

ЭМПИРИЧЕСКАЯ ФИТОТЕРАПИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОГО МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И.А. Тюзиков¹, Е.А. Греков², А.В. Смирнов³
¹ Медицинский центр «Тандем-Плюс», Ярославль
² Клиника «Hormone Life», Москва
³ Городская клиническая больница № 31, Санкт-Петербург

Адрес для переписки:

Тюзиков Игорь Адамович, phoenix-67@list.ru

Ключевые слова:

эмпирическая терапия, идиопатическое мужское бесплодие, лекарственные растения, фитотерапия, растительное сырье, эффективность, метаанализ, систематический обзор

Резюме

Мужское бесплодие остается актуальной медико-социальной, демографической научно-прикладной проблемой по причине мультифакторности и недостаточной изученности механизмов патогенеза, что предопределяет неудовлетворительные результаты фармакотерапии, особенно при неуточненном (идиопатическом) мужском бесплодии, когда она приобретает не целенаправленный, а эмпирический характер. Одним из наиболее популярных направлений современной эмпирической фармакотерапии идиопатического мужского бесплодия является фитотерапия, эффективность которой неоднозначна и недостаточно изучена в клинических исследованиях высокого уровня доказательности. Литературный обзор показал, что, несмотря на установленную эффективность ряда химических субстанций, выделенных из различных лекарственных растений, в отношении мужской репродуктивной функции в экспериментальных исследованиях, подавляющее большинство растительных агентов имеют недостаточную или неоднозначную доказательную базу эффективности при лечении идиопатического мужского бесплодия в клинических исследованиях. Таким образом, далеко не все растительные субстанции с позиционирующимся у них «репродуктивным эффектом» в действительности имеют доказанные эффекты при исследованиях у людей, поэтому к выбору фитотерапевтических агентов при лечении идиопатического мужского бесплодия в настоящее время следует подходить крайне тщательно, особенно в случаях, когда мы выбираем фитотерапию как вариант эмпирической монотерапии мужских репродуктивных нарушений.

Для цитирования:

Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Эмпирическая фитотерапия идиопатического мужского бесплодия. Обзор литературы. Фармакология & Фармакотерапия. 2024; 1: 70–79.
DOI 10.46393/27132129_2024_1_70

EMPIRICAL PHYTOTHERAPY OF IDIOPATHIC MALE INFERTILITY. LITERATURE REVIEW

I.A. Tyuzikov¹, E.A. Grekov², A.V. Smirnov³
¹ Medical Center "Tandem-Plus", Yaroslavl
² Clinic "Hormone Life", Moscow
³ City clinical hospital No. 31, St. Petersburg

For correspondence:

Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Key words:

empirical therapy, idiopathic male infertility, medicinal plants, phytotherapy, herbal raw materials, efficacy, meta-analysis, systematic review

For citation:

Tyuzikov I.A., Grekov E.A., Smirnov A.V. Empirical phytotherapy of idiopathic male infertility. Literature review. Pharmacology & Pharmacotherapy. 2024; 1: 70–79.
DOI 10.46393/27132129_2024_1_70

Summary

Male infertility remains an urgent medical, social, demographic scientific and applied problem due to the multifactorial nature and insufficient knowledge of the mechanisms of pathogenesis, which determines the unsatisfactory results of pharmacotherapy, especially in unspecified (idiopathic) male infertility, when it acquires an empirical character rather than a purposeful one. Phytotherapy remains one of the most popular areas of modern empirical pharmacotherapy for idiopathic male infertility, the effectiveness of which is ambiguous and insufficiently studied in clinical studies of a high level of evidence. A literature review has shown that, despite the established effectiveness of a number of chemical substances isolated from various medicinal plants in relation to male reproductive function in experimental studies, the vast majority of herbal agents have insufficient or ambiguous evidence base of effectiveness in the treatment of idiopathic male infertility in clinical studies. Thus, not all plant substances with a “reproductive effect” positioned in them actually have proven effects in human studies, therefore, the choice of phytotherapeutic agents in the treatment of idiopathic male infertility should currently be approached extremely carefully and attentively, especially in cases when we choose phytotherapy as an option for empirical monotherapy of male reproductive violations.

Введение

В настоящее время на долю мужского фактора приходится до 30–50% всех причин семейного бесплодия. В 25–40% случаев установить причину репродуктивных нарушений у мужчины не удается (идиопатическое мужское бесплодие), поэтому приходится обращаться к эмпирической фармакотерапии, не имеющей достаточных научных доказательств эффективности и подразумевающей назначение различных так называемых комбинированных и альтернативных лекарственных средств с предполагаемым или неуточненным механизмом действия на репродуктивную систему [1, 2]. По статистике, не менее 30% бесплодных мужчин назначают фитотерапию как вариант эмпирической фармакотерапии при идиопатическом мужском бесплодии [3, 4]. Парадокс заключается в том, что до сих пор доказательной медициной изучено не более 1% лекарственных растений, применяемых в рамках фитотерапии мужского бесплодия с целью потенциального улучшения репродуктивных показателей у мужчин [5]. Интерес к использованию фитотерапии также может быть объяснен верой в то, что натуральное растительное сырье имеет меньше побочных эффектов или вообще не имеет их, а стоит при этом дешевле. Однако следует сказать, что большинство исследований эффективности лекарственных растений при лечении мужского бесплодия проведено на экспериментальных животных на фоне очень небольшого количества клинических исследований [6, 7].

По мнению экспертов, несмотря на то, что результаты изучения эффективности фитопрепаратов в лабораторных моделях мужского бесплодия для некоторых растительных субстанций обнадеживают, однако все еще существует необходимость в дополнительных исследованиях, чтобы получить более определенные результаты у людей, поскольку в различных исследованиях, посвященных влиянию одного и того же лекарственного растения на сперматогенез, получены противоречивые результаты [8]. Главная проблема исследований растительных субстанций состоит в отсутствии стандартизации в исследовательских моделях, различиях в экстрактах, способах их получения, введения, дозах, времени проведения эксперимента и целом ряде других факторов. В одном и том же растении зачастую содержатся различные фитохимические вещества, которые могут

взаимодействовать друг с другом для получения определенного эффекта, и при выделении определенного соединения эффективность другого компонента может снизиться. Кроме того, важно изучение токсикологии лекарственных растений и определение верхних пределов доз, в которых они могут быть использованы [8].

Тем не менее текущие метаанализы свидетельствуют, что для ряда лекарственных растений (*Lepidium meyenii* (клоповник Мейена, или мака перуанская), *Ripus coreanus* (ежевика корейская), *Tribulus terrestris* (якорцы стелющиеся), *Panax ginseng* (женьшень обыкновенный), *Petasites japonica* (белокопытник японский), *Arium graveolens* (сельдерей пахучий), *Eurycoma longifolia* (эврикома длиннолистная), *Pedaliium murex* (педалиум колючий), *Corchorus depressus* (джут), *Mucuna pruriens* (мукуна жгучая), *Astragalus membranaceus* (астргал перепончатый), *Nigella sativa* (чернушка посевная, или черный тмин), *Crataegus monogyna* (боярышник однопестичный), *Fagara tessmannii* (фагара тесмании), *Phaleria macrocarpa* (фалерия крупноплодная), *Anacyclus pyrethrum* (анациклус лекарственный), *Synomorium songaricum* (циноморий) и *Morinda officinalis* (моринда лекарственная)) получены объективные результаты репродуктивной эффективности их активных компонентов и неочищенных экстрактов как в исследованиях на лабораторных животных *in vitro*, так и на людях, а также установлены некоторые механизмы их действия на сперматогенез, которые чаще всего включают их антиоксидантные и противовоспалительные эффекты, способность стимулировать сперматогенез и стероидогенез (синтез тестостерона в яичках), а также повышать половое влечение и расслаблять гладкую мускулатуру семявыносящих путей [9]. Также показано, что несколько активных химических соединений, включая глюкозинолаты, антоцианы, протодиосцин, гинзенозиды, сесквитерпены, фитоэстрогены, квазиноиды, диосгенин, тимохинон, проантоцианидины и баджиджасу, выделенные из этих растений, оказывают целевое воздействие на яички, но их эффективность с клинической точки зрения неизвестна или ограничена. По-видимому, существует еще много лекарственных растений, которые до сих пор не были охарактеризованы для определения у них уникальных фитохимических веществ, оказывающих целевое воздействие на половые железы [9].

Так, С. Куаримпа и соавт. (2023) идентифицировали 171 вид растений, которые использовались для повышения сексуальной привлекательности (39,4% растений), лечения эректильной дисфункции (35,9%) и мужского бесплодия (24,7%) [10]. Наиболее используемыми для этих целей растениями, по мнению исследователей, являются *Mondia whitei* (мондия витеи), *Acalypha villicaulis* (акалифа мохнатостебельная), *Combretum illairii* (комбретум), *Erythrina abyssinica* (эритрина абиссинская), *Pappea capensis* (папея капская), *Rhus vulgaris* (рус обыкновенный) и *Warburgia ugandensis* (варбургия угандская), в то время как корни (44,9%), листья (21,8%), стебли и корни (16,7%) кустарников (35%), деревьев (31%), травы (26%) и вьющихся растений (8%) являются предпочтительным фитосырьем для приготовления отваров (69%) [10]. Результаты исследований на сегодняшний день показывают, что *Citropsis articulata* (африканский вишневый апельсин), *Cola acuminata* (кола заостренная), *Ekebergia capensis* (екебергия капская), *Plumbago zeylanica* (свинчатка цейлонская), *Tarenna graveolens* (таренна зловонная), *Urtica massaica* (крапива мозаичная) и *Zingiber officinale* (имбирь аптечный) были оценены на предмет их биологической активности, и большинство (71,4%) растений либо повышали уровень тестостерона, либо вызывали просексуальные стимулирующие эффекты у крыс-самцов. В этой связи необходимы дополнительные клинические исследования, чтобы установить фармакологический потенциал неизученных видов и прояснить механизм действия уже выделенных из растений биологически активных соединений [10]. Это важно еще и потому, что в свете нынешнего кризиса мужской фертильности оправданы любые совместные усилия по выделению среди лекарственных растений кандидатов в пролекарства для дальнейших исследований на молекулярном, клеточном и клиническом уровнях с целью выяснения механизмов их действия на сперматогенез [11].

В данном обзоре литературы рассматриваются наиболее изученные с точки зрения доказательной медицины растительные субстанции, показавшие свою эффективность при репродуктивных нарушениях у мужчин не только в экспериментальных, но и в клинических исследованиях.

Арбуз

Арбуз (*Citrullus lanatus*) является богатым источником витаминов, минералов и других важных веществ, которые могут способствовать его фармакологическому применению. Витамины, получаемые при употреблении арбуза, включают тиамин, рибофлавин, ниацин и фолиевую кислоту. Помимо этого, в арбузе также содержатся жизненно важные электролиты, в том числе калий, магний, кальций, фосфор и железо [12]. Известно, что эти питательные вещества функционируют как кофакторы для многочисленных клеточных ферментов, играют важную роль в передаче сигналов клетками, способствуют поддержанию клеточной архитектуры

и здоровой дифференцировке клеток [13]. Кроме того, арбуз содержит больше антиоксидантов, чем другие фрукты, включая помидоры, клубнику и гуаву [14]. Каротиноиды, содержащиеся в арбузах, такие как ликопин и β -каротин, отвечают за красный и оранжевый оттенки арбуза соответственно. Кукурбитацин, тритерпены, стерины и алкалоиды также являются биологически активными химическими веществами, содержащимися в арбузе [15]. По данным Т. Kolawole и соавт. (2019), введение гидрометанолового экстракта из кожуры арбуза привело к улучшению качества спермы, а также увеличению секреции тестостерона и гонадотропина у самцов крыс линии Wistar [16]. Введение экстракта арбуза смогло ослабить воздействие никотина на яички у самцов крыс линии Wistar и снизить гонадотоксичность ацетата свинца и мышьяка, улучшив жизнеспособность и морфологию сперматозоидов экспериментальных животных [17]. А.В. Onyinye и соавт. (2019) сообщили, что суточная доза 200 мг/кг арбузных косточек смогла снизить токсичность в отношении яичек, вызванную аллоксаном, и улучшить количество, морфологию, жизнеспособность и подвижность сперматозоидов, а также уровень тестостерона у самцов крыс [18]. А. Khaki и соавт. (2013) обнаружили, что введение водно-спиртового экстракта семян арбуза (30 мг/кг ежедневно в течение 4 недель) повышало подвижность, жизнеспособность и общее количество сперматозоидов у лабораторных животных [19]. Предполагается, что фенолы, содержащиеся в арбузе, играют важную роль в детоксикации организма, так как арбузный фенол хелатирует мышьяк и усиливает его выведение из организма, а также активирует эндогенные антиоксидантные ферменты, присутствующие в придатке яичка [20]. Семена арбуза содержат значительное количество субстратов-предшественников, таких как аргинин и цитруллин, которые участвуют в производстве оксида азота (NO) – ключевого модулятора эндотелия сосудов, обеспечивающего адекватный кровоток в мужской половой и репродуктивной системах [21]. Кроме того, цитруллин, содержащийся в больших количествах в арбузе, выполняет роль природного афродизиака в экспериментальных моделях у самцов крыс, а также способен трансформироваться в L-аргинин, повышение концентрации которого приводит к усилению синтеза NO, улучшению кровоснабжения и сперматогенеза в яичках в эксперименте [22, 23].

Ашваганда

Ашваганда (*Withania somnifera*), или индийский корень, используется в Аюрведе в качестве адаптогена, который на протяжении нескольких тысяч лет высоко ценится благодаря своим уникальным лечебным свойствам. В число активных компонентов ашваганды входят сапонины, фитостерины, алкалоиды, фенольные кислоты, пептиды, липиды, различные микро- и макроэлементы, ситоиндозиды, лактоны, кумариновые гликозиды и др. Описательный литературный обзор показал, что ашваганда достоверно улучшает функцию

репродуктивной системы различными механизмами, прежде всего за счет повышения ферментативной активности и снижения окислительного стресса в семенной плазме [24]. Кроме того, ее экстракт улучшал секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что приводило к активации гаметогенеза и увеличению массы гонад у самок, хотя в то же время некоторые экспериментальные исследования показали, что ашваганда оказывала обратимое спермицидное действие у самцов животных [24]. Метаанализ S. Durg и соавт. (2018), в который были включены четыре обсервационных исследования и одно рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), продемонстрировал статистическое ($p \leq 0,002$ по сравнению с исходным уровнем) увеличение концентрации сперматозоидов (на 167%), объема эякулята (на 59%) и подвижности сперматозоидов (на 57%) у мужчин с олигоспермией через 90 дней приема ашваганды [25]. Метаанализ наблюдательных исследований показал, что лечение ашвагандой значительно улучшило параметры эякулята (объем: средняя разница (MD) 0,28 мл, 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ) 0,12–0,43; $p = 0,0004$; концентрация сперматозоидов: MD 13,57 млн/мл, 95% ДИ 11,12–16,01; $p < 0,00001$; подвижность сперматозоидов: MD 8,50%, 95% ДИ 7,36–9,63; $p < 0,00001$) с 14%-ной вероятностью успешного исхода беременности в парах с нормозооспермическими мужчинами [25]. Результаты этого метаанализа также свидетельствуют о значительном улучшении гормонального профиля сыворотки крови, окислительных биомаркеров и витаминов-антиоксидантов в семенной плазме при лечении ашвагандой без каких-либо побочных эффектов. Таким образом, из-за небольшого числа доказательных исследований имеющиеся данные, хотя и являются многообещающими, тем не менее слишком ограничены, чтобы предоставить достаточно надежные доказательства преимуществ ашваганды при лечении мужского бесплодия, для чего необходимы дополнительные РКИ высокого качества с большим объемом выборки [25].

Мака перуанская

Мака перуанская, или клоповник Мейена (*Lepidium meyenii*), – съедобный корнеплод растения, произрастающего в Андском регионе Перу, богатый ценными питательными элементами и вторичными метаболитами (макаридин, макамиды и глюкозинолаты) с высокой биологической активностью. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное исследование, в котором 69 мужчин с диагнозом астенозооспермии и/или олигозооспермии получали маку перуанскую в дозе 2 г/сут ($n = 35$) или плацебо ($n = 34$) в течение 12 недель, показало, что на фоне лечения макой перуанской наблюдалась значительная разница в концентрации сперматозоидов ($15,04 \pm 5,61$ до лечения против $10,16 \pm 3,59$ после лечения соответственно; $p = 0,011$) без достоверных изменений других характеристик спермограммы

при сравнении с группой плацебо [26]. Другие авторы в клинико-экспериментальных исследованиях показали, что прием маки перуанской достоверно снижает частоту фрагментации ДНК сперматозоидов, активирует акросомальную реакцию сперматозоидов и защищает сперматогенез от негативного влияния различных гонадотоксинов [27–29]. Мака перуанская является одним из немногих растений, для которых создано несколько метаанализов репродуктивных эффектов. Первый, более ранний из них, включил три РКИ и два неконтролируемых обсервационных исследования, выявленных при поиске по 11 базам данных с момента их создания до марта 2016 г. В результате одно РКИ выявило благоприятное влияние маки перуанской на подвижность сперматозоидов у бесплодных мужчин, а два других РКИ показали положительное влияние маки перуанской на несколько параметров качества эякулята у здоровых мужчин. Два неконтролируемых обсервационных исследования также показали благоприятное влияние растения на качество эякулята [30]. Систематический обзор баз медицинских данных PubMed с использованием исследований, опубликованных с 2000 по 2019 г., выявил большое количество исследований, достоверно показавших позитивное воздействие маки перуанской на качество и количество эякулята, сексуальное поведение и уровень половых гормонов у мужчин [31]. Однако метаанализ H.W. Lee и соавт. (2022), созданный в результате поиска по девяти базам данных и выявивший пять РКИ, продемонстрировал неоднозначную эффективность маки перуанской в улучшении параметров эякулята у бесплодных мужчин [32].

Мукуна жгучая

Мукуна жгучая (*Mucuna pruriens*) относится к семейству *Fabaceae* и известна как бархатная фасоль. В состав мукуны жгучей входят леводопа (предшественник дофамина и главный компонент ее бобов, в конечном итоге образующий адреналин), а также мукунаин (компонент, который вызывает зуд кожи при контакте с мукуной), никотиновая кислота, тетрагидроизохинолиновые алкалоиды, серотонин и его предшественник 5-гидрокситриптофан, различные сапонины, антрахиноны, флавоноиды, терпеноиды, сердечные гликозиды и танины, коэнзим Q10, никотинамидадениндинуклеотид, инозитол, микроэлементы (селен, железо и магний). Данное растение демонстрирует антихолестеринемическую, антипаркинсоническую, антиоксидантную, противодиабетическую, противовоспалительную, противомикробную, противоопухолевую активность, а также рассматривается как афродизиак [33]. Экстракт семян мукуны жгучей проявляет высокую антиоксидантную способность, значительно увеличивает концентрацию сперматозоидов (но не влияет на другие параметры сперматогенеза), усиливает экспрессию тестикулярного белка TugPno и андрогеновых рецепторов, а также экспрессию белка АКАР4 в сперматозоидах [34]. В экспериментальных моделях хронического стресса экстракт

мукуны жгучей достоверно снижал уровень кортизола и защищал от повреждения репродуктивные ткани, улучшал параметры сперматозоидов, предотвращал преждевременную акросомальную реакцию сперматозоидов [35] и усиливал экспрессию белков тестикулярного стероидогенеза CYP11A1, AR и HSP70, снижая при этом экспрессию каспазы, что позволяет рассматривать данное растение в качестве альтернативного препарата для лечения мужского бесплодия [36].

Финик пальчатый

Финик пальчатый (*Phoenix dactylifera*) считается одной из старейших фруктовых культур в мире и выращивается главным образом из-за своих высокопитательных плодов, употребляемых в качестве основного продукта питания во многих странах, особенно в регионе Персидского залива. Финики богаты многочисленными биоактивными веществами и функциональными соединениями, такими как органические кислоты, фенолы, флавонолы, каротиноиды, минералы и витамины. Согласно описательным обзорам экспериментальных исследований, пыльца финиковой пальмы проявляет гонадотропную и сперматогенную активность, обладает протективным эффектом на сперматогенез при воздействии на него различных химических гонадотоксинов, а также позитивно влияет на баланс половых стероидных гормонов, уровень холестерина, липидов, общего белка, альбумина, глобулина, функции печени, уменьшает выраженность окислительного стресса и реакций перекисного окисления липидов у самцов крыс [37, 38].

Однако существует крайне мало клинических исследований эффективности финиковой пальмы при мужском бесплодии. Тем не менее два ранних клинических исследования показали, что ее пыльца существенно улучшает параметры сперматозоидов (количество, подвижность), сексуальное желание и повышает уровень гормонов (ЛГ, ФСГ, тестостерон) у бесплодных мужчин [39, 40]. Единственный метаанализ исследований, изучавших влияние пыльцы, порошка косточек и экстракта финиковой пальмы на мужскую репродукцию, опубликованных в период с 2005 по 2016 г. из различных баз данных на турецком и английском языках, показал, что все изучаемые компоненты финиковой пальмы вызывают положительные изменения в уровнях гормонов, регулирующих мужскую фертильность, повышают подвижность сперматозоидов и увеличивают массу яичек и их придатков за счет наличия у них высокой антиоксидантной активности благодаря присутствию фенольных образований в составе. Кроме того, гонадотропные и стероидные соединения, содержащиеся в пыльце финиковой пальмы, играют важную роль в поддержании сперматогенеза у мужчин [41]. Однако ограниченное число исследований, проведенных по этой теме, указывает на то, что необходимы дополнительные доказательные клинические исследования.

Черный тмин

Черный тмин, или чернушка посевная (*Nigella arvensis*), – растение семейства лютиковых, которому древле приписывались целебные свойства, проявляющиеся в довольно низких дозах, при этом семена не требуют какой-то особой обработки. Химический состав черного тмина достаточно сложный, наиболее изученными и активными его компонентами являются алкалоиды тимохинон, нигеллидин и нигеллицин, которых особенно много в масле семян черного тмина. Анализ исследований клинических эффектов его основного компонента – тимохинона, проведенных в период с 1979 по 2015 г., с использованием различных баз данных убедительно показал, что в течение последних десятилетий экспериментальные исследования на животных *in vivo* и *in vitro* выявили у него антиоксидантные, антибактериальные, антипролиферативные, проапоптотические, противовоспалительные, гипогликемические, гиполипидемические, эндотелий-протективные, нейропротективные, антиатерогенные и противоэпилептические свойства [42]. В клинических исследованиях у черного тмина были обнаружены антимикробные, антиоксидантные, противовоспалительные, противоопухолевые и противодиабетические свойства, а также терапевтическое воздействие на метаболический синдром, желудочно-кишечные, нейрональные, сердечно-сосудистые, дыхательные, мочевые и репродуктивные расстройства [43]. В последние десятилетия стали накапливаться данные, свидетельствующие о потенциальной способности тимохинона улучшать стероидогенез и сперматогенез и оказывать позитивное влияние на здоровье предстательной железы, правда, они получены преимущественно в экспериментальных исследованиях [44–46]. Также в экспериментальных исследованиях показана протективная роль тимохинона для поддержания и восстановления сперматогенеза в условиях воздействия различных гонадотоксинов и при процедурах криоконсервации эякулята [47–51].

Клинических исследований репродуктивной эффективности черного тмина в доступных базах медицинских данных PubMed пока крайне мало. В иранском исследовании 2014 г. участвовали 68 бесплодных мужчин, распределенных поровну в основную группу и группу плацебо. Критериями включения служили аномальная морфология сперматозоидов менее 30%, или количество сперматозоидов менее 20×10^6 /мл, или подвижность типов А и В менее 25 и 50% соответственно [52]. Пациенты основной группы получали по 2,5 мл масла черного тмина, пациенты группы плацебо – по 2,5 мл жидкого парафина 2 раза в день перорально в течение 2 месяцев. Исходно и через 2 месяца в обеих группах определяли количество, подвижность и морфологию сперматозоидов, а также рН и объем эякулята и круглые клетки в качестве первичных показателей. К окончанию лечения в основной группе, в отличие от группы плацебо, достигнуто значительное улучшение по всем изучаемым параметрам, отмечено отсутствие каких-либо побочных эффектов [52]. А. Најб и соавт. (2023) в одиночном

слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании случайным образом отобрали 50 бесплодных мужчин в возрасте от 22 до 42 лет [53]. Тридцать человек (основная группа) ежедневно получали две капсулы по 500 мг/кг, содержащие растительную композицию из экстракта пыльцы пальмы (350 мг) и порошка черного тмина (250 мг), а 20 человек (группа плацебо) – плацебо утром и вечером в течение 3 месяцев. В конце трехмесячного периода в обеих группах пациентов были взяты анализы крови и эякулята до и после вмешательства, которые сравнивали с контрольной группой здоровых мужчин. Результаты спермограммы показали значительные изменения в количестве сперматозоидов и их прогрессивной подвижности, но не морфологии, у мужчин основной группы к концу лечения ($p = 0,001$; $p = 0,001$; $p = 0,23$ соответственно). Кроме того, в этой же группе концентрация тестостерона, ФСГ и ЛГ была значительно выше по сравнению с группой плацебо ($p = 0,000$; $p = 0,004$; $p = 0,012$ соответственно) [53].

Якорцы стелющиеся

Якорцы стелющиеся (*Tribulus terrestris*) – однолетнее растение семейства парнолистниковых, широко распространенное по всему миру и адаптированное для выживания в сухом климате. В состав растения входят протодиосцин, обычно выступающий как основное биоактивное соединение (до 45% от состава), диосцин, диосгенин, трибулозин, псевдопротодиосцин, протодибестин, трибестин, спиростанол, фурустанол и другие активные субстанции. Якорцы стелющиеся долгое время традиционно рассматривались как эффективный фитобустер тестостерона, однако в систематическом обзоре A. Qureshi и соавт. (2014) не обнаружили доказательств наличия проандрогенных эффектов данного растения у людей [54]. Целенаправленный поиск литературы, включающий исследования, опубликованные в базах данных Cochrane, PubMed и Web of Science в период с 2002 по 2018 г., также показал, что использование якорцев стелющихся для повышения уровня тестостерона в сыворотке крови у мужчин научно не подтверждено [55]. Несмотря на неубедительные доказательства использования якорцев стелющихся в качестве тестостеронового бустера, они могут оказывать благоприятное воздействие на параметры эякулята у мужчин с идиопатическим бесплодием.

Данные умеренного уровня доказательности подтверждают использование эврикомы длинолистной (*Eurycoma longifolia* Jack, сем. *Simaroubaceae*), мукуны жгучей (*Mucuna pruriens* (L.) DC., сем. *Fabaceae*), ашваганды (*Withania somnifera* (L.) Dunal, сем. *Solanaceae*), пажитника (*Trigonella foenum-graceum* L., сем. *Fabaceae*) и семян черного тмина (*Nigella sativa* L., сем. *Ranunculaceae*) для увеличения общего тестостерона и улучшения репродуктивных параметров у мужчин. Данные умеренного качества свидетельствуют об увеличении общего тестостерона и улучшении параметров спермограммы при использовании 5000 мг/сут измельченных семян мукуны

жгучей и корня ашваганды в течение 12-недельного периода у пациентов с олигозооспермией. Доказательства, подтверждающие использование пальметты обыкновенной (*Serenoa repens* (W. Bartram) Small, сем. *Arecaceae*) для улучшения здоровья предстательной железы, остаются неоднозначными, однако данные, подтверждающие пользу сливы африканской (*Pygeum africanum* Hook. f., сем. *Rosaceae*), крапивы двудомной (*Urtica dioica* L., сем. *Urticaceae*), β -ситостеролов, экстракта пыльцы, лука, чеснока и помидоров, представляются более многообещающими [55]. Из семи исследований, включенных S. Sanagoo и соавт. (2019) в систематический обзор, только в одной квазиэкспериментальной работе без группы контроля сообщалось, что использование якорцев стелющихся при лечении идиопатического мужского бесплодия не было эффективным, результаты шести других исследований свидетельствовали о том, что данное растение способствует улучшению некоторых или всех параметров сперматозоидов [56].

Эмпирическая фитотерапия идиопатического мужского бесплодия: современная доказательная база

Анализ доказательств эффективности наиболее популярного растительного сырья, используемого в практической медицине для улучшения мужской репродукции, показал чрезвычайную гетерогенность полученных данных и продемонстрировал явный дефицит клинических РКИ высокого уровня доказательности. Для резюме полученных данных имеет смысл обратиться к всесторонним систематическим обзорам и метаанализам последних лет, в которых представлена целостная картина проведенных к настоящему времени исследований. Целью одного из ранних метаанализов 2016 г. был обзор лекарственных растений, которые предлагаются для лечения нарушений сперматогенеза в традиционной персидской медицине (данные собраны за период с 1966 г. по март 2015 г.) [8]. Показано, что для некоторых растений, включая *Chlorophytum borivillianum* (хлорофитум), *Crocus sativus* (шафран посевной), *Nigella sativa* (чернушка посевная, или черный тмин), *Sesamum indicum* (кунжут индийский), *Tribulus terrestris* (якорцы стелющиеся), *Mucuna pruriens* (мукуна жгучая) и *Withania somnifera* (ашваганда), имеются наиболее надежные доказательства эффективности при мужском бесплодии благодаря наличию в них сапонинов, фитостеролов, каротиноидов, полифенолов и алкалоидов, которые, по-видимому, ответственны за их полезные эффекты. Механизмы, участвующие в благотворном воздействии лекарственных растений на аномалии сперматозоидов, включают их антиоксидантную, противовоспалительную, противоотечную и венотоническую активность, а также наличие в составе указанных растений фитопредшественников компонентов эякулята и прекурсоров синтеза тестостерона [8].

В систематическом обзоре 2021 г. обобщены результаты доступных исследований для определения эффективности, безопасности и механизма действия

лекарственных трав для улучшения мужской фертильности [57]. В базах данных Medline/PubMed, Scopus, Science Direct и Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central) был проведен поиск РКИ, опубликованных в период 2000–2020 г. В обзор включено 20 РКИ, соответствующих критериям отбора, в которых приняли участие в общей сложности 1519 человек. В этих исследованиях сравнивались эффекты различных лекарственных растений и их комплексов: *Ginseng* (женьшень), *Saffron* (шафран), *Nigella sativa* (чернушка посевная, или черный тмин), *Palm pollen* (пыльца пальмы пальметто), *Sesame* (кунжут), *Mucuna pruriens* (мукуна жгучая) и комплекс TOPALAF (комплекс из *Tribulus terrestris* (якорцы стелющиеся), *Orchis mascula* (ятрышник мужской), *Phoenix dactylifera* (финик пальчатый), *Allium ampeloprasum* (лук виноградный), *Lepidium sativum* (кресс-салат), *Amygdalus communis* (миндаль обыкновенный) и *Ficus carica* (инжир)). Все исследования, за исключением одного, подтвердили благоприятное влияние этих лекарственных растений на репродуктивные параметры у мужчин, однако для разработки новых подходов к лечению мужского бесплодия необходимы дальнейшие клинические испытания для определения максимальной дозы и продолжительности лечения растительными лекарственными средствами и оценки любых потенциальных побочных эффектов таких вмешательств [57].

В систематическом обзоре 2022 г. авторы использовали поисковые запросы для поиска статей в базах данных Science Direct, PubMed, Scopus, PubMed Central и Scientific в период с 2000 по 2020 г. [58]. На основании результатов 35 выявленных исследований был сделан вывод о позитивном влиянии на репродуктивную функцию таких растений, как *Apium graveolens* (сельдерей пахучий), *Cinnamomum camphora* (камфорное дерево), *Cornus mas* (кизил обыкновенный), *Satureja khuzestanica* (чабер), *Withania somnifera* (ашваганда), *Fumaria parviflora* (дымянка мелкоцветковая), *Zingiber officinale* (имбирь аптечный), *Cinnamomum zeylanicum* (корица) и *Phoenix dactylifera* (финик пальчатый), которые демонстрировали антиоксидантное действие и низкую частоту побочных эффектов [58].

По мнению Н.О. Santos и соавт. (2022), существует множество нутрицевтиков, которые способны стимулировать стероидогенез у мужчин, однако лишь немногие из них (цинк, витамин D (в случае гиповитаминоза D), L-аргинин, мукуна жгучая и ашваганда) демонстрируют многообещающие результаты в убедительных РКИ [59]. За исключением L-аргинина, эти же природные агенты, а также якорцы стелющиеся и омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты могут в некоторой степени улучшить параметры эякулята у бесплодных мужчин [59].

М. Ahmadian и соавт. (2022) выполнили систематический обзор с целью оценки последних научных данных о растительных субстанциях, используемых для лечения идиопатического мужского бесплодия [60]. Они проанализировали литературные онлайн-ресурсы

с использованием различных поисковых систем (ISI, Web of Knowledge, Medline, PubMed, Scopus и Google Scholar) вплоть до 2020 г., языки публикаций – английский и персидский. Из 851 выявленной статьи в систематический обзор было включено 14 РКИ с участием 1218 мужчин. Из 15 растений и лекарственных фитопрепаратов, представленных в отобранных исследованиях, в 12 случаях они оказались эффективны при лечении идиопатического мужского бесплодия (*Whitania somnifera* (ашваганда), *Alpinia officinarum* (альпиния лекарственная), *Nigella sativa* (чернушка посевная, или черный тмин), *Lycopersicum* (томат), *Ceratonia siliqua* (рожковое дерево), а также комплексные фиторецептуры в виде Xperm, PHE, Churna Ratnam, Svaguptadi Churna, Y virilin, Manix, Tradafertil). Каждое из этих растений или продуктов влияло на определенные компоненты мужской фертильности преимущественно за счет своих антиоксидантных эффектов без каких-либо серьезных побочных явлений [60].

А. Shepherd и соавт. (2022) сопоставили основные клинические данные о различных воздействиях растительных компонентов на яички и дали критическую оценку соответствующих РКИ, опубликованных в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Embase, ProQuest, Cochrane Library и Google Scholar с момента их создания до 10 мая 2022 г. [61]. Авторы выявили 24 систематических обзора, опубликованных с 2005 г. авторами из Ирана (25%), Китая (21%), США (12,5%) и девяти других стран, и три протокола систематических обзоров. Всего выявлено 125 РКИ на шести языках, в основном на английском (55%) и китайском (42%). Они были опубликованы с 1994 г. в 23 странах на всех шести обитаемых континентах, причем ведущие авторы были из Китая (46%), Австралии (8%), США (8%), Индии (7%) и Ирана (5%); 72 и 28% англоязычных РКИ были посвящены эффективности (растительные препараты против плацебо) и сравнительной эффективности (растительные препараты против других методов лечения) соответственно. Напротив, 98% отчетов о РКИ на китайском языке были посвящены сравнительной эффективности и только 2% – эффективности. Среди всех 125 РКИ 57% включали самцов/мужчин с аномалиями спермы/мужским бесплодием, 22% – здоровых мужчин, 14% – пациентов с мужской сексуальной дисфункцией и гипогонадизмом, 7% – мужчин с несексуальными расстройствами. С 2018 г. было опубликовано 32 РКИ на английском (69%) или китайском (31%) языках. В 19 отчетах РКИ из Китая, Индии, Японии и Кореи изучались растительные формулы, в то время как в 13 отчетах РКИ из Австралии, Бразилии, Чехии, Италии, Ирана, Малайзии, Испании, Великобритании и США изучались исключительно экстракты одного вида. Обнаружено, что госсипол и экстракты *Tripterygium wilfordii* (триптеригиума Вильдорфа) вредны для яичек и мужской фертильности, в то время как экстракты *Withania somnifera* (ашваганда) и комплекс традиционной китайской медицины Цилин вань/Qilin Wan (в составе дреза

китайская, малина обыкновенная, лимонник китайский, подорожник азиатский, повиллика) могут повышать уровень тестостерона и улучшать параметры спермограммы и, таким образом, могут быть эффективными терапевтическими опциями при мужской сексуальной дисфункции и бесплодии. Однако все они по-прежнему требуют дальнейшей оценки ввиду повторяющихся недостатков в контроле качества растительных субстанций, разработке дизайна и отчетности проведенных РКИ. По заключению авторов, поскольку исследования о влиянии растительных компонентов на мужскую репродуктивную функцию были опубликованы по всему миру и демонстрируют четкие геокультурные различия в изучаемых видах растений, ботанических типах, целях исследования и качестве разработки, внедрения и отчетности исследований, не представляется возможным четко рекомендовать использование каких-либо конкретных растительных компонентов для улучшения мужской фертильности [61].

Новым направлением исследований потенциальных механизмов и эффективности эмпирической фитотерапии мужских репродуктивных нарушений сегодня является изучение эффективности растительного сырья, оказывающего эффекты на сперматогенез не напрямую, а опосредованно – через влияние на клетки Лейдига яичек, в которых происходят процессы тестикулярного стероидогенеза с образованием тестостерона – ключевого полового стероида, поддерживающего все этапы сперматогенеза (опосредованные эффекты) [62]. Известно, что дисбаланс в производстве активных форм кислорода (АФК) и уровне клеточных антиоксидантов в этих клетках приводит к окислительному стрессу, который, в свою очередь, ведет к митохондриальной дисфункции клеток Лейдига, тем самым нарушая стероидогенез, сперматогенез и в конечном счете вызывая мужское бесплодие [63, 64]. Имеющиеся данные указывают на то, что такие лекарственные растения, как *Aspalathus linearis* (аспалантус линейный), *Camellia sinensis* (камелия китайская), *Moringa oleifera* (моринга масличная), *Morinda officinale* (моринда лекарственная, или индийская шелковица), *Taraxacum officinale* (одуванчик лекарственный), *Trichilia emetica* (трихилия рвотная), *Terminalia sambesiaca* (терминалия), *Peltophorum africanum* (пелтофорум африканский), *Ximenia caffra* (ксимения), *Serenoa repens* (сереноа ползучая), *Zingiber officinale* (имбирь аптечный), *Eugenia jambolana* (джамболан), поддерживают антиоксидантный профиль клеток Лейдига в базальных условиях и оказывают защитное или восстанавливающее действие после воздействия окислительного стресса за счет содержания в них природных антиоксидантов, что рассматривается как возможная альтернатива традиционной антиоксидантной фармакотерапии мужского бесплодия [65].

Установленные по результатам литературного обзора эффекты растительных субстанций на сперматогенез в рамках эмпирической фитотерапии идиопатического мужского бесплодия представлены на рисунке.



Заключение

Проблема эффективной фармакотерапии мужского бесплодия остается в настоящее время крайне актуальной по целому ряду причин. К сожалению, во многих случаях не удается точно установить конкретные механизмы репродуктивных нарушений у мужчины даже после его всестороннего комплексного обследования командой смежных специалистов репродуктивной медицины. В таком случае выставляется диагноз «идиопатическое мужское бесплодие» и приходится назначать не целенаправленную, а эмпирическую фармакотерапию, в том числе с использованием фитопрепаратов, эффективность которой остается неуточненной, непредсказуемой и достаточно низкой у большинства бесплодных мужчин. Следует различать ситуации, когда мы комбинируем патогенетическую терапию с эмпирической фитотерапией при уточненном мужском бесплодии (например, стимуляция хорионическим гонадотропином + фитотерапия или хирургия варикоцеле + фитотерапия), и случаи, когда для мужчин с идиопатическим бесплодием, желающих достичь зачатия в паре в естественном цикле, эмпирическая фитотерапия является своего рода «терапией отчаяния» в преддверии применения методов вспомогательных репродуктивных технологий, воспользоваться которыми сразу готовы далеко не все пары. Поэтому, очевидно, эмпирическая фитотерапия имеет право на применение в разумных рамках понимания ее невысокой в целом эффективности и без необоснованного удлинения сроков лечения. Литературные данные свидетельствуют, что далеко не все растительные субстанции с позиционирующимся у них «репродуктивным эффектом» в действительности обладают таким доказанным эффектом, поэтому в настоящее время следует крайне тщательно подходить к выбору фитотерапевтических агентов при лечении идиопатического мужского бесплодия,

особенно в случаях, когда мы выбираем фитотерапию как вариант эмпирической монотерапии мужских репродуктивных нарушений с неуточненной этиологией.

Литература

1. Nejatbakhsh F, Shirbeigi L, Rahimi R, Abolhassani H. Review of local herbal compounds found in the Iranian traditional medicine known to optimise male fertility. *Andrology*. 2016; 48 (8): 850–859.
2. Smith J.F, Eisenberg M.L., Millstein S.G. et al. The use of complementary and alternative fertility treatment in couples seeking fertility care: data from a prospective cohort in the United States. *Fertil. Steril.* 2010; 93: 2169–2174.
3. Bardaweel S.K., Shehadeh M., Suaifan G.A., Kilani M.V. Complementary and alternative medicine utilization by a sample of infertile couples in Jordan for infertility treatment: clinics-based survey. *BMC Complement. Alternat. Med.* 2013; 13: 35.
4. Ghazeeri G.S., Awwad J.T., Alameddine M. et al. Prevalence and determinants of complementary and alternative medicine use among infertile patients in Lebanon: a cross sectional study. *BMC Complement. Alternat. Med.* 2012; 12: 129.
5. Rajender S., Akhand Pratap S. Potent natural aphrodisiacs for the management of erectile dysfunction and male sexual debilities. *Front. Biosci.* 2012; 4 (1): 167–180.
6. Alahmadi B.A. Effect of herbal medicine on fertility potential in experimental animals – an update review. *Mater. Sociomed.* 2020; 32 (2): 140–147.
7. Ramgir S.S., Renu K., Vellingiri B. et al. Phytomedicinal therapeutics for male infertility: critical insights and scientific updates. *J. Nat. Med.* 2022; 76 (3): 546–573.
8. Tahvilzadeh M., Hajimahmoodi M., Toliyat T. et al. An evidence-based approach to medicinal plants for the treatment of sperm abnormalities in traditional Persian medicine. *Andrology*. 2016; 48 (8): 860–879.
9. Abarikwu S.O., Onuah C.L., Singh S.K. Plants in the management of male infertility. *Andrology*. 2020; 52 (3): 13509.
10. Kyarimpa C., Nagawa C.B., Omara T. et al. Medicinal plants used in the management of sexual dysfunction, infertility and improving virility in the East African community: a systematic review. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2023; 2023: 6878852.
11. Chorosho S.H., Malik N., Panesar G. et al. Phytochemicals: alternative for infertility treatment and associated conditions. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2023; 2023: 1327562.
12. Rotimi D.E., Asaley R.M. Impact of watermelon (*Citrullus lanatus*) on male fertility. *JBRA Assist. Reprod.* 2023 Jul 7. doi: 10.5935/1518–0557.20220075.
13. Aderiye B.I., David O.M., Fagbohun E.D. et al. Immunomodulatory and phytomedicinal properties of watermelon juice and pulp (*Citrullus lanatus* Linn): a review. *GSC Biol. Pharm. Sci.* 2020; 11: 153–165.
14. Maoto M.M., Beswa D., Jideani A.I.O. Watermelon as a potential fruit snack. *Int. J. Food Prop.* 2019; 22: 355–370.
15. Zia S., Khan M.R., Shabbir M.A., Aadil R.M. An update on functional, nutraceutical and industrial applications of watermelon by-products: a comprehensive review. *Trends Food Sci. Technol.* 2021; 114: 275–291.
16. Kolawole T., Adienbo O., Dapper V. Ameliorative effects of hydromethanolic extract of *Citrullus lanatus* (Watermelon) rind on semen parameters, reproductive hormones and testicular oxidative status following nicotine administration in male Wistar rats. *Niger J. Physiol. Sci.* 2019; 34: 83–90.
17. Daramola O.O., Oyeyemi W.A., Beka F.U., Ofutet E.A. Protective effects of aqueous extract of *Citrullus lanatus* fruit on reproductive functions and antioxidant activities in arsenic-treated male Wistar rats. *Afr. J. Biomed. Res.* 2018; 21: 65–72.
18. Onyinye A.V., Emeka A.G. *Citrullus lanatus* ethanolic seed extract improved male sexual behavior in rats via enhancement of sexual hormone and hypothalamic-pituitary-gonadal pathway. *J. Krishna Inst. Med. Sci. Univ.* 2019; 8: 96–107.
19. Khaki A., Fathiazad F., Nouri M. Effects of watermelon seed extract (*Citrullus vulgaris*) on spermatogenesis in rat. *Int. J. Womens Health Reprod. Sci.* 2013; 1: 99–104.
20. Oseni O., Okoye V.I. Studies of phytochemical and antioxidant properties of the fruit of watermelon (*Citrullus lanatus*) (Thunb.). *J. Pharm. Biomed. Sci.* 2013; 27: 508–514.
21. Aguayo E., Martínez-Sánchez A., Fernández-Lobato B., Alacid F. L-Citrulline: a non-essential amino acid with important roles in human health. *Appl. Sci.* 2021; 11: 3293.
22. Munglue P., Kupittayanant S., Kupittayanant P. Effect of watermelon (*Citrullus lanatus*) flesh extract on sexual behavior of male rats. *Chiang Mai Univ. J. Nat. Sci.* 2014; 13: 519–527.
23. Vyas N., Gamit K., Raval M. Male infertility: a major problem worldwide and its management in Ayurveda. *Pharm. Sci. Monit.* 2018; 9: 446–469.
24. Nasimi Doost Azgomi R., Zomorodi A., Nazemyieh H. et al. Effects of *Withania somnifera* on reproductive system: a systematic review of the available evidence. *Biomed. Res. Int.* 2018; 2018: 4076430.
25. Durg S., Shivaram S.B., Bavage S. *Withania somnifera* (Indian ginseng) in male infertility: an evidence-based systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2018; 50: 247–256.
26. Alcalde A.M., Rabasa J. Does *Lepidium meyenii* (Maca) improve seminal quality? *Andrology*. 2020; 52 (10): 13755.
27. D'Anza E., Albarella S., Galdiero G. et al. DNA fragmentation and morphometric studies in sperm of stallions supplemented with maca (*Lepidium meyenii*). *Zygote.* 2021; 29 (4): 325–330.
28. Aoki Y., Tsujimura A., Nagashima Y. et al. Effect of *Lepidium meyenii* on in vitro fertilization via improvement in acrosome reaction and motility of mouse and human sperm. *Reprod. Med. Biol.* 2018; 18 (1): 57–64.
29. Greco A., Del Prete C., De Biase D. et al. Effects of oral administration of *Lepidium meyenii* on morphology of mice testis and motility of epididymal sperm cells after tetrahydrocannabinol exposure. *Front. Vet. Sci.* 2021; 8: 692874.
30. Lee M.S., Lee H.W., You S., Ha K.T. The use of maca (*Lepidium meyenii*) to improve semen quality: a systematic review. *Maturitas.* 2016; 92: 64–69.
31. Tafuri S., Cocchia N., Vasseti A. et al. *Lepidium meyenii* (Maca) in male reproduction. *Nat. Prod. Res.* 2021; 35 (22): 4550–4559.
32. Lee H.W., Lee M.S., Qu F. et al. Maca (*Lepidium meyenii* Walp.) on semen quality parameters: a systematic review and meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2022; 13: 934740.

33. Pathania R., Chawla P., Khan H. et al. An assessment of potential nutritive and medicinal properties of *Mucuna pruriens*: a natural food legume. *3 Biotech.* 2020; 10 (6): 261.
34. Iamsaard S., Arun S., Burawat J. et al. Evaluation of antioxidant capacity and reproductive toxicity of aqueous extract of Thai *Mucuna pruriens* seeds. *J. Integr. Med.* 2020; 18 (3): 265–273.
35. Lapyuneyong N., Tangsriskakda N., Choowong-In P. et al. Seed extract of Thai *Mucuna pruriens* reduced male reproductive damage in rats induced by chronic stress. *Pharm. Biol.* 2022; 60 (1): 374–383.
36. Choowong-In P., Sattayasai J., Boonchoong P. et al. Protective effects of Thai *Mucuna pruriens* (L.) DC. var. *pruriens* seeds on sexual behaviors and essential reproductive markers in chronic unpredictable mild stress mice. *J. Tradit. Complement. Med.* 2021; 12 (4): 402–413.
37. El-Far A.H., Oyinloye B.E., Sepehrimanesh M. et al. Date Palm (*Phoenix dactylifera*): novel findings and future directions for food and drug discovery. *Curr. Drug Discov. Technol.* 2019; 16 (1): 2–10.
38. Tahvilzadeh M., Hajimahmoodi M., Rahimi R. The role of Date Palm (*Phoenix dactylifera* L) pollen in fertility: a comprehensive review of current evidence. *J. Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2016; 21 (4): 320–324.
39. Marbeen M.I., Al-Snafi A.E., Marbut M.M., Allahwerdy I.Y. The probable therapeutic effects of date palm pollen in the treatment of male infertility. *Tikrit J. Pharm. Sci.* 2005; 1: 30–35.
40. Al-Sanafi A.I., Bahaaldeen E.F., Marbeen M.I., Marbut M.M. The effect of date palm pollen & zinc sulphate in the treatment of human male infertility. *Tikrit J. Pharm. Sci.* 2006; 2: 31–34.
41. Tatar T., Akdevelioğlu Y. Effect of pollen, pit powder, and gemmule extract of date palm on male infertility: a systematic review. *J. Am. Coll. Nutr.* 2018; 37 (2): 154–160.
42. Gholamnezhad Z., Havakhah S., Boskabady M.H. Preclinical and clinical effects of *Nigella sativa* and its constituent, thymoquinone: a review. *J. Ethnopharmacol.* 2016; 190: 372–386.
43. Ahmad A., Husain A., Mujeeb M. et al. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: a miracle herb. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* 2013; 3 (5): 337–352.
44. Umar Z., Qureshi A.S., Rehan S. et al. Effects of oral administration of black seed (*Nigella sativa*) oil on histomorphometric dynamics of testes and testosterone profile in rabbits. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2017; 30 (2): 531–536.
45. Leisegang K., Almaghrawi W., Henkel R. The effect of *Nigella sativa* oil and metformin on male seminal parameters and testosterone in Wistar rats exposed to an obesogenic diet. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 133: 111085.
46. Nauroze T., Ali S., Kanwal L. et al. Pharmacological intervention of biosynthesized *Nigella sativa* silver nanoparticles against hexavalent chromium induced toxicity in male albino mice. *Saudi J. Biol. Sci.* 2023; 30 (3): 103570.
47. Mabrouk A., Ben Cheikh H. Thymoquinone supplementation ameliorates lead-induced testis function impairment in adult rats. *Toxicol. Ind. Health.* 2016; 32 (6): 1114–1121.
48. Mosbah R., Djerrou Z., Mantovani A. Protective effect of *Nigella sativa* oil against acetaminiprid induced reproductive toxicity in male rats. *Drug Chem. Toxicol.* 2018; 41 (2): 206–212.
49. Salahshoor M.R., Haghjoo M., Roshankhah S. et al. Effect of Thymoquinone on reproductive parameter in morphine-treated male mice. *Adv. Biomed. Res.* 2018; 7: 18.
50. Alghamdi S.A. Effect of *Nigella sativa* and *Foeniculum vulgare* seeds extracts on male mice exposed to carbendazim. *Saudi J. Biol. Sci.* 2020; 27 (10): 2521–2530.
51. Uchendu I.K., Okoroiwu H.U. Evaluation of blood oxidant/antioxidant changes and testicular toxicity after subacute exposure to cadmium in albino rats: therapeutic effect of *Nigella sativa* seed extracts. *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2021; 24 (1): 79–87.
52. Kolahdooz M., Nasri S., Modarres S.Z. et al. Effects of *Nigella sativa* L. seed oil on abnormal semen quality in infertile men: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine.* 2014; 21 (6): 901–905.
53. Hajb A., Salehpour Z., Aghaei R. et al. The Effect of palm pollen and black seed pollen on male sex hormones and sperm quality: a single-blind, placebo-controlled clinical trial study. *Int. J. Fertil. Steril.* 2023; 17 (1): 75–79.
54. Qureshi A., Naughton D.P., Petroczi A. A systematic review on the herbal extract *Tribulus terrestris* and the roots of its putative aphrodisiac and performance enhancing effect. *J. Diet. Suppl.* 2014; 11 (1): 64–79.
55. Santos H.O., Howell S., Teixeira F.J. Beyond tribulus (*Tribulus terrestris* L.): the effects of phytotherapies on testosterone, sperm and prostate parameters. *J. Ethnopharmacol.* 2019; 235: 392–405.
56. Sanagoo S., Sadeghzadeh Oskouei B., Gassab Abdollahi N. et al. Effect of *Tribulus terrestris* L. on sperm parameters in men with idiopathic infertility: a systematic review. *Complement. Ther. Med.* 2019; 42: 95–103.
57. Roozbeh N., Amirian A., Abdi F., Haghdoost S. A Systematic review on use of medicinal plants for male infertility treatment. *J. Family Reprod. Health.* 2021; 15 (2): 74–81.
58. Boroujeni S.N., Malamiri F.A., Bossaghzadeh F. et al. The most important medicinal plants affecting sperm and testosterone production: a systematic review. *JBRA Assist. Reprod.* 2022; 26 (3): 522–530.
59. Santos H.O., Cadegiani F.A., Forbes S.C. Nonpharmacological interventions for the management of testosterone and sperm parameters: a scoping review. *Clin. Ther.* 2022; 44 (8): 1129–1149.
60. Ahmadian M., Salari R., Noras M.R., Bahrami-Taghanaki H. Herbal medicines for idiopathic male infertility: a systematic review. *Curr. Drug Discov. Technol.* 2022; 19 (6): 200822207800.
61. Shepherd A., Brunckhorst O., Ahmed K., Xu Q. Botanicals in health and disease of the testis and male fertility: a scoping review. *Phytomedicine.* 2022; 106: 154398.
62. Dong S., Chen C., Zhang J. et al. Testicular aging, male fertility and beyond. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022; 13: 1012119.
63. Bahmyari R., Zare M., Sharma R. et al. The efficacy of antioxidants in sperm parameters and production of reactive oxygen species levels during the freeze-thaw process: a systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2020; 52 (3): 13514.
64. De Ligny W., Smits R.M., Mackenzie-Proctor R. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022; 5 (5): CD007411.
65. Monageng E., Offor U., Takalani N.B. et al. A Review on the impact of oxidative stress and medicinal plants on Leydig cells. *Antioxidants (Basel).* 2023; 12 (8): 1559.