



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Antioxidants for male subfertility (Review)

Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG

Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG.

Antioxidants for male subfertility.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, Issue 3. Art. No.: CD007411.

DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.

www.cochranelibrary.com

TABLE OF CONTENTS

HEADER	1
ABSTRACT	1
PLAIN LANGUAGE SUMMARY	2
SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON	4
BACKGROUND	6
OBJECTIVES	9
METHODS	9
Figure 1.	12
RESULTS	15
Figure 2.	19
Figure 3.	20
Figure 4.	23
Figure 5.	25
Figure 6.	26
Figure 7.	28
Figure 8.	30
Figure 9.	31
Figure 10.	35
Figure 11.	38
DISCUSSION	45
AUTHORS' CONCLUSIONS	48
ACKNOWLEDGEMENTS	49
REFERENCES	50
CHARACTERISTICS OF STUDIES	63
DATA AND ANALYSES	162
Analysis 1.1. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 1 Live birth; type of antioxidant.	170
Analysis 1.2. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 2 Live birth; placebo or no treatment.	172
Analysis 1.3. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 3 Live birth; IVF/ICSI.	173
Analysis 1.4. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 4 Live birth; as-treated analysis.	174
Analysis 1.5. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 5 Clinical pregnancy; type of antioxidant.	176
Analysis 1.6. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 6 Clinical pregnancy; placebo or no treatment.	179
Analysis 1.7. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 7 Clinical pregnancy; IVF/ICSI.	180
Analysis 1.8. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 8 Adverse events.	181
Analysis 1.9. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 9 Sperm DNA fragmentation; type of antioxidant.	183
Analysis 1.11. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 11 Total sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant.	185
Analysis 1.13. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 13 Total sperm motility at 6 months; type of antioxidant.	190
Analysis 1.15. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 15 Total sperm motility at 9 months or more; type of antioxidant.	193
Analysis 1.16. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 16 Total sperm motility over time.	195
Analysis 1.17. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 17 Progressive sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant.	199
Analysis 1.19. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 19 Progressive sperm motility at 6 months; type of antioxidant.	202

Analysis 1.21. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 21 Progressive sperm motility at 9 months or more; type of antioxidant.	204
Analysis 1.22. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 22 Progressive sperm motility over time.	205
Analysis 1.23. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 23 Sperm concentration at 3 months or less; type of antioxidant.	208
Analysis 1.25. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 25 Sperm concentration at 6 months; type of antioxidant.	212
Analysis 1.27. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 27 Sperm concentration at 9 months; type of antioxidant.	215
Analysis 1.28. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 28 Sperm concentration over time.	216
Analysis 2.1. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 1 Live birth; type of antioxidant.	220
Analysis 2.2. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 2 Clinical pregnancy; type of antioxidant.	221
Analysis 2.3. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 3 Total sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant.	222
Analysis 2.4. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 4 Total sperm motility at 6 months; type of antioxidant.	224
Analysis 2.6. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 6 Total sperm motility at 9 months or more; type of antioxidant.	226
Analysis 2.7. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 7 Progressive sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant.	227
Analysis 2.8. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 8 Progressive sperm motility at 6 months; type of antioxidant.	228
Analysis 2.9. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 9 Progressive sperm motility at 9 months; type of antioxidant.	229
Analysis 2.10. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 10 Sperm concentration at 3 months or less; type of antioxidant.	230
Analysis 2.11. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 11 Sperm concentration at 6 months; type of antioxidant.	232
Analysis 2.13. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 13 Sperm concentration at 9 months or more; type of antioxidant.	234
ADDITIONAL TABLES	234
APPENDICES	251
WHAT'S NEW	261
HISTORY	261
CONTRIBUTIONS OF AUTHORS	262
DECLARATIONS OF INTEREST	262
SOURCES OF SUPPORT	263
DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW	263
INDEX TERMS	264

[Intervention Review]

Antioxidants for male subfertility

Roos M Smits¹, Rebecca Mackenzie-Proctor², Anusch Yazdani³, Marcin T Stankiewicz⁴, Vanessa Jordan⁵, Marian G Showell⁵

¹Department of Gynaecology and Obstetrics, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands. ²Department of Obstetrics and Gynaecology, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand. ³Queensland Fertility Group Research Foundation, Brisbane, Australia. ⁴Ashford Specialist Centre Suite 22, Adelaide, Australia. ⁵Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Auckland, Auckland, New Zealand

Contact address: Roos M Smits, Department of Gynaecology and Obstetrics, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Netherlands. Roos.Smits@radboudumc.nl.

Editorial group: Cochrane Gynaecology and Fertility Group.

Publication status and date: New search for studies and content updated (conclusions changed), published in Issue 3, 2019.

Citation: Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 3. Art. No.: CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.

Copyright © 2019 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

ABSTRACT

Background

The inability to have children affects 10% to 15% of couples worldwide. A male factor is estimated to account for up to half of the infertility cases with between 25% to 87% of male subfertility considered to be due to the effect of oxidative stress. Oral supplementation with antioxidants is thought to improve sperm quality by reducing oxidative damage. Antioxidants are widely available and inexpensive when compared to other fertility treatments, however most antioxidants are uncontrolled by regulation and the evidence for their effectiveness is uncertain. We compared the benefits and risks of different antioxidants used for male subfertility. This review did not examine the use of antioxidants in normospermic men.

Objectives

To evaluate the effectiveness and safety of supplementary oral antioxidants in subfertile men.

Search methods

The Cochrane Gynaecology and Fertility (CGF) Group trials register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, and two trials registers were searched on 1 February 2018, together with reference checking and contact with study authors and experts in the field to identify additional trials.

Selection criteria

We included randomised controlled trials (RCTs) that compared any type, dose or combination of oral antioxidant supplement with placebo, no treatment or treatment with another antioxidant, among subfertile men of a couple attending a reproductive clinic. We excluded studies comparing antioxidants with fertility drugs alone and studies that included fertile men attending a fertility clinic because of female partner infertility.

Data collection and analysis

We used standard methodological procedures recommended by Cochrane. The primary review outcome was live birth. Clinical pregnancy, adverse events and sperm parameters were secondary outcomes.

Antioxidants for male subfertility (Review)

Copyright © 2019 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

1

Main results

We included 61 studies with a total population of 6264 subfertile men, aged between 18 and 65 years, part of a couple who had been referred to a fertility clinic and some of whom were undergoing assisted reproductive techniques (ART). Investigators compared and combined 18 different oral antioxidants. The evidence was of 'low' to 'very low' quality: the main limitation was that out of the 44 included studies in the meta-analysis only 12 studies reported on live birth or clinical pregnancy. The evidence is current up to February 2018.

Live birth: antioxidants may lead to increased live birth rates (OR 1.79, 95% CI 1.20 to 2.67, $P = 0.005$, 7 RCTs, 750 men, $I^2 = 40\%$, low-quality evidence). Results suggest that if in the studies contributing to the analysis of live birth rate, the baseline chance of live birth following placebo or no treatment is assumed to be 12%, the chance following the use of antioxidants is estimated to be between 14% and 26%. However, this result was based on only 124 live births from 750 couples in seven relatively small studies. When studies at high risk of bias were removed from the analysis, there was no evidence of increased live birth (Peto OR 1.38, 95% CI 0.89 to 2.16; participants = 540 men, 5 RCTs, $P = 0.15$, $I^2 = 0\%$).

Clinical pregnancy rate: antioxidants may lead to increased clinical pregnancy rates (OR 2.97, 95% CI 1.91 to 4.63, $P < 0.0001$, 11 RCTs, 786 men, $I^2 = 0\%$, low-quality evidence) compared to placebo or no treatment. This suggests that if in the studies contributing to the analysis of clinical pregnancy, the baseline chance of clinical pregnancy following placebo or no treatment is assumed to be 7%, the chance following the use of antioxidants is estimated to be between 12% and 26%. This result was based on 105 clinical pregnancies from 786 couples in 11 small studies.

Adverse events

Miscarriage: only three studies reported on this outcome and the event rate was very low. There was no difference in miscarriage rate between the antioxidant and placebo or no treatment group (OR 1.74, 95% CI 0.40 to 7.60, $P = 0.46$, 3 RCTs, 247 men, $I^2 = 0\%$, very low-quality evidence). The findings suggest that in a population of subfertile men with an expected miscarriage rate of 2%, the chance following the use of an antioxidant would result in the risk of a miscarriage between 1% and 13%.

Gastrointestinal: antioxidants may lead to an increase in mild gastrointestinal upsets when compared to placebo or no treatment (OR 2.51, 95% CI 1.25 to 5.03, $P = 0.010$, 11 RCTs, 948 men, $I^2 = 50\%$, very low-quality evidence). This suggests that if the chance of gastrointestinal upsets following placebo or no treatment is assumed to be 2%, the chance following the use of antioxidants is estimated to be between 2% and 9%. However, this result was based on a low event rate of 35 out of 948 men in 10 small or medium-sized studies, and the quality of the evidence was rated very low and was high in heterogeneity.

We were unable to draw any conclusions from the antioxidant versus antioxidant comparison as insufficient studies compared the same interventions.

Authors' conclusions

In this review, there is low-quality evidence from seven small randomised controlled trials suggesting that antioxidant supplementation in subfertile males may improve live birth rates for couples attending fertility clinics. Low-quality evidence suggests that clinical pregnancy rates may also increase. Overall, there is no evidence of increased risk of miscarriage, however antioxidants may give more mild gastrointestinal upsets but the evidence is of very low quality. Subfertile couples should be advised that overall, the current evidence is inconclusive based on serious risk of bias due to poor reporting of methods of randomisation, failure to report on the clinical outcomes live birth rate and clinical pregnancy, often unclear or even high attrition, and also imprecision due to often low event rates and small overall sample sizes. Further large well-designed randomised placebo-controlled trials reporting on pregnancy and live births are still required to clarify the exact role of antioxidants.

PLAIN LANGUAGE SUMMARY

Antioxidants for male subfertility

Review question

Do supplementary oral antioxidants compared with placebo, no treatment or another antioxidant improve fertility outcomes for subfertile men?

Background

Antioxidants for male subfertility (Review)

Copyright © 2019 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

A couple may be considered to have fertility problems if they have been trying to conceive for over a year with no success. Many subfertile men undergoing fertility treatment also take dietary supplements in the hope of improving their fertility. Fertility treatment can be a very stressful time for men and their partners. It is important that these couples have access to high-quality evidence that will allow them to make informed decisions on whether to take a supplemental antioxidant. This is especially important, as most antioxidant supplements are uncontrolled by regulation. This review aimed to assess whether supplements with oral antioxidants, taken by the subfertile men, would increase the chances of a couple to achieve a (clinical) pregnancy confirmed by ultrasound and ultimately the birth of a baby (live birth). This review did not examine the use of antioxidants in men with normal sperm.

Study characteristics

Cochrane authors conducted a review including 61 randomised controlled trials comparing 18 different antioxidants with placebo, no treatment or another antioxidant in a total population of 6264 subfertile men. The age range of the participants was 18 to 65 years; they were part of a couple who had been referred to a fertility clinic and some were undergoing fertility treatment. The evidence is current to February 2018.

Main results

Antioxidants may be associated with an increased live birth and clinical pregnancy rate. Based on the studied population for live birth, we would expect that out of 100 subfertile men not taking antioxidants, 12 couples would have a baby, compared with between 14 and 26 couples per 100 who would have a baby if taking antioxidants. If studies with high risk were removed from the analysis, there was no evidence of increased live birth. In the people who were studied for clinical pregnancy, we would expect that out of 100 subfertile men not taking antioxidants, seven couples would have a clinical pregnancy, compared with between 12 and 26 couples per 100 who would have a clinical pregnancy if taking antioxidants. Adverse events were poorly reported. However based on three studies, we could conclude that miscarriage did not occur more often if taking antioxidants. The use of antioxidants could give more gastrointestinal upsets, meaning that we expect that out of 100 subfertile men not taking antioxidants, two would have gastrointestinal upsets compared to between two and nine men if taking antioxidants.

Authors' conclusion and quality of the evidence

Antioxidant supplementation taken by subfertile males of a couple attending a fertility clinic may increase the chance of a live birth, however the overall quality of evidence was low from only seven small randomised controlled trials. Low-quality evidence also suggests that clinical pregnancy rates may increase. Overall, there is no evidence of increased risk of miscarriage, however evidence of very low quality suggest that antioxidants may give more mild gastrointestinal upsets. Subfertile couples should be advised that overall the current evidence is inconclusive due to the poor reporting of methods, failure to report on the clinical outcomes live birth rate and clinical pregnancy, and furthermore imprecision due to often low event rates, high number of dropouts and small study group sizes. Further large well-designed randomised placebo-controlled trials reporting on pregnancy and live births are still required to clarify the exact role of antioxidants.

SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON *[Explanation]*

Antioxidants compared to placebo or no treatment for patients with male subfertility						
Patient or population: patients with male subfertility Setting: clinic Intervention: antioxidants Comparison: placebo or no treatment						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo or no treatment	Risk with antioxidants treatment				
Live birth rate per couple randomised	117 per 1000	192 per 1.000 (138 to 262)	OR 1.79 (1.20 to 2.67)	750 (7 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ¹	
Clinical pregnancy rate per couple randomised	69 per 1000	180 per 1.000 (124 to 255)	OR 2.97 (1.91 to 4.63)	786 (11 RCTs)	⊕⊕○○ LOW ¹	
Adverse events - Miscarriage	19 per 1000	33 per 1.000 (8 to 129)	OR 1.74 (0.40 to 7.60)	247 (3 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ¹²	
Adverse events - Gastrointestinal	18 per 1000	45 per 1.000 (23 to 86)	OR 2.51 (1.25 to 5.03)	948 (11 RCTs)	⊕○○○ VERY LOW ¹³	

* **The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Peto Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

-
- ¹ Downgraded two levels for serious risk of bias: lack of allocation concealment, lack of blinding and incomplete accounting of patients and outcome events
 - ² Downgraded one level for serious imprecision: crossing the line of no effect
 - ³ Downgraded one level for serious imprecision: incomplete accounting of patients and outcome events

BACKGROUND

Description of the condition

It is believed that 48.5 to 186 million people worldwide are affected by the inability to have children (Boivin 2007; Inhorn 2015; Mascarenhas 2012), with delayed conception affecting 10% to 15% of couples trying to conceive (Evers 2002). The International Glossary on Infertility and Fertility Care (Zegers-Hochschild 2017) defines *infertility* as a disease characterised by the failure to establish a clinical pregnancy after 12 months of regular, unprotected intercourse and is used interchangeably with the term *subfertility* (Zegers-Hochschild 2017). Subfertility generally describes any form of grade of reduced fertility in couples unsuccessfully trying to conceive (Gnoth 2005).

In 2010 it was stated in a World Health Organization (WHO) report (Mascarenhas 2012) that worldwide, measured in 190 countries, 1.9% of child-seeking women were unable to have a first live birth (primary infertility) and 10.5% with a prior live birth were unable to have an additional live birth (secondary infertility). However, the distribution of male and female causes of infertility have not been well defined. Based on a WHO multicentre study from the 1980s, it is suggested that 20% of cases are solely attributed to the male, 38% to the female, 27% to both, and 15% not clearly to either (Comhaire 1987). Surprisingly, the most recent studies are from the 1990s and still more than two decades old. However, these data show similar percentages, though mainly based on national databases (ESHRE Guidelines 1996; Thonneau 1991).

In the literature, it is suggested that a male factor is involved in up to 50% of infertility cases (Irvine 1998; Winters 2014). However, the true extent of male infertility is likely to be underestimated due to the lack of male evaluation in infertile couples and the heterogeneity of studies (Barratt 2017; Winters 2014). In the past decades, oxidative stress (OS) has been commonly investigated and found to play a role in 25% to 87% of male factor subfertility (Aitken 1987; Aitken 1989; Aitken 1992; Iwasaki 1992; Mazzilli 1994; Shekarriz 1995; Zini 1993).

In all cells using oxygen to survive, toxins are produced as a consequence. These toxic end-products are better known as free radicals, atoms with unpaired electrons. Some free radicals are characterised by having higher reactive activity than molecular oxygen, and are therefore called reactive oxygen species (ROS). ROS can act as mediators and regulators of cell metabolism and apoptosis (Mironi czuk-Chodakowska 2018). The three major ROS are superoxide anion (O_2^-), hydroxyl radical ($^{\circ}OH$), and hydrogen peroxide (H_2O_2). Excessive production of ROS can lead to cell damage. Therefore, the human body has developed a defence system in which antioxidants play an important role. Antioxidants are capable of reducing the production of free radicals, slowing or preventing the oxidation and repairing the damage (Mironi czuk-Chodakowska 2018).

The increased levels of ROS are thought to be due to either exogenous or endogenous factors. Exogenous factors could be environmental such as high temperatures, pesticides and pollution or more due to lifestyle factors such as alcohol consumption, smoking, poor nutrition and obesity. Endogenous factors are infections, chronic disease, auto-immune disease and in the male reproductive tract the occurrence of more immature spermatozoa and varicocele (Alvarez 2003; Tremellen 2008).

In conclusion, OS occurs when ROS production overwhelms the antioxidant defence mechanisms leading to cellular damage (Sikka 1995).

Description of the intervention

Antioxidants are substances that inhibit or delay the oxidation of biologically relevant molecules, either by directly scavenging free radicals or by chelation of redox metals (Valiko 2006). However, the definition is very general and does not specify how a compound may act as an antioxidant (Huang 2018). In general, non-enzymatic antioxidants play a substantial role in first-line defence by preventing the formation of ROS by binding ions and enzymatic antioxidants that regulate the gene expression of oxidative enzymes.

The predominant supplementary antioxidants that are studied in male subfertility clinical trials are vitamin E, vitamin C, carotenoids, carnitines, coenzyme Q10 (ubiquinol), cysteine and the micronutrients folate, selenium and zinc (Eskenazi 2005; Majzoub 2017). Antioxidants can be administered orally as a single or combined supplement. They are widely available and inexpensive when compared to other fertility treatments. However cost-benefit analysis is beyond the scope of this review.

In contrary to the previous versions of this review, pentoxifylline is no longer included as it is a conventional medicine or over-the-counter drug and not a dietary supplement.

Substances with direct antioxidant action

Arginine

Arginine, or L-arginine, is an amino acid that is required for normal spermatogenesis. It plays a role in the inflammatory response and directly protects against oxidative damage by being a free radical scavenger. Arginine can be derived from meat products, dairy, nuts and seeds. Significant adverse events have not been observed, however contraindication for people with a history of genital or oral herpes, asthma or cancer (Appleton 2002).

Carnitines

Carnitine is an antioxidant, with the two most important isomers being called l-carnitine (LC) and l-acetylcarnitine (LAC). In the male genital tract carnitines are found in the epididymis, seminal plasma and in spermatozoa (Bohmer 1978). Carnitines assist sperm metabolism by positively affecting sperm motility and maturation. There might be an association between the concentration of LAC and male fertility (Agarwal 2004a). Animal products like meat, fish, poultry and dairy are the best sources for

carnitines. Doses above 3 g/day can give gastrointestinal side effects and malodorous effects ([Annals of the New York Academy of Science 2004](#)).

Carotenoids

Carotenoids are pigments found in plants. One of the most important carotenoids is β -carotene ([Ross 2006](#)), a provitamin A, which can directly scavenge ROS. Other carotenoids found in food are lycopene, lutein, and zeaxanthin, however these are not converted into vitamin A. Both in vivo and in vitro, β -carotene has been shown to protect isolated lipid membranes from peroxidation ([Bendich 1989](#)). Healthy young men with a higher carotenoid intake have higher sperm motility, and higher lycopene intake is associated with better sperm morphology ([Zareba 2013](#)). However, a review by Grune and colleagues ([Grune 2010](#)) stated that there are conflicting results whether β -carotene has antioxidant properties. Carotenoids come from leafy green vegetables, fruits, and some vegetable oils ([Ross 2006](#)). Excess intake of preformed vitamin A can lead to toxicity (hypervitaminosis A). However, excessive ingestion of provitamins such as carotenoids are not associated with vitamin A toxicity, the only side effect is carotenaemia (yellow-tinged skin).

Coenzyme Q10

Coenzyme Q10 (CoQ10) is a fat-soluble antioxidant synthesised endogenously and an essential component of the mitochondrial energy metabolism. In its reduced form, CoQH₂, ubiquinol, it inhibits protein and DNA oxidation and lipid peroxidation ([Littarru 2007](#)). CoQ10 seminal fluid levels are significantly correlated to sperm count and motility, except in men with varicocele ([Mancini 1994](#)). Meat, fish, nuts and some oils are the most important dietary sources of CoQ10 due to their relatively high level of fats and mitochondria ([Pravst 2010](#)). Reported side effects are mild gastrointestinal symptoms ([Bhagavan 2006](#)).

Cysteine

Cysteine plays an important role in glutathione synthesis. N-acetylcysteine (NAC) is a precursor of the amino acid cysteine and a direct scavenger of ROS. Glutathione becomes depleted when there is OS, and this can be reversed by NAC supplementation ([Atkuri 2007](#)). NAC is less toxic and less susceptible to oxidation compared to cysteine itself. Oral administration of NAC up to 8000 mg/day is not known to cause significant adverse events ([Atkuri 2007](#)). Less is known about ethylcysteine, however in vivo and animal studies have shown anti-oxidative effects ([Hsia 2016](#)).

Micronutrients (folate, selenium, zinc)

Folate, also known as vitamin B₉, is a micronutrient important for the synthesis of DNA, transfer RNA and the amino acids cysteine and methionine. Folic acid, the synthetic form, can scavenge oxidising free radicals and it inhibits lipid peroxidation ([Joshi 2001](#)). Folate is present in green-leafy vegetables, liver, bread, yeast and fruits ([Ebisch 2007](#)). Folic acid doses of 5 mg/day and over can cause abdominal cramps, diarrhoea and rash. Higher doses can even cause altered sleep patterns, irritability, confusion, exacerbation of seizures and nausea ([Rogovik 2009](#)).

Zinc is involved in DNA transcription and protein synthesis and has extensive antioxidants properties ([Ebisch 2007](#)). Zinc has an important role in testes development, sperm physiological functions and decrease of zinc in seminal plasma is associated with sperm quality ([Colagar 2009a](#)). Zinc, like selenium, is absorbed from the soil into plants. Dietary sources rich of zinc are meat products, wheat and seeds.

Magnesium and selenium are different than other antioxidant nutrients because they are involved in the mechanisms of cellular antioxidant defence by increasing the activity of the antioxidant enzyme glutathione peroxidase, and not by directly reacting with oxidant molecules ([Burk 2002](#); [Yavuz 2013](#)). It is suggested that both magnesium and selenium deficiency would make humans more susceptible to oxidative injury. Selenium is furthermore essential for normal spermatogenesis ([Boitani 2008](#)). Selenium is derived from fish, meat products, dairy and soil absorption by plants ([Navarro-Alarcon 2008](#)). Early indicators of excess intake are a garlic odour in the breath and a metallic taste in the mouth. The most common clinical signs of chronically high selenium intakes are gastrointestinal symptoms, fatigue, hair loss, joint pain and nail problems ([MacFarquhar 2010](#)). Magnesium is derived from green leafy vegetables, nuts, beans, and cereals ([McNeill 1985](#)).

Vitamin E

Vitamin E, also known as the bioactive form α -tocopherol, has a principal role by being the first defence against oxidant-induced membrane injury ([Traber 2007](#)). Vitamin E is found in vegetable oils and there is a given upper daily limit based on the possible increased bleeding risk ([Institute of Medicine 2000](#)).

Vitamin C

Vitamin C, also known as ascorbic acid, is able to diminish DNA damage directly by scavenging free radicals and decreasing formation of lipid hydroperoxides ([Padayatty 2003](#)). Ascorbic acid concentrations are 10-fold higher in seminal plasma compared to blood plasma. Low levels of seminal plasma ascorbic acid are directly related to decreased amount of normal morphology of spermatozoa and increased sperm DNA damage ([Colagar 2009](#)). Vitamin C is mainly found in fruits and vegetables.

Substances with antioxidant properties

Myo-inositol

Inositol is a polyalcohol, naturally occurring as nine stereoisomers including myo-inositol (MYO). Myo-inositol, a "pseudovitamin" and previously known as vitamin B₈, plays an important roll in cell membrane formation and lipid synthesis. The highest concentration in the genital tract is within the seminiferous tubules, and myo-inositol is produced by Sertoli cells in response to follicle-stimulating hormone (FSH) ([Lewin 1976](#)). Myo-inositol is a precursor for the phosphatidyl-inositol (PtdIns) signalling pathway and directly involved in regulation of motility, capacitation and acrosome reaction ([Bevilacqua 2015](#)). Myo-inositol has a role as a possible antioxidant agent by increasing endogenous antioxidant enzymes and directly affecting the mitochondria leading to an increase of the membrane potential ([Colone 2010](#); [Condorelli](#)

2017).

Polyunsaturated fatty acids (PUFAs)

Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are classified into omega-3 (docosahexaenoic acid, DHA), omega-6 and omega-9. Omega-9 is synthesised by animals, but omegas-3 and -6 needs to be supplemented in the diet. The main sources of these are vegetable and fish oils (Wathes 2007). PUFAs increase the plasma fluidity of the sperm membrane. However, this fluidity makes the sperm susceptible to ROS and lipid peroxidation that can damage the sperm. Wathes states that “It appears that PUFAs are a two edged sword - some are essential, but too many are potentially harmful” (Wathes 2007, page 198). It seems to be that PUFAs have a pro-oxidant rather than a direct antioxidant effect. Although it is suggested that omega 3 might have a free radical-scavenging potential (Giordano 2014; Richard 2008).

Resveratrol

Resveratrol is a natural phytoalexin with antioxidant properties. Several *in vitro* studies with human cryopreserved sperm and *in vivo* studies in animal models suggest that resveratrol improves sperm motility and enhances antioxidant defences (Branco 2010; Collodel 2011; Ourique 2013). It is naturally found in our diet in the form of grapes, berries, several nuts and wine (Ourique 2013). Worldwide, resveratrol is better known from research on the effect of daily intake of red wine, “the ”Mediterranean diet“, in cardiovascular disease (Bertelli 2009). Reversible gastrointestinal side effects are reported, however evidence on side effects is limited (Hausenblas 2014).

Vitamin B (complex)

Vitamin B is a water-soluble vitamin and consists of several precursor and coenzymes such as thiamine (B1), riboflavin (B2) and cobalamin (B12). Vitamin B plays an important role in the homocysteine metabolism. It is suggested that total plasma homocysteine may have a pro-oxidant effect and a role in the release of ROS (Hankey 1999). Increased intake of vitamin B has an homocysteine-lowering effect, which is the strongest for folate, but vitamins B6, B12, and B2 have all been shown to be independently predictive of plasma homocysteine. Vitamin B is mainly found in meat products, other examples of food sources are beans, potatoes, bananas and mushrooms.

Vitamin D

Vitamin D is a fat-soluble vitamin, with the natural main source being dermal synthesis (sun light). The active form of vitamin D is 1,25-dihydroxyvitamin D, also called vitamin D3. Halicka and colleagues suggest that vitamin D3 has antioxidant activity, mainly by inducing the antioxidant protein superoxide dismutase (Halicka 2012). However, there are no other studies about the antioxidant properties of vitamin D in male fertility. Clearly, vitamin D plays an important role in male fertility and serum levels of vitamin D are positively associated with semen quality (de Angelis 2017). However, most of the studies do not mention the antioxidant properties of vitamin D, but rather relate the effect to the synthesis of sex steroids or the regulation of calcium.

How the intervention might work

In the second half of the 20th century it was found that semen leukocytes (white blood cells) and, mostly immature, spermatozoa are major sources of ROS production in the male reproductive tract (Aitken 1987; Aitken 1990; Iwasaki 1992). Additionally, the existence of a varicocele leads to increased scrotal temperature, reflux of blood flow and a damaged microcirculation, all of which act to increase both germ cell death and levels of ROS. This ultimately decreases semen quality and sperm function (Zini 2011). However, a low production of ROS is physiological and needed for adequate sperm functioning by supporting capacitation, maturation and hyperactivation (Aitken 1994).

In most body cells, ROS are directly inactivated and their damage repaired by cytoplasmic antioxidant enzymes such as catalase, superoxide dismutase or glutathione peroxidase (Aitken 1994; Ebisch 2007). However, spermatozoa differ from other cells as a substantial proportion of their cytoplasm is removed during the final stages of spermatogenesis. The lack of cytoplasm and therefore enzymatic antioxidants makes them very vulnerable. Furthermore, spermatozoal membranes are rich in PUFA which makes them susceptible for lipid peroxidation resulting in decreased flexibility of the sperm membrane and reduction of tail motion (Jones 1973). For these two reasons, spermatozoa are dependant on seminal plasma, which is rich in antioxidants (Smith 1996; Zini 1993). In general, it can be stated that OS can cause fertility problems in two ways; firstly by damaging the sperm membrane thus affecting the sperm motility and ability to break down the oocyte membrane, and secondly by apoptosis and direct alteration of the sperm DNA (Kodama 1997; Lewis 2013) Deceivingly, men with sperm DNA damage can still have normal seminal parameters, but have a poor chance of natural conception (Aktan 2013; Intasqui 2015). Sperm DNA damage or integrity can be measured in a number of ways, either direct or indirect (Agarwal 2017). The most current used sperm DNA fragmentation (SDF) tests are terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labelling (TUNEL), the COMET assay and sperm chromatin structure assay (SCSA). Other options are measurement of the byproduct of DNA oxidation, 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) or by chemoluminescence assays using luminol or lucigenin. There are experts within the field who state that SDF testing should be part of a standard assessment of the male partner when a couple presents with subfertility (Agarwal 2016; Boe-Hansen 2006). Women undergoing intrauterine insemination with a sperm DNA fragmentation index < 30%, as measured by the SCSA, were seven times more likely to achieve a pregnancy than those couples where the male partner had a higher degree of sperm DNA damage (Bungum 2004). Furthermore, multiple meta-analyses show an association between the sperm DNA fragmentation test and live birth or clinical pregnancy after *in vitro* fertilisation (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment (Collins 2008; Evenson 2006; Li 2006; Osman 2015; Zhang 2015; Zhao 2018). However, a recent meta-analysis showed that an association does not imply

that SDF tests have an actual predictive value (Cissen 2016). An explanation for the little predictive value of SDF testing in assisted reproductive techniques (ART) is the heterogeneity of tests. Most of them are expensive, complex and lack standardisation and validation (Borini 2017; Cissen 2016).

Multiple studies in the past showed that men of a subfertile couple have higher levels of ROS and lower antioxidant levels in their semen compared to fertile men (Aktan 2013; Bykova 2007; Zini 1993). Furthermore, there is evidence that sperm with high percentages of fragmented DNA have less potential of natural conception, with levels above 30% being mentioned as the cut-off value (Evenson 1999; Spanò 2000). However when fertilisation does occur, spermatozoa releasing ROS could expose oocytes and lead to impaired oocyte function, including its capacity to repair sperm DNA fragmentation post fertilisation (Shimura 2002). The negative impact of damaged paternal DNA could be manifested by impaired embryo development and an association is reported on sperm DNA integrity and early pregnancy loss (Robinson 2012; Simon 2014). On the contrary, there are also some studies suggesting that sperm DNA damage and oxidative stress do not exist in male idiopathic infertility (Hughes 1996; Verit 2006).

If oxidative stress is at the heart of the increased sperm DNA damage and the lowering of pregnancy and live birth rates, then supporting the antioxidant defence system with exogenous antioxidants would seem logical. An extra dietary intake of antioxidants or a healthy diet in general has shown to be strongly associated with semen quality in healthy men (Eskenazi 2005; Irvine 1998; Lewis 1997; Mendiola 2010; Pasqualotto 2001; Salas-Huetos 2017; Zareba 2013). In conclusion, there is a fine balance between preventing oxidative stress by antioxidants, removing excessive amounts of ROS, and maintaining a small amount of ROS for their physiological effect on sperm functions. Since "reductive stress" as a rebound effect has been reported, large or high doses of antioxidants might better be avoided (Dattilo 2016; Ghyczy 2001).

Why it is important to do this review

In an effort to enhance fertility, couples are increasingly resorting to ART. However, these techniques are expensive and do not cure the causes of subfertility, but rather overcome some of its barriers. Since integrity of sperm DNA is one of the major determinants of normal fertilisation and embryo growth in natural and assisted conception (Agarwal 2003; Aitken 2010; Evenson 2006), there is a clear rationale for antioxidant therapy.

One of the other reasons for this review, apart from finding out if antioxidant therapy can overcome some of the barriers of subfertility, is that the global vitamin and supplement market has grown exponentially over the last years. The market value is expected to reach 278 billion USD by 2024 (Grand View Research 2016). The low costs of supplements and relative risk are appealing to both patients and healthcare providers. However, most antioxidants are

uncontrolled by regulation and the evidence for their effectiveness is not based on randomised clinical studies. Vitamins and supplements are dispensed through various retail outlets, including health food shops, online retailers, health centres, fitness clubs, supermarkets and pharmacies (Showell 2017).

The purpose of this Cochrane Review is to assess the effectiveness and safety of different antioxidants and dosages used by men of subfertile couples, by means of improvement of live birth rates, clinical pregnancy rates and adverse events. This is an update of a review first published in 2008 (Showell 2008) and updated in 2014 (Showell 2014).

OBJECTIVES

To evaluate the effectiveness and safety of supplementary oral antioxidants compared with placebo, no treatment or another antioxidant in subfertile men.

Search methods

METHODS

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

Inclusion criteria

- Randomised controlled trials (RCTs)
- Cross-over trials are included: however, we only used first-phase data in the analysis. Achieving outcomes such as pregnancy and live birth would preclude entry of couples into the next trial phase (Dias 2006)

Exclusion criteria

- Any quasi-randomised trials

Types of participants

Inclusion criteria

- Studies that included subfertile men (male factor subfertility) part of a couple who had been referred to a fertility clinic and might or might not be undergoing assisted reproductive techniques (ART), such as in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI), or intrauterine insemination (IUI)

In situations where individuals were randomised again following failed cycles, the data would not be pooled in a meta-analysis unless individual data could be excluded.

Exclusion criteria

- Studies enrolling only men attending a fertility clinic exclusively as the result of female partner or idiopathic infertility
- Studies enrolling men taking any other fertility enhancing drugs
- Studies enrolling men who had chemotherapy treatment in the past

Types of interventions

Inclusion criteria

- Any type or dose of oral antioxidant supplementation (individual or combined) that can be obtained without prescription and is not regulated as a pharmaceutical drug, versus placebo or no treatment
- Any type or dose of oral antioxidant supplementation (individual or combined) versus another type or dose of oral antioxidant (head-to-head)

Interventions were considered 'combined antioxidants' if they included three or more antioxidants in the intervention arm.

Exclusion criteria

- Interventions that included plant extracts (for example garlic) or herbal substances

Studies that included antioxidants plus a plant extract (for example garlic) were included if the antioxidant agent was the main focus of the investigation.

Definition of antioxidant in male fertility: a substance that has the ability to protect spermatozoa against endogenous oxidative damage by directly neutralising hydroxyl, superoxide, and hydrogen peroxide radicals, chelation of redox metals or by functioning as a component of an antioxidant enzyme.

Types of outcome measures

Primary outcomes

- Live birth rate per couple randomised, defined as delivery of a live fetus after 20 completed weeks of gestation

Secondary outcomes

- Clinical pregnancy rate per couple, defined as evidence of a gestational sac confirmed by ultrasound
- Any adverse event (including miscarriage) reported by the study
- Level of sperm DNA fragmentation, defined as percentage (%) of sperm with abnormal DNA integrity estimated by either toluidine blue (TB) staining, sperm chromatin structure assay (SCSA) or terminal transferase dUTP nick end labelling (TUNEL) assay
- Total sperm motility: any sperm movement in any direction (progressive plus forward plus non progressive motility), provided as percentage (%)
- Progressive sperm motility: sperm with forward progression, defined as WHO category A + B, provided as percentage (%)
- Sperm concentration: number of sperm (10^6)/mL

Search methods for identification of studies

We searched for all published and unpublished RCTs investigating oral antioxidant supplementation for subfertile men, without language restriction and in consultation with the Gynaecology and Fertility Group (CGF) Information Specialist (MGS).

Electronic searches

We searched the following electronic databases for relevant trials.

- The Cochrane Gynaecology and Fertility Group's (CGF) Specialised Register of Controlled Trials, PROCITE platform (searched 1 February 2018) ([Appendix 1](#))
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials; via the Cochrane Register of Studies Online (CRSO Web platform) (searched 1 February 2018) ([Appendix 2](#))
- MEDLINE Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations) Ovid platform (searched from 1946 to 1 February 2018) ([Appendix 3](#))
- Embase Ovid platform (searched from 1980 to 1 February 2018) ([Appendix 4](#))
- CINAHL EBSCO platform (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) (searched from 1961 to 1 February 2018) ([Appendix 5](#))
- PsycINFO Ovid platform (searched from 1806 to 1 February 2018) ([Appendix 6](#))

The MEDLINE search was limited by the Cochrane highly sensitive search strategy filter for identifying randomised trials which appears in the *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions* (Version 5.1.0, Chapter 6, 6.4.11) (Higgins 2011). The Embase, PsychINFO and CINAHL searches were combined with trial filters developed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (www.sign.ac.uk/mehodology/filters.html#random).

Searching other resources

The following other resources were searched (last search February 2018).

- International trial registers: the ClinicalTrials database, a service of the US National Institutes of Health (clinicaltrials.gov/ct2/home) and the World Health Organization International Trials Registry Platform search portal (www.who.int/trialsearch/Default.aspx) (Appendix 7; Appendix 8)
- Google scholar, using the keywords 'antioxidants male infertility' and 'antioxidants sperm random'
- Database for Abstracts of Reviews of Effects (DARE) for other reviews on this topic
- 'Grey' literature (unpublished and unindexed), through the openGREY database (www.opengrey.eu/) (Appendix 9)
- ProQuest Dissertations and Theses (<http://search.proquest.com.ezproxy.auckland.ac.nz/pqdtft/advanced?accountid=8424>) was also searched (Appendix 10)

- Web of Knowledge for conference proceedings and published trials (Appendix 11)

- Appropriate journals were handsearched for trial conference abstracts in the year 2017 (not included in CGF search). These journals included *Human Reproduction*, which contains abstract supplements for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), and *Fertility and Sterility* that contains abstract supplements for the 'American Society for Reproductive Medicine' (ASRM).

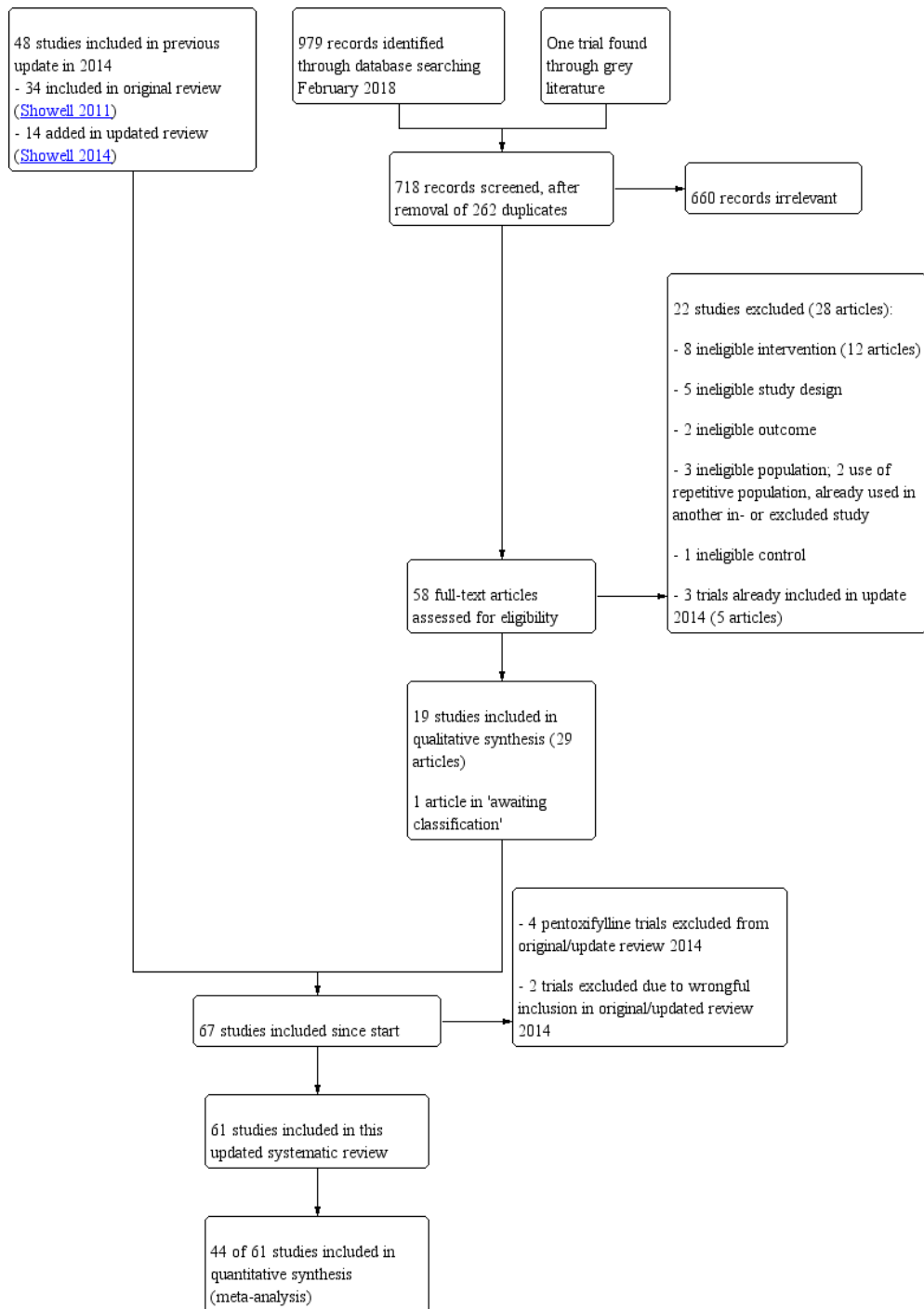
We handsearched reference lists of relevant trials and systematic reviews retrieved by the search and contacted experts in the field to obtain additional data.

Data collection and analysis

Selection of studies

Review authors RS and RM-P did an initial screen of titles and abstracts retrieved by the search. The search was conducted by MGS and RS. We retrieved the full texts of all potentially eligible studies. Two review authors (RS and RM-P) independently examined these full-text articles for compliance with the inclusion criteria and selected eligible studies. We corresponded with study investigators as required, to clarify study eligibility. Disagreements were resolved by discussion. If any reports required translation, we described the process used for data collection. We documented the selection process with a "PRISMA" flow chart (see Figure 1).

Figure 1. Study flow diagram.



Data extraction and management

Two review authors (RS and RM-P) independently extracted data from eligible studies using a data extraction form designed and pilot-tested by the authors. Any disagreements were resolved by discussion. Data extracted included study characteristics and outcome data (see data extraction table for details, [Characteristics of included studies](#) and [Characteristics of excluded studies](#)). Where studies had multiple publications, the review authors collated the multiple reports under a single study ID with multiple references. We corresponded with study investigators for further data on methods and/or results, as required.

Assessment of risk of bias in included studies

Two review authors (RS and RM-P) independently assessed the included studies for risk of bias using the Cochrane 'Risk of bias' assessment tool to assess: selection (random sequence generation and allocation concealment); performance (blinding of participants and personnel); detection (blinding of outcome assessors); attrition (incomplete outcome data); reporting (selective reporting); and other potential sources of bias ([Higgins 2011](#)). Judgements were assigned as recommended in the *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Section 8.5 ([Higgins 2011](#)). Disagreements were resolved by discussion; when needed we consulted a third party to achieve agreement (MGS or VJ). We described all judgements fully and present the conclusions in the 'Risk of bias' table ([Characteristics of included studies](#)), which is incorporated in the interpretation of review findings by means of sensitivity analyses (see below). We sought published protocols.

We took care to search for within-study selective reporting, for example, trials failing to report outcomes such as live birth or reporting them in insufficient detail to allow inclusion. Where protocols were available, we assessed studies for differences between study protocols and published results.

In cases where included studies failed to identify the primary outcome of live birth, but did report pregnancy rates, we carried out an informal assessment to determine whether pregnancy rates were similar to those in studies that reported live birth.

We considered that the blinding status of participants could influence findings for the outcomes of live birth, pregnancy and adverse events, as antioxidants are easily available and it would be possible for participants to self-medicate. Therefore, if the participants were not blinded or the study was not placebo-controlled, or both, we considered the study to be at high risk of bias.

Measures of treatment effect

We collected dichotomous data for live birth, pregnancy rate, miscarriage and adverse events and for the continuous data for sperm

quality measurements we collected mean differences (MDs) and the associated standard deviations (SDs).

Sperm parameter outcomes were analysed at the time points of three, six and nine months post-randomisation. All studies were analysed in this way regardless of whether the participants were treated for three, six or nine months.

Unit of analysis issues

The primary analysis of the outcomes of live birth, pregnancy and adverse events was per couple randomised, counting multiple births as one live birth event. The sperm outcome analyses were per man randomised. Only the first-phase data from cross-over trials were included.

Dealing with missing data

We analysed the data on an intention-to-treat basis as far as possible (i.e. including all randomised participants in analyses, in the groups to which they were randomised). Attempts were made to obtain missing data from the original trialists and the results of author contact are reported in [Characteristics of included studies](#). When data were unobtainable, we undertook imputation of individual values for live birth only: live birth was assumed not to have occurred in participants without a reported outcome. For other outcomes, we analysed only the available data. Any imputation undertaken was subjected to sensitivity analysis (see below).

If studies reported sufficient detail to calculate MDs but gave no information on an associated SD, we assumed the outcome to have a SD equal to the highest SD from other studies within the same analysis.

Assessment of heterogeneity

We considered whether the clinical and methodological characteristics of included studies were sufficiently similar for meta-analysis to provide a clinically meaningful summary. We assessed statistical heterogeneity by the measure of the I^2 . If an I^2 was 50% or higher, we assumed high heterogeneity, and conducted a sensitivity analysis. A high I^2 statistic suggests that variations in effect estimates may be due to differences between trials rather than to chance alone ([Higgins 2011](#)).

Assessment of reporting biases

In view of the difficulty of detecting and correcting for publication bias and other reporting biases, we aimed to minimise their potential impact by ensuring a comprehensive search for eligible studies and by being alert for duplication of data. If there were 10

or more studies in an analysis, we used a funnel plot to explore the possibility of small-study effects (a tendency for estimates of the intervention effect to be more beneficial in smaller studies).

Data synthesis

We conducted statistical analysis of the data using Review Manager 5 (RevMan 2014). We expressed the dichotomous data for live birth, pregnancy rate, miscarriage and adverse events as Peto odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) and combined them in a meta-analysis with Review Manager 5 software using the Peto method and a fixed-effect model (Higgins 2011). A random-effects model was used on sperm outcomes because we suspected high heterogeneity in these outcomes based on the previous review versions. The Peto OR has mathematically sound properties that are consistent with benefit or harm and work well in small samples with rare events. This effect measure is appropriate when considering subfertility. For continuous data (for example sperm quality measurements) MDs between treatment groups were calculated with associated SDs and 95% CIs. The results were displayed on forest plots, where possible.

We considered pregnancy outcomes to be positive, and higher pregnancy rates of benefit. We considered the outcomes of miscarriage and adverse events to be negative effects, and higher numbers harmful. We combined data for the following comparisons.

- Antioxidants versus placebo or no treatment
- Antioxidants versus antioxidants (head-to-head)

Adverse events as reported in the studies were included in the two comparisons above.

The total sperm motility, progressive sperm motility and concentration outcomes were divided into three groups: measurement after starting treatment, at three, six and nine months or more as reported by the studies. Studies were analysed together if they reported these outcomes at the same point in time, for example a study that stopped treatment at three months but measured at six or nine months was measured in the same analysis as those that were treated for six or nine months.

We displayed increases in the odds of a particular outcome, which may be beneficial (e.g. live birth) or detrimental (e.g. adverse events), graphically in meta-analyses to the right of the centre line, and decreases in the odds of a particular outcome to the left of the centre line.

The aim was to define analyses that were comprehensive and mutually exclusive, so that we could slot all eligible study results into one stratum only. We specified comparisons so that any studies falling within each stratum could be pooled for meta-analysis. Stratification allowed for consideration of effects within each stratum, as well as or instead of an overall estimate for comparison.

If individuals had been randomly re-assigned after failed cycles, we did not pool the data in a meta-analysis.

Statistical analysis was performed using Review Manager 5.3 (RevMan 2014).

Subgroup analysis and investigation of heterogeneity

Where data were available, we conducted subgroup analyses to determine the separate evidence within the following subgroups.

- Studies that included different types of antioxidant ((for the outcomes of live birth and clinical pregnancy)
- Studies that included couples who were also receiving IVF/ICSI treatment (for the outcomes of live birth and clinical pregnancy)
- Studies using no treatment as control group compared to placebo (for outcomes of live birth and clinical pregnancy)
- As-treated analysis
- Over time analysis for sperm outcomes of motility and concentration, at three, six and nine months

If we detected substantial heterogeneity, we explored possible explanations in subgroup analyses (e.g. differing populations) and/or sensitivity analyses (e.g. differing risk of bias). We took any statistical heterogeneity into account when interpreting the results, especially if there was any variation in the direction of effect.

Sensitivity analysis

We conducted sensitivity analyses (using the random-effects model in RevMan software) on the primary outcomes if we detected a high degree of heterogeneity ($I^2 = 50\%$ or more), excluding studies to assess if there is a change in effect:

- with a high risk of bias, or
- enrolling men who are part of a couple undergoing IUI, or
- enrolling men with varicocele, or
- for studies that reported both live birth and clinical pregnancy rate in order to assess any overestimation of effect and reporting bias, or
- for studies where results had been imputed, or
- for studies that reported remarkably low SDs as the review authors considered that these data were potentially erroneous (a post hoc sensitivity analysis).

Overall quality of the body of evidence: 'Summary of findings' table

We prepared a 'Summary of findings' table using GRADEpro (GRADEpro GDT 2015) and Cochrane methods (Higgins 2011). This table evaluates the overall quality of the body of evidence for the main review outcomes (live birth, clinical pregnancy, and the adverse events) for the main review comparison (antioxidant compared with placebo or no treatment). We assessed the quality of the evidence using GRADE criteria: risk of bias, consistency of effect, imprecision, indirectness and publication bias). Judgements about evidence quality (high, moderate, low or very low) were made by two review authors (RS and RM-P) working independently, with disagreements resolved by discussion. Judgements were justified, documented, and incorporated into reporting of results for each outcome.

We extracted study data, formatted our comparisons in data tables and prepared a 'Summary of findings' table before writing the results and conclusions of our review.

RESULTS

Description of studies

Results of the search

2011 version of review

We assessed 590 abstracts for inclusion from the title and abstract found in a search dated from inception to August 2010. The MEDLINE search produced 406 abstracts; there were six abstracts from CENTRAL, three from CINAHL, 62 from Embase, 107 from the CGF database and three from PsycINFO. Two conference abstracts were found from handsearching the conference proceedings of the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the American Society for Reproductive Medicine (ASRM). One title was found from reference lists in reviews. After removal of inappropriate and duplicate studies, we retrieved the full texts of 53 studies. Five non-English studies were assessed for inclusion: two Chinese, one Bulgarian, one Japanese and one Iranian. The two Chinese studies (Li 2005; Li 2005a), the Japanese study (Akiyama 1999) and the Iranian study (Peivandi 2010) were included in the analysis. The Bulgarian study (Nikolova 2007) was excluded as it did not use random allocation (see [Characteristics of excluded studies](#)). We excluded 15 articles and found four ongoing studies in searches of the clinical trial registers.

A total of 34 studies were included in the 2011 version of the review (Showell 2011).

2014 update

We assessed 483 abstracts for inclusion from the title and abstract found in a search dated from 1 August 2010 to 30 January 2014. After duplicates were removed 338 remained. We assessed 34 of these papers in full text.

Eleven of the full-text reports assessed studies were in a language other than English and required translation, five of these were in Chinese, two in Persian and one each in Japanese, Russian, Italian, and Portuguese (see [Acknowledgements](#) for those who helped with translation). Five of the Chinese studies were excluded: three (Chen 2012; Tang 2011; Wang 2010a) due to an inappropriate intervention, one was not randomised (Wu 2012), and one had an inappropriate population (Lu 2010). The Portuguese study (Verzeletti 2012) was excluded as it used a herbal intervention.

Five non-English studies were included: one in Persian (Eslamian 2013), one Japanese (Kumamoto 1988), one Italian (Morgante 2010), one Russian (Sivkov 2011) and one Chinese (Wang 2010). We excluded 20 articles, and included 14 articles. An updated search was run in August 2014 where six studies (Anarte 2013; Gopinath 2013; Iacono 2014; Nadjarzadeh 2014; Nashivochnikova 2014; Nematollahi-Mahani 2014) were placed in 'Studies awaiting assessment'. There were six ongoing studies found in the new searches.

We included 14 new trials in the 2014 update: Attallah 2013; Azizollahi 2013; Dimitriadis 2010; Eslamian 2013; Kumamoto 1988; Martinez-Soto 2010; Morgante 2010; Nadjarzadeh 2011; Poveda 2013; Pryor 1978; Safarinejad 2011; Safarinejad 2012; Sivkov 2011; Wang 2010.

A total of 48 studies were included in the 2014 update (Showell 2014).

2018 update

We assessed 979 abstracts for inclusion from the title and abstract found in a search dated from January 2014 until February 2018. One extra study was found through the grey literature search. After duplicates were removed, 718 articles remained. We assessed 58 of these papers in full text. One of the full-text articles assessed studies was in Chinese (Deng 2014) and one in Russian (Gamidov 2017); both required translation. We excluded 22 studies (28 articles), and included 19 studies (29 articles). See the PRISMA flow chart (Figure 1)

Of the new included studies, one was from the six studies placed in 'Awaiting classification' in the 2014 update of this review (Gopinath 2013). The remaining studies awaiting classification were all found ineligible after screening of title and abstract or excluded after reading the full text.

In the current update, none of the eight previously 'ongoing studies' were included. Five of these ongoing studies were found ineligible after screening of title and abstract or excluded after reading the full text. Three studies remained as 'ongoing studies' (CTRI/2013/02/003431; NCT00975115; NCT01828710) with the status of still recruiting. We added nine new ongoing studies (DRKS00011616; IRCT2016111830947N1; IRCT2017012432153N1; NCT01407432; NCT01846325; NCT02310087; NCT02421887; NCT03104998; NCT03337360). In this 2018 update, a total of 12 studies are classified as 'ongoing studies' ([Characteristics of ongoing studies](#)). We removed and excluded four pentoxifylline studies that were previously included in the 2014 update and the original review (Merino 1997; Micic 1988; Safarinejad 2011; Wang 1983). Furthermore, we removed two previously included studies due to the discovery that the population did not meet the inclusion criteria: they included men with idiopathic infertility with normal sperm parameters, and no male factor infertility. (Ciftci 2009; Keskes-Ammar 2003).

We included 19 new trials in this update: Barekat 2016; Blomberg Jensen 2018; Boonyarankul 2015; Busetto 2018; Cyrus 2015;

Deng 2014; Ener 2016; Exposito 2016; Gamidov 2017; Gopinath 2013; Haghghian 2015; Haje 2015; Martinez 2015; Mehni 2014; Micic 2017; Pourmand 2014; Raigani 2014; Sharifzadeh 2016; Sofikitis 2016.

A total of 61 studies have been included in this update ([Characteristics of included studies](#)). A total of 59 studies were excluded ([Characteristics of excluded studies](#)).

Included studies

Study design and setting

The studies came from 28 different countries. Fourteen studies were from Iran ([Azizollahi 2013](#); [Barekat 2016](#); [Cyrus 2015](#); [Eslamian 2013](#); [Haghghian 2015](#); [Mehni 2014](#); [Nadjarzadeh 2011](#); [Peivandi 2010](#); [Pourmand 2014](#); [Raigani 2014](#); [Safarinejad 2009](#); [Safarinejad 2009a](#); [Safarinejad 2012](#); [Sharifzadeh 2016](#)). Ten studies were based in Italy ([Balercia 2005](#); [Balercia 2009](#); [Biagiotti 2003](#); [Busetto 2018](#); [Cavallini 2004](#); [Galatioto 2008](#); [Lenzi 2003](#); [Lenzi 2004](#); [Lombardo 2002](#); [Morgante 2010](#)). Four studies were from China ([Deng 2014](#); [Li 2005](#); [Li 2005a](#); [Wang 2010](#)), three from Japan ([Akiyama 1999](#); [Dimitriadis 2010](#); [Kumamoto 1988](#)), and three from the UK ([Kessopoulou 1995](#); [Pryor 1978](#); [Scott 1998](#)). Two studies each were from Kuwait ([Omu 1998](#); [Omu 2008](#)), Russia ([Gamidov 2017](#); [Sivkov 2011](#)), Spain ([Exposito 2016](#); [Martinez-Soto 2010](#)), and the USA ([Dawson 1990](#); [Sigman 2006](#)). A single study was set in each of the following countries: Australia ([Tremellen 2007](#)), Belgium ([Zalata 1998](#)), Canada ([Conquer 2000](#)), Denmark ([Blomberg Jensen 2018](#)), Egypt ([Attallah 2013](#)), France ([Greco 2005](#)), Germany ([Rolf 1999](#)), Greece ([Sofikitis 2016](#)), Hungary ([Zavaczki 2003](#)), India ([Gopinath 2013](#)), Iraq ([Haje 2015](#)), Mexico ([Martinez 2015](#)), the Netherlands ([Wong 2002](#)), Panama ([Poveda 2013](#)), Saudi Arabia ([Suleiman 1996](#)), Serbia ([Micic 2017](#)), Thailand ([Boonyarangkul 2015](#)), Tunisia ([Nozha 2001](#)) and Turkey ([Ener 2016](#)).

All included studies were randomised. Five studies had a randomised cross-over design ([Akiyama 1999](#); [Kessopoulou 1995](#); [Lenzi 2003](#); [Peivandi 2010](#); [Pryor 1978](#)). In the meta-analysis only the first phase data were used as all studies reported first and second phase data separately. The remaining 56 studies used a randomised parallel group design. One study ([Li 2005](#)) had a large imbalance between the intervention and control groups at the randomisation stage; 150 men were randomised, 90 into the treatment group and 60 into the control group. This appeared to be a blocked 3:2 allocation ratio. This method of randomisation was not explained in the report. Attempts were made to contact the author but there has been no reply. Thirteen studies ([Biagiotti 2003](#); [Cavallini 2004](#); [Conquer 2000](#); [Dawson 1990](#); [Gamidov 2017](#); [Gopinath 2013](#); [Kumamoto 1988](#); [Martinez 2015](#); [Mehni 2014](#); [Raigani 2014](#); [Scott 1998](#); [Sofikitis 2016](#); [Zalata 1998](#)) were three-armed and

eight ([Azizollahi 2013](#); [Balercia 2005](#); [Boonyarangkul 2015](#); [Haje 2015](#); [Omu 2008](#); [Poveda 2013](#); [Safarinejad 2009](#); [Wong 2002](#)) were four-armed.

The duration of the treatment period ranged from three weeks with a three-week follow up ([Dawson 1990](#)) to 12 months treatment ([Ener 2016](#)). The longest follow-up periods were in the studies by [Blomberg Jensen](#) and [Safarinejad](#) with respectively a five-month ([Blomberg Jensen 2018](#)) and six and a half-month ([Safarinejad 2009a](#)) treatment duration and both with 14 months of follow-up. Seven studies reporting on either live birth rate or clinical pregnancy rate, only mentioned follow-up consultations during their treatment, however they did not report the length of follow-up after treatment ([Azizollahi 2013](#); [Attallah 2013](#); [Barekat 2016](#); [Busetto 2018](#); [Kessopoulou 1995](#); [Omu 1998](#); [Suleiman 1996](#)). Funding sources were stated by 23 studies ([Barekat 2016](#); [Blomberg Jensen 2018](#); [Busetto 2018](#); [Conquer 2000](#); [Deng 2014](#); [Eslamian 2013](#); [Haghghian 2015](#); [Kessopoulou 1995](#); [Lenzi 2003](#); [Lombardo 2002](#); [Martinez-Soto 2010](#); [Mehni 2014](#); [Micic 2017](#); [Nadjarzadeh 2011](#); [Omu 1998](#); [Peivandi 2010](#); [Poveda 2013](#); [Raigani 2014](#); [Rolf 1999](#); [Safarinejad 2012](#); [Sharifzadeh 2016](#); [Wang 2010](#); [Zavaczki 2003](#)). Five of these studies stated that funding was from a commercial source ([Busetto 2018](#); [Conquer 2000](#); [Martinez-Soto 2010](#); [Micic 2017](#); [Safarinejad 2012](#)), and the remaining 18 obtained funding through non-commercial avenues or university grants. Five studies reported specifically no funding ([Cyrus 2015](#); [Gopinath 2013](#); [Haje 2015](#); [Lombardo 2002](#); [Pourmand 2014](#)). Thirty-three studies did not mention any funding sources.

Participants

The 61 studies included 6264 subfertile men, 3803 in the intervention groups and 2461 men in the control groups. The age range of the participants was 18 to 65 years. Studies included couples who had attended a fertility clinic, with a fertile partner and had been trying to conceive with regular intercourse for over one year. Most men in the included studies had a deficient level of spermatozoa in the seminal fluid (oligospermia) or a low motility of sperm in the seminal fluid (asthenospermia). Two studies also included fertile ([Wong 2002](#)) or normospermic men ([Exposito 2016](#)) with subgroup analysis. Studies excluded men with any inflammatory disease, antibody problems or chromosomal problems; and most studies stated that they did not enrol men who smoked, took any additional medication or drank alcohol.

Two studies enrolled men with varicocele ([Busetto 2018](#); [Cavallini 2004](#)), six studies enrolled men post-varicolectomy ([Azizollahi 2013](#); [Barekat 2016](#); [Cyrus 2015](#); [Ener 2016](#); [Gamidov 2017](#); [Pourmand 2014](#)), and one study enrolled men with chronic prostatitis ([Sivkov 2011](#)). Four studies ([Exposito 2016](#); [Kessopoulou 1995](#); [Sigman 2006](#); [Tremellen 2007](#)) enrolled men who, as part of a couple, were undergoing in vitro fertilisation (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI), and one study ([Attallah 2013](#))

enrolled men who were part of a couple undergoing intrauterine insemination (IUI).

Further details of inclusion and exclusion criteria are available in [Characteristics of included studies](#).

Interventions

A wide variety of antioxidants were used in the included studies. Comparisons covered antioxidants versus placebo or no treatment and head-to-head comparisons (antioxidant versus antioxidant). The comparison 'antioxidants versus placebo or no treatment' included the following antioxidants: arginine, carnitines (L-carnitine, L-acetyl carnitine, L-carnitine plus L-acetyl carnitine), carotenoids (β -carotene), coenzyme Q10 (CoQ10), cysteines (ethylcysteine and N-acetylcysteine (NAC)), folic acid, magnesium, polyunsaturated fatty acids (PUFAs) (alpha-lipoic acid and docosahexaenoic acid (DHA)), resveratrol, selenium, vitamin B, vitamin C, vitamin D with calcium, vitamin E and zinc. Combined antioxidants were used in 10 studies. They were labelled as Proxeed Plus (Busetto 2018; Micic 2017), Menevit (Tremellen 2007), Selznic (Sivkov 2011), SpermActin-forte (Gamidov 2017) and Spermotrend (Poveda 2013). Four of these 10 studies used combined antioxidants without any brand name or labelling; "N-acetylcysteine (NAC) with vitamins and micronutrients" (Galatioto 2008), selenium plus vitamin A/C/E (Scott 1998), a fixed dose combination (FDC) of coenzyme Q10, L-carnitine, lycopene and zinc (Gopinath 2013), and "essential fatty acid (EFA) mixture combined with α -tocopherol (vitamin E) and β -carotene, acetylcysteine and other antioxidants" (Zalata 1998).

The second comparison, head-to-head, included seven studies. The head-to-head comparisons were included in an attempt to assess whether one antioxidant was more effective than another. They looked at effects of ethylcysteine versus vitamin E, zinc versus folic acid versus zinc plus folic acid, L-carnitine versus L-acetyl carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine, vitamin E plus selenium versus vitamin B, L-carnitine plus acetyl-L-carnitine versus vitamin E plus vitamin C, L-carnitine versus vitamin E plus vitamin C, vitamin D plus calcium versus vitamin C plus vitamin E, L-carnitine plus vitamin E versus vitamin E, acetyl-cysteine versus essential fatty acid (EFA) plus α -tocopherol (vitamin E) plus β -carotene versus acetylcysteine plus EFA plus antioxidants. In summary:

- 26/61 studies compared antioxidants with placebo;
- 7/61 studies compared antioxidants with no treatment;
- 7/61 studies compared one antioxidant with another antioxidant (head-to-head);
- 21/61 multi-arm studies: 16 of these compared antioxidants versus placebo and five compared antioxidants versus no treatment.

Outcomes

The primary outcome for this review was as follows.

- Live birth per couple. Seven studies reported data for live birth in the antioxidant versus placebo or no treatment comparison (Balercia 2005; Balercia 2009; Blomberg Jensen 2018; Kessopoulou 1995; Omu 1998; Suleiman 1996; Tremellen 2007). One of these studies could also be included in the head-to-head comparison of live birth rate (Balercia 2005).

Secondary outcomes for this review were as follows.

- Clinical pregnancy rate per couple, as reported by 11 studies in the antioxidant versus placebo or no treatment comparison (Attallah 2013; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Barekat 2016; Busetto 2018; Kessopoulou 1995; Omu 1998; Suleiman 1996; Tremellen 2007; Zavadzki 2003). One of these studies could also be included in the head-to-head comparison of clinical pregnancy rate (Balercia 2005); one more study in the head-to-head comparison reported on clinical pregnancy rate (Deng 2014). Data for biochemical and undefined pregnancy can be seen in [Table 1](#).

- Adverse events (miscarriage, gastrointestinal upsets, euphoria and ectopic pregnancy) were reported by 13 studies (Busetto 2018; Cavallini 2004; Gamidov 2017; Gopinath 2013; Kessopoulou 1995; Omu 1998; Pourmand 2014; Safarinejad 2009a; Sharifzadeh 2016; Sigman 2006; Suleiman 1996; Tremellen 2007; Zavadzki 2003) in the antioxidant versus placebo or no treatment comparison. Adverse events were not reported as an outcome in any of the studies in the head-to-head comparisons, except that the study by Li (Li 2005) reported that no side effects were found in either the treatment or control groups.

- DNA fragmentation was reported by six studies (Barekat 2016; Boonyarangkul 2015; Gamidov 2017; Greco 2005; Martinez-Soto 2010; Raigani 2014), comparing antioxidants versus placebo or no treatment. Data from two studies were not usable because of the use of COMET assay and DNA tail length (Boonyarangkul 2015), or use of medians with interquartile ranges (Gamidov 2017) (Analysis 1.10). This outcome was not reported in the head-to-head comparison.

- Total sperm motility at three months or less was reported by 16 studies in the antioxidants versus placebo or no treatment comparison (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Barekat 2016; Conquer 2000; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Gopinath 2013; Greco 2005; Martinez-Soto 2010; Morgante 2010; Nadjarzadeh 2011; Omu 2008; Peivandi 2010; Scott 1998; Sigman 2006; Zavadzki 2003), by eight studies in the head-to-head comparison (Akiyama 1999; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Conquer 2000; Dawson 1990; Li 2005; Omu 2008; Scott 1998).

- Total sperm motility at six months was reported by 13 studies in the antioxidants versus placebo or no treatment comparison (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Blomberg Jensen 2018; Busetto 2018; Ener 2016; Gopinath

2013; Lenzi 2004; Safarinejad 2009; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012; Sigman 2006; Suleiman 1996). Three studies reported this in the head-to-head comparison (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Safarinejad 2009).

- Total sperm motility at nine months or more was reported by five studies in the antioxidants versus placebo or no treatment comparison (Balercia 2005; Balercia 2009; Ener 2016; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012). One study reported this in the head-to-head comparison (Balercia 2005).

- Progressive sperm motility at three months or less was reported by 14 studies in the antioxidants versus placebo or no treatment comparison (Attallah 2013; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Boonyarangkul 2015; Cyrus 2015; Dawson 1990; Haghghian 2015; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Morgante 2010; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Rolf 1999; Sharifzadeh 2016). Five studies reported this in the head-to-head comparison (Balercia 2005; Deng 2014; Li 2005; Li 2005a; Wang 2010).

- Progressive sperm motility at six months was reported by five studies in the antioxidants versus placebo or no treatment comparison (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Blomberg Jensen 2018; Boonyarangkul 2015). One study reported this in the head-to-head comparison (Balercia 2005).

- Progressive sperm motility at nine months or more was reported by two studies in the antioxidants versus placebo or no treatment comparison (Balercia 2005; Balercia 2009). One study reported this in the head-to-head comparison (Balercia 2005).

- Sperm concentration at three months or less was reported by 21 studies in the antioxidants versus placebo or no treatment comparison (Attallah 2013; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Barekat 2016; Boonyarangkul 2015; Conquer 2000; Cyrus 2015; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Gopinath 2013; Greco 2005; Haghghian 2015; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Morgante 2010; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Rolf 1999; Scott 1998; Sharifzadeh 2016; Zavaczki 2003), and seven in the head-to-head comparison (Akiyama 1999; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Conquer 2000; Li 2005a; Scott 1998; Wang 2010).

- Sperm concentration at six months was reported as an outcome by 11 studies in the antioxidants versus placebo or no treatment comparison (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Boonyarangkul 2015; Busetto 2018; Ener 2016; Gopinath 2013; Lenzi 2004; Safarinejad 2009; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012), and three studies in the head-to-head comparison (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Safarinejad 2009).

- Sperm concentration at nine months or more was reported by five studies in the antioxidants versus placebo or no treatment comparison (Balercia 2005; Balercia 2009; Ener 2016; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012), and one study in the head-to-head comparison (Balercia 2005).

Data were extracted from 44 of the included studies. The 17 remaining studies either did not report any data or the continuous data were reported in medians or ranges (Biagiotti 2003; Eslamian 2013; Exposito 2016; Galatioto 2008; Haje 2015; Kumamoto 1988; Lenzi 2003; Lombardo 2002; Martinez 2015; Micic 2017; Nozha 2001; Poveda 2013; Pryor 1978; Sivkov 2011; Sofkitis 2016; Wong 2002; Zalata 1998). Another study reported data for a treatment duration of three to six months, but did not specify this any further and therefore data could not be used in the meta-analysis (Haje 2015).

See [Characteristics of included studies](#) and the analyses 'data not usable for meta-analysis' (Analysis 1.10; Analysis 1.12; Analysis 1.14; Analysis 1.18; Analysis 1.20; Analysis 1.24; Analysis 1.26; Analysis 2.5; Analysis 2.12). Table 2 also described the outcomes and conclusions of all included studies. Attempts were made to contact all authors of the included studies for further details and clarification.

Excluded studies

We retrieved the full text of studies that were identified as potentially eligible (see [Figure 1](#)). In this update we excluded 22 studies (28 full-text articles) and two ongoing studies, in total we excluded 59 studies. The most common reasons for exclusions were ineligible due to use of a different intervention, study design or population. See details in [Characteristics of excluded studies](#).

In summary:

- 21/59 ineligible based on different intervention such as an added sperm wash or herbal extract; also pentoxifylline studies were excluded;
- 13/59 ineligible based on different study design, they were not randomised;
- 15/59 ineligible based on different population, either normospermic men or used the exact same population as other already included studies; in the search of this update; three of the studies were already included in the previous 2014 update;
 - 3/59 ineligible based on different outcome;
 - 5/59 ineligible based on different control group, fertile men without treatment;
 - 2 previously 'ongoing studies' were placed in excluded studies because they were terminated due to insufficient recruiting (NCT01075334; NCT01520584).

Ongoing studies

Eight studies were 'ongoing studies' in the 2014 update. In the current update, only one of the eight previously ongoing studies was included (Blomberg Jensen 2018). The former ongoing study Righospitalet 2011 was a duplicate registration of this study. The former ongoing study AGUNCO 2012 (NCT01560065) became the article [Gulino 2016](#), which was excluded because of the use of a wrong comparator with fertile men of a subfertile couple undergoing IVF. The former ongoing studies Sadeghi 2008 and Sadeghi

2009 became respectively the already previously included study [Nadjarzadeh 2011](#) and excluded study [Nadjarzadeh 2014](#). Three studies remained as ongoing studies ([CTRI/2013/02/003431](#); [NCT00975115](#); [NCT01828710](#)) with the status of still recruiting.

We added nine new ongoing studies ([DRKS00011616](#); [IRCT2016111830947N1](#); [IRCT2017012432153N1](#); [NCT01407432](#); [NCT01846325](#); [NCT02310087](#); [NCT02421887](#); [NCT03104998](#); [NCT03337360](#)). In this 2019 update, a total of 12 studies are classified as 'ongoing studies'.

Awaiting classification

Six studies were 'awaiting classification' in the 2014 update of this review. One study was included in the 2018 update ([Gopinath 2013](#)). The remaining studies awaiting classification were all found to be ineligible after screening of title and abstract or excluded after reading the full text. The former Anarte 2013a conference abstract was the same study as the conference abstract [Anarte 2013](#), which was already excluded in the 2014 update. [Nadjarzadeh 2014](#) was excluded due to using the same study population as already included [Nadjarzadeh 2011](#). The article of [Nashivochnikova 2014](#) was dismissed after a quick translation from Russian of the methods section due to the use of a non-randomised design. [Nematollahi-Mahani 2014](#) was excluded due to reporting outcomes not of interest to our review; they reported on seminal antioxidant levels and hormone levels but not on semen parameters or pregnancy outcomes. Furthermore, they used the same study population as the included [Azizollahi 2013](#).

One article from the updated 2018 search was placed in [Studies awaiting classification](#), waiting for an answer from the authors after requesting the full text ([Goswami 2015](#)).

Risk of bias in included studies

See [Figure 2](#) for a summary of risk of bias in individual studies, and [Figure 3](#) for a summary of each risk of bias item across all included studies.

Allocation

Sequence generation

All of the 61 included studies were randomised, six of these were cross-over studies ([Akiyama 1999](#); [Kessopoulou 1995](#); [Lenzi 2003](#); [Lombardo 2002](#); [Peivandi 2010](#); [Pryor 1978](#)) and the remaining studies were parallel design.

Only 27 studies described their methods of sequence generation and were rated as low risk in this domain ([Azizollahi 2013](#); [Balercia 2005](#); [Barekat 2016](#); [Biagiotti 2003](#); [Blomberg Jensen 2018](#); [Busetto 2018](#); [Cavallini 2004](#); [Cyrus 2015](#); [Eslamian 2013](#); [Exposito 2016](#); [Galatioto 2008](#); [Gamidov 2017](#); [Gopinath 2013](#); [Haghighian 2015](#); [Kessopoulou 1995](#); [Martinez-Soto 2010](#); [Micic 2017](#); [Nadjarzadeh 2011](#); [Rolf 1999](#); [Safarinejad 2009](#); [Safarinejad 2009a](#); [Safarinejad 2012](#); [Scott 1998](#); [Sharifzadeh 2016](#); [Sigman 2006](#); [Tremellen 2007](#); [Wong 2002](#)) (see [Figure 2](#) and [Figure 3](#)).

Figure 2. Methodological risk of bias graph: review authors' judgements about each methodological bias item presented as percentages across all included studies.

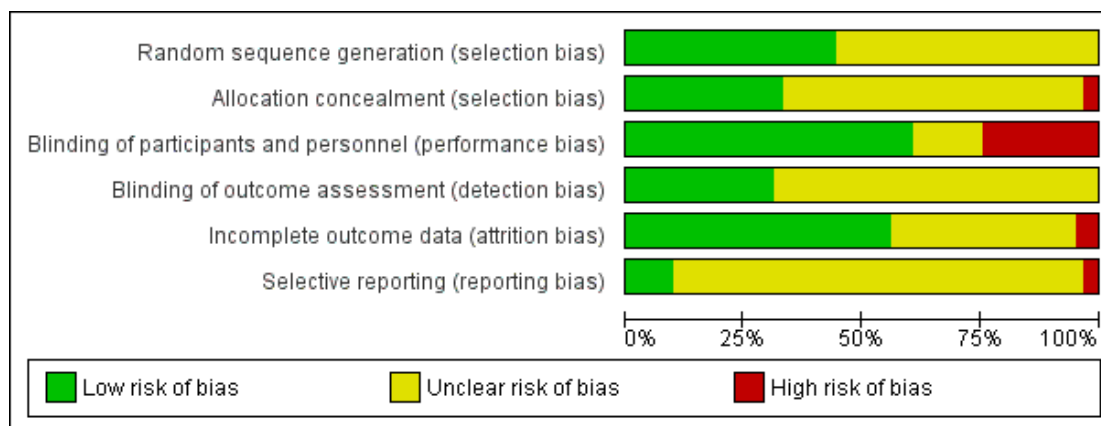


Figure 3. Methodological risk of bias summary: review authors' judgements about each methodological bias item for each included study.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Akiyama 1999	?	?	?	?	?	?
Attalah 2013	?	?	?	?	?	?
Azzolli 2013	?	?	?	?	?	?
Balercia 2005	?	?	?	?	?	?
Balercia 2009	?	?	?	?	?	?
Barekat 2016	?	?	?	?	?	?
Biagiotti 2003	?	?	?	?	?	?
Bjornberg-Jensen 2018	?	?	?	?	?	?
Boonyarangkul 2015	?	?	?	?	?	?
Busetto 2018	?	?	?	?	?	?
Cavallini 2004	?	?	?	?	?	?
Conquer 2000	?	?	?	?	?	?
Cytus 2015	?	?	?	?	?	?
Dawson 1990	?	?	?	?	?	?
Deng 2014	?	?	?	?	?	?
Dimitriadis 2010	?	?	?	?	?	?
Ener 2016	?	?	?	?	?	?
Estlaman 2013	?	?	?	?	?	?
Exposito 2016	?	?	?	?	?	?
Galatoto 2008	?	?	?	?	?	?
Gamidov 2017	?	?	?	?	?	?
Gopinath 2013	?	?	?	?	?	?
Greco 2005	?	?	?	?	?	?
Haghighian 2015	?	?	?	?	?	?
Haje 2015	?	?	?	?	?	?
Kessopoulou 1995	?	?	?	?	?	?
Kumamoto 1980	?	?	?	?	?	?
Lendi 2003	?	?	?	?	?	?
Lendi 2004	?	?	?	?	?	?
Li 2005	?	?	?	?	?	?
Li 2005a	?	?	?	?	?	?
Lombardo 2002	?	?	?	?	?	?
Martinez 2015	?	?	?	?	?	?
Martinez-Soto 2010	?	?	?	?	?	?
Mehri 2014	?	?	?	?	?	?
Mitic 2017	?	?	?	?	?	?
Morgante 2010	?	?	?	?	?	?
Nadizadeh 2011	?	?	?	?	?	?
Nozha 2001	?	?	?	?	?	?
Onu 1996	?	?	?	?	?	?
Onu 2008	?	?	?	?	?	?
Pevandi 2010	?	?	?	?	?	?
Pourmand 2014	?	?	?	?	?	?
Poveda 2013	?	?	?	?	?	?
Pryor 1978	?	?	?	?	?	?
Rajgani 2014	?	?	?	?	?	?
Rolf 1999	?	?	?	?	?	?
Safarnejad 2009	?	?	?	?	?	?
Safarnejad 2009a	?	?	?	?	?	?
Safarnejad 2012	?	?	?	?	?	?
Scott 1998	?	?	?	?	?	?
Sharifzadeh 2016	?	?	?	?	?	?
Sigman 2006	?	?	?	?	?	?
Sikov 2011	?	?	?	?	?	?
Sofieks 2016	?	?	?	?	?	?
Suleiman 1996	?	?	?	?	?	?
Tremellen 2007	?	?	?	?	?	?
Wang 2010	?	?	?	?	?	?
Weng 2002	?	?	?	?	?	?
Zalata 1989	?	?	?	?	?	?
Zawadzki 2003	?	?	?	?	?	?

The remaining 34 studies were rated as unclear risk (Akiyama 1999; Attallah 2013; Balercia 2009; Boonyarangkul 2015; Conquer 2000; Dawson 1990; Deng 2014; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Greco 2005; Haje 2015; Kumamoto 1988; Lenzi 2003; Lenzi 2004; Li 2005; Li 2005a; Lombardo 2002; Martinez 2015; Mehni 2014; Morgante 2010; Nozha 2001; Omu 1998; Omu 2008; Peivandi 2010; Pourmand 2014; Poveda 2013; Pryor 1978; Raigani 2014; Sivkov 2011; Sofikitis 2016; Suleiman 1996; Wang 2010; Zalata 1998; Zavaczki 2003).

The predominant method of randomisation was by computer-generated blocks. Tremellen 2007 reported a 2:1 ratio randomisation schedule, Cyrus 2015 reported a 3:2 randomisation schedule, Li 2005 appeared to have a blocked 3:2 allocation, and Micic 2017 appeared to have a 5:2 ratio.

Allocation concealment

The methods of allocation concealment were generally quite poorly described in the included studies. Twenty studies described both their methods of randomisation and allocation concealment and were rated as low risk in this domain (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Blomberg Jensen 2018; Busetto 2018; Cavallini 2004; Cyrus 2015; Eslamian 2013; Exposito 2016; Galatioto 2008; Gopinath 2013; Haghghian 2015; Martinez-Soto 2010; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Safarinejad 2009; Safarinejad 2012; Sharifzadeh 2016; Sigman 2006; Tremellen 2007; Wong 2002).

There were two studies with a high risk of allocation concealment: one due to the use of a randomisation table by the doctor (Barekat 2016); and one due to great baseline imbalance for sperm parameters between the intervention and control group (Boonyarangkul 2015).

The remaining 39 studies were rated as unclear risk (Akiyama 1999; Attallah 2013; Balercia 2009; Biagiotti 2003; Conquer 2000; Dawson 1990; Deng 2014; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Gamidov 2017; Greco 2005; Haje 2015; Kessopoulou 1995; Kumamoto 1988; Lenzi 2003; Lenzi 2004; Li 2005; Li 2005a; Lombardo 2002; Martinez 2015; Mehni 2014; Micic 2017; Morgante 2010; Nozha 2001; Omu 1998; Omu 2008; Pourmand 2014; Poveda 2013; Pryor 1978; Raigani 2014; Rolf 1999; Safarinejad 2009a; Scott 1998; Sivkov 2011; Sofikitis 2016; Suleiman 1996; Wang 2010; Zalata 1998; Zavaczki 2003). The methods of allocation concealment included anonymous coloured boxes, sealed opaque envelopes, and numbered bottles.

Blinding

Performance bias

Thirty-four studies were described as randomised, double-blind controlled trials in which clinicians and participants were blinded (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Blomberg Jensen 2018; Boonyarangkul 2015; Busetto 2018; Cavallini 2004; Cyrus 2015; Dawson 1990; Exposito 2016; Gopinath 2013; Greco 2005; Kessopoulou 1995; Kumamoto 1988; Lenzi 2003; Lenzi 2004; Lombardo 2002; Martinez 2015; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Micic 2017; Nadjarzadeh 2011; Poveda 2013; Pryor 1978; Raigani 2014; Rolf 1999; Safarinejad 2009; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012; Scott 1998; Sharifzadeh 2016; Sigman 2006; Tremellen 2007; Wong 2002). In two studies investigators, clinicians and participants were blinded (Eslamian 2013; Haghghian 2015). A total of thirty-six studies were rated as low risk (see Figure 2 and Figure 3). In one of the low risk studies (Dawson 1990), it was stated that a placebo was used as the control but only the participants were blinded.

Fifteen other studies were rated high risk (Attallah 2013; Barekat 2016; Biagiotti 2003; Deng 2014; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Galatioto 2008; Gamidov 2017; Morgante 2010; Nozha 2001; Omu 1998; Omu 2008; Pourmand 2014; Sofikitis 2016; Suleiman 1996.) Of these high-risk studies, 12 studies used 'no treatment' as their comparator. Two studies were head-to-head trials and open-labelled (Deng 2014; Nozha 2001). The double-blinded trial Suleiman 1996 used a placebo, however they reported that if a couple became pregnant then "the treatment was stopped; otherwise it was continued for 6 months. The placebo was given for 6 months" This does appear that they did not stop the placebo. This could suggest that the investigators had knowledge of whether the participants were in the placebo or antioxidant group, therefore this study was rated as high risk.

Nine studies did not give a statement regarding blinding and were rated as unclear risk of bias (Akiyama 1999; Conquer 2000; Haje 2015; Li 2005; Li 2005a; Sivkov 2011; Wang 2010; Zalata 1998; Zavaczki 2003). Three of these studies used a placebo as the control but did not discuss blinding (Conquer 2000; Zavaczki 2003; Sivkov 2011).

Detection bias

The methods of blinding outcome assessment were generally poorly described in the included studies. Only 19 studies reported this aspect of blinding and were therefore classified as low risk (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Barekat 2016; Blomberg Jensen 2018; Busetto 2018; Cavallini 2004; Cyrus 2015; Eslamian 2013; Galatioto 2008; Gamidov 2017; Gopinath 2013; Haghghian 2015; Martinez 2015; Micic 2017; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Raigani 2014; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012).

The other 42 studies were rated as unclear risk due to the lack of information (Akiyama 1999; Attallah 2013; Balercia 2009; Biagiotti

2003; Boonyarangkul 2015; Conquer 2000; Dawson 1990; Deng 2014; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Exposito 2016; Greco 2005; Haje 2015; Kessopoulou 1995; Kumamoto 1988; Lenzi 2003; Lenzi 2004; Li 2005; Li 2005a; Lombardo 2002; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Morgante 2010; Nozha 2001; Omu 1998; Omu 2008; Pourmand 2014; Poveda 2013; Pryor 1978; Rolf 1999; Safarinejad 2009; Scott 1998; Sharifzadeh 2016; Sigman 2006; Sivkov 2011; Sofikitis 2016; Suleiman 1996; Tremellen 2007; Wang 2010; Wong 2002; Zalata 1998; Zaczki 2003).

Incomplete outcome data

Thirty-four studies were rated as low risk for incomplete outcome data (Akiyama 1999; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Blomberg Jensen 2018; Busetto 2018; Conquer 2000; Cyrus 2015; Dawson 1990; Eslamian 2013; Exposito 2016; Gopinath 2013; Galatioto 2008; Gamidov 2017; Greco 2005; Haghghian 2015; Lenzi 2003; Lenzi 2004; Li 2005; Martinez 2015; Micic 2017; Nadjarzadeh 2011; Omu 2008; Pourmand 2014; Rolf 1999; Safarinejad 2009; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012; Scott 1998; Sharifzadeh 2016; Sigman 2006; Tremellen 2007; Wang 2010; Zaczki 2003).

Twenty-four studies were rated as unclear, most of them did report the number of drop outs, but did not provide the reasons (Attallah 2013; Biagiotti 2003; Boonyarangkul 2015; Deng 2014; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Haje 2015; Kessopoulou 1995; Kumamoto 1988; Li 2005a; Lombardo 2002; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Morgante 2010; Nozha 2001; Omu 1998; Peivandi 2010; Poveda 2013; Pryor 1978; Raigani 2014; Sivkov 2011; Sofikitis 2016; Wong 2002; Zalata 1998).

Three studies were rated as high risk of attrition bias due to lack of compliance directly related to treatment and high drop-out rates (20% to 42%) (Barekat 2016; Cavallini 2004; Suleiman 1996).

Only five studies (Balercia 2009; Blomberg Jensen 2018; Busetto 2018; Galatioto 2008; Pryor 1978) actually stated that they used intention-to-treat (ITT) in their analysis. However, Pryor 1978 stated they had used ITT but the data were not presented. Most of the other included studies accounted for the participants that withdrew from their studies and then analysed the groups in an ITT.

Three studies (Azizollahi 2013; Barekat 2016; Wang 2010) did not use ITT, however the numbers of dropouts were given for each intervention and control group and therefore we were able to use ITT in the data analysis by making the assumption of no event for the binary outcomes. No imputation was carried out on the continuous outcome data these were analysed as they were reported in the studies.

Six studies had over 20% withdrawal from their studies. Cavallini 2004 had a 30% dropout rate and reasons were provided for only 53 out of the 55 dropouts; these reasons included refusal due to the chance of taking a placebo and preference for assisted reproduction techniques (ARP). There also remained some confu-

sion in this study on the total numbers randomised and analysed. Azizollahi 2013 had a 30% dropout rate; Li 2005a; Suleiman 1996, Nadjarzadeh 2011, and Barekat 2016 had slightly over 20% withdrawal from their studies.

One study (Suleiman 1996) had a large imbalance in numbers. There were found to be 52 in the treatment group and 35 in the placebo once the code had been broken at the end of the study. There was no indication of how the randomisation was performed. The reasons given for dropout were only accounted for broadly: many couples had left the region and some simply failed to continue, no numbers were given for individual dropout reasons (see Figure 2 and Figure 3). The numbers of participants that were initially randomised to each group were not available, so ITT for the dichotomous outcomes was not possible.

Selective reporting

Study protocols were only available for six out of the 61 included studies (Azizollahi 2013; Blomberg Jensen 2018; Cyrus 2015; Exposito 2016; Raigani 2014; Sharifzadeh 2016).

Two studies were rated at high risk of reporting bias; Kumamoto 1988 performed subgroup analysis post-treatment and Safarinejad 2012 did not pre-specify outcomes. Six studies were rated as unclear risk as they were conference abstracts (Attallah 2013; Biagiotti 2003; Lombardo 2002; Micic 2017; Sofikitis 2016; Zalata 1998), and two studies were rated as unclear as it was possible that these were two publications of the same study that were reporting on different intervention arms (Li 2005; Li 2005a). Obtaining help with Chinese translation did not clarify this and attempts to contact the authors were unsuccessful. The remaining 45 studies were rated as unclear risk in this domain because there were no published study protocols available.

Other potential sources of bias

One study reported great baseline imbalance for sperm parameters between the intervention and control group (Boonyarangkul 2015).

Effects of interventions

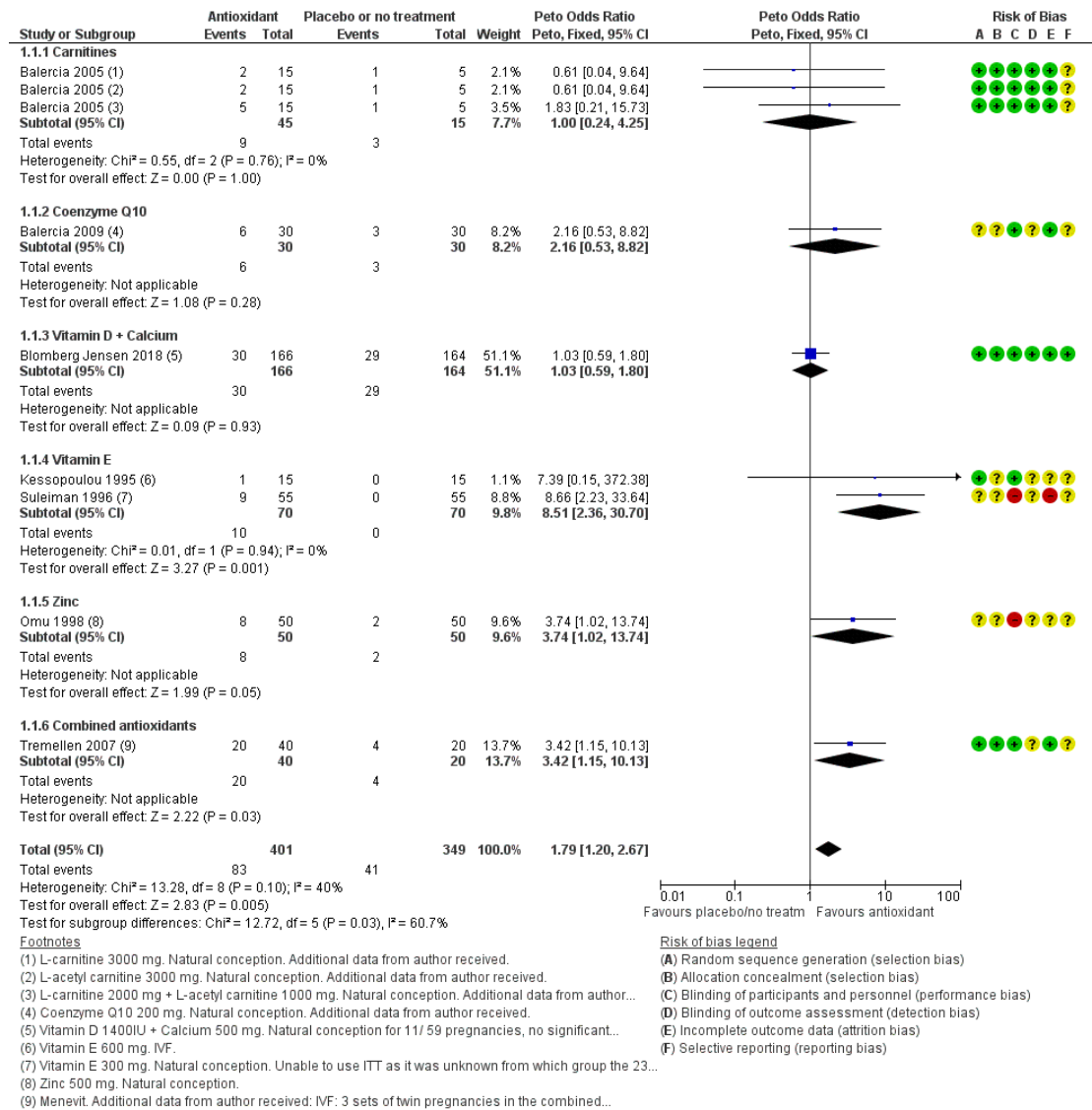
See: [Summary of findings for the main comparison Antioxidants compared to placebo or no treatment for patients with male subfertility](#)

I Antioxidants versus placebo or no treatment (natural conception and undergoing fertility treatment)

I.1 Live birth; type of antioxidant

See [Analysis 1.1](#) and [Figure 4](#).

Figure 4. Forest plot of comparison: I Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, outcome: I.I Live birth; type of antioxidant.



Only seven studies reported on live birth; four of these had methodological inadequacies as they did not describe their methods of randomisation or allocation concealment. Three studies reported that all clinical pregnancies led to a live birth (Balercia 2005; Balercia 2009; Kessopoulou 1995). The meta-analysis of the seven studies showed that antioxidants were associated with an increased live birth rate compared with placebo or no treatment (Peto odds ratio (OR) 1.79, 95% confidence interval (CI) 1.20 to 2.67, 750 men, 7 RCTs, $P = 0.005$, $I^2 = 40\%$, low-quality evidence). This meant that within this studied population of subfertile men with a baseline expected live birth rate of 12%, use of an antioxidant increased this rate to between 14% and 26% (Summary of findings for the main comparison).

1.1.1 One study reported on this outcome comparing carnitines versus placebo (Balercia 2005). There was no evidence of increased live birth rate (Peto OR 1.00, 95% CI 0.24 to 4.25; 60 men, $P = 1.00$, $I^2 =$ not applicable).

1.1.2 One study reported on this outcome comparing coenzyme Q10 versus placebo (Balercia 2009). There was no evidence of increased live birth rate (Peto OR 2.16, 95% CI 0.53 to 8.82; 60 men, $P = 0.28$, $I^2 =$ not applicable).

1.1.3 One study reported on this outcome comparing vitamin D plus calcium versus placebo (Blomberg Jensen 2018). There was no evidence of increased live birth rate (Peto OR 1.03, 95% CI 0.59 to 1.80, 330 men, $P = 0.93$, $I^2 =$ not applicable).

1.1.4 Two studies reported on this outcome comparing vitamin E versus placebo (Kessopoulou 1995; Suleiman 1996). There was evidence of increased live birth rate (Peto OR 8.51, 95% CI 2.36 to 30.70, 140 men, 2 RCTs, $P = 0.001$, $I^2 = 0\%$).

1.1.5 One study reported on this outcome comparing zinc versus no treatment (Omu 1998). There was no evidence of increased live birth rate (Peto OR 3.74, 95% CI 1.02 to 13.74, 100 men, $P = 0.05$, $I^2 =$ not applicable).

1.1.6 One study reported on this outcome comparing combined antioxidants versus placebo (Tremellen 2007). There was evidence of increased live birth rate (Peto OR 3.42, 95% CI 1.15 to 10.13, 60 men, $P = 0.03$, $I^2 =$ not applicable). The results from this study also included three sets of twins in the combined antioxidant group and nil in the placebo group. Each twin birth was counted as one event as stated in the methods section in the review protocol. There was evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences $\text{Chi}^2 = 12.72$, $P = 0.03$).

1.2 Live birth; placebo or no treatment

Only one study (Omu 1998) used 'no treatment' as the control. When this study was removed from the analysis, evidence of in-

creased live birth remained when compared with placebo only (Peto OR 1.65, 95% CI 1.08 to 2.52, 650 men, 6 RCTs, $P = 0.02$, $I^2 = 41\%$).

There was no evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 1.05$, $P = 0.31$).

1.3 Live birth; in vitro fertilisation (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI)

See Analysis 1.3.

There were only two studies in women undergoing IVF/ICSI which reported on live birth (Kessopoulou 1995; Tremellen 2007). There was evidence of increased live birth rate, in those couples undergoing IVF/ICSI, with antioxidant use when compared with placebo (Peto OR 3.61, 95% CI 1.27 to 10.29, 2 RCTs, 90 men, $P = 0.02$, $I^2 = 0\%$).

Sensitivity analysis for studies reporting live birth and clinical pregnancy

The seven studies that reported live birth had an OR for live birth of 1.79, and in these same studies the OR for clinical pregnancy was 2.96. When we pooled all 11 studies reporting the clinical pregnancy rate there was a comparable OR 2.97. This suggests that there is no overestimation of live birth. However, the true effect is unknown unless all studies reporting on clinical pregnancy rate also reported on live birth rate.

Sensitivity analysis for studies rated as high risk of bias

When the two studies (Omu 1998; Suleiman 1996) rated with a high risk of bias were removed from the analysis, there was no evidence of association between antioxidants and an increased live birth rate when compared with placebo (Peto OR 1.38, 95% CI 0.89 to 2.16; participants = 540 men, 5 RCTs, $P = 0.15$, $I^2 = 0\%$).

1.4 Live birth; as-treated analysis

See Analysis 1.4.

When an as-treated analysis was done, there was evidence of increased live birth rate when antioxidants were compared with placebo (Peto OR 1.71, 95% CI 1.13 to 2.58, 649 men, 7 RCTs, $P = 0.01$, $I^2 = 26\%$).

1.5 Clinical pregnancy; type of antioxidant

See Analysis 1.5 and Figure 5 and Figure 6.

Figure 5. Forest plot of comparison: I Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, outcome: 1.5 Clinical pregnancy; type of antioxidant.

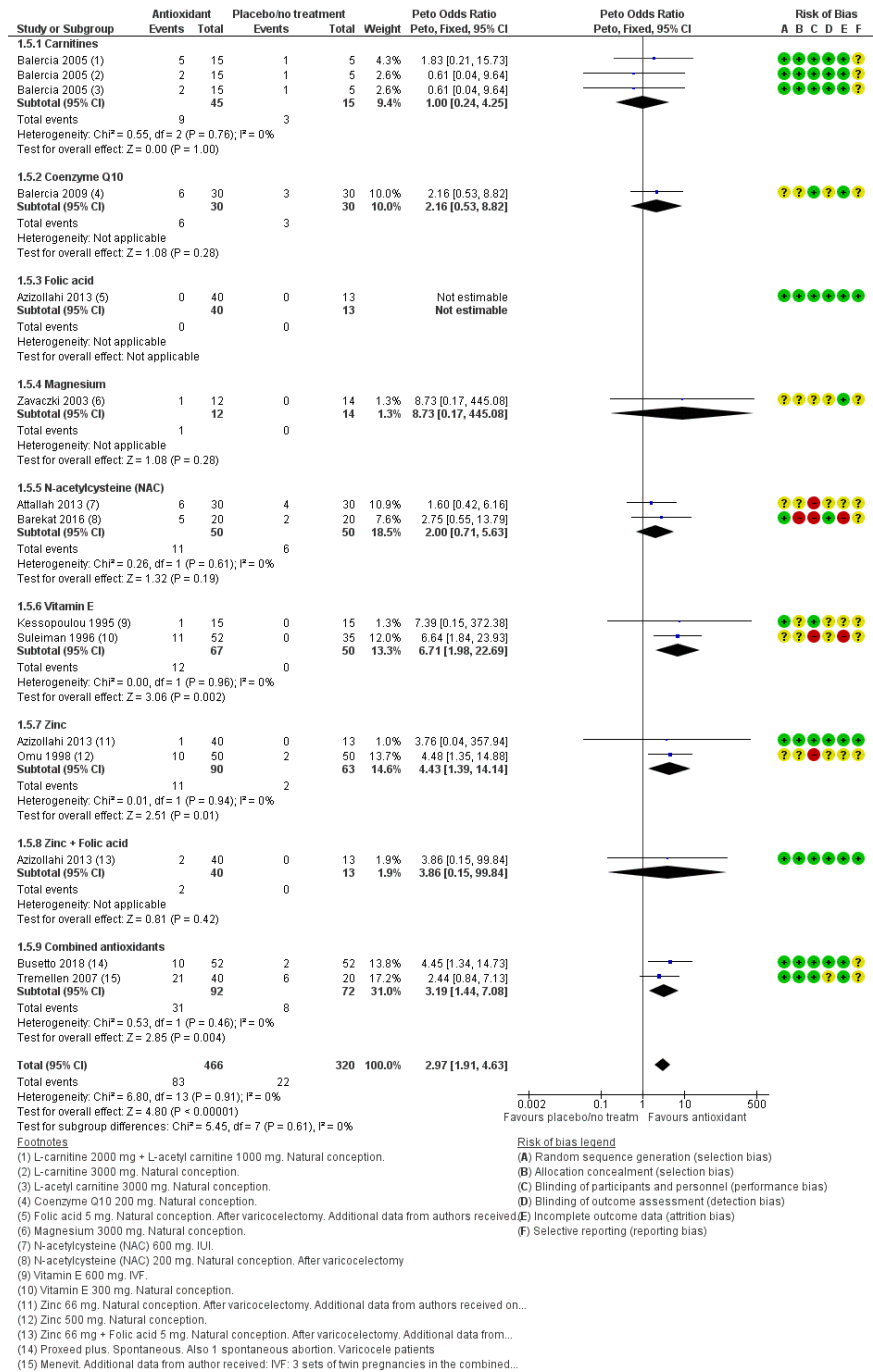
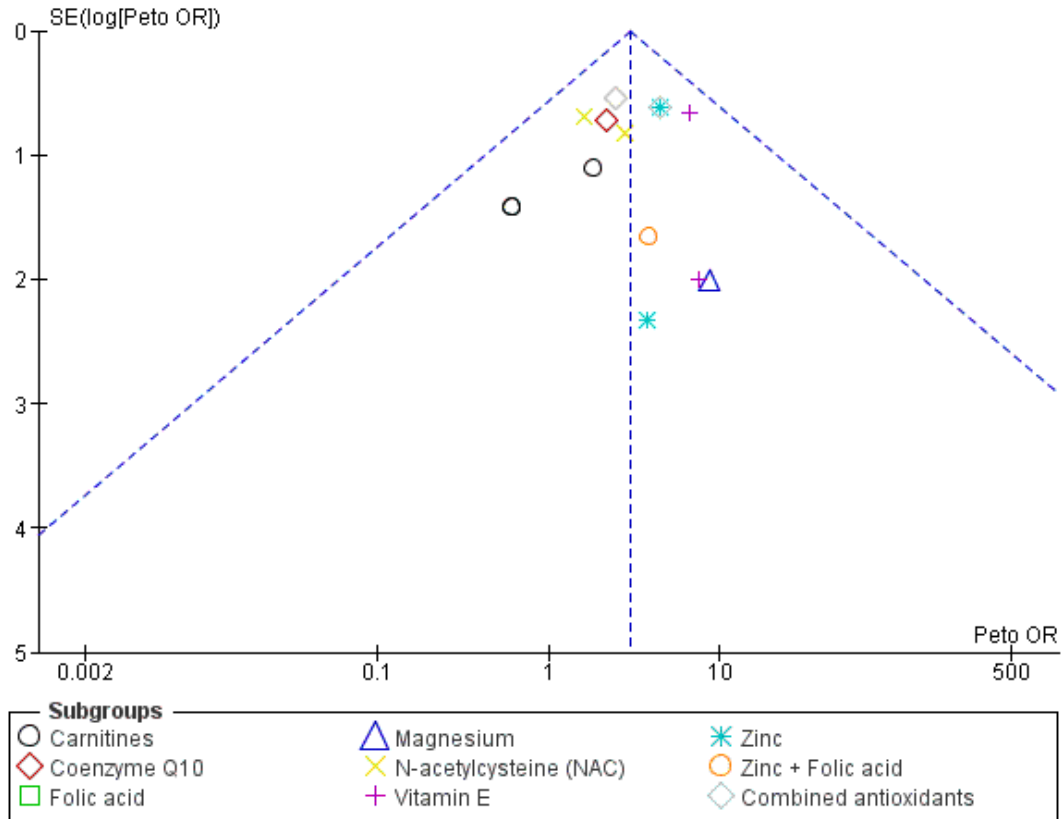


Figure 6. Funnel plot of comparison: I Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, outcome: I.5 Clinical pregnancy; type of antioxidant.



Only 11 studies (with 15 treatment arms) reported on clinical pregnancy rate; four of these had methodological inadequacies with high risk of bias for methods of randomisation, allocation concealment or blinding. The meta-analysis of these studies showed that antioxidants were associated with an increased clinical pregnancy rate when compared to placebo or no treatment (Peto OR 2.97, 95% CI 1.91 to 4.63, 786 men, 15 RCTs, $P < 0.001$, $I^2 = 0\%$, low-quality evidence). This meant that within this population of subfertile men with the expected clinical pregnancy rate of 7%, use of an antioxidant increased this rate to between 12% and 26% (Summary of findings for the main comparison).

1.5.1 One study reported on this outcome comparing carnitines versus placebo (Balercia 2005). There was no evidence of increased clinical pregnancy rate (Peto OR 1.00, 95% CI 0.24 to 4.25, 60

men, 3 RCTs, $P = 0.76$, $I^2 =$ not applicable).

1.5.2 One study reported on this outcome comparing coenzyme Q10 versus placebo (Balercia 2009). There was no evidence of increased clinical pregnancy rate (Peto OR 2.16, 95% CI 0.53 to 8.82, 60 men, 1 RCT, $P = 0.28$, $I^2 =$ not applicable).

1.5.3 One study reported on this outcome comparing folic acid versus placebo (Azizollahi 2013). There was no OR estimable due to the occurrence of zero pregnancies in both groups.

1.5.4 One study reported on this outcome comparing magnesium versus placebo (Zavaczki 2003). There was no evidence of increased clinical pregnancy rate (Peto OR 8.73, 95% CI 0.17 to 445.08, 1 RCT, 26 men, $P = 0.28$, $I^2 =$ not applicable).

1.5.5 Two studies reported on this outcome comparing N-acetyl-

cysteine versus placebo or no treatment (Attallah 2013; Barekat 2016). There was no evidence of increased clinical pregnancy rate (Peto OR 2.00, 95% CI 0.71 to 5.63, 100 men, 2 RCTs, $P = 0.19$, $I^2 = 0\%$).

1.5.6 Two studies reported on this outcome comparing vitamin E versus placebo (Kessopoulou 1995; Suleiman 1996). There was an increased clinical pregnancy rate (Peto OR 6.71, 95% CI 1.98 to 22.69, 2 RCTs, 117 men, $P = 0.002$, $I^2 = 0\%$).

1.5.7 Two studies reported on this outcome comparing zinc versus placebo or no treatment (Azizollahi 2013; Omu 1998). There was an increased clinical pregnancy rate (Peto OR 4.43, 95% CI 1.39 to 14.14, 2 RCTs, 153 men, $P = 0.01$, $I^2 = 0\%$).

1.5.8 One study reported on this outcome comparing zinc with folic acid versus placebo (Azizollahi 2013). There was no evidence of increased clinical pregnancy rate (Peto OR 3.86, 95% CI 0.15 to 99.84, 53 men, 1 RCT, $P = 0.42$, $I^2 = \text{not applicable}$).

1.5.9 Two studies reported on this outcome comparing combined antioxidants versus placebo (Busetto 2018; Tremellen 2007). There was an increased clinical pregnancy rate (Peto OR 3.19, 95% CI 1.44 to 7.08, 164 men, 2 RCTs, $P = 0.004$, $I^2 = 0\%$). There was no evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 5.45$, $P = 0.61$).

Sensitivity analysis for studies rated as high risk of bias

When the four studies rated with a high risk of bias, were removed from the analysis there remained an association between antioxidants and an increased clinical pregnancy rate (Peto OR 2.57, 95% CI 1.42 to 4.67, 499 men, 7 RCTs, $P = 0.002$, $I^2 = 0\%$) (Attallah 2013; Barekat 2016; Omu 1998; Suleiman 1996).

Sensitivity analysis for studies enrolling men with varicocele

When the studies that enrolled men with varicocele or after varicolectomy were removed from the analysis, antioxidants remained associated with increased clinical pregnancy rate when compared to placebo or no treatment (Peto OR 2.76, 95% CI 1.65 to 4.59, 483 men, 15 RCTs, $P < 0.0001$, $I^2 = 0\%$) (Azizollahi 2013; Barekat 2016; Busetto 2018).

Sensitivity analysis for studies enrolling men in couples undergoing intrauterine insemination (IUI)

Only one study Attallah 2013 reported on men in couples undergoing IUI. When this study was removed from the analysis there remained an association between the use of antioxidants and increased clinical pregnancy rate when compared to no treatment (OR 3.20, 95% CI 2.00 to 5.13, 726 men, 15 RCTs, $P < 0.0001$, $I^2 = 0\%$).

1.6 Clinical pregnancy: placebo or no treatment

See Analysis 1.6.

Antioxidants were associated with an increase in clinical pregnancy rate in the studies that compared antioxidants with placebo (Peto OR 3.01, 95% CI 1.81 to 5.03, 626 men, 9 RCTs, 13 intervention arms, $P < 0.001$, $I^2 = 0\%$) (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Barekat 2016; Busetto 2018; Kessopoulou 1995; Suleiman 1996; Tremellen 2007; Zavaczki 2003). Antioxidants were also associated with an increase in clinical pregnancy rate in those studies that compared antioxidants versus no treatment (Peto OR 2.84, 95% CI 1.16 to 6.96, 160 men, 2 RCTs, $P = 0.02$, $I^2 = 20\%$) (Attallah 2013; Omu 1998).

There was no evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 0.01$, $P = 0.91$).

1.7 Clinical pregnancy; IVF/ICSI

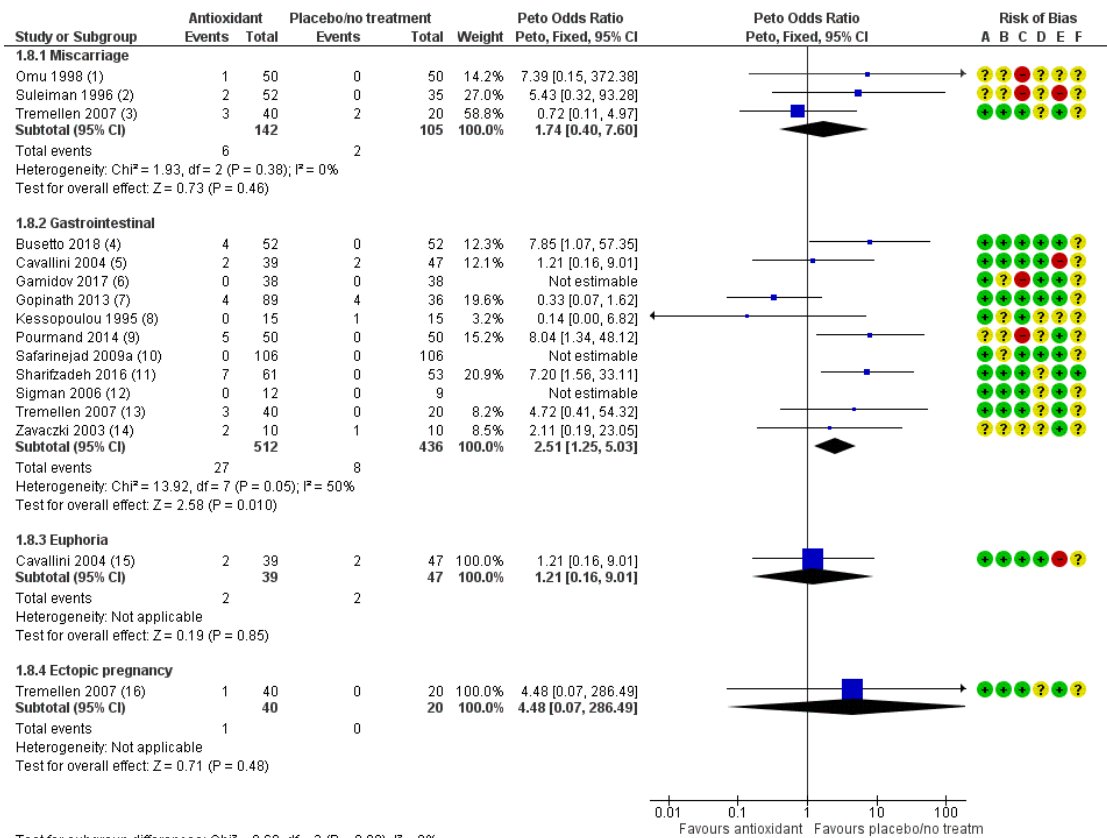
See Analysis 1.7.

There were only two studies in women undergoing IVF/ICSI which reported on clinical pregnancy rate (Kessopoulou 1995; Tremellen 2007). There was no evidence of an increase in clinical pregnancy in those couples undergoing IVF/ICSI, when antioxidant use was compared with placebo (Peto OR 2.64, 95% CI 0.94 to 7.41, 90 men, 2 RCTs, $P = 0.07$, $I^2 = 0\%$).

1.8 Adverse events

See Analysis 1.8 and Figure 7.

Figure 7. Forest plot of comparison: I Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, outcome: I.8 Adverse events.



Footnotes

- (1) Zinc 500 mg versus no treatment. Natural conception.
- (2) Vitamin E 300 mg versus placebo. Natural conception.
- (3) Combined antioxidants (Menevit) versus placebo. IVF.
- (4) Combined antioxidants (Proxeed Plus) versus placebo.
- (5) L-carnitine 1 x 2000 mg/day + acetyl-L-carnitine 500 x 2 mg/day + glycerine suppository versus...
- (6) Combined antioxidant (SpermaActin-forte) versus no treatment.
- (7) 1 or 2 tablets FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5...
- (8) Vitamin E 600 mg versus placebo.
- (9) L-carnitine 750 mg versus no treatment.
- (10) Coenzyme Q10 300 mg versus placebo.
- (11) Zinc solution 0.5% 10 ml versus placebo solution 10 ml.
- (12) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl/carnitine 1000 mg versus placebo.
- (13) Combined antioxidants (Menevit) versus placebo.
- (14) Magnesium 3000 mg versus placebo.
- (15) L-carnitine 1 x 2000 mg/day + acetyl-L-carnitine 500 x 2 mg/day + glycerine suppository versus...
- (16) Combined antioxidants (Menevit) versus placebo. IVF.

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

The only adverse events reported in the studies were miscarriage, gastrointestinal disorders, euphoria and ectopic pregnancy.

1.8.1 Miscarriage. Only three studies reported on miscarriage and the event rate was very low (eight miscarriages from 247 couples) (Omu 1998; Suleiman 1996; Tremellen 2007). The analysis of these three studies showed no evidence of increased miscarriage between the use of antioxidants when compared to placebo or no treatment (Peto OR 1.74, 95% CI 0.40 to 7.60, 3 RCTs, 247 men, $P = 0.46$, $I^2 = 0\%$, very low-quality evidence). This meant that within this population of subfertile men, with an expected miscarriage rate of 2%, the chances of having a miscarriage lay between 1% and 13% with the use of an antioxidant (Summary of findings for the main comparison).

1.8.2 Gastrointestinal. The analysis of 11 studies showed an increase between the use of antioxidants and gastrointestinal upsets when compared to placebo or no treatment (Peto OR 2.51, 95% CI 1.25 to 5.03, 948 men, 11 RCTs, $P = 0.010$, $I^2 = 50\%$, very low-quality evidence) (Busetto 2018; Cavallini 2004; Gamidov 2017; Gopinath 2013; Kessopoulou 1995; Pourmand 2014; Safarinejad 2009a; Sharifzadeh 2016; Sigman 2006; Tremellen 2007; Zaczki 2003). However, the event rate was very low so we could not be

sure of these results. Three of these 11 studies reported no events, therefore a Peto OR could not be estimated and a funnel plot was not created.

1.8.3 Euphoria. Only one study (Cavallini 2004) reported on this adverse event and there was no evidence of increased occurrence of euphoria when antioxidants were compared to placebo (Peto OR 1.21, 95% CI 0.16 to 9.01, 1 RCT, 86 men, $P = 0.85$, $I^2 =$ not applicable).

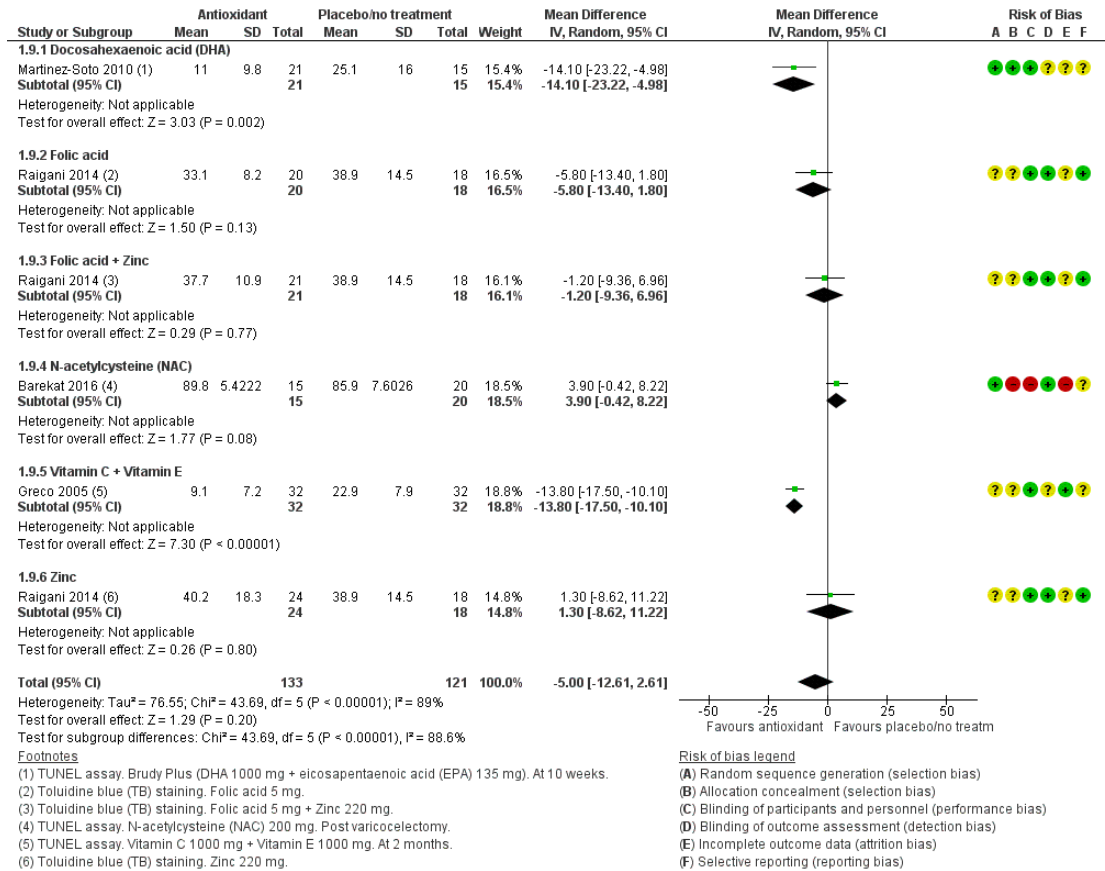
1.8.4 Ectopic pregnancy. Only one study (Tremellen 2007) reported on this adverse event and there was no evidence of increase of ectopic pregnancy when antioxidants were compared to placebo (Peto OR 4.48, 95% CI 0.07 to 286.49, 1 RCT, 60 men, $P = 0.48$, $I^2 =$ not applicable).

It was unlikely that these last two adverse events, euphoria and ectopic pregnancy, were related to intake of antioxidants especially with the reported extreme low event rate. Therefore these outcomes were not included in the 'Summary of findings' table.

1.9 Sperm DNA fragmentation; type of antioxidant

See Analysis 1.9, Analysis 1.10 and Figure 8

Figure 8. Forest plot of comparison: I Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, outcome: I.9 Sperm DNA fragmentation; type of antioxidant.



Four studies reported on DNA fragmentation and found that there was a lower DNA fragmentation rate when antioxidants were compared with placebo or no treatment (mean difference (MD) -5.00, 95% CI -12.61 to 2.61, 254 men, 4 RCTs, six intervention arms, P < 0.0001, I² = 89%) (Barekat 2016; Greco 2005; Martinez-Soto 2010; Raigani 2014).

There was evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: Chi² = 43.69, P < 0.00001).

Sensitivity analysis for studies enrolling men with varicocele

In the literature it is reported that men with varicocele have higher levels of DNA fragmentation. Only one study reported on men with varicocele. When this study was removed from the analysis there remained an association between the use of antioxidants and lower DNA fragmentation rate when compared to no treatment (MD -10.05, 95% CI -12.86 to -7.25, 219 men, 6 RCTs, P <

0.001, I² = 74%) (Barekat 2016).

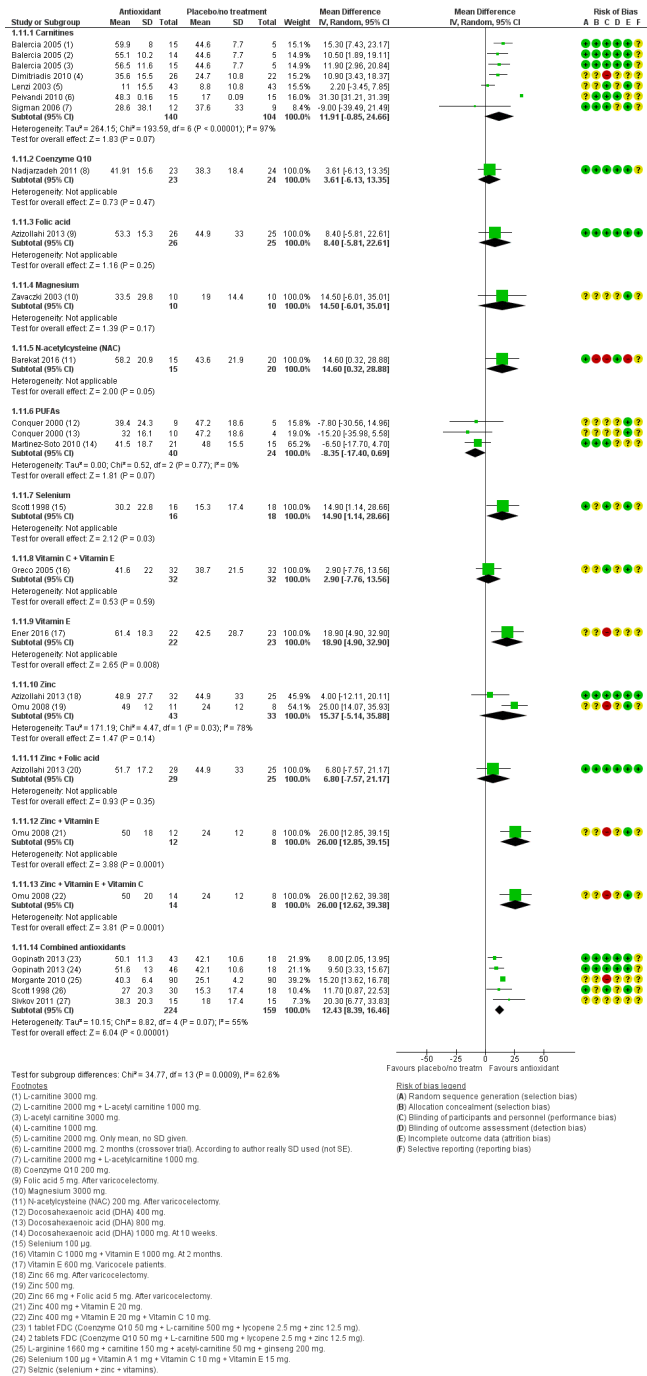
1.10 Data not usable for meta-analysis

Two studies reported on DNA fragmentation, but could not be included in the forest plots of the meta-analysis. Boonyarangkul 2015 because of the use of Comet assay, and Gamidov 2017 only reported medians and interquartile ranges (Analysis 1.10). Both studies showed an improvement (decrease) in DNA fragmentation after the use of antioxidants. However, in Boonyarangkul 2015 this was only in the (excluded) arm tamoxifen plus folate.

1.11 Total sperm motility at three months or less; type of antioxidant

See Analysis 1.11 and Figure 9

Figure 9. Forest plot of comparison: I Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, outcome: I.II Total sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant.



We analysed this outcome using a random-effects model and used subtotals as pooling was not possible.

1.11.1 Five studies (seven intervention arms) comparing carnitines with placebo or no treatment did not show an increase in total sperm motility (Balercia 2005; Dimitriadis 2010; Lenzi 2003; Peivandi 2010; Sigman 2006) (MD 11.91, 95% CI -0.85 to 24.66, 244 men, 5 RCTs, 7 intervention arms, $P = 0.07$, $I^2 = 97\%$). One study (Lenzi 2003) did not report standard deviations (SDs); we assumed the outcome to have an SD equal to the highest SD from other studies within this analysis. The heterogeneity was extremely high due to the fact that one study (Peivandi 2010) had very small SDs when compared to data in the other studies but the authors confirmed, when contacted, that they are indeed SDs and not standard errors (SEs). When these two studies were removed from the analysis carnitines did show an increase in total sperm motility when compared with placebo or no treatment, with low heterogeneity (MD 11.83, 95% CI 7.78 to 15.87, 128 men, 3 RCTs, 5 intervention arms, $P < 0.00001$, $I^2 = 0\%$).

1.11.2 Coenzyme Q10 did not show evidence of an increase in total sperm motility compared with placebo (Nadjarzadeh 2011) (MD 3.61, 95% CI -6.13 to 13.35, 47 men, 1 RCT, $P = 0.47$, $I^2 =$ not applicable).

1.11.3 Folic acid did not show evidence of an increase in total sperm motility compared with placebo (Azizollahi 2013) (MD 8.40, 95% CI -5.81 to 22.61, 51 men, 1 RCT, $P = 0.25$, $I^2 =$ not applicable).

1.11.4 Magnesium did not show evidence of an increase in total sperm motility compared with placebo (Zavacski 2003) (MD 14.50, 95% CI -6.01 to 35.01, 20 men, 1 RCT, $P = 0.17$, $I^2 =$ not applicable).

1.11.5 N-acetylcysteine (NAC) did not show evidence of an increase in total sperm motility compared with placebo (Barekat 2016) (MD 14.60, 95% CI 0.32 to 28.88, 35 men, $P = 0.05$, $I^2 =$ not applicable).

1.11.6 Two studies (three intervention arms) compared polyunsaturated fatty acids (PUFAs) with placebo and did not show evidence of an increase in total sperm motility (Conquer 2000; Martinez-Soto 2010) (MD -8.35, 95% CI -17.40 to 0.69, 64 men, 3 RCTs, $P = 0.07$, $I^2 = 0\%$).

1.11.7 Selenium did show an increase in total sperm motility compared with placebo (Scott 1998) (MD 14.90, 95% CI 1.14 to 28.66, 34 men, 1 RCT, $P = 0.03$, $I^2 =$ not applicable).

1.11.8 Vitamin C plus Vitamin E did not show evidence of an increase in total sperm motility compared with placebo (Greco 2005) (MD 2.90, 95% CI -7.76 to 13.56, 64 men, 1 RCT, $P = 0.59$, $I^2 =$ not applicable).

1.11.9 Vitamin E did show an increase in total sperm motility compared with no treatment (Ener 2016) (MD 18.90, 95% CI 4.90 to 32.90, 45 men, 1 RCT, $P = 0.08$, $I^2 =$ not applicable).

1.11.10 Two studies compared zinc with placebo or no treatment

and did not show evidence of an increase in total sperm motility (Azizollahi 2013; Omu 2008). As the heterogeneity was high (78%) we have not reported the pooled analysis; individually their results were:

- Azizollahi 2013 showed did not show evidence of an increase in total sperm motility at three months when compared to placebo (MD 4.00, 95% CI -12.11 to 20.11, 57 men);
- Omu 2008 showed an increase in total sperm motility at three months when compared to no treatment (MD 25.00, 95% CI 14.07 to 35.93, 19 men).

1.11.11 Zinc plus folic acid did not show evidence of an increase in total sperm motility compared with placebo (Azizollahi 2013) (MD 6.80, 95% CI -7.57 to 21.17, 54 men, 1 RCT, $P = 0.93$, $I^2 =$ not applicable).

1.11.12 Zinc plus vitamin E did show an increase in total sperm motility compared with no treatment (Omu 2008) (MD 26.00, 95% CI 12.85 to 39.15, 20 men, 1 RCT, $P = 0.0001$, $I^2 =$ not applicable).

1.11.13 Zinc plus vitamin E plus vitamin C did show an increase in total sperm motility compared with no treatment (Omu 2008) (MD 26.00, 95% CI 12.62 to 39.38, 22 men, 1 RCT, $P = 0.0001$, $I^2 =$ not applicable).

1.11.14 Four studies (five intervention arms) compared combined antioxidants with placebo or no treatment (Gopinath 2013; Morgante 2010; Scott 1998; Sivkov 2011). There was an increase in total sperm motility (MD 12.43, 95% CI 8.39 to 16.46, 383 men, 4 RCTs, $P < 0.00001$, $I^2 = 55\%$). However, there was high heterogeneity of 55%. One study (Morgante 2010) had not described the method of randomisation and carried 40.8% of the weight in this analysis; a sensitivity analysis for this risk of bias still showed an increase in total sperm motility, however now with low heterogeneity (MD 10.02, 95% CI 6.20 to 13.84, 203 men, 3 RCTs, $P < 0.00001$, $I^2 = 0\%$).

There was evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 853.44$, $P < 0.00001$).

1.12 Data not usable for meta-analysis

Analysis 1.12

Four studies (Cavallini 2004; Galatioto 2008; Kessopoulou 1995; Raigani 2014) provided data as medians or percentages, and therefore they could not be used in the forest plot. Three of these studies (Galatioto 2008; Kessopoulou 1995; Raigani 2014) found no difference between the intervention and control or no treatment for this outcome. Two studies (Cavallini 2004; Lenzi 2003) indicated that there might be some improvement in sperm motility in the intervention group when measured at three months, however these data were not rigorous and no conclusions could be made.

1.13 Total sperm motility at six months or less; type of antioxidant

See [Analysis 1.13](#).

We analysed this outcome using a random-effects model and used subtotals as pooling was not possible.

1.13.1 Three studies compared carnitines with placebo ([Balercia 2005](#); [Lenzi 2004](#); [Sigman 2006](#)). As the heterogeneity was high (78%) we have not reported the pooled analysis for these studies; individually their results were:

- [Balercia 2005](#) (three arms) showed an increased total sperm motility at six months when compared to placebo (MD 21.13, 95% CI 14.58 to 27.68, 30 men, $P < 0.00001$);
- [Lenzi 2004](#) showed no evidence of increased total sperm motility at six months when compared to placebo (MD 1.50, 95% CI -4.56 to 7.56, 56 men, $P = 0.63$);
- [Sigman 2006](#) showed no evidence of increased total sperm motility at six months when compared to placebo (MD -7.70, 95% CI -33.24 to 17.84, 21 men, $P = 0.55$).

1.13.2 Three studies compared coenzyme Q10 with placebo ([Balercia 2009](#); [Safarinejad 2009a](#); [Safarinejad 2012](#)). As the heterogeneity was extremely high (99%) we have not reported the pooled analysis; individually their results were:

- [Balercia 2009](#) did show an increased total sperm motility when compared to placebo (MD 4.50, 95% CI 0.74 to 8.26, 60 men, $P = 0.02$);
- [Safarinejad 2009a](#) did show an increased total sperm motility when compared to placebo (MD 4.50, 95% CI 3.89 to 5.11, 194 men, $P < 0.000001$);
- [Safarinejad 2012](#) did show an increased total sperm motility when compared to placebo (MD 10.40, 95% CI 9.77 to 11.03, 225 men, $P < 0.000001$).

1.13.3 Folic acid did not show evidence of increased total sperm motility when compared to placebo (MD 1.70, 95% CI -8.49 to 11.89, 51 men, $P = 0.74$, $I^2 =$ not applicable) ([Azizollahi 2013](#)).

1.13.4 N-acetylcysteine (NAC) did show increased total sperm motility when compared to placebo (MD 1.90, 95% CI 1.20 to 2.60, 211 men, $P \leq 0.0001$, $I^2 =$ not applicable) ([Safarinejad 2009](#)).

1.13.5 Selenium did show increased total sperm motility when compared to placebo (MD 3.20, 95% CI 2.50 to 3.90, 211 men, $P \leq 0.00001$, $I^2 =$ not applicable) ([Safarinejad 2009](#)).

1.13.6 Selenium plus N-acetylcysteine did show increased total sperm motility when compared to placebo (MD 6.30, 95% CI 5.60 to 7.00, 210 men, $P \leq 0.00001$, $I^2 =$ not applicable) ([Safarinejad 2009](#)).

1.13.7 Vitamin D plus calcium did not show evidence of increased total sperm motility when compared to placebo (MD -4.00, 95% CI -9.57 to 1.57, 260 men, $P = 0.16$, $I^2 =$ not applicable) ([Blomberg Jensen 2018](#)).

1.13.8 Vitamin E did show increased total sperm motility when compared to placebo or no treatment (MD 11.20, 95% CI 4.70

to 17.70, 132 men, 2 RCTs, $P = 0.0007$, $I^2 = 16\%$) ([Ener 2016](#); [Suleiman 1996](#)).

1.13.9 Zinc did not show evidence of increased total sperm motility when compared to placebo (MD 0.00, 95% CI -10.19 to 10.19, 57 men, $P = 1.00$, $I^2 =$ not applicable) ([Azizollahi 2013](#)).

1.13.10 Zinc plus folic acid did not show evidence of increased total sperm motility when compared to placebo (MD 2.60, 95% CI -8.82 to 14.02, 54 men, $P = 0.66$, $I^2 =$ not applicable) ([Azizollahi 2013](#)).

1.13.11 Combined antioxidants did not show evidence of increased total sperm motility when compared to placebo or no treatment ([Busetto 2018](#); [Gopinath 2013](#)). As the heterogeneity was high (80%) we have not reported the pooled analysis; individually their results were:

- [Busetto 2018](#) did show increased total sperm motility when compared to placebo (MD 4.40, 95% CI 1.49 to 7.31, 104 men, $P = 0.003$);
- [Gopinath 2013](#) with three arms, did show increased total sperm motility when compared to placebo (MD 12.44, 95% CI 8.29 to 16.59, 125 men, $P < 0.00001$).

There was evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 239.07$, $P < 0.00001$).

1.14 Data not usable for meta-analysis

See [Analysis 1.14](#).

Three studies ([Cavallini 2004](#); [Micic 2017](#); [Wong 2002](#)) provided data as medians, no SDs or percentages, and therefore could not be used in the forest plot. All studies indicated that there might be some increase in sperm motility in the intervention group when measured at six months, however these data are not rigorous and no conclusions could be made.

1.15 Total sperm motility at nine months or more; type of antioxidant

See [Analysis 1.15](#).

We analysed this outcome using a random-effects model and used subtotals as pooling was not possible.

1.15.1 One study reported on carnitines, and did show increased total sperm motility when compared to placebo ([Balercia 2005](#)):

- L-carnitine did show increased total sperm motility when compared to placebo (MD 11.54, 95% CI 1.66 to 21.42, 19 men, $P = 0.02$);
- L-acetyl carnitine did not show evidence of increased total sperm motility when compared to placebo (MD 7.84, 95% CI -1.41 to 17.09, 20 men, $P = 0.10$);
- L-carnitine + L-acetyl carnitine did not show evidence of increased total sperm motility when compared to placebo (MD 6.27, 95% CI -3.36 to 15.90, 20 men, $P = 0.20$).

1.15.2 Three studies reported on coenzyme Q10 ([Balercia 2009](#); [Safarinejad 2009a](#); [Safarinejad 2012](#)). As the heterogeneity was extremely high (98%) we have not reported the pooled analysis; individually their results were:

- [Balercia 2009](#) did not show evidence of increased total sperm motility when compared to placebo (MD -2.30, 95% CI -5.94 to 1.34, 60 men, $P = 0.22$);
- [Safarinejad 2009a](#) did show increased total sperm motility when compared to placebo (MD 1.40, 95% CI 0.79 to 2.01, 194 men, $P < 0.00001$);
- [Safarinejad 2012](#) did show increased total sperm motility when compared to placebo (MD 5.40, 95% CI 4.80 to 6.00, 225 men, $P < 0.00001$).

1.15.4 Vitamin E did not show evidence of increased total sperm motility when compared to no treatment ([Ener 2016](#)) (MD 2.20, 95% CI -8.48 to 12.88, 45 men, 1 RCT, $P = 0.69$, $I^2 =$ not applicable).

There was no evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 3.42$, $P = 0.18$).

1.16 Total sperm motility over time

See [Analysis 1.16](#).

This analysis was only useful in directly comparing the same studies reporting at the three time points and not in comparing results of meta-analyses that included different subsets of studies.

1.16.1 Total sperm motility at three months or less. We analysed this outcome using a random-effects model (MD 10.19, 95% CI 4.35 to 16.04, 1105 men, 18 RCTs, 27 intervention arms, $P = 0.006$, $I^2 = 97\%$) and used subtotals ([Attallah 2013](#); [Azizollahi 2013](#); [Balercia 2005](#); [Barekat 2016](#); [Conquer 2000](#); [Dimitriadis 2010](#); [Ener 2016](#); [Gopinath 2013](#); [Greco 2005](#); [Lenzi 2003](#); [Martinez-Soto 2010](#); [Morgante 2010](#); [Nadjarzadeh 2011](#); [Omu 2008](#); [Peivandi 2010](#); [Scott 1998](#); [Sigman 2006](#); [Zavaczki 2003](#)).

1.16.2 Total sperm motility at six months. We analysed this outcome using a random-effects model (MD 6.00, 95% CI 3.92 to

8.09, 1768 men, 13 RCTs, 20 intervention arms, $P < 0.000001$, $I^2 = 95\%$) and used subtotals ([Azizollahi 2013](#); [Balercia 2005](#); [Balercia 2009](#); [Blomberg Jensen 2018](#); [Busetto 2018](#); [Ener 2016](#); [Gopinath 2013](#); [Lenzi 2004](#); [Safarinejad 2009](#); [Safarinejad 2009a](#); [Safarinejad 2012](#); [Sigman 2006](#); [Suleiman 1996](#)).

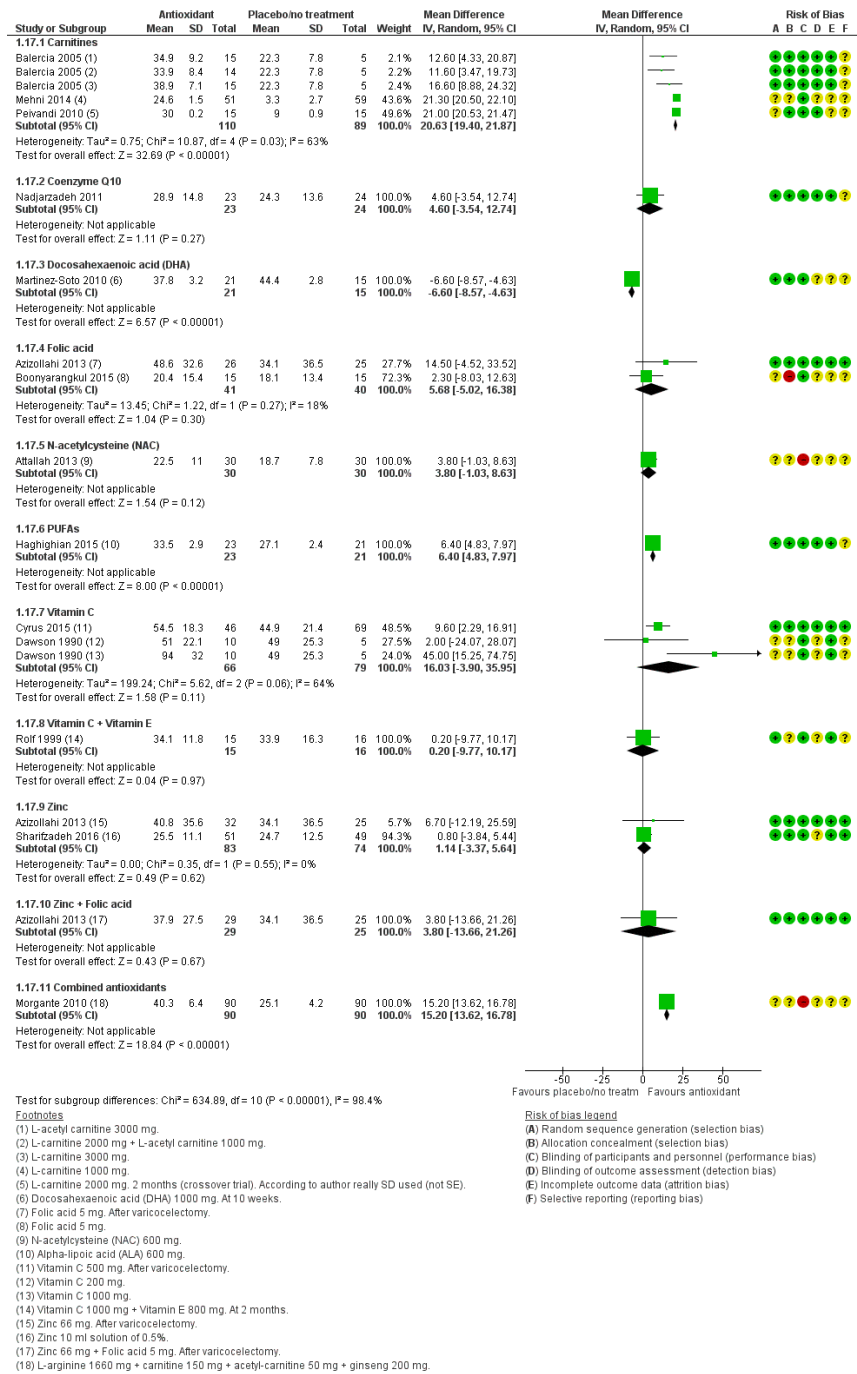
1.16.3 Total sperm motility at nine months or more. We analysed this outcome using a random-effects model (MD 3.29, 95% CI 0.36 to 6.23, 583 men, 5 RCTs, seven intervention arms, $P = 0.03$, $I^2 = 94\%$) and used subtotals ([Balercia 2005](#); [Balercia 2009](#); [Ener 2016](#); [Safarinejad 2009a](#); [Safarinejad 2012](#)).

Two of the studies included in the analysis of the semen parameter outcomes ([Safarinejad 2009](#); [Safarinejad 2009a](#)) had consistently reported SDs very much smaller than those reported by most of the other included studies. The review authors considered that these were potentially erroneous, but an attempt to check with the study authors was unsuccessful. One other study ([Peivandi 2010](#)) also had very small SDs when compared to data in the other studies, but the authors confirmed, when contacted, that they are indeed SDs and not SEs. We tried to manage these analyses in two different ways: firstly we assumed the outcome to have a SD equal to the highest SD from other studies within the same analysis and secondly by treating the data as SEs and converting back to SDs, however heterogeneity remained high in both situations so for the final analyses we reverted to the SDs as reported in the studies. The low SDs may have been due to the strict inclusion and exclusion criteria indicating that the study was homogenous in nature, however we were unable to carry out a sensitivity analysis on these studies as pooling was not possible due to high heterogeneity.

1.17 Progressive sperm motility at three months or less; type of antioxidant

See [Analysis 1.17](#) and [Figure 10](#).

Figure 10. Forest plot of comparison: I Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, outcome: I.17 Progressive sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant.



We analysed this outcome using a random-effects model and used subtotals as pooling was not possible.

1.17.1 Three studies with carnitines reported an increase in progressive sperm motility when compared to placebo (Balercia 2005; Mehni 2014; Peivandi 2010). As the heterogeneity was moderately high (63%), we have not reported the pooled analysis; individually their results were:

- Balercia 2005 showed an increase in progressive sperm motility when compared to placebo (MD 13.72, 95% CI 9.08 to 18.35, 59 men, $P < 0.00001$);
- Mehni 2014 showed an increase in progressive sperm motility when compared to placebo (MD 21.30, 95% CI 20.50 to 22.10, 110 men, $P < 0.00001$);
- Peivandi 2010 showed an increase in progressive sperm motility when compared to placebo (MD 21.00, 95% CI 20.53 to 21.47, 30 men, $P < 0.00001$).

1.17.2 Coenzyme Q10 did not show evidence of increased progressive sperm motility when compared to placebo (Nadjarzadeh 2011) (MD 4.60, 95% CI -3.54 to 12.74, 47 men, 1 RCT, $P = 0.27$, $I^2 =$ not applicable).

1.17.3 Docosahexaenoic (DHA) did show an increase in progressive sperm motility when compared to placebo (Martinez-Soto 2010) (MD -6.60, 95% CI -8.57 to -4.63, 36 men, 1 RCT, $P < 0.00001$, $I^2 =$ not applicable).

1.17.4 Two studied with folic acid did not show evidence of increased progressive sperm motility when compared to placebo (Azizollahi 2013; Boonyarangkul 2015) (MD 5.68, 95% CI -5.02 to 16.38, 81 men, 2 RCTs, $P = 0.3$, $I^2 = 18\%$).

1.17.5 N-acetylcysteine (NAC) did not show evidence of increased progressive sperm motility when compared to no treatment (Attallah 2013) (MD 3.80, 95% CI -1.03 to 8.63, 60 men, 1 RCT, $P = 0.12$, $I^2 =$ not applicable).

1.17.6 PUFAs did not show evidence of increased progressive sperm motility when compared to placebo (Haghighian 2015) (MD 6.40, 95% CI 4.83 to 7.97, 44 men, 1 RCT, $P < 0.00001$, $I^2 =$ not applicable).

1.17.7 Two studies with vitamin C did show an increase in progressive sperm motility when compared to placebo (Cyrus 2015; Dawson 1990). As the heterogeneity was high (64%) we have not reported the pooled analysis; individually their results were:

- Cyrus 2015 showed an increase in progressive sperm motility when compared to placebo (MD 9.60, 95% CI 2.29 to 16.91, 115 men, $P = 0.01$);
- Dawson 1990 showed an increase in progressive sperm motility when vitamin C 1000 mg was compared to placebo (MD 45.00, 95% CI 15.25 to 74.75, 15 men, $P = 0.03$);
- Dawson 1990 did not show evidence of increased progressive sperm motility when vitamin C 200 mg was compared to placebo (MD 2.00, 95% CI -24.07 to 28.07, 15

men, $P = 0.88$).

1.17.8 Vitamin C plus vitamin E did not show evidence of increased progressive sperm motility when compared to placebo (Rolf 1999) (MD 0.20, 95% CI -9.77 to 10.17, 31 men, 1 RCT, $P = 0.97$, $I^2 =$ not applicable).

1.17.9 Two studies with zinc did not show evidence of increased progressive sperm motility when compared to placebo (Azizollahi 2013; Sharifzadeh 2016) (MD 1.14, 95% CI -3.37 to 5.64, 157 men, 2 RCTs, $P = 0.62$, $I^2 = 0\%$).

1.17.10 Zinc plus folic acid did not show evidence of increased progressive sperm motility when compared to placebo (Azizollahi 2013) (MD 3.80, 95% CI -13.66 to 21.26, 54 men, 1 RCT, $P = 0.67$, $I^2 =$ not applicable).

1.17.11 Combined antioxidants did not show evidence of increased progressive sperm motility when compared to placebo (Morgante 2010) (MD 15.20, 95% CI 13.62 to 16.78, 180 men, 1 RCT, $P < 0.00001$, $I^2 =$ not applicable).

There was evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 1152.65$, $P < 0.00001$).

1.18 Data not usable for meta-analysis

See Analysis 1.18.

Two studies provided data as medians with interquartile ranges and therefore could not be used in the forest plot (Gamidov 2017; Micić 2017). These data are not rigorous and no conclusions could be made.

1.19 Progressive sperm motility at six months; type of antioxidant

See Analysis 1.19.

We analysed this outcome using a random-effects model and used subtotals as pooling was not possible.

1.19.1 Carnitines did show an increase in progressive sperm motility when compared with placebo (Balercia 2005) (MD 15.94, 95% CI 11.01 to 20.87, 59 men, 1 RCT, 3 intervention arms, $P < 0.00001$, $I^2 =$ not applicable).

1.19.2 Coenzyme Q10 did show an increase in progressive sperm motility when compared to placebo (Balercia 2009) (MD 5.00, 95% CI 2.13 to 7.87, 60 men, 1 RCT, $P = 0.0006$, $I^2 =$ not applicable).

1.19.3 Two studies with folic acid did not show evidence of increased progressive sperm motility when compared to placebo (Azizollahi 2013; Boonyarangkul 2015) (MD -1.77, 95% CI -10.21 to 6.67, 81 men, 2 RCTs, $P = 0.68$, $I^2 = 0\%$).

1.19.4 Vitamin D with calcium did not show evidence of increased progressive sperm motility when compared to placebo (Blomberg Jensen 2018) (MD -4.00, 95% CI -9.59 to 1.59, 260 men, $P = 0.16$, $I^2 =$ not applicable).

1.19.5 Zinc did not show evidence of increased progressive sperm motility when compared to placebo (Azizollahi 2013) (MD 2.00, 95% CI -13.56 to 17.56, 57 men, 1 RCT, P = 0.80, I² = not applicable).

1.19.6 Zinc plus folic acid did not show evidence of increased progressive sperm motility when compared to placebo (Azizollahi 2013) (MD 2.70, 95% CI -14.58 to 19.98, 54 men, 1 RCT, P = 0.76, I² = not applicable).

There was evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: Chi² = 31.49, P < 0.000001).

1.20 Data not usable for meta-analysis

See Analysis 1.20.

One study provided data as medians with interquartile range and therefore could not be used in the forest plot (Micic 2017). Results indicated that there might be increased progressive sperm motility in the intervention group when measured at six months, however these data are not rigorous and no conclusions could be made.

1.21 Progressive sperm motility at nine months or more; type of antioxidant

See Analysis 1.21.

We analysed this outcome using a random-effects model and used subtotals as pooling was not possible.

1.21.1 Carnitines did show an increase in progressive sperm motility when compared to placebo (Balercia 2005) (MD 7.77, 95% CI 2.68 to 12.87, 59 men, 1 RCT, 3 intervention arms, P = 0.003, I² = not applicable).

1.21.2 Coenzyme Q10 did not show evidence of increased progressive sperm motility when compared to placebo (Balercia 2009)

(MD -0.90, 95% CI -2.68 to 0.88, 60 men, 1 RCT, P = 0.32, I² = not applicable).

There was evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: Chi² = 9.93, P = 0.002).

1.22 Progressive sperm motility over time

See Analysis 1.22.

This analysis was only useful in directly comparing the same studies reporting at the three time points and not in comparing results of meta-analyses that included different subsets of studies.

1.22.1 Progressive sperm motility at three months or less. We analysed this outcome using a random-effects model and used subtotals (Attallah 2013; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Boonyarangkul 2015; Cyrus 2015; Dawson 1990; Haghghian 2015; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Morgante 2010; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Rolf 1999).

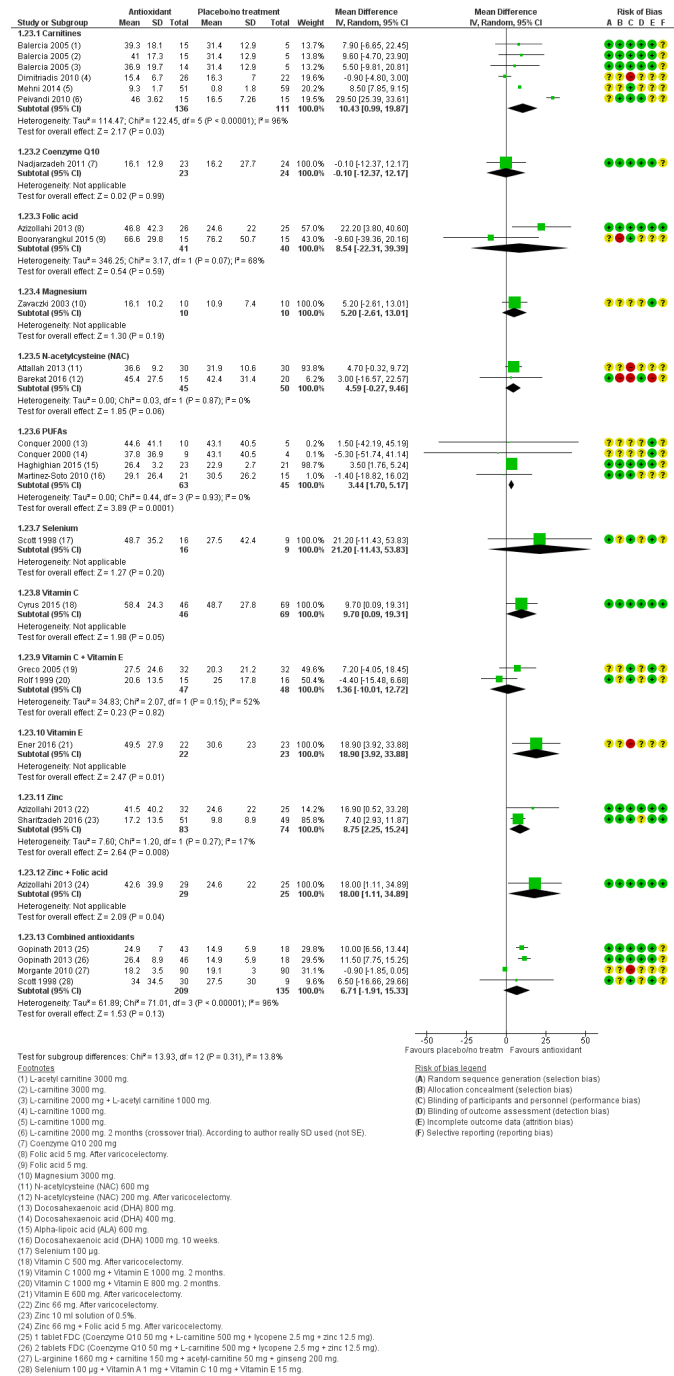
1.22.2 Progressive sperm motility at six months. We analysed this outcome using a random-effects model (MD 6.11, 95% CI 0.57 to 11.66, 521 men, 5 RCTs, 9 intervention arms, P = 0.03, I² = 76%) and used subtotals (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Blomberg Jensen 2018; Boonyarangkul 2015).

1.22.3 Progressive sperm motility at nine months or more. We analysed this outcome using a random-effects model (MD 4.64, 95% CI -1.67 to 10.95, 119 men, 2 RCTs, 4 intervention arms, P = 0.15) and used subtotals (Balercia 2005; Balercia 2009).

1.23 Sperm concentration at three months or less; type of antioxidant

See Analysis 1.23 and Figure 11.

Figure 11. Forest plot of comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, outcome: 1.23 Sperm concentration at 3 months or less; type of antioxidant.



We analysed this outcome using a random-effects model. We used only subtotals in this analysis.

1.23.1 Four studies (six intervention arms) compared carnitines with placebo or no treatment and showed an increase in sperm concentration (Balercia 2005; Dimitriadis 2010; Mehni 2014; Peivandi 2010). As the heterogeneity was extremely high (96%) we have not reported the pooled analysis; individually their results were:

- Balercia 2005 did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo (MD 7.76, 95% CI -0.73 to 16.25, 59 men, $P = 0.07$);
- Dimitriadis 2010 did not show evidence of increased sperm concentration when compared to no treatment (MD -0.90, 95% CI -4.80 to 3.00, 48 men, $P = 0.65$);
- Mehni 2014 showed an increase in sperm concentration when compared to placebo (MD 8.50, 95% CI 7.85 to 9.15, 110 men, $P < 0.00001$);
- Peivandi 2010 showed an increase in sperm concentration when compared to placebo (MD 29.50, 95% CI 25.39 to 33.61, 30 men, $P < 0.00001$).

1.23.2 Coenzyme Q10 did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo (Nadjarzadeh 2011) (MD -0.10, 95% CI -12.37 to 12.17, 47 men, 1 RCT, $P = 0.99$, $I^2 =$ not applicable).

1.23.3 Two studies compared folic acid with placebo and did not show evidence of increased sperm concentration (Azizollahi 2013; Boonyarangkul 2015). As the heterogeneity was high (68%) we have not reported the pooled analysis; individually their results were:

- Azizollahi 2013 showed an increase in sperm concentration when compared to placebo (MD 22.20, 95% CI 3.80 to 40.60, 51 men, $P = 0.02$);
- Boonyarangkul 2015 did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo (MD -9.60, 95% CI -39.36 to 20.16, 30 men, $P = 0.53$). However, in this study there was great baseline imbalance for sperm parameters between the intervention and control group.

1.23.4 Magnesium did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo (Zavaczki 2003) (MD 5.20, 95% CI -2.61 to 13.01, 20 men, 1 RCT, $P = 0.19$, $I^2 =$ not applicable).

1.23.5 Two studies did not show evidence of increased sperm concentration when N-acetylcysteine (NAC) was compared with placebo or no treatment (Attallah 2013; Barekat 2016) (MD 4.59, 95% CI -0.27 to 9.46, 95 men, 2 RCTs, $P = 0.06$, $I^2 = 0\%$).

1.23.6 Three studies showed an increase in sperm concentration when PUFAs were compared to placebo or no treatment (Conquer 2000; Haghghian 2015; Martinez-Soto 2010) (MD 3.44, 95% CI 1.70 to 5.17, 108 men, $P = 0.0001$, $I^2 = 0\%$).

1.23.7 Selenium did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo (Scott 1998) (MD 21.20, 95% CI -11.43 to 53.83, 25 men, 1 RCT, $P = 0.20$, $I^2 =$ not applicable).

1.23.8 Vitamin C did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo (Cyrus 2015) (MD 9.70, 95% CI 0.09 to 19.31, 115 men, 1 RCT, $P = 0.05$, $I^2 =$ not applicable).

1.23.9 Two studies did not show evidence of increased sperm concentration when Vitamin C plus vitamin E was compared to placebo (Greco 2005; Rolf 1999). As the heterogeneity was high (52%) we have not reported the pooled analysis; individually their results were:

- Greco 2005 did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo (MD 7.20, 95% CI -4.05 to 18.45, 64 men, $P = 0.21$);
- Rolf 1999 did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo (MD -4.40, 95% CI -15.48 to 6.68, 31 men, $P = 0.44$).

1.23.10 Vitamin E showed an increase in sperm concentration when compared to no treatment (Ener 2016) (MD 18.90, 95% CI 3.92 to 33.88, 45 men, 1 RCT, $P = 0.01$, $I^2 =$ not applicable).

1.23.11 Two studies showed an increase in sperm concentration when zinc was compared to placebo (Azizollahi 2013; Sharifzadeh 2016) (MD 8.75, 95% CI 2.25 to 15.24, 157 men, 2 RCTs, $P = 0.008$, $I^2 = 17\%$).

1.23.12 Zinc plus folic acid showed an increase in sperm concentration when compared to placebo (Azizollahi 2013) (MD 18.00, 95% CI 1.11 to 34.89, 54 men, 1 RCT, $P = 0.04$, $I^2 =$ not applicable).

1.23.13 Three studies (four intervention arms) showed an increase in sperm concentration when combined antioxidants were compared to placebo or no treatment (Gopinath 2013; Morgante 2010; Scott 1998). As the heterogeneity was extremely high (96%) we have not reported the pooled analysis; individually their results were:

- Gopinath 2013 showed an increase in sperm concentration when compared to placebo (MD 10.69, 95% CI 8.15 to 13.22, 125 men, $P < 0.00001$);
- Morgante 2010 showed an increase in sperm concentration when compared to no treatment (MD -0.90, 95% CI -1.85 to 0.05, 180 men, $P = 0.06$);
- Scott 1998 did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo (MD 6.50, 95% CI -16.66 to 29.66, 39 men, $P = 0.58$).

There was evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 236.53$, $P < 0.00001$).

Data not usable for meta-analysis

See [Analysis 1.24](#).

Four studies ([Cavallini 2004](#); [Gamidov 2017](#); [Kessopoulou 1995](#); [Raigani 2014](#)) provided data as medians and interquartile ranges or percentiles and therefore could not be used in the forest plot. These studies might indicate some improvement in sperm concentration in the intervention group when measured at three months, however these data were not rigorous and no conclusions could be made. One study ([Lenzi 2003](#)) provided data as the mean with no SD, the P value was 0.03 indicating that there may have been an association between L-carnitine and improved sperm concentration at three months.

1.25 Sperm concentration at six months; type of antioxidant

See [Analysis 1.25](#).

We analysed this outcome using a random-effects model. We used only subtotals in this analysis.

1.25.1 Two studies (four intervention arms) did not show evidence of increased sperm concentration when carnitines were compared with placebo ([Balercia 2005](#); [Lenzi 2004](#)) (MD 2.60, 95% CI -3.13 to 8.33, 115 men, 2 RCTs, 4 intervention arms, $P = 0.37$, $I^2 = 0\%$).

1.25.2 Three studies showed an increase in sperm concentration when coenzyme Q10 was compared with placebo ([Balercia 2009](#); [Safarinejad 2009a](#); [Safarinejad 2012](#)). As the heterogeneity was extremely high (96%) we have not reported the pooled analysis; individually their results were:

- [Balercia 2009](#) did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo (MD -1.50, 95% CI -11.39 to 8.39, 60 men, $P = 0.77$);
- [Safarinejad 2009a](#) showed an increase in sperm concentration when compared to placebo (MD 5.60, 95% CI 4.38 to 6.82, 194 men, $P < 0.00001$);
- [Safarinejad 2012](#) showed an increase in sperm concentration when compared to placebo (MD 11.90, 95% CI 10.72 to 13.08, 225 men, $P < 0.00001$).

1.25.3 Two studies compared folic acid with placebo did not show evidence of increased sperm concentration ([Azizollahi 2013](#); [Boonyarangkul 2015](#)). As the heterogeneity was high (78%) we have not reported the pooled analysis; individually their results were:

- [Azizollahi 2013](#) showed an increase in sperm concentration when compared to placebo (MD 19.20, 95% CI 12.24 to 26.16, 51 men, $P < 0.00001$);
- [Boonyarangkul 2015](#) did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo (MD -22.80, 95% CI -60.44 to 14.84, 30 men, $P = 0.24$). However, in this study there was great baseline imbalance for sperm parameters between the intervention and control group.

1.25.4 N-acetylcysteine (NAC) showed an increase in sperm concentration when compared to placebo ([Safarinejad 2009](#)) (MD

3.30, 95% CI 1.80 to 4.80, 211 men, 1 RCT, $P < 0.0001$, $I^2 =$ not applicable).

1.25.5 Selenium showed an increase in sperm concentration when compared to placebo ([Safarinejad 2009](#)) (MD 4.10, 95% CI 2.45 to 5.75, 211 men, 1 RCT, $P < 0.0001$, $I^2 =$ not applicable).

1.25.6 Selenium plus N-acetylcysteine (NAC) showed an increase in sperm concentration when compared to placebo ([Safarinejad 2009](#)) (MD 8.60, 95% CI 6.89 to 10.31, 210 men, 1 RCT, $P < 0.0001$, $I^2 =$ not applicable).

1.25.7 Vitamin E did not show evidence of increased sperm concentration when compared to no treatment ([Ener 2016](#)) (MD 5.90, 95% CI -10.83 to 22.63, 45 men, 1 RCT, $P = 0.49$, $I^2 =$ not applicable).

1.25.8 Zinc did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo ([Azizollahi 2013](#)) (MD 9.70, 95% CI -7.00 to 26.40, 57 men, 1 RCT, $P = 0.26$, $I^2 =$ not applicable).

1.25.9 Zinc plus folic acid did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo ([Azizollahi 2013](#)) (MD 17.70, 95% CI -1.88 to 37.28, 54 men, 1 RCT, $P = 0.08$, $I^2 =$ not applicable).

1.25.10 Two studies (three intervention arms) did not show evidence of increased in sperm concentration when combined antioxidants were compared to placebo ([Busetto 2018](#); [Gopinath 2013](#)). As the heterogeneity was high (74%) we have not reported the pooled analysis; individually their results were:

- [Busetto 2018](#) showed an increase in sperm concentration when compared to placebo (MD 7.70, 95% CI 2.41 to 12.99, 104 men, $P = 0.004$);
- [Gopinath 2013](#) showed an increase in sperm concentration when compared to placebo (MD 16.48, 95% CI 13.08 to 19.87, 125 men, $P < 0.00001$).

There was evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 82.87$, $P < 0.00001$)

Data not usable for meta-analysis

Analysis 1.26

Three studies ([Blomberg Jensen 2018](#); [Cavallini 2004](#); [Wong 2002](#)) provided data as medians with interquartile ranges or percentages with no SDs, and therefore could not be used in the forest plot. The last two mentioned of these studies indicated that there might be some improvement in sperm concentration in the intervention group when measured at six months.

1.27 Sperm concentration at nine months; type of antioxidant

See [Analysis 1.27](#).

We analysed this outcome using a random-effects model. We used only subtotals in this analysis.

1.27.1 Carnitines (three intervention arms) did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo ([Balercia 2005](#)) (MD 4.17, 95% CI -1.71 to 10.06, 59 men, 1 RCT, 3 intervention arms, $P = 0.16$, $I^2 =$ not applicable).

1.27.2 Three studies showed an increase in sperm concentration when coenzyme Q10 was compared to placebo (Balercia 2009; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012). As the heterogeneity was extremely high (95%) we have not reported the pooled analysis; individually their results were:

- Balercia 2009 did not show evidence of increased sperm concentration when compared to placebo (MD -5.40, 95% CI -15.75 to 4.95, 60 men, $P = 0.31$);
- Safarinejad 2009a showed an increase in sperm concentration when compared to placebo (MD 1.60, 95% CI 0.53 to 2.67, 194 men, $P = 0.003$);
- Safarinejad 2012 showed an increase in sperm concentration when compared to placebo (MD 6.20, 95% CI 5.17 to 7.23, 225 men, $P < 0.00001$).

1.27.3 Vitamin E did not show evidence of increased sperm concentration when compared to no treatment (Ener 2016) (MD 11.40, 95% CI -2.56 to 25.36, 45 men, 1 RCT, $P = 0.11$, $I^2 =$ not applicable).

There was no evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 1.10$, $P = 0.58$).

1.28 Sperm concentration over time

See Analysis 1.28.

This analysis was only useful in directly comparing the same studies reporting at the three time points and not in comparing results of meta analyses that included different subsets of studies.

1.28.1 Total sperm concentration at three months or less. We analysed this outcome using a random-effects model (MD 7.51, 95% CI 4.23 to 10.79, 1244 men, 20 RCTs, $P < 0.000001$, $I^2 = 95\%$) and used subtotals (Attallah 2013; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Barekat 2016; Boonyarangkul 2015; Conquer 2000; Cyrus 2015; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Gopinath 2013; Greco 2005; Haghghian 2015; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Morgante 2010; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Rolf 1999; Scott 1998; Zavaczki 2003).

1.28.2 Total sperm concentration at six months. We analysed this outcome using a random-effects model (MD 7.49, 95% CI 4.76 to 10.23, 1430 men, 11 RCTs, $P < 0.0001$, $I^2 = 87\%$) and used subtotals (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Busetto 2018; Boonyarangkul 2015; Ener 2016; Gopinath 2013; Lenzi 2004; Safarinejad 2009; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012).

1.28.3 Total sperm concentration at nine months or more. We analysed this outcome using a random-effects model (MD 3.61, 95% CI 0.17 to 7.06, 583 men, 5 RCTs, seven intervention arms, $P = 0.04$, $I^2 = 86\%$) and used subtotals (Balercia 2005; Balercia 2009; Ener 2016; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012).

2 Head-to-head antioxidants (natural conception and undergoing fertility treatment)

The studies included in this comparison did not report on adverse events or sperm DNA fragmentation.

2.1 Live birth; type of antioxidant

See Analysis 2.1.

Totals were not used in this analysis as there were data for one study only per subgroup, and therefore pooling was not possible.

2.1.1 L-carnitine versus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased live birth rate when compared to L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (Peto OR 1.00, 95% CI 0.13 to 7.92, 30 men, 1 RCT, $P = 1.00$).

2.1.2 L-carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was evidence of the use of L-carnitine and increased live birth rate when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (Peto OR 0.34, 95% CI 0.06 to 1.79, 30 men, 1 RCT, $P = 0.20$).

2.1.3 L-acetyl carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-acetyl carnitine and increased live birth rate when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (Peto OR 0.34, 95% CI 0.06 to 1.79, 30 men, 1 RCT, $P = 0.20$).

There was no evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 0.79$, $P = 0.67$)

2.2 Clinical pregnancy; type of antioxidant

See Analysis 2.2.

Totals were not used in this analysis as there were data for one study only per subgroup, and therefore pooling was not possible.

2.2.1 L-carnitine versus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased clinical pregnancy rate when compared to L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (Peto OR 1.00, 95% CI 0.13 to 7.92, 30 men, 1 RCT, $P = 1.00$).

2.2.2 L-carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased clinical pregnancy rate when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (Peto OR 0.34, 95% CI 0.06 to 1.79, 30 men, 1 RCT, $P = 0.20$).

2.2.3 L-acetyl carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-acetyl carnitine and increased clinical pregnancy rate when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (Peto OR 0.34, 95% CI 0.06 to 1.79, 30 men, 1 RCT, $P = 0.20$).

2.2.4 Vitamin D plus calcium versus vitamin E plus vitamin C. There was an association between the use of vitamin D plus calcium and increased clinical pregnancy rate when compared to vitamin E plus vitamin C (Deng 2014) (Peto OR 5.13, 95% CI 1.21 to 21.79, 86 men, $P = 0.03$)

There was evidence that different antioxidants had differing effects (test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 8.15$, $P = 0.04$)

2.3 Total sperm motility at three months or less; type of antioxidant

See [Analysis 2.3](#).

Totals were not used in this analysis as, of the eight studies included, there were data for one study only per subgroup, and therefore pooling was not possible.

2.3.1 Docosahexaenoic acid (DHA) 400 mg versus DHA 800 mg. There was no evidence of the use of DHA 400 g/day and increased sperm motility when compared to DHA800 mg/day ([Conquer 2000](#)) (MD 7.40, 95% CI -11.35 to 26.15, 19 men, $P = 0.44$).

2.3.2 Ethylcysteine versus vitamin E. There was no evidence of the use of ethyl cysteine and increased sperm motility when compared to vitamin E ([Akiyama 1999](#)) (MD -1.90, 95% CI -41.97 to 38.17, 10 men, $P = 0.93$).

2.3.3 L acetyl carnitine plus L carnitine versus vitamin E plus vitamin C. There was an association between the use of L acetyl carnitine + L carnitine and increased sperm motility when compared to vitamin E + vitamin C ([Li 2005](#)) (MD 23.10, 95% CI 20.14 to 26.06, 138 men, $P < 0.00001$).

2.3.4 L-carnitine versus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased sperm motility when compared to L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD 3.40, 95% CI -3.73 to 10.53, 30 men, $P = 0.35$).

2.3.5 L-carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased sperm motility when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD 4.80, 95% CI -1.76 to 11.36, 30 men, $P = 0.15$).

2.3.6 L-acetyl carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-acetyl carnitine and increased sperm motility when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD 1.40, 95% CI -6.42 to 9.22, 30 men, $P = 0.73$).

2.3.7 Selenium versus combined antioxidants. There was no evidence of the use of selenium and increased sperm motility when compared to combined antioxidants ([Scott 1998](#)) (MD 3.20, 95% CI -10.13 to 16.53, 46 men, $P = 0.64$).

2.3.8 Vitamin C 200 mg/day versus vitamin C 1000 mg/day. There was an association between the use of ascorbic acid 200 mg/day and decreased sperm motility when compared to ascorbic acid 1000 mg/day ([Dawson 1990](#)) (MD -43.00, 95% CI -67.10 to -18.90, 20 men, $P = 0.0005$).

2.3.9 Zinc versus folic acid. There was no evidence of the use of zinc and increased sperm motility when compared to folic acid ([Azizollahi 2013](#)) (MD -4.40, 95% CI -14.21 to 5.41, 80 men, $P = 0.38$).

2.3.10 Zinc versus zinc plus folic acid. There was no evidence of the use of zinc and increased sperm motility when compared to zinc plus folic acid ([Azizollahi 2013](#)) (MD -2.80, 95% CI -12.91 to 7.31, 80 men, $P = 0.59$).

2.3.11 Zinc plus folic acid versus folic acid. There was no evidence of the use of zinc plus folic acid and increased sperm motility when

compared to folic acid alone ([Azizollahi 2013](#)) (MD -0.60, 95% CI -7.74 to 6.54, 80 men, $P = 0.87$).

2.3.12 Zinc versus zinc plus vitamin E. There was no evidence of the use of zinc and increased sperm motility when compared to zinc plus vitamin E ([Omu 2008](#)) (MD -1.00, 95% CI -15.00 to 13.00, 18 men, $P = 0.89$).

2.3.13 Zinc versus zinc plus vitamin E plus vitamin C. There was no evidence of the use of zinc and increased sperm motility when compared to zinc plus vitamin E plus vitamin C ([Omu 2008](#)) (MD -1.00, 95% CI -19.66 to 17.66, 12 men, $P = 0.89$).

2.3.14 Zinc plus vitamin E versus zinc plus vitamin E plus vitamin C. There was no evidence of the use of zinc plus vitamin E and increased sperm motility when compared to zinc plus vitamin E plus vitamin C ([Omu 2008](#)) (MD -0.00, 95% CI -18.97 to 18.97, 18 men, $P = 1.00$).

2.4 Total sperm motility at six months or less; type of antioxidant

See [Analysis 2.4](#).

Pooling was not possible in this analysis as of the four studies included in this analysis there were data for one study per subgroup.

2.4.1 L-carnitine versus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased sperm motility when compared to L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD 4.10, 95% CI -2.70 to 10.90, 30 men, $P = 0.2$).

2.4.2 L-carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased sperm motility when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD 3.40, 95% CI -2.87 to 9.67, 30 men, $P = 0.29$).

2.4.3 L-acetyl carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-acetyl carnitine and increased sperm motility when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD -0.70, 95% CI -7.73 to 6.33, 30 men, $P = 0.85$).

2.4.4 N-acetylcysteine versus selenium plus NAC. There was an association between the use of NAC and decreased sperm motility when compared to selenium plus NAC ([Safarinejad 2009](#)) (MD -4.40, 95% CI -5.14 to -3.66, 234 men, $P < 0.00001$).

2.4.5 Selenium versus N-acetylcysteine (NAC). There was an association between the use of selenium and increased sperm motility when compared to NAC ([Safarinejad 2009](#)) (MD 1.30, 95% CI 0.56 to 2.04, 234 men, $P = 0.0006$).

2.4.6 Selenium versus selenium plus N-acetylcysteine (NAC). There was an association between the use of selenium and decreased sperm motility when compared to selenium plus NAC ([Safarinejad 2009](#)) (MD -3.10, 95% CI -3.85 to -2.35, 232 men, $P < 0.00001$).

2.4.7 Zinc versus folic acid. There was no evidence of the use of zinc and increased sperm motility when compared to folic acid ([Azizollahi 2013](#)) (MD -1.70, 95% CI -6.42 to 3.02, 80 men, P

= 0.48).

2.4.8 Zinc plus folic acid versus folic acid. There was no evidence of the use of zinc plus folic acid and increased sperm motility when compared to folic acid (Azizollahi 2013) (MD 0.90, 95% CI -5.45 to 7.25, 80 men, P = 0.78).

2.4.9 Zinc versus zinc plus folic acid. There was no evidence of the use of zinc and increased sperm motility when compared to zinc plus folic acid (Azizollahi 2013) (MD -2.60, 95% CI -9.13 to 3.93, 80 men, P = 0.44).

Data not usable for meta-analysis

See Analysis 2.5.

Zinc versus folic acid, zinc versus zinc plus folic acid, folic acid versus zinc plus folic acid. One study Wong 2002 reported data as medians and ranges for these three subgroups. There was no indication of any difference in effect for total sperm motility at six months between the intervention and control groups, however these data were not rigorous and no conclusions could be made.

2.6 Total sperm motility at nine months or more; type of antioxidant

See Analysis 2.6.

Pooling was not possible in this analysis as it included only one study.

2.6.1 L-carnitine versus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased sperm motility when compared to L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (MD 3.70, 95% CI -1.69 to 9.09, 30 men, P = 0.18).

2.6.2 L-carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased sperm motility when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (MD 5.30, 95% CI -0.73 to 11.33, 30 men, P = 0.08).

2.6.3 L-acetyl carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-acetyl carnitine and increased sperm motility when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (MD 1.60, 95% CI -3.29 to 6.49, 30 men, P = 0.52).

2.7 Progressive sperm motility at three months or less; type of antioxidant

See Analysis 2.7.

Pooling was not possible in this analysis as of the four studies included in this analysis there were data for one study per subgroup.

2.7.1 L-carnitine versus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased progressive sperm motility when compared to L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (MD 4.00, 95% CI -1.88 to 9.88, 30 men, P = 0.18).

2.7.2 L-carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased progressive sperm motility when compared to L-carnitine plus L-acetyl

carnitine (Balercia 2005) (MD 5.00, 95% CI -0.68 to 10.68, 29 men, P = 0.08)

2.7.3 L-acetyl carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-acetyl carnitine and increased progressive sperm motility when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (MD 1.00, 95% CI -5.41 to 7.41, 29 men, P = 0.76).

2.7.4 L-acetyl carnitine versus L-carnitine plus vitamin E plus vitamin C. There was an association between the use of L-acetyl carnitine and increased progressive sperm motility when compared to L-carnitine plus vitamin E plus vitamin C (Li 2005) (MD 13.30, 95% CI 11.21 to 15.39, 138 men, P < 0.00001).

2.7.5 L-carnitine versus vitamin E plus vitamin C. There was an association between the use of L-carnitine and increased progressive sperm motility when compared to vitamin E plus vitamin C (Li 2005a) (MD 30.50, 95% CI 27.70 to 33.30, 63 men, P < 0.00001).

2.7.6 L-carnitine plus vitamin E versus vitamin E. There was an association between the use of L-carnitine plus vitamin E and increased progressive sperm motility when compared to vitamin E (Wang 2010) (MD 14.10, 95% CI 10.11 to 18.09, 113 men, P < 0.00001).

2.7.7 Vitamin D plus calcium versus vitamin E plus vitamin C. There was an association between the use of vitamin D plus calcium and increased progressive sperm motility when compared to vitamin E plus vitamin C (Deng 2014) (MD 6.90, 95% CI 5.38 to 8.42, 86 men, P < 0.000001).

2.8 Progressive sperm motility at six months; type of antioxidant

See Analysis 2.8.

Pooling was not possible in this analysis as it included only one study.

2.8.1 L-carnitine versus L-acetyl carnitine. There was an association between the use of L-carnitine and increased progressive sperm motility when compared to L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (MD 6.30, 95% CI 0.42 to 12.18, 30 men, P = 0.04).

2.8.2 L-carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was an association between the use of L-carnitine and increased progressive sperm motility when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (MD 5.70, 95% CI 0.10 to 11.30, 29 men, P = 0.05).

2.8.3 L-acetyl carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-acetyl carnitine and increased progressive sperm motility when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (MD -0.60, 95% CI -6.93 to 5.73, 29 men, P = 0.85).

2.9 Progressive sperm motility at nine months or more; type of antioxidant

See [Analysis 2.9](#).

Pooling was not possible in this analysis as it included only one study.

2.9.1 L-carnitine versus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased progressive sperm motility when compared to L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD 3.80, 95% CI -1.50 to 9.10, 30 men, $P = 0.16$).

2.9.2 L-carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased progressive sperm motility when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD 5.50, 95% CI -0.11 to 11.11, 29 men, $P = 0.05$).

2.9.3 L-acetyl carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-acetyl carnitine and increased progressive sperm motility when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD 1.70, 95% CI -4.17 to 7.57, 29 men, $P = 0.57$).

2.10 Sperm concentration at three months or less; type of antioxidant

See [Analysis 2.10](#).

Pooling was not possible in this analysis as the six studies included in this analysis reported on single subgroups.

2.10.1 Docosahexaenoic acid (DHA) 400 mg versus DHA 800 mg. There was no evidence of the use of DHA 400 mg and increased sperm concentration when compared to DHA 800 mg ([Conquer 2000](#)) (MD -6.80, 95% CI -41.87 to 28.27, 19 men, $P = 0.70$).

2.10.2 Ethyl cysteine versus vitamin E. There was no evidence of the use of ethyl cysteine and increased sperm concentration when compared to vitamin E ([Akiyama 1999](#)) (MD 2.20, 95% CI -16.65 to 21.05, 10 men, $P = 0.82$).

2.10.3 L-carnitine versus vitamin E plus vitamin C. There was an association between the use of L-carnitine and increased sperm concentration when compared to vitamin E plus vitamin C ([Li 2005a](#)) (MD 15.50, 95% CI 12.49 to 18.51, 63 men, $P < 0.00001$).

2.10.4 L-carnitine plus vitamin E versus vitamin E. There was no evidence of the use of L-carnitine plus vitamin E and increased sperm concentration when compared to vitamin E ([Wang 2010](#)) (MD 1.90, 95% CI -10.52 to 14.32, 113 men, $P = 0.76$).

2.10.5 L-carnitine versus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased sperm concentration when compared to L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD 1.70, 95% CI -10.97 to 14.37, 30 men, $P = 0.79$).

2.11.6 L-carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased sperm concentration when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD 4.10, 95% CI -9.17 to 17.37, 30 men, $P = 0.54$).

2.10.7 L-acetyl carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine.

There was no evidence of the use of L-acetyl carnitine and increased sperm concentration when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD 2.40, 95% CI -11.14 to 15.94, 30 men, $P = 0.73$).

2.10.8 Selenium versus combined antioxidants. There was no evidence of the use of selenium and increased sperm concentration when compared to combined antioxidants ([Scott 1998](#)) (MD 14.70, 95% CI -6.51 to 35.91, 46 men, $P = 0.17$).

2.10.9 Zinc versus folic acid. There was no evidence of the use of zinc and increased sperm concentration when compared to folic acid ([Azizollahi 2013](#)) (MD -5.30, 95% CI -23.38 to 12.78, 80 men, $P = 0.57$).

2.10.10 Zinc plus folic acid versus folic acid. There was no evidence of the use of zinc plus folic acid and increased sperm concentration when compared to folic acid alone ([Azizollahi 2013](#)) (MD -4.20, 95% CI -22.21 to 13.81, 80 men, $P = 0.65$).

2.10.11 Zinc versus zinc plus folic acid. There was no evidence of the use of zinc and increased sperm concentration when compared to zinc plus folic acid ([Azizollahi 2013](#)) (MD -1.10, 95% CI -18.63 to 16.43, 80 men, $P = 0.90$).

2.11 Sperm concentration at six months or less; type of antioxidant

See [Analysis 2.11](#).

Pooling was not possible in this analysis as of the three studies included in this analysis there were data for only one study per subgroup.

2.11.1 L-carnitine versus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased sperm concentration when compared to L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD 5.90, 95% CI -8.92 to 20.72, 30 men, $P = 0.44$).

2.11.2 L-carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased sperm concentration when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD 8.10, 95% CI -5.54 to 21.74, 30 men, $P = 0.24$).

2.11.3 L-acetyl carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-acetyl carnitine and increased sperm concentration when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine ([Balercia 2005](#)) (MD 2.20, 95% CI -10.89 to 15.29, 30 men, $P = 0.74$).

2.11.4 N-acetylcysteine (NAC) versus selenium plus NAC. There was an association between the use of NAC and decreased sperm concentration when compared to selenium plus NAC ([Safarinejad 2009](#)) (MD -5.30, 95% CI -6.86 to -3.74, 234 men, $P < 0.00001$).

2.11.5 Selenium versus N-acetylcysteine (NAC). There was no evidence of the use of selenium and increased sperm concentration when compared to NAC ([Safarinejad 2009](#)) (MD 0.80, 95% CI -0.71 to 2.31, 234 men, $P = 0.30$).

2.11.6 Selenium versus selenium plus N-acetylcysteine (NAC). There was an association between the use of selenium and de-

creased sperm concentration when compared to selenium plus NAC (Safarinejad 2009) (MD -4.50, 95% CI -6.20 to -2.80, 232 men, $P < 0.00001$).

2.11.7 Zinc versus folic acid. There was no evidence of the use of zinc and increased sperm concentration when compared to folic acid (Azizollahi 2013) (MD -9.50, 95% CI -20.31 to 1.31, 80 men, $P = 0.08$).

2.11.8 Zinc plus folic acid versus folic acid. There was no evidence of the use of zinc plus folic acid and increased sperm concentration when compared to folic acid (Azizollahi 2013) (MD -1.50, 95% CI -15.06 to 12.06, 80 men, $P = 0.83$).

2.11.9 Zinc versus zinc plus folic acid. There was no evidence of the use of zinc and increased sperm concentration when compared to zinc plus folic acid (Azizollahi 2013) (MD -8.00, 95% CI -23.69 to 7.69, 80 men, $P = 0.32$).

Data not usable for meta-analysis

See Analysis 2.12.

One study Wong 2002 reported data as medians and ranges for these three subgroups. There may have been an association with improved sperm concentration at six months for the intervention groups when compared to the control groups, however these data were not rigorous and no conclusions could be made.

2.13 Sperm concentration at nine months or more; type of antioxidant

See Analysis 2.13.

Pooling was not possible in this analysis as only one study reported on two subgroups.

2.13.1 L-carnitine versus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased sperm concentration when compared to L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (MD 8.20, 95% CI -0.07 to 16.47, 30 men, $P = 0.05$).

2.13.2 L-carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-carnitine and increased sperm concentration when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (MD 6.10, 95% CI -3.74 to 15.94, 30 men, $P = 0.22$).

2.13.3 L-acetyl carnitine versus L-carnitine plus L-acetyl carnitine. There was no evidence of the use of L-acetyl carnitine and increased sperm concentration when compared to L-carnitine plus L-acetyl carnitine (Balercia 2005) (MD -2.10, 95% CI -10.24 to 6.04, 30 men, $P = 0.61$).

Funnel plot

We assessed publication bias by using a funnel plot. Only the outcome of clinical pregnancies included 10 studies. There was no clear evidence of publication bias. We did not have enough studies to look at each of the subgroups for publication bias (Figure 6). However, the majority of the other studies (33) included in this review reported only on sperm parameters. Only 30 of the 61

studies reported on pregnancy. Only six studies reported live birth (Balercia 2005; Blomberg Jensen 2018; Kessopoulou 1995; Omu 1998; Suleiman 1996; Tremellen 2007). The author of Balercia 2005 provided live birth data for this update. No new studies in the update reported on live birth. Twelve studies reported on clinical pregnancy (Attallah 2013; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Barekat 2016; Busetto 2018; Deng 2014; Haje 2015; Kessopoulou 1995; Omu 1998; Suleiman 1996; Tremellen 2007; Zavadzki 2003). Seventeen studies reported on biochemical pregnancy or undefined pregnancy (Balercia 2009; Cavallini 2004; Ener 2016; Exposito 2016; Galatioto 2008; Gopinath 2013; Lenzi 2003; Lenzi 2004; Li 2005; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Pryor 1978; Rolf 1999; Safarinejad 2009a; Scott 1998; Sigman 2006; Wang 2010) (Table 1). Six of these studies reported on pregnancy rates even though this was not stated a priori in the methods sections of the papers (Balercia 2005; Balercia 2009; Barekat 2016; Kessopoulou 1995; Lenzi 2004; Omu 1998) (Table 2). Six studies were included in both the clinical pregnancy and the live birth analyses (Balercia 2005; Balercia 2009; Kessopoulou 1995; Omu 1998; Suleiman 1996; Tremellen 2007). Failure to report live birth or pregnancy is common and of great loss as ultimately for couples these are the most meaningful outcomes.

DISCUSSION

Summary of main results

Effectiveness of antioxidants versus placebo or no treatment

Live birth

The findings of this review suggest that for subfertile men, the use of antioxidants may be effective in increasing a couple's chances of having a live birth when compared to placebo or no treatment. It was found that within the studies that contributed to the analysis of live birth rate, the population of subfertile men had a baseline or expected live birth rate of 12% and with the use of antioxidant this would increase to between 14% and 26%. However, there were only seven studies with a total of 750 couples reporting on live birth and the quality of this evidence was considered to be low (Summary of findings for the main comparison). The methods were not well explained in two out of seven of these studies, Suleiman 1996 had a significant number of participants who dropped out of the study and Omu 1998 used 'no treatment' as control which introduced a degree of performance bias. We were unaware of how many of the dropouts were from the treatment or control groups. When these high-risk studies were removed from the analysis, there was no evidence of association between the use of antioxidants and increased live birth.

The apparent benefit from antioxidants persisted when analyses were restricted to placebo-controlled studies and studies enrolling men undergoing assisted reproductive techniques (ART) (in vitro fertilisation (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI)).

Clinical pregnancy

The findings of this review also suggest that for subfertile men the use of antioxidants may be effective in increasing a couple's chances of clinical pregnancy rate when compared to placebo or no treatment. It was found that within the studies that contributed to the analysis of clinical pregnancy, the population of subfertile men had a baseline or expected clinical pregnancy rate of 7%, and with the use of antioxidants this would increase to between 12% and 26%. However there were only 11 studies with a total of 786 men reporting on clinical pregnancy and the quality of this evidence was considered to be low ([Summary of findings for the main comparison](#)). The methods were not well explained in four of the 11 studies, with two of these studies having a significant number of participants who dropped out of the study ([Barekat 2016](#); [Suleiman 1996](#)). Furthermore, four of the 15 analyses (one trial had three arms) crossed the line of no effect with wide confidence intervals.

The apparent benefit from antioxidants persisted when analyses were restricted to studies at lower risk of bias, studies of men not undergoing ART, and studies of men post-varicocele. This benefit was not seen in the men undergoing IVF/ICSI.

Adverse events

There is no evidence that antioxidants used by the subfertile male lead to an increased miscarriage risk when compared to placebo or no treatment. It was found that within this population of subfertile men with an expected miscarriage rate of 2%, the use of an antioxidant would increase the chances of having a miscarriage to between 1% and 13%. However, there were only three studies with a total of 247 men reporting on miscarriage and the quality of this evidence was very low quality ([Summary of findings for the main comparison](#)). The event rate in this analysis was very low with only eight miscarriages reported in three studies, furthermore there was a high risk of bias within these studies.

The use of antioxidants by subfertile men may increase the occurrence of mild gastrointestinal complaints when compared to placebo or no treatment. It was found that within this population of subfertile men with an expected gastrointestinal event rate of 2%, the use of an antioxidant would increase the chances of having gastrointestinal complaints to between 2% and 9%. However, there were only 11 studies with a total of 948 men reporting on gastrointestinal complaints and the quality of this evidence was very low ([Summary of findings for the main comparison](#)). The event rate in this analysis was low with only 35 events reported; furthermore there was a high risk of bias within these studies.

There was no evidence that the risk of other adverse events, such as euphoria and ectopic pregnancy differed between antioxidant or control group.

Sperm DNA fragmentation

Only four studies (254 men) reported on sperm DNA fragmentation. Antioxidant use showed a lowered sperm DNA fragmentation when compared to placebo. One study reported substantial higher DNA fragmentation rates (> 80%), which could

be explained by enrolment of post-varicocele participants ([Barekat 2016](#)).

Sperm parameters

The findings for total sperm motility, progressive sperm motility and concentration at three, six and nine months were unreliable as heterogeneity was extremely high in each analysis. The only subgroups within the analyses with low heterogeneity reported the following.

- Carnitines (three studies, five intervention arms, 128 men) showed evidence of increased total sperm motility at three months when compared to placebo or no treatment
- PUFAs (two studies, three intervention arms, 64 men) did not show evidence of increased total sperm motility at three months when compared to placebo
- Combined antioxidants (three studies, four intervention arms, 203 men) showed evidence of increased total sperm motility at three months when compared to placebo or no treatment
 - Zinc (two studies, 157 men) did not show evidence of increased progressive sperm motility at three months when compared to placebo
 - Folic acid (two studies, 81 men) did not show evidence of increased progressive sperm motility when compared to placebo
 - N-acetylcysteine (two studies, 95 men) did not show evidence of increased sperm concentration at three months when compared to placebo or no treatment
 - PUFAs (three studies, 108 men) showed evidence of increased sperm concentration at three months when compared to placebo or no treatment
 - Zinc (two studies, 157 men) showed evidence of increased sperm concentration at three months when compared to placebo
 - Carnitines (two studies, four intervention arms, 115 men) did not show evidence of increased sperm concentration at six months when compared to placebo

Comparisons for each parameter over time showed an improvement after the use of antioxidants, especially after three and six months of use. The slight decrease of this positive effect after nine months of use could be explained by a possible decrease in therapy compliance or less living up to influencing lifestyle factors such as smoking and alcohol use.

Effectiveness of antioxidants versus antioxidants (head-to-head) In the head-to-head studies only two studies reported on live birth and/or clinical pregnancy, one study with different types of carnitines in multiple arms (versus placebo) and one study comparing vitamin D plus calcium with vitamin E plus vitamin C. Only vitamin D plus calcium showed an association. However, due to the small study size no direct conclusions can be drawn. The head-to-head studies did not report adverse events.

Overall completeness and applicability of

evidence

Of the 61 studies included in this review only seven reported on the primary outcome of live birth, and only 12 reported on clinical pregnancy rate. Live birth and clinical pregnancy rate are the outcomes of most interest to subfertile couples and until these are robustly reported by all subfertility studies we will not be able to draw clear conclusions for the use of antioxidants for subfertile men. We believe that the lower baseline rate for clinical pregnancy than the baseline rate for live birth could be due to the difference in included populations. In the clinical pregnancy analysis (11 studies) there were three studies including men with varicocele; those studies did not report live birth and were therefore not included in the live birth rate analysis (seven studies). Adverse events such as miscarriage, ectopic pregnancy, euphoria and gastrointestinal side effects appear to be poorly reported. The high heterogeneity may be an artefact caused by some of the studies reporting very small and potentially erroneous standard deviations (SDs). This undermines the credibility of the data.

Two of the trials included in the analysis of the semen parameter outcomes (Safarinejad 2009; Safarinejad 2009a) had consistently reported SDs very much smaller than those reported by most of the other included trials. The review authors considered that these were potentially erroneous, but an attempt to check with the study authors was unsuccessful. One other trial (Peivandi 2010), also had very small SDs when compared to data in the other trials but the authors confirmed, when contacted, that they are indeed SDs and not standard errors (SEs). We tried to manage these analyses in two different ways: firstly by imputing SDs from studies of a similar size and secondly by treating the data as SEs and converting back to SDs, however heterogeneity remained high in both situations so for the final analyses we reverted to the SDs as reported in the studies. The low SDs may have been due to the strict inclusion and exclusion criteria indicating that the trial was homogenous in nature, however we were unable to carry out a sensitivity analysis on these trials as pooling was not possible due to high heterogeneity.

Sixteen of the 61 included trials were very small in size (randomising < 50 men), 25 of 61 included trials were small in size (randomising between 50 to 100 men) and only 20 of 61 included trials included more than 100 men. The estimates of the intervention effect tend to be more beneficial in smaller studies. Smaller studies also may not be as rigorous as the larger studies in their methodology (Higgins 2011).

We tried to assess which type of antioxidant might have a beneficial effect on the outcomes of interest in this review, however only three studies at the most could be pooled in any antioxidant subgrouping. Five studies (Busetto 2018; Gopinath 2013; Morgante 2010; Scott 1998; Tremellen 2007) used combined antioxidants versus placebo or no treatment but only Tremellen 2007 reported on live birth and clinical pregnancy rate. The other studies reported on total or progressive sperm motility and concentration. The head-to-head comparison does not provide constructive in-

formation as we could not pool direct comparisons. Subgrouping of antioxidants, or different doses of antioxidants, was unable to be performed in the treatment versus treatment groups as there were only single studies analysing these differences. Therefore, this review was unable to show any difference in effect between different antioxidants or different doses of the same antioxidant.

There were 24 studies that contained data that were unusable in the analysis, with either some or all of their data (Biagiotti 2003; Boonyarangkul 2015; Cavallini 2004; Eslamian 2013; Exposito 2016; Gamidov 2017; Galatioto 2008; Haje 2015; Kessopoulou 1995; Kumamoto 1988; Lenzi 2003; Lombardo 2002; Martinez 2015; Micic 2017; Nozha 2001; Omu 1998; Pourmand 2014; Poveda 2013; Pryor 1978; Raigani 2014; Sivkov 2011; Sofkitis 2016; Wong 2002; Zalata 1998). The reasons for this were baseline imbalance, presentation of medians, percentages or ranges, and in some cases no SDs or SEs were given (Analysis 1.10; Analysis 1.12; Analysis 1.14; Analysis 1.18; Analysis 1.20; Analysis 1.24; Analysis 1.26; Analysis 2.5; Analysis 2.12). Attempts were made to contact these authors regarding the data. There was no clear evidence of publication bias

Quality of the evidence

The evidence was graded as low to very low quality. The main limitation of this review was that out of the 44 included studies in the meta-analysis, only 13 studies reported on live birth or clinical pregnancy. Other limitations included poor reporting of study methods, imprecision, the number of small studies, reporting bias and lack of data about adverse events. There was no clear evidence of publication bias.

Figure 2 shows the review authors' judgements about the risk of bias of the studies included in this review. All included studies were described as randomised, however only less than 50% gave information on how the randomisation was achieved. Allocation concealment was described in only 31% of the studies. Blinding was better described with over 56% of the studies being double-blinded or occasionally single-blinded; 8% of studies stated that there was no blinding and 21% of included studies used no treatment as a control. Dropout rates were high in some studies and dropout rates tended to be higher in the control groups, which created a potential for differential follow-up with better reporting of clinical pregnancies in the intervention groups. Reporting bias was unclear in 87% of studies.

Potential biases in the review process

There may have been some potential for bias in the review process, as there were some changes compared to the protocol. These included additions and deletions to exclusion criteria such as the removal of pentoxifylline, and adding the new outcome progressive sperm motility. Some bias in the review process may have arisen

due to the inclusion of studies that have had a dropout of participants of > 20%, with subsequent imbalances in the number of participants between the treatment and control groups.

Agreements and disagreements with other studies or reviews

The results of our review are in agreement with those of other published systematic reviews. Two other reviews described the effects of L-carnitine and L-acetylcarnitine on subfertile men. The systematic review and meta-analysis by Zhou and colleagues (Zhou 2007) compared L-carnitine and L-acetylcarnitine therapy versus placebo treatment and found improvements in pregnancy rate and total sperm motility. Our review was unable to pool the results of the carnitine studies due to inconsistencies between the studies. The descriptive review by Patel and Sigman (Patel 2008) discusses the improvement in pregnancy rates with oral intake of antioxidants, however Patel states that randomised controlled trials (RCTs) have not shown an effect on sperm motility and that there is a need for more RCTs in men with oxidative stress. Furthermore, Garg 2016 discusses in a review the effect of antioxidants in men with varicocele. They conclude that antioxidant therapy is a potential option as primary treatment or adjunct after surgical repair of varicocele.

Agarwal and colleagues discussed in both an overview of the literature (Agarwal 2004) and systematic review (Majzoub 2018), the effectiveness of antioxidants. In the 2004 overview Agarwal notes that vitamin E and a combination of vitamin E with other antioxidants such as N-acetylcysteine, vitamin A and fatty acids appears to improve pregnancy rates in asthenozoospermic men. This is in agreement with our review. However, their conclusion that carnitines also appear to have an effect on pregnancy rates could not be confirmed. In the systematic review Majzoub 2018 included 29 studies, of which there were 19 RCTs and 10 prospective studies. In 26 studies they found a significant positive effect on basic semen parameters, advanced sperm function tests, ART outcomes or live birth rate. Specifically, a positive effect was seen on live birth rate and fertilisation rate when using vitamin E, vitamin C, carnitines, coenzyme Q10 and zinc. A difference between differing antioxidants was not seen in our study.

Another review (Ross 2010) showed improvement in pregnancy rate and sperm quality after antioxidant therapy. This is in agreement with our review, although we are uncertain of the sperm parameter outcomes due to the extreme heterogeneity. A systematic review (Lafuente 2013) looking at the effect of coenzyme Q10 and male subfertility found an association between this antioxidant and improved pregnancy rate, sperm concentration and motility. We did agree on the effect of coenzyme Q10 on sperm motility and concentration at six months, however we could not draw clear conclusions due to the heterogeneity in these analyses. A more recent systematic review with meta-analysis studied the effectiveness of folate and folate plus zinc on sperm parameters in subfertile

men (Irani 2017). They concluded that folate alone was only effective on sperm concentration, and folate plus zinc only on sperm concentration and morphology. Both interventions did not have any effect on sperm motility. This effect of zinc plus folate or folate alone could be confirmed with our review.

The above-mentioned systematic reviews mainly reported on overall pregnancy rates, whereas this updated Cochrane Review reported specifically on clinical pregnancy rates (as confirmed by the identification of a gestational sac on ultrasound) so fewer studies were available for analysis.

A Cochrane Review of antioxidants for female subfertility has been published (Showell 2017) showing that there is limited evidence for a beneficial effect of antioxidants for subfertile women. Furthermore, a recent systematic review and meta-analysis looking at the effect of micronutrient supplementation, in both male and females, on IVF outcomes showed a positive influence on clinical outcomes in terms of pregnancy rate and/or live birth rate (Kofi Arhin 2017). However, only five RCTs could be included, with significant heterogeneity among the interventions and study designs.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Implications for practice

In this review, there is low-quality evidence from seven small randomised controlled trials suggesting that antioxidant supplementation in subfertile males may improve live birth rates for couples attending fertility clinics. Low-quality evidence suggests that clinical pregnancy rates may also increase. Overall, there is no evidence of increased risk of miscarriage, however antioxidants may give more mild gastrointestinal upsets but the evidence is of very low quality. Subfertile couples should be advised that overall the current evidence is inconclusive based on serious risk of bias due to poor reporting of methods of randomisation, failure to report on the clinical outcomes live birth rate and clinical pregnancy, often unclear or even high attrition, and also imprecision due to often low event rates and small overall sample sizes. Further large well-designed randomised placebo-controlled trials reporting on pregnancy and live births are still required to clarify the exact role of antioxidants.

Implications for research

In this review there were only seven small studies reporting on live birth, the most important outcome from the perspective of the couple experiencing difficulty with conception, and the number of events was very small. Strangely, most of the trials in our meta-analysis reporting on live birth are from before 2008. Despite our recommendations in the original review and 2014 update on this topic, principal investigators of clinical trials seem not

to have taken clinical outcomes into consideration, which leads to a great gap in evidence. Only four studies reported on DNA fragmentation. A low degree of DNA fragmentation is thought to increase the likelihood of achieving a pregnancy. Further large well-designed placebo-controlled randomised trials with live birth as primary outcome are needed.

Five studies ([Busetto 2018](#); [Gopinath 2013](#); [Morgante 2010](#); [Scott 1998](#); [Tremellen 2007](#)) used combined antioxidants (three or more antioxidants) versus control but reported on different outcomes. The results were generally in favour of the antioxidant over the control. However, there is a need for more randomised controlled trials in order to make any conclusions on whether a combination of antioxidants would have a statistically significant benefit over a single antioxidant versus placebo.

If evidence emerges from placebo-controlled randomised trials which shows that antioxidant supplements improve clinical outcomes (pregnancy and live birth) then randomised head-to-head trials will be needed to assess whether one antioxidant is more effective than another in terms of size of benefit. A network meta-analysis could be of interest.

There is also a gap in the evidence as to whether different doses of an antioxidant have different effects. This review was only able to include single studies measuring different doses and therefore meta-analysis of this comparison was not possible.

Evidence to date shows that few studies reported side effects. According to the studies that did report, the side-effect profile of antioxidants was low and mild. However, more data are required to evaluate fully any adverse events and the side effect profile of these supplements.

ACKNOWLEDGEMENTS

Cochrane Gynaecology and Fertility group. I would like to make special mention of the editors who were very thorough and helpful in editing this review.

Many thanks to the translators of the non-English studies: Ichiro Omori, Shaofu Li, Ivan Sola, Pawel Kanturski, Dr Peviandi, Shaofu Li, Farhad Shokraneh, Taixiang Wu, Juliane Reid, Roberto D'Amico, Vasily Vlassov, Liu Qin, Jianping Liu, Guoyan Yang, Gustavo Porfi, Valter Silva, Mafrá Parra, Dr Tomoko Kumaga, Tan Wantao and Andrew Dubovyi. A special thank you to Juliane Reid and Helen Nagels for putting us in touch with many of our translators.

Thanks also to Stephan Bontekoe who kindly helped with some of the text in the original review.

We acknowledge comments sent by Tina Kold Jensen, Niels Erik Skakkebaek, Niels Jørgensen, Martin Blomberg Jensen, Anders

Juul, Peter Gøtzsche, Department of Growth and Reproduction, and The Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet, Denmark. Our formal response was published in December 2011 and the points made have been addressed.

The authors of the 2018 review thank Professor Roger Hart for his contributions to all previous version of this review.

Further information for the studies was received from:

Dr N Adel ([Adel 2015](#))

Dr Ovchinnikov ([Gamidov 2017](#))

Dr Zavari ([Gopinath 2013](#))

Dr Kabir ([Cyrus 2015](#))

Professor Matorras ([Exposito 2016](#))

Dr Balercia ([Balercia 2005](#); [Balercia 2009](#))

Dr Busetto ([Busetto 2018](#))

Dr Nasr-Esfahani ([Barekat 2016](#))

Dr Irge ([NCT01520584](#))

Dr Dimitriadis ([Sofikitis 2016](#))

Dr Agarwal and ms. Micic ([Micic 2017](#))

Dr Norouzi ([Sharifzadeh 2016](#))

Dr Hekmatdoost ([NCT01846325](#))

Dr Mathieu-d'Argent ([NCT01407432](#))

Dr Kamath ([CTRI/2013/02/003431](#))

Dr Pinter ([NCT02310087](#))

Dr Nematollahi-mahani ([Azizollahi 2013](#)),

Associate Professor Kelton Tremellen ([Tremellen 2007](#)).

Dr Kamath ([CTRI/2013/02/003431](#))

Dr Peivandi ([Peivandi 2010](#))

Dr El Gindy ([Elgindy 2008](#))

Dr M Sigman ([Sigman 2006](#))

Professor Niewchlag ([Rolf 1999](#))

Dr Cavallini ([Cavallini 2004](#))

Dr Wang ([Wang 1983](#))

Dr Martinez-Soto ([Martinez-Soto 2010](#))

Dr Morgante ([Morgante 2010](#))

Dr Nadjarzadeh ([Nadjarzadeh 2011](#))

Dr Safarinejad ([Safarinejad 2009](#); [Safarinejad 2009a](#)).

REFERENCES

References to studies included in this review

Akiyama 1999 *{published data only}*

Akiyama M. In vivo scavenging effect of ethylcysteine on reactive oxygen species in human semen. *Japanese Journal of Urology* 1999;**90**(3):421–8.

Attallah 2013 *{published data only}*

Attallah D, El Nashar IH, Mahmoud R, Shaaban OM, Salman SA. N-acetylcysteine prior to intrauterine insemination in couples with isolated athenozoospermia: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility* 2013;**100** (3 Suppl):S462.

Azizollahi 2013 *{published data only}*

* Azizollahi G, Azizollahi S, Babaei H, Kianinejad M, Baneshi MR, Nematollahi-mahani SN. Effects of supplement therapy on sperm parameters, protamine content and acrosomal integrity of varicocelectomized subjects. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2013; **30**(4):593–9.

Azizollahi G, Azizollahi S, Babaei H, Kianinejad MA, Baneshi MR, Nematollahi-Mahani SN. Effects of zinc sulfate and folic acid coadministration on sperm parameters, protamine content and acrosomal integrity of varicocelectomized patients. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2013;**1**:37.

Azizollahi S, Azizollahi G, Nematollahi SN, Babaei H, Rastegari A, Maghsudi S. The effect of folic acid administration on protamine deficiency, acrosomal activity and semen parameters in varicocelectomized patients. *Human Reproduction* 2011;**26** Suppl 1 Abstract no: P-57: i340.

Azizollahi S, Nematollahi-Mahani SN, Azizollahi G, Baneshi MR, Safari Z. The effect of folic acid and zinc sulfate on endocrine parameters and seminal antioxidant level, after varicoectomy. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2013;**1**:36.

Balercia 2005 *{published data only}*

Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertility and Sterility* 2005; **84**(3):662–71.

Balercia 2009 *{published data only}*

Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertility and Sterility* 2009; **91**(5):1785–92.

Barekat 2016 *{published data only}*

Barekat F, Tavalae M, Deemeh MR, Bahreinian M, Azadi L, Abbasi H, et al. A Preliminary Study: N-acetyl-L-cysteine Improves Semen Quality following Varicoectomy. *International Journal of Fertility & Sterility* 2016;**10**(1): 120–6.

Biagiotti 2003 *{published data only}*

Biagiotti G, Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Magli C, Ferraretti A. Prostaglandins pulsed down-regulation enhances carnitine therapy performance in severe idiopathic oligoasthenospermia. *Human Reproduction* 2003;**18** Suppl 1:202.

Blomberg Jensen 2018 *{published data only}*

* Blomberg Jensen M, Gerner Lawaetz J, Andersson A, Petersen JH, Nordkap L, Bang AK, et al. Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men. *Human Reproduction* 2016;**31**(8):1875–85.

* Blomberg Jensen M, Lawaetz JG, Petersen JH, Juul A, Jorgensen N. Effects of vitamin D supplementation on semen quality, reproductive hormones, and live birth rate: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;**103**(3):870–81.

Boonyarangkul 2015 *{published data only}*

Boonyarangkul A, Vinayanuvattikhun N, Chiamchanya C, Visutakul P. Comparative study of the effects of tamoxifen citrate and folate on semen quality of the infertile male with semen abnormality. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2015;**98**(11):1057–63.

Busetto 2018 *{published data only}*

Busetto G, Virmani A, Del Giudice F, Micic S, Agarwal A, De Berardinis E. Varicocele and oligoasthenoteratozoospermia: Evaluation of antioxidant supplementation effect on pregnancy rate and sperm quality. *Fertility and Sterility* 2017;**108** (3 Supplement 1):e133.

Busetto G, Virmani MA, Antonini G, Ragonesi G, De Berardinis E, Agarwal A, et al. Effect of antioxidant supplementation on sperm parameters in oligoasthenoteratozoospermia, with and without varicocele: A DBPC study. *Fertility and Sterility* 2016;**106** (Supplement 3):e46.

* Busetto GM, Agarwal A, Virmani A, Antonini G, Ragonesi G, Del Giudice F, et al. Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligoasthenoteratozoospermia, with and without varicocele: a double-blind placebo-controlled study. *Andrologia* 2018;**07**: 07.

Busetto GM, Virmani A, Antonini G, Ragonesi G, Del Giudice F, Agarwal A, et al. Effect of antioxidant supplementation on sperm parameters in oligoasthenoteratozoospermia, with and without varicocele: A double blind placebo controlled (DBPC) study. *Human Reproduction* 2017;**32** (Supplement 1):i142–3.

Cavallini 2004 *{published data only}*

* Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G. Cinnocicam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele associated oligoasthenospermia [see comment]. *Journal of Andrology* 2004; Vol. 25, issue 5:761–70.

Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, Biagiotti G, Vitali G. Cinnocicam + carnitines for idiopathic

- dyspermia. The 20th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Human Reproduction 2004;i23-4.
- Conquer 2000** *{published data only}*
Conquer JA, Martin JB, Tummon I, Watson L, Tekpetey F. Effect of DHA supplementation on DHA status and sperm motility in asthenozoospermic males. *Lipids* 2000;35(2): 149-54.
- Cyrus 2015** *{published data only}*
Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Moghimi M. The effect of adjuvant vitamin C after varicocele surgery on sperm quality and quantity in infertile men: a double blind placebo controlled clinical trial. *International Brazilian Journal of Urology* 2015; Vol. 41, issue 2:230-8.
- Dawson 1990** *{published data only}*
Dawson EB, Harris WA, Powell LC. Relationship between ascorbic acid and male fertility. *World Review of Nutrition and Dietetics* 1990; Vol. 62:1-26.
- Deng 2014** *{published data only}*
* Deng XL, Li YM, Yang XY, Huang JR, Guo SL, Song LM. Efficacy and safety of vitamin D in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia. [Chinese]. *Zhonghua nan ke xue = National Journal of Andrology* 2014; Vol. 20, issue 12:1082-5.
Deng XL, Li YM, Yang XY, Huang JR, Guo SL, Song LM. [Efficacy and safety of vitamin D in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia]. *Zhong Hua Nan Ke Xue* 2014; Vol. 20, issue 12:1082-5.
- Dimitriadis 2010** *{published data only}*
Dimitriadis F, Tsambalas S, Tsounapi P, Kawamura H, Vlachopoulou E, Haliasos N, et al. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on Leydig cell secretory function in oligoasthenospermic infertile men: A randomized trial. *BJU International* 2010;106(8):1181-5.
- Ener 2016** *{published data only}*
Ener K, Aldemir M, Isik E, Okulu E, Ozcan MF, Ugurlu 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): 829-34.
- Eslamian 2013** *{published data only}*
* Eslamian G, Amirjannati N, Sadeghi MR, Rashidkhani B, Pahlavan S, Hooshangi A, et al. The effects of combined supplementation of docosahexaenoic acid and vitamin E on fatty acid changes in sperm membrane in asthenozoospermic men. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology* 2013;8(1):23-37.
Hekmatdoost A. The effects of administration of combined docosahexaenoic acid and vitamin E supplements on spermatogram and seminal plasma oxidative stress in infertile men with asthenozoospermia. www.clinicaltrials.gov. ClinicalTrials.gov: NCT01846325]
- Exposito 2016** *{published data only}*
* Exposito A, Perez-Sanz J, Crisol L, Aspichueta F, Quevedo S, Diaz-Nunez M, et al. A prospective double-blind randomized placebo-controlled study of the effect of vitamin E on semen parameters in infertile men. *Human Reproduction* 2016; Vol. 31 (Supplement 1):i137-8.
Exposito A, Perez-Sanz J, Crisol L, Aspichueta F, Quevedo S, Diaz-Nunez M, et al. A prospective double-blind randomized placebo-controlled study of the effect of vitamin E on semen parameters in infertile men. *Human Reproduction* 2016; Vol. 31 (Supp1):i137-i138 Abstract no: P-018.
- Galatioto 2008** *{published data only}*
Galatioto GP, Gravina GL, Angelozzi G, Sacchetti A, Innominato PF, Pace G, et al. May antioxidant therapy improve sperm parameters of men with persistent oligospermia after retrograde embolization for varicocele?. *World Journal of Urology* 2008; Vol. 26, issue 1:97-102.
- Gamidov 2017** *{published data only}*
* Gamidov SI, Ovchinnikov RI, Popova AY, Avakyan AY, Sukhikh GT. Adjuvant antioxidant therapy in varicocele infertility. [Russian]. *Urologiia* 2017; Vol. 2:64-72.
Gamidov SI, Ovchinnikov RI, Popova AY, Avakyan AY, Sukhikh GT. [Adjuvant antioxidant therapy in varicocele infertility]. *Urologiia (Moscow, Russia)* 2017, issue 2 (supplement):64-72.
- Gopinath 2013** *{published data only}*
Gopinath PM, Kalra B, Saxena A, Malik S, Kochhar K, Kalra S, et al. Fixed dose combination therapy of antioxidants in treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine* 2013; Vol. 4, issue 1:6-13.
- Greco 2005** *{published data only}*
Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *Journal of Andrology* 2005; Vol. 26, issue 3:349-53.
- Haghighian 2015** *{published data only}*
Haghighian HK, Haidari F, Mohammadi-Asl J, Dadfar M. Randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial examining the effects of alpha-lipoic acid supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men. *Fertility & Sterility* 2015; Vol. 104, issue 2:318-24.
- Haje 2015** *{published data only}*
Haje M, Naoom K. Combined tamoxifen and L-carnitine therapies for the treatment of idiopathic male infertility attending intracytoplasmic sperm injection: A randomized controlled trial. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine* 2015; Vol. 6, issue 1:20-4.
- Kessopoulou 1995** *{published data only}*
Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russell JM, Cooke ID, et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertility and Sterility* 1995; Vol. 64, issue 4: 825-31.
- Kumamoto 1988** *{published data only}*
Kumamoto Y, Maruta H, Ishigami J, Kamidono S, Orikasa S, Kimura M, et al. Clinical efficacy of mecobalamin in

- the treatment of oligozoospermia--results of double-blind comparative clinical study. *Hinyokika Kyo. Acta Urologica Japonica* 1988;**34**:1109–32.
- Lenzi 2003** *{published data only}*
Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial [see comment]. *Fertility and Sterility* 2003; Vol. 79, issue 2: 292–300.
- Lenzi 2004** *{published data only}*
Lenzi A, Sgro P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia [see comment]. *Fertility and Sterility* 2004; Vol. 81, issue 6:1578–84.
- Li 2005** *{published data only}*
Li Z, Chen GW, Shang XJ, Bai WJ, Han YF, Chen B, et al. A controlled randomized trial of the use of combined L-carnitine and acetyl-L-carnitine treatment in men with oligoasthenozoospermia. *Zhong Hua Nan Ke Xue* 2005; Vol. 11, issue 10:761–4.
- Li 2005a** *{published data only}*
Li Z, Gu R, Liu Y, Xiang Z, Cao X, Han Y, et al. Curative effect of L-carnitine supplementation in the treatment of male infertility. *Academic Journal of Shanghai Second Medical University* 2005; Vol. 25, issue 3:292–4.
- Lombardo 2002** *{published data only}*
Lombardo F, Gandini L, Agarwal A, Sgro P, Dondero F, Lenzi A. A prospective double blind placebo controlled cross over trial of carnitine therapy in selected cases of male infertility. *Fertility and Sterility* 2002; Vol. 78 Suppl 1: 68–9.
- Martinez 2015** *{published data only}*
Martinez AM, Sordia-Hernandez LH, Morales JA, Merino M, Vidal O, Garcia Garza MR, et al. A randomized clinical study assessing the effects of the antioxidants, resveratrol or SC1002, a hydrogen sulfide prodrug, on idiopathic oligoasthenozoospermia. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 2015; Vol. 4, issue 2:106–11.
- Martinez-Soto 2010** *{published data only}*
Martinez-Soto JC, Domingo JC, Cardobilla LP, Pellicer A, Landeras J. Effect of dietary DHA supplementation on sperm DNA integrity. *Fertility and Sterility* September 2010;**94**(4):S235–6.
- Mehni 2014** *{published data only}*
Mehni NM, Ketabchi AA, Hosseini E. Combination effect of pentoxifylline and L-carnitine on idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2014; Vol. 12, issue 12:817–24.
- Micic 2017** *{published data only}*
Micic S, Lalic N, Bojanic N, Djordjevic D, Virmani A, Agarwal A. Assessment of sperm motility in oligoasthenospermic men, treated with metabolic and essential nutrients, in a randomized, double blind, placebo study. *Human Reproduction* 2016; Vol. 31 (Supplement 1):i151–2.
- Micic S, Lalic N, Bojanic N, Djordjevic D, Virmani A, Agarwal A. DBPC study in oligoasthenospermic men treated with metabolic and essential nutrients showed that progressive sperm motility was correlated to seminal carnitine levels. *Andrology* 2016; Vol. 4 (Supplement 2): 56.
- * Micic S, Lalic N, Bojanic N, Djordjevic D, Virmani A, Agarwal A. DBPC study showed significant correlation of DNA fragmentation index (DFI) and seminal carnitine with progressive sperm motility in oligospermic men treated with metabolic and essential nutrients. *Fertility and Sterility* 2017; Vol. 108 (3 Supplement 1):e307–8.
- Micic S, Lalic N, Bojanic N, Djordjevic D, Virmani A, Agarwal A. Oligoasthenospermic men treated with proxeed plus showed correlation between sperm motility and seminal carnitine. *Fertility and Sterility* 2016; Vol. 106 (Supplement 3):e298–9.
- Micic S, Lalic N, Djordjevic D, Bogavac-Stanojevic N, Virmani A, Agarwal A. Seminal carnitine and DNA fragmentation index (DFI) impact progressive sperm motility in oligoasthenospermic men treated with metabolic and essential nutrients, with moderate accuracy. *Human Reproduction* 2017; Vol. 32 (Supplement 1):i132.
- Morgante 2010** *{published data only}*
Morgante G, Scolaro V, Tosti C, Di Sabatino A, Piomboni P, De Leo V. Treatment with carnitine, acetyl carnitine, L-arginine and ginseng improves sperm motility and sexual health in men with asthenospermia. *Minerva Urologica e Nefrologica* 2010;**62**(3):213–8.
- Nadjarzadeh 2011** *{published data only}*
Nadjarzadeh A, Shidfar F, Amirjannati N, Vafa MR, Motevalian SA, Gohari MR, et al. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: A randomized double-blind placebo controlled trial. *Journal of Endocrinological Investigation* 2011;**34**:e224–8.
- Nozha 2001** *{published data only}*
Nozha CF, Leila AK, Zouhir S, Hanen G, Khled Z, Tarek R. Oxidative stress and male infertility: comparative study of combined vitamin E/selenium treatment versus vitamin B. *Human Reproduction* 2001; Vol. 17, issue Abstract book 1:111–2.
- Omu 1998** *{published data only}*
Omu AE, Dashti H, Al-Orthman S. Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological, immunological and obstetric outcome. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 1998; Vol. 79, issue 2:179–84.
- Omu 2008** *{published data only}*
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; Vol. 17, issue 2:108–16.

- Peivandi 2010** *{published data only}*
Peivandi S, Abasali K, Narges M. Effects of L-carnitine on infertile men's spermogram; a randomised clinical trial. *Journal of Reproduction and Infertility* 2010;**10**(4):331.
- Pourmand 2014** *{published data only}*
* Pourmand G, Movahedin M, Dehghani S, Mehrsai A, Ahmadi A, Pourhosein M, et al. Does L-carnitine therapy add any extra benefit to standard inguinal varicocelectomy in terms of deoxyribonucleic acid damage or sperm quality factor indices: a randomized study. *Urology* 2014; Vol. 84, issue 4:821–5.
Pourmand GH, Movahedin M, Dehghan S, Mehrsai A, Ahmadi A, Pourhosein M. Does L-carnitine therapy add any extra benefit to standard inguinal varicocelectomy in terms of deoxyribonucleic acid damage or sperm quality factor indices: a randomized study. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2015, issue 4 suppl. 1:67.
- Poveda 2013** *{published data only}*
Poveda C, Rodriguez R, Chu EE, Aparicio LE, Gonzales IG, Moreno CJ. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the effect of oral supplementation with spermatrend, maca extract (*lepidium meyenii*) or L-carnitine in semen parameters of infertile men. *Fertility and Sterility* 2013; Vol. 100, issue 3 Suppl:S440.
- Pryor 1978** *{published data only}*
Pryor JP, Blandy JP, Evans P, Chaput de Saintonge DM, Usherwood M. Controlled clinical trial of arginine for infertile men with oligozoospermia. *British Journal of Urology* 1978;**50**:47–50.
- Raigani 2014** *{published data only}*
Raigani M, Yaghmaei B, Amirjannti N, Lakpour N, Akhondi MM, Zeraati H, et al. The micronutrient supplements, zinc sulphate and folic acid, did not ameliorate sperm functional parameters in oligoasthenoteratozoospermic men. *Andrologia* 2014; Vol. 46, issue 9:956–62.
- Rolf 1999** *{published data only}*
* Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Human Reproduction* 1999;**14**(4):1028–33.
Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study [see comment]. *Human Reproduction* 1999;**14**(4): 1028–33.
- Safarinejad 2009** *{published data only}*
Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *Journal of Urology* 2009;**181**(2):741–51.
- Safarinejad 2009a** *{published data only}*
Safarinejad ME. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *Journal of Urology* 2009;**182**(1):237–48.
- Safarinejad 2012** *{published data only}*
Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: A double-blind, placebo controlled, randomized study. *Journal of Urology* 2012;**188**(2):526–31.
- Scott 1998** *{published data only}*
Scott R, MacPherson A, Yates RW, Hussain B, Dixon J. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *British Journal of Urology* 1998; Vol. 82, issue 1: 76–80.
- Sharifzadeh 2016** *{published data only}*
Sharifzadeh F, Norouzi S, Ashrafi M, Aminimoghaddam S, Koohpayezadeh J. Effects of zinc sulfate on subfertility related to male factors: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research* 2016; Vol. 1, issue 2:e7242. 2476–5848]
- Sigman 2006** *{published data only}*
Pryor JL, Stacy L, Glass S, Campagnone J, Sigman M. Randomized double blind placebo controlled trial of carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia. *Fertility and Sterility* 2003;**80** Suppl 3:48.
* Sigman M, Glass S, Campagnone J, Pryor JL. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility* 2006;**85**(5):1409–14.
- Sivkov 2011** *{published data only}*
Sivkov AV, Oshchepkov VN, Evdokimov VV, Keshishev NG, Skabko OV. Selzink plus study in patients with chronic non-infectious prostatitis and abnormal fertility. [Russian]. *Urologii* 2011; Vol. 5:27–33.
- Sofikitis 2016** *{published data only}*
Sofikitis N, Dimitriadis F, Skouros S, Stavrou S, Seminis G, Giannakis I, et al. Effects of avanafil on semen quality and sperm cytoskeleton in oligoasthenospermic infertile men: A randomized controlled trial. *Journal of Sexual Medicine* 2016; Vol. 2:S164–5.
- Suleiman 1996** *{published data only}*
Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el-Malik EM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *Journal of Andrology* 1996; Vol. 17, issue 5:530–7.
- Tremellen 2007** *{published data only}*
Tremellen K, Froiland D, Miari G, Thompson J. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant on sperm function pregnancy outcome during IVF treatment. The Fertility Society of Australia 25th Annual scientific meeting. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2006;**46** Suppl 2:A.2.
* Tremellen K, Miari G, Froiland D, Thompson J. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF-ICSI treatment. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007;**47**:216–21.

Wang 2010 *{published data only}*

Wang YX, Yang SW, Qu CB, Huo HX, Li W, Li JD, et al. L-carnitine: safe and effective for asthenozoospermia. *Zhonghua nan ke xue - National Journal of Andrology* 2010; **16**(5):420–2.

Wong 2002 *{published data only}*

Ebisch IM, Pierik FH, De Jong FH, Thomas CM, Steegers-Theunissen RP. Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men?. *International Journal of Andrology* 2006;**29**(2):339–45.

* Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility* 2002; Vol. 77, issue 3:491–8.

Zalata 1998 *{published data only}*

* Zalata A, Christophe A, Horrobin D, Dhooge W, Comhaire F. Protection of sperm function and DNA by essential fatty acids and antioxidants dietary supplementation. *Fertility and Sterility* 1998;**70**:287.

Zalata A, Christophe A, Horrobin D, Dhooge W, Comhaire F. Effect of essential fatty acids and antioxidants dietary supplementation on the oxidative DNA damage of the human spermatozoa. ESHRE 14th annual meeting. Goteborg, 1998:270–1.

Zavaczki 2003 *{published data only}*

Zavaczki Z, Szollosi J, Kiss S, Koloszar S, Fejes I, Kovacs L, Pal A. Magnesium-orotate supplementation for idiopathic infertile male patients: a randomized, placebo-controlled clinical pilot study. *Magnesium Research* 2003;**16**(2):131–6.

References to studies excluded from this review

Adel 2015 *{published data only}*

Adel N, El Maghraby H, Ghareeb D, Elmahdy M. Vitamin E and berberine counteract the adverse effects of ROS on sperm and seminal parameters. *Human Reproduction* 2015; **30** Suppl 1:i171 Abstract no: P-113.

Alahmar 2017 *{published data only}*

Alahmar AT. Effect of vitamin C, vitamin E, zinc, selenium, and coenzyme Q10 in infertile men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine* 2017;**8**(2):45–9.

Alizadeh 2018 *{published data only}*

Alizadeh F, Javadi M, Karami AA, Gholaminejad F, Kavianpour M, Haghighian HK. Curcumin nanomicelle improves semen parameters, oxidative stress, inflammatory biomarkers, and reproductive hormones in infertile men: A randomized clinical trial. *Phytotherapy Research* 2018;**32**(3): 514–21.

Als Salman 2018 *{published data only}*

Als Salman AR, Almahshedy LA, Hadwan MH. Effect of oral zinc supplementation on the thiol oxido-reductive index and thiol-related enzymes in seminal plasma and spermatozoa of Iraqi asthenospermic patients. *Biological Trace Element Research* 2018;**184**(2):340–9.

Anarte 2012 *{published data only}*

Anarte C, Calvo I, Domingo A, Presilla N, Aleman M, Bou R, et al. Effect of DHA supplementation on fatty acid composition of sperm and its relation to semen quality. Human Reproduction - Abstract book of the 28th ESHRE Annual Meeting, Turkey 1–4 July 2012. 2012; Vol. 27, issue 2:ii121–ii50.

Anarte 2013 *{published data only}*

Anarte C, Domingo A, Agirregoikoa JA, De Pablo J, Barrenetxea G. Regular consumption of docosahexaenoic acid (DHA) improves semen quality. *Fertility and Sterility* 2013;**100** Suppl 3:S443.

Azizollahi 2013a *{published data only}*

Azizollahi S, Nematollahi-Mahani SN, Azizollahi G, Baneshi MR, Safari Z. The effect of folic acid and zinc sulfate on endocrine parameters and seminal antioxidant level, after varicocele. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2013;**1**:36.

Cai 2012 *{published data only}*

Cai T, Wagenlehner F, Mazzoli S, Meacci F, Mondaini N, Nesi G, et al. Semen quality in patients with Chlamydia trachomatis genital infection treated concurrently with prulifloxacin and a phytotherapeutic agent. *Journal of Andrology* 2012;**33**(4):615–23.

Calogero 2015 *{published data only}*

Calogero AE, Gullo G, La Vignera S, Condorelli RA, Vaiarelli A. Myoinositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Andrology* 2015;**3**(3):491–5.

Capece 2017 *{published data only}*

* Capece M, Romeo G, Ruffo A, Romis L, Mordente S, Di Lauro G. A phytotherapeutic approach to reduce sperm DNA fragmentation in patients with male infertility. *Urologia (Treviso)* 2017;**84**(2):79–82.
Capece M, Romeo G, Ruffo A, Romis L, Mordente S, Di Lauro G. Alga Ecklonia Bicyclis, tribulus terrestris, myoinositol and biovism reduce sperm DNA fragmentation in patients with oligo-asthenoterato-zoospermia (OAT) syndrome. *Journal of Sexual Medicine* 2015;**12** (Supplement 5):365.

Chattopadhyay 2016 *{published data only}*

Chattopadhyay R, Yasmin S, Chakravarty BN. Effect of continuous 6 months oral antioxidant combination with universally recommended dosage in idiopathic male infertility. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine* 2016;**7**(1):1–6.

Chen 2012 *{published data only}*

Chen XF, Li Z, Ping P, Dai JC, Zhang FB, Shang XJ, et al. Efficacy of natural vitamin E on oligospermia and asthenospermia: a prospective multi-centered randomized controlled study of 106 cases. *Zhong Hua Nan Ke Xue* 2012; **18**(5):428–31.

- Ciftci 2009** {published data only}
Ciftci H, Verit A, Savas M, Yeni E, Erel O. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status. *Urology* 2009;74(1):73–6.
- Comhaire 2005** {published data only}
Comhaire FH, El Garem Y, Mahmoud A, Eertmans F, Schoonjans F. Combined conventional/antioxidant “Astaxanthin” treatment for male infertility: a double blind, randomized trial. *Asian Journal of Andrology* 2005;7(3): 257–62.
- Ebisch 2003** {published data only}
Ebisch IM, van Heerde WL, Thomas CM, van der Put N, Wong WY, Steegers-Theunissen RP. C677T methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism interferes with the effects of folic acid and zinc sulfate on sperm concentration. *Fertility and Sterility* 2003;80(5): 1190–4.
- Elgindy 2008** {published data only}
Elgindy EA, El-Huseiny AM, Mostafa MI, Gaballah AM, Amed TA. N-Acetylcysteine: Could it be an effective adjuvant therapy in ICSI cycles. *Fertility and Sterility* 2008;90 Suppl 1(American Society for Reproductive Medicine 64th Annual Meeting. 8-12 November 2008, San Francisco, CA):356 Abstract no: P738.
- Ghafarizadeh 2018** {published data only}
Ghafarizadeh AA, Vaezi G, Shariatzadeh MA, Malekirad AA. Effect of in vitro selenium supplementation on sperm quality in asthenoteratozoospermic men. *Andrologia* 2018; 50(2):e12869.
- Ghanem 2010** {published data only}
Ghanem H, Shaer O, El-Segini A. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility* 2010;93(7):2232–5.
- Gulati 2015** {published data only}
Gulati S, Chattopadhyay R, Ghosh B, Yasmin S, Ghosh S, Bose G, et al. Treatment with combined antioxidant formulation before ICSI improves pregnancy rate in couples with obstructive azoospermia. *Fertility and Sterility* 2015; 1):e241.
- Gulino 2016** {unpublished data only}
AGUNCO Obstetrics and Gynecology Centre (PI unknown). Effect of treatment with myo-inositol on human semen parameters in patients undergoing in vitro fertilization cycles. <https://clinicaltrials.gov>.
* Gulino FA, Leonardi E, Marilli I, Musmeci G, Vitale SG, Leanza V, et al. Effect of treatment with myo-inositol on semen parameters of patients undergoing an IVF cycle: in vivo study. *Gynecological Endocrinology* 2016;32(1):65–8.
- Hafeez 2011** {published data only}
Hafeez M, Ahmed A, Usmanghani K, Mohiuddin E, Asif HM, Akram M, et al. Clinical evaluation of herbal medicine for oligospermia. *Pakistan Journal of Nutrition* 2011;10(3): 238–40.
- Iacono 2014** {published data only}
Iacono F, Ruffo A, Prezioso D, Illiano E, Romeo G, Romis L, et al. Combination therapy with antiestrogen and a natural composite containing tribulus terrestris, alga ecklonia bicyclis, biovis and myo-inositol in the treatment of male idiopathic infertility. *Journal of Sexual Medicine* 2014;1:92.
- Jawad 2013** {published data only}
Jawad HM. Zinc sulfate treatment of secondary male infertility associated with positive serum and seminal plasma anti-sperm antibody test. *Middle East Fertility Society Journal* 2013;18(1):24–30.
- Kanta Goswami 2017** {published data only}
Kanta Goswami S, Chattopadhyay R, Ghosh S, Ghosh B, Yasmin S, Goswami M, et al. Exogenous oral combination antioxidants in idiopathic infertile males, having higher DNA fragmentation index, before ICSI cycle may improve live birth rate. *Human Reproduction* 2017;32 (Supplement 1):i160.
- Keskes-Ammar 2003** {published data only}
Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, Sahnoun Z, Ghazzi H, Hammami S, et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Archives of Andrology* 2003; 49(2):83–94.
- Kim 2010** {published data only}
Kim C-H, Yoon J-W, Ahn J-W, Kang H-J, Lee J-W, Kang B-M. The effect of supplementation with omega-3-polyunsaturated fatty acids in intracytoplasmic sperm injection cycles for infertile patients with a history of unexplained total fertilization failure. *Fertility and Sterility* 2010;94(4 Suppl 1):S242.
- Korosi 2017** {published data only}
Korosi T, Barta C, Rokob K, Torok T. Physiological Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (PICSI) outcomes after oral pretreatment and semen incubation with myo-inositol in oligoasthenoteratozoospermic men: results from a prospective, randomized controlled trial. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 2017;21(2 Suppl): 66–72.
- Kumar 2011** {published data only}
Kumar R, Saxena V, Shamsi M, Venkatesh S, Dada R. Herbo-mineral supplementation in men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: A double blind randomized placebo-controlled trial. *Indian Journal of Urology* 2011; 27(3):357–62.
- Lenzi 1993** {published data only}
Lenzi A, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Human Reproduction* 1993;8(10):1657–62.
- Lu 2010** {published data only}
Lu SM, Li X, Zhang HB, Hu JM, Yan JH, Liu JL, et al. [Use of L-carnitine before percutaneous epididymal sperm aspiration-intracytoplasmic sperm injection for obstructive

- azoospermia]. *Zhonghua nan ke xue - National Journal of Andrology* 2010;**16**(10):919–21.
- Martinez-Soto 2016** *{published data only}*
Martinez-Soto JC, Domingo JC, Cordobilla B, Nicolas M, Fernandez L, Albero P, et al. Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation. *Systems Biology in Reproductive Medicine* 2016;**62**(6):387–95.
- Merino 1997** *{published data only}*
Merino G, Martinez Chequer JC, Barahona E, Bermudez JA, Moran C, Carranza-Lira S. Effects of pentoxifylline on sperm motility in normogonadotropic asthenozoospermic men. *Archives of Andrology* 1997;**39**(1):65–9.
- Micic 1988** *{published data only}*
Micic S, Hadzi-Djokic J, Dotlic R, Tulic C. Pentoxifyllin treatment of oligoasthenospermic men. *Acta Europaea Fertilitatis* 1988;**19**(3):135–7.
- Micic 2001** *{published data only}*
Micic S, Lalic N, Bojanic N, Nale DJ. Oligospermic men treated by carnitine. 17th World Congress on Fertility and Sterility. Melbourne, 2001:38.
- Movahedin 2014** *{published data only}*
Movahedin M, Mehraei A, Noori M, Dehghani S, Pourmand G, Ahmadi A, et al. Does anti-oxidant therapy add any extra benefit to standard inguinal varicocelectomy in terms of DNA damage or sperm quality factor indices: a randomized study. *Urology* 2014;**4**(suppl. 1):S252.
- Nadjarzadeh 2014** *{published data only}*
Nadjarzadeh A, Shidfar F, Amirjannati N, Vafa MR, Motevalian SA, Gohari MR, et al. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. *Andrologia* 2014;**46**(2):177–83.
- Nashivochnikova 2014** *{published data only}*
Nashivochnikova NA, Krupin VN, Selivanova SA. [Efficiency of spermatozoa in male infertility]. *Urologiia (Moscow, Russia: 1999)* 2014;**2**:52–4. PUBMED: 24956674]
- NCT01075334** *{unpublished data only}*
Tsafir A. Is a carnitine based food supplement (Porimore™) for infertile men superior to folate and zinc with regard to pregnancy rates in intrauterine insemination cycles?. <https://clinicaltrials.gov>.
- NCT01520584** *{unpublished data only}*
Irge D. Supplement intake in infertile men; the effect on sperm parameters, fertilization rate and embryo quality. <https://clinicaltrials.gov>.
- Nematollahi-Mahani 2014** *{published data only}*
Nematollahi-Mahani SN, Azizollahi GH, Baneshi MR, Safari Z, Azizollahi S. Effect of folic acid and zinc sulphate on endocrine parameters and seminal antioxidant level after varicocelectomy. *Andrologia* 2014;**46**(3):240–5.
- Niederberger 2011** *{published data only}*
Niederberger C. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Journal of Urology* 2011;**185**(1):252.
- Nikolova 2007** *{published data only}*
Nikolova V, Stanislavov R, Vatev I, Nalbanski B, Punevska M. Sperm parameters in male idiopathic infertility after treatment with prelox. *Akusherstvo i Ginekologija* 2007;**46**(5):7–12.
- Pawlowicz 2001** *{published data only}*
Pawlowicz P, Stachowiak G, Bielak A, Wilczynski J. Administration of natural anthocyanins derived from chokeberry (aronia melanocarpa) extract in the treatment of oligospermia in males with enhanced autoantibodies to oxidized low density lipoproteins (oLAB). The impact on fructose levels. *Ginekologia Polska* 2001;**72**(12):983–8.
- Polak 2013** *{published data only}*
Polak de Fried E, Bossi NM, Notrica JA, Vazquez Levin MH. Vitamin-d treatment does not improve pregnancy rates in patients undergoing art: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility* 2013;**100** Suppl 3:S493–4.
- Raigani 2010** *{published data only}*
Raigani M, Sadeghi MR, Akhondi MA, Amir Jannati N, Soleimani Badia M. Impacts of MTHFR polymorphism on the effects of folic acid and zinc sulfate supplementations in OAT men. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2010;**1**:46.
- Safarinejad 2011** *{published data only}*
Safarinejad MR. Effect of pentoxifylline on semen parameters, reproductive hormones and seminal plasma antioxidant capacity in men with idiopathic infertility: a randomized double-blind placebo-controlled study. *International Urology and Nephrology* 2011;**43**:315–28.
- Safarinejad 2011a** *{published data only}*
Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. A prospective double-blind randomized placebo-controlled study of the effect of saffron (*Crocus sativus* Linn.) on semen parameters and seminal plasma antioxidant capacity in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Phytotherapy research: PTR* 2011;**25**(4):508–16.
- Singh 2016** *{published data only}*
Singh AK, Deshpande SB. Role of nutraceuticals in treatment of azoospermia due to maturation arrest. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 2016;**60** (5 Supplement 1):6–7.
- Soylemez 2012** *{published data only}*
Soylemez H, Kilic S, Atar M, Penbegul N, Sancaktutar AA, Bozkurt Y. Effects of micronised purified flavonoid fraction on pain, semen analysis and scrotal color Doppler parameters in patients with painful varicocele; results of a randomized placebo-controlled study. *International Urology and Nephrology* 2012;**44**(2):401–8.
- Stanislavov 2009** *{published data only}*
Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. Improvement of seminal parameters with Prelox®: a randomized, double-blind, placebo controlled, cross over trial. *Phytotherapy Research* 2009;**23**:297–302. DOI: 10.1002

Stanislavov 2014 {published data only}

Stanislavov R, Rohdewald P. Sperm quality in men is improved by supplementation with a combination of L-arginine, L-citrullin, roburins and Pycnogenol. *Minerva Urologica e Nefrologica* 2014;**66**(4):217–23.

Stanislavov R, Rohdewald P. Sperm quality in men is improved by supplementation with a combination of L-arginine, L-citrulline, roburins and Pycnogenol. *Minerva Urologica e Nefrologica* 2014;**66**(4):217–23.

* Stanislavov R, Rohdewald P. Sperm quality in men is improved by supplementation with a combination of L-arginine, L-citrulline, roburins and Pycnogenol. *Minerva Urologica e Nefrologica* 2014;**66**(4):217–23.

Tang 2011 {published data only}

Tang KF, Xing Y, Wu CY, Liu RZ, Wang XY, Xing JP. [Tamoxifen combined with coenzyme Q10 for idiopathic oligoasthenospermia]. *Zhong Hua Nan Ke Xue* 2011;**17**(7): 615–8.

Verzeletti 2012 {published data only}

Verzeletti FB, Poletto RS, Bertolin TE, Fornari F. Evaluation of sperm quality in adults after use spirulina platensis and resveratrol. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida* 2012;**16**(5):271–7.

Vicari 2001 {published data only}

Vicari E, Calogero AE. Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatovesiculopididymitis and elevated sperm oxidative stress. ESHRE 17th Annual Meeting. Lausanne: Human Reproduction, 2001; Vol. 16 Suppl 1:106–7.

Vicari 2001a {published data only}

Vicari E, Rubino C, De Palma A, Longo G, Lauretta M, Consoli S, et al. Antioxidant therapeutic efficiency after the use of carnitine in infertile patients with bacterial or non bacterial prostatic-vesiculo-epididymitis. *Archivio Italiano di Urologia, Andrologia* 2001;**73**(1):15–25.

Vicari 2002 {published data only}

Vicari E, La Vignera S, Calogero AE. Antioxidant treatment with carnitines is effective in infertile patients with prostatovesiculopididymitis and elevated seminal leukocyte concentrations after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory compounds. *Fertility and Sterility* 2002;**78**(6):1203–8.

Wang 1983 {published data only}

Wang C, Chan CW, Wong KK, Yeung KK. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertility and Sterility* 1983;**40**(3):358–65.

Wang 2010a {published data only}

Wang Y, Yang S, Cai W, Qu C, Li J, Chang X, et al. [Clinical efficacy of L-carnitine combined with tamoxifen in treatment of oligoasthenozoospermia] LA: Chi. *Zhonghua nan ke xue - National Journal of Andrology* 2010;**16**(5): 420–2.

Wu 2012 {published data only}

Wu ZM, Lu X, Wang YW, Sun J, Tao JW, Yin FH, et al. Short-term medication of L-carnitine before intracytoplasmic sperm injection for infertile men with oligoasthenozoospermia. *Zhong Hua Nan Ke Xue* 2012;**18**(3):253–6.

References to studies awaiting assessment**Goswami 2015 {published data only}**

Goswami SK, Yasmin S, Chakraborty P, Chattopadhyay R, Ghosh S, Goswami M, et al. Role of dietary antioxidant supplementation in treatment of idiopathic male infertility: Promising evidence from a sub-continental study. *Fertility and Sterility* 2015;**1**:e288.

References to ongoing studies**CTRI/2013/02/003431 {unpublished data only}**

Kamath MS. To compare the effectiveness of antioxidants versus no treatment for male partner for improving pregnancy rates in couples undergoing In vitro fertilization (IVF) for abnormal semen analysis. www.who.int/trialsearch.

DRKS00011616 {unpublished data only}

Baumgraß H. Randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-centre pilot study to investigate the effect of AM019016 on male spermatogenesis in subjects with diagnosed unspecific (idiopathic) subfertility. www.who.int/trialsearch.

IRCT2016111830947N1 {unpublished data only}

Talebi A, Amini L. The effect of oral vitamin D3 supplementation on spermogram quantitative and qualitative indicators in infertile male. www.who.int/trialsearch.

IRCT2017012432153N1 {unpublished data only}

Azima S. The effects of folic acid, vitamin E, selenium on semen parameters in infertile men [Effect of folic acid, vitamin E, selenium on semen parameters]. www.who.int/trialsearch.

NCT00975115 {unpublished data only}

Aguilar MM. Assessment of the efficacy of dietary supplement spermotrend in the treatment of male infertility. ClinicalTrials.gov.

NCT01407432 {unpublished data only}

Mathieu-d'Argent E. Impact of folates in the care of the male infertility (FOLFIV). <https://clinicaltrials.gov>.

NCT01828710 {unpublished data only}

Palumbo M. Myo-inositol on human semen parameters [Effect of treatment with Myo-inositol on human semen parameters in patients undergoing IVF cycles]. <https://clinicaltrials.gov>.

NCT01846325 {unpublished data only}

Hekmatdoost A. The effects of administration of combined docosahexaenoic acid and vitamin e supplements on spermatogram and seminal plasma oxidative stress in infertile men with asthenozoospermia. <https://clinicaltrials.gov>.

NCT02310087 *{unpublished data only}*

Pinter B, Imamovic Kumalic S. Oral Astaxanthin and semen quality, fertilization and embryo development in Assisted Reproduction Techniques procedures. <https://clinicaltrials.gov>.

NCT02421887 *{unpublished data only}*

Eisenberg E, Steiner AZ. Males, antioxidants, and infertility trial (MOXI). <https://clinicaltrials.gov>.

NCT03104998 *{unpublished data only}*

Jawaid M. Neotility trial: Effect of coenzyme Q10 on semen parameters in men with idiopathic infertility (neotility). <https://clinicaltrials.gov>.

NCT03337360 *{unpublished data only}*

Smits RM, Fleischer K, Braat DDM. The impact of a nutritional supplement (Impryl®) on male fertility. <https://clinicaltrials.gov>.

Additional references**Agarwal 2003**

Agarwal A, Said T. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Human Reproduction Update* 2003;**9**(4):331–45.

Agarwal 2004

Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni S, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reproductive Biomedicine Online* 2004;**8**(6): 616–27.

Agarwal 2004a

Agarwal A, Said TM. Carnitines and male infertility. *Reproductive BioMedicine Online* (Reproductive Healthcare Limited). Reproductive Healthcare Limited, 2004; Vol. 8, issue 4:376–84.

Agarwal 2016

Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC, Ko EY, Ramasamy R, Zini A. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Translational Andrology and Urology* 2016;**5**(6): 935–50.

Agarwal 2017

Agarwal A, Majzoub A. Laboratory tests for oxidative stress. *Indian Journal of Urology* 2017;**33**(3):199–206. [0970–1591: (Print)]

Aitken 1987

Aitken RJ, Clarkson JS. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *Journal of Reproduction and Fertility* 1987;**81**(2):459–69. [0022–4251: (Print)]

Aitken 1989

Aitken RJ, Clarkson JS, Hargreave TB, Irvine DS, Wu FC. Analysis of the relationship between defective sperm function and the generation of reactive oxygen species in cases of oligozoospermia. *Journal of Andrology* 1989;**10**(3): 214–20. [0196–3635: (Print)]

Aitken 1990

Aitken RJ, West KM. Analysis of the relationship between reactive oxygen species production and leucocyte infiltration in fractions of human semen separated on Percoll gradients. *International Journal of Andrology*. Blackwell Publishing Ltd, 1990; Vol. 13, issue 6:433–51.

Aitken 1992

Aitken RJ, Buckingham D, West K, Wu FC, Zikopoulos K, Richardson DW. Differential contribution of leucocytes and spermatozoa to the generation of reactive oxygen species in the ejaculates of oligozoospermic patients and fertile donors. *Journal of Reproduction and Fertility* 1992;**94**(2):451–62. [0022–4251: (Print)]

Aitken 1994

Aitken J, Fisher H. Reactive oxygen species generation and human spermatozoa: the balance of benefit and risk. *Bioessays* 1994;**16**(4):259–67. [0265–9247: (Print)]

Aitken 2010

Aitken RJ, De Iulius GN, Finnie JM, Hedges A, McLachlan RI. Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria. *Human Reproduction* 2010;**25**(10):2415–26.

Aktan 2013

Aktan G, Dogru-Abbasoglu S, Kucukgergin C, Kadioglu A, Ozdemirler-Erata G, Kocak-Toker N. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk?. *Fertility and Sterility* 2013;**99**(5):1211–5.

Alvarez 2003

Alvarez 2003. Nature vs nature: How can we optimise sperm quality?. *Journal of Andrology* 2003;**24**(5):640–8.

Annals of the New York Academy of Science 2004

Annals of the New York Academy of Science. Preface: Carnitine: Lessons from One Hundred Years of Research. Annals of the New York Academy of Science. Blackwell Publishing Ltd, 2004; Vol. 1033, issue 1:ix–xi.

Appleton 2002

Appleton J. Arginine: clinical potential of a semi-essential amino acid. *Alternative Medicine Review* 2002;**7**(6):512–22. [10895159]

Atkuri 2007

Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine—a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Cancer/Immunomodulation* 2007;**7**(4):355–9.

Barratt 2017

Barratt CLR, Bjorndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—challenges and future research opportunities. *Human Reproduction Update* 2017;**23**(6):660–80. [1460–2369: (Electronic)]

Bendich 1989

Bendich A, Olson JA. Biological actions of carotenoids. *The FASEB Journal* 1989;**3**(8):1927–32.

Bertelli 2009

Bertelli AA, Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2009;**54**(6): 468–76.

Bevilacqua 2015

Bevilacqua A, Carlomagno G, Gerli S, Montanino Oliva M, Devroey P, Lanzone A, et al. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology - assisted reproduction technology. *Gynecological Endocrinology* 2015; **31**(6):441–6.

Bhagavan 2006

Bhagavan HN, Chopra RK. Coenzyme Q10: Absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radical Research* 2006;**40**(5):445–53.

Boe-Hansen 2006

Boe-Hansen GB, Fedder J, Ersboll AK, Christensen P. The sperm chromatin structure assay as a diagnostic tool in the human fertility clinic. *Human Reproduction* 2006;**21**(6): 1576–82.

Boitani 2008

Boitani C, Puglisi R. Selenium, a key element in spermatogenesis and male fertility. *Molecular Mechanisms in Spermatogenesis*. New York, NY: Springer New York, 2008: 65–73.

Boivin 2007

Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human Reproduction* 2007;**22**(6):1506–12. [0268–1161]

Borini 2017

Borini A, Tarozzi N, Nadalini M. Sperm DNA fragmentation testing in male infertility work-up: are we ready?. *Translational Andrology and Urology* 2017;**6**(Suppl 4):S580–2.

Branco 2010

Branco CS, Garcez ME, Pasqualotto FF, Erdtman B, Salvador M. Resveratrol and ascorbic acid prevent DNA damage induced by cryopreservation in human semen. *Cryobiology* 2010;**60**(2):235–7.

Bungum 2004

Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A. The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI. *Human Reproduction* 2004;**19**(6):1401–8.

Burk 2002

Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutrition in Clinical Care* 2002;**5**(2):75–9.

Bykova 2007

Bykova M, Athayde K, Sharma R, Jha R, Sabanegh E, Agarwal A. Defining the reference value of seminal reactive oxygen species in a population of infertile men and normal healthy volunteers. *Fertility and Sterility* 2007;**88** Suppl 1 (P-597):305.

Böhmer 1978

Böhmer T, Hoel P, Purvis K, Hansson V. Carnitine levels in human accessory sex organs. *Archives of Andrology* 1978;**1** (1):53–9.

Cissen 2016

Cissen M, Wely M, Scholten I, Mansell S, Bruin JP, Mol BW, et al. Measuring sperm DNA fragmentation and clinical outcomes of medically assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2016;**11** (11):e0165125.

Colagar 2009

Colagar AH, Marzony ET. Ascorbic acid in human seminal plasma: determination and its relationship to sperm quality. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 2009;**45**(2): 144–9.

Colagar 2009a

Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutrition Research* 2009; Vol. 29, issue 2:82–8.

Collins 2008

Collins JA, Barnhart KT, Schlegel PN. Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization?. *Fertility and Sterility* 2008;**89**(4):823–31.

Collodel 2011

Collodel G, Federico MG, Geminiani M, Martini S, Bonechi C, Rossi C, et al. Effect of trans-resveratrol on induced oxidative stress in human sperm and in rat germinal cells. *Reproductive Toxicology* 2011;**31**(2):239–46.

Colone 2010

Colone M, Marelli G, Unfer V, Bozzuto G, Molinari A, Stringaro A. Inositol activity in oligoasthenoteratospermia-an in vitro study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2010;**14**(10):891–6. [1128–3602: (Print)]

Comhaire 1987

Comhaire FH. Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *International Journal of Andrology*. Supplement. Oxford; Melbourne: Blackwell Scientific, 1987; Vol. 7.

Condorelli 2017

Condorelli RA, La Vignera S, Mongioi LM, Vitale SG, Lagana AS, Cimino L, et al. Myo-inositol as a male fertility molecule: speed them up!. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2017;**21**(2 Suppl):30–5. [2284–0729: (Electronic)]

Dattilo 2016

Dattilo M, Giuseppe D, Ettore C, Ménézo Y. Improvement of gamete quality by stimulating and feeding the endogenous antioxidant system: mechanisms, clinical results, insights on gene-environment interactions and the role of diet. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2016;**33**(12):1633–48.

de Angelis 2017

de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Garifalos F, Menafrà D, Cariati F, et al. The role of vitamin D in male fertility:

- A focus on the testis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2017;**18**(3):285–305.
- Dias 2006**
Dias S, McNamee R, Vail A. Evidence of improving quality of reporting of randomised controlled trials in subfertility. *Human Reproduction* 2006;**21**(10):2617–27.
- Ebisch 2007**
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. *Human Reproduction Update* 2007;**13**(2):163–74.
- El-Taieb 2009**
El-Taieb MA, Herwig R, Nada EA, Greilberger J, Marberger M. Oxidative stress and epididymal sperm transport, motility and morphological defects. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2009;**144** Suppl 1:199–203.
- ESHRE Guidelines 1996**
The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility, 1996. *Human Reproduction* 1996;**11**(8):1775.
- Eskanazi 2005**
Eskanazi B, Kidd SA, Marks AR, Slotter E, Block G, WYROBECK AJ. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Human Reproduction* 2005;**20**(4):1006–12.
- Evenson 1999**
Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, et al. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Human Reproduction* 1999;**14**(4):1039–49.
- Evenson 2006**
Evenson D, Wixon R. Meta-analysis of sperm DNA fragmentation using the sperm chromatin structure assay. *Reproductive Biomedicine Online* 2006;**12**(4):466–72.
- Evers 2002**
Evers JL. Female subfertility. *Lancet* 2002;**360**(9327):151–9. [0140–6736: (Print)]
- Garg 2016**
Garg H, Kumar R. An update on the role of medical treatment including antioxidant therapy in varicocele. *Asian Journal of Andrology* 2016;**18**(2):222–8.
- Ghyczy 2001**
Ghyczy M, Boros M. Electrophilic methyl groups present in the diet ameliorate pathological states induced by reductive and oxidative stress: a hypothesis. *British Journal of Nutrition* 2001;**85**(4):409–14.
- Giordano 2014**
Giordano E, Visioli F. Long-chain omega 3 fatty acids: Molecular bases of potential antioxidant actions. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2014;**90**(1):1–4.
- Gnoth 2005**
Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction* 2005;**20**(5):1144–7.
- GRADEpro GDT 2015 [Computer program]**
GRADEpro. GRADEpro Guideline Development Tool. McMaster University: developed by Evidence Prime, Inc., 2015.
- Grand View Research 2016**
Grand View Research. Dietary Supplements Market Analysis By Ingredient (Botanicals, Vitamins, Minerals, Amino Acids, Enzymes), By Product (Tablets, Capsules, Powder, Liquids, Soft Gels, Gel Caps), By Application (Additional Supplement, Medicinal Supplement, Sports Nutrition), By End-Use (Infant, Children, Adults, Pregnant Women, Old-Aged) And Segment Forecasts To 2024. <https://www.grandviewresearch.com> 2016:0–200.
- Grune 2010**
Grune T, Lietz G, Palou A, Ross AC, Stahl W, Tang G, et al. β -Carotene Is an Important Vitamin A Source for Humans 1-3. *Journal of Nutrition* 2010;**140**(12):2268S–85S.
- Halicka 2012**
Halicka HD, Zhao H, Li J, Traganos F, Studzinski GP, Darzynkiewicz Z. Attenuation of constitutive DNA damage signaling by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Aging. Impact Journals, LLC*, 2012; Vol. 4, issue 4:270–8.
- Hankey 1999**
Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; Vol. 354, issue 9176:407–13.
- Hausenblas 2014**
Hausenblas HA, Schoulda JA, Smoliga JM. Resveratrol treatment as an adjunct to pharmacological management in type 2 diabetes mellitus-systematic review and meta-analysis. *Molecular Nutrition & Food Research* 2014;**59**(1):147–59.
- Higgins 2011**
Higgins JP, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration 2011. Available from www.cochrane-handbook.org. Chichester UK: John Wiley and Sons Ltd.
- Hsia 2016**
Hsia T, Yin M. Post-intake of S-Ethyl Cysteine and S-Methyl Cysteine improved LPS-induced acute lung injury in mice. *Nutrients* 2016;**8**(8):507.
- Huang 2018**
Huang D, Tocmo R. Assays based on competitive measurement of the scavenging ability of reactive oxygen/nitrogen species. In: Apak R, Capanoglu E, Shahidi F editor(s). *Measurement of Antioxidant Activity and Capacity: Recent Trends and Applications*. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2018.
- Hughes 1996**
Hughes CM, Lewis SE, McKelvey-Martin VJ, Thompson W. A comparison of baseline and induced DNA damage in

- human spermatozoa from fertile and infertile men, using a modified comet assay. *Molecular Human Reproduction* 1996;**2**(8):613–9. [1360–9947: (Print)]
- Inhorn 2015**
Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update* 2015;**21**(4):411–26. [1460–2369: (Electronic)]
- Institute of Medicine 2000**
Institute of Medicine. Vitamin E. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington, DC: The National Academies Press, 2000.
- Intasqui 2015**
Intasqui P, Antoniasci M, Camargo M, Nichi M, Carvalho VM, Cardozo KHM, et al. Differences in the seminal plasma proteome are associated with oxidative stress levels in men with normal semen parameters. *Fertility and Sterility* 2015;**104**(2):292–301.
- Irani 2017**
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. *Urology Journal* August 29 2017;**14**(5):4069–78.
- Irvine 1998**
Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. *Human Reproduction* 1998;**13** Suppl 1:33–44. [0268–1161: (Print)]
- Iwasaki 1992**
Iwasaki A, Gagnon C. Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. *Fertility and Sterility* 1992;**57**(2):409–16. [0015–0282: (Print)]
- Jones 1973**
Jones R, Mann T. Lipid peroxidation in spermatozoa. *Proceedings of the Royal Society Series B-Biological Sciences* 1973;**184**(1074):103–7. [0080–4649]
- Joshi 2001**
Joshi R, Adhikari S, Patro BS, Chattopadhyay S, Mukherjee T. Free radical scavenging behavior of folic acid: evidence for possible antioxidant activity. *Free Radical Biology & Medicine* 2001;**30**(12):1390–9.
- Kodama 1997**
Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J, Kasai H, Tanaka T. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertility and Sterility* 1997;**68**(3):519–24. [0015–0282: (Print)]
- Kofi Arhin 2017**
Kofi Arhin S, Zhao Y, Lu XS, Chetry M, Lu JQ. Effect of micronutrient supplementation on IVF outcomes: a systematic review of the literature. *Reproductive BioMedicine Online* 2017;**35**(6):715–22.
- Lafuente 2013**
Lafuente R, Gonzalez-Comadran M, Sola I, Lopez G, Brassesco M, Carreras R, et al. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2013;**30**(9):1147–56.
- Lewin 1976**
Lewin LM, Yannai Y, Sulimovici S, Kraicer PF. Studies on the metabolic role of myo-inositol. Distribution of radioactive myo-inositol in the male rat. *Biochemical Journal* 1976;**156**(2):375–80.
- Lewis 1997**
Lewis SE, Sterling ES, Young IS, Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertility and Sterility* 1997;**67**(1):142–7.
- Lewis 2013**
Lewis SEM, Aitken RJ, Conner SJ, Iuliis GD, Evenson DP, Henkel R, et al. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: recent advances in diagnosis and treatment. *Reproductive BioMedicine Online* 2013; Vol. 27, issue 4:325–37.
- Li 2006**
Li Z, Wang L, Cai J, Huang H. Correlation of sperm DNA damage with IVF and ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2006;**23**(9-10):367–76.
- Littarru 2007**
Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Molecular Biotechnology* 2007;**37**(1):31–7.
- MacFarquhar 2010**
MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C, et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Archives of Internal Medicine* 2010;**170**(3):256–61.
- Majzoub 2017**
Majzoub A, Agarwal A. Antioxidant therapy in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Indian Journal of Urology* 2017;**33**(3):207–14.
- Majzoub 2018**
Majzoub A, Agarwal A. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: Benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate. *Arab Journal of Urology* 2 January 2018; **16**(1):113–24.
- Mascarenhas 2012**
Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLOS Medicine* 2012;**9**(12):e1001356. [1549–1676: (Electronic)]
- Mazzilli 1994**
Mazzilli F, Rossi T, Marchesini M, Ronconi C, Dondero F. Superoxide anion in human semen related to seminal parameters and clinical aspects. *Fertility and Sterility* 1994; **62**(4):862–8. [0015–0282: (Print)]
- McNeill 1985**
McNeill DA, Ali PS, Song YS. Mineral analyses of vegetarian, health, and conventional foods: magnesium,

- zinc, copper, and manganese content. *Journal of the American Dietetic Association* 1985;**85**(5):569–72. [0002–8223: (Print)]
- Mendiola 2010**
Mendiola J, Torres-Cantero AM, Vioque J, Moreno-Grau JM, Ten J, Roca M, et al. A low intake of antioxidant nutrients is associated with poor semen quality in patients attending fertility clinics. *Fertility and Sterility* 2010;**93**(4): 1128–33.
- Mironi czuk-Chodakowska 2018**
Mironi czuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences* 2018;**63**(1):68–78.
- Navarro-Alarcon 2008**
Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: A review. *Science of The Total Environment* 2008;**400**(1):115–41.
- Osman 2015**
Osman A, Alsomait H, Seshadri S, El-Toukhy T, Khalaf Y. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online* 2015;**30**(2):120–7.
- Ourique 2013**
Ourique GM, Finamor IA, Saccol EM, Riffel AP, Pês TS, Gutierrez K, et al. Resveratrol improves sperm motility, prevents lipid peroxidation and enhances antioxidant defences in the testes of hyperthyroid rats. *Reproductive Toxicology* 2013;**37**:31–9.
- Padayatty 2003**
Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of Its role in disease prevention. *Journal of the American College of Nutrition* 2003;**22**(1):18–35.
- Pasqualotto 2001**
Pasqualotto FE, Sharma RK, Kobayashi H, Nelson DR, Jr AJT, Agarwal A. Oxidative stress in normospermic men undergoing infertility evaluation. *Journal of Andrology* 2001;**22**(2):316–22.
- Patel 2008**
Patel SR, Sigman M. Antioxidant therapy in male infertility. *Urologic Clinics of North America*. 2008;**35**(2):319–30. MEDLINE: 18423251
- Pravst 2010**
Pravst I, ž mitek K, ž mitek J. Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2010;**50**(4):269–80.
- RevMan 2014 [Computer program]**
Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager 5 (RevMan 5). Version 5.3. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.
- Richard 2008**
Richard D, Kefi K, Barbe U, Bausero P, Visioli F. Polyunsaturated fatty acids as antioxidants. *Pharmacological Research* 2008;**57**(6):451–5.
- Robinson 2012**
Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. [Review]. *Human Reproduction* 2012;**27**(10):2908–17.
- Rogovik 2009**
Rogovik AL, Vohra S, Goldman RD. Safety considerations and potential interactions of vitamins: should vitamins be considered drugs?. *Annals of Pharmacotherapy* 2009;**44**(2): 311–24.
- Ross 2006**
Ross AC. Vitamin A and Carotenoids. In: Shils ME SM, Ross AC, Caballero B, Cousins R editor(s). *Modern Nutrition in Health and Disease*. Vol. **10th edition**, Lippincott Williams & Wilkins, 2006:351–75.
- Ross 2010**
Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, El-Toukhy T. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reproductive Biomedicine Online* 2010;**20**(6):711–23. [PUBMED: 20378409]
- Salas-Huetos 2017**
Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Human Reproduction Update* 1 July 2017;**23**(4):371–89.
- Shekarriz 1995**
Shekarriz M, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Incidence and level of seminal reactive oxygen species in normal men. *Urology* 1995;**45**(1):103–7. [0090–4295: (Print)]
- Shimura 2002**
Shimura T, Toyoshima M, Taga M, Shiraishi K, Uematsu N, Inoue M, et al. The novel surveillance mechanism of the Trp53-dependent s-phase checkpoint ensures chromosome damage repair and preimplantation-stage development of mouse embryos fertilized with x-irradiated sperm. *Radiation Research* 2002;**158**(6):735–42.
- Showell 2017**
Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD007807.pub3
- Sikka 1995**
Sikka S, Rajasekaran M, Hellstrom W. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *Journal of Andrology* 1995;**16**(6):464–8.
- Simon 2014**
Simon L, Murphy K, Shamsi MB, Liu L, Emery B, Aston KI, et al. Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development. *Human Reproduction* 2014; **29**(11):2402–12.
- Smith 1996**
Smith R, Vantman D, Ponce J, Escobar J, Lissi E. Total antioxidant capacity of human seminal plasma. *Human Reproduction* 1996;**11**(8):1655–60.

Spanò 2000

Spanò M, Bonde JP, Hjøllund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Fertility and Sterility* 2000;**73**(1):43–50.

Thonneau 1991

Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial M, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988-1989)*. *Human Reproduction* 1991;**6**(6):811–6.

Traber 2007

Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radical Biology and Medicine* 2007;**43**(1):4–15.

Tremellen 2008

Tremellen K. Oxidative stress and male infertility - a clinical perspective. *Human Reproduction Update* 2008;**14**(3):243–58.

Valko 2006

Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions* 2006;**160**(1):1–40.

Verit 2006

Verit FF, Verit A, Kocyigit A, Ciftci H, Celik H, Koksal M. No increase in sperm DNA damage and seminal oxidative stress in patients with idiopathic infertility. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2006;**274**(6):339–44.

Wathes 2007

Wathes DC, Abayasekara DR, Aitken RJ. Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction. *Biology of Reproduction* 2007;**77**(2):190–201.

Winters 2014

Winters BR, Walsh TJ. The epidemiology of male infertility. *Urologic Clinics of North America* 2014;**41**(1):195–204. [1558–318X: (Electronic)]

Yavuz 2013

Yavuz Y, Mollaoglu H, Yurumez Y, Ucok K, Duran L, Tunay K, et al. Therapeutic effect of magnesium sulphate on carbon monoxide toxicity-mediated brain lipid peroxidation. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013;**17** Suppl 1:28–33. [1128–3602: (Print)]

Zareba 2013

Zareba P, Colaci DS, Afeiche M, Gaskins AJ, Jorgensen N, Mendiola J, et al. Semen quality in relation to antioxidant intake in a healthy male population. *Fertility and Sterility* 2013;**100**(6):1572–9.

Zegers-Hochschild 2017

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Human Reproduction* 2017;**32**(9):1786–1801. [1556–5653: (Electronic)]

Zhang 2015

Zhang Z, Zhu L, Jiang H, Chen H, Chen Y, Dai Y. Sperm DNA fragmentation index and pregnancy outcome after IVF or ICSI: a meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2015;**32**(1):17–26.

Zhao 2018

Zhao J, Huang X, Xu B, Yan Y, Zhang Q, Li Y. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2018;**16**(1):13.

Zhou 2007

Zhou X, Liu F, Zhai S. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2007;**16** Suppl 1:383–90. MEDLINE: 17392136

Zini 1993

Zini A, de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species in semen of infertile patients: levels of superoxide dismutase- and catalase-like activities in seminal plasma and spermatozoa. *International Journal of Andrology* 1993; Vol. 16, issue 3:183–8. [0105–6263: (Print)]

Zini 2011

Zini A, Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? [Review]. *Fertility and Sterility* 2011;**96**(6):1283–7.

References to other published versions of this review**Showell 2008**

Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD007411

Showell 2011

Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub2

Showell 2014

Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub3

* Indicates the major publication for the study

CHARACTERISTICS OF STUDIES

Characteristics of included studies [ordered by study ID]

Akiyama 1999

Methods	Randomised single-centre cross-over trial Duration of study: 8 months
Participants	Country: Japan Population: infertile men, N = 10 Mean age: 36 years (treatment group age range 24 to 49 years, control age range 30 to 37 years) Inclusion criteria: male infertility (ROS > 5 x 10,000 counts/10,000,000 viable spermatozoa) Exclusion criteria: azoospermia, pyospermia
Interventions	Ethylcysteine 600 mg (n = 5) versus Vitamin E 600 mg (n = 5) Duration of treatment: 3 months, with a one month wash out, then cross-over for another 3 months Only data from the first phase were used in data analysis
Outcomes	Sperm parameters, blood serum and seminal plasma levels of ethylcysteine and vitamin E
Notes	In Japanese. Data extraction translated by Ichiro, a colleague of Samantha Roberts, 29.01.2009 Author contacted 'no further information is available'

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Quote: "Patients were divided randomly"
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	No incomplete outcome data

Akiyama 1999 (Continued)

Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Sperm parameters reported. No protocol available.
--------------------------------------	--------------	---

Attallah 2013

Methods	Randomised controlled open-label trial Duration of the study: unclear
Participants	Country: Egypt Population: men with isolated idiopathic athenozospermia, prior to intrauterine insemination (IUI), N = 60 Mean age: unknown, quote “both treatment groups were homogenous at the time of randomisation regarding the type and duration of infertility” Inclusion criteria: couples with idiopathic athenozospermia (progressive motility < 32%) with normal other seminal criteria and normal infertility workup for female partner Exclusion criteria: unclear
Interventions	N-acetylcysteine (NAC) 600 mg (n = 30) versus No treatment (n = 30) Duration of treatment: 12 weeks
Outcomes	Sperm concentration, progressive sperm motility, clinical pregnancy rate
Notes	Conference abstract, no full text. Attempted to contact authors 04.02.2014, unable to find e-mail address. Letter posted 12.02.2014

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Quote: “Couples were randomised” Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Quote: “Open-labelled”
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned

Attallah 2013 (Continued)

Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Unknown - conference abstract
--------------------------------------	--------------	-------------------------------

Azizollahi 2013

Methods	Randomised double-blind placebo-controlled trial Duration of study: from May 2008 to November 2010
Participants	Country: Iran Population: infertile men with varicocele grade III, N = 160 (only 112 completed the study) Mean age: age range from 20 to 43 (mean ± SD: 29.07 ± 6.8) years Inclusion criteria: the presence of a grade III varicocele assessed by clinical parameters and was confirmed by Doppler ultrasound scanning Exclusion criteria: evidence of leukocytospermia, low testicular volume < 15 mL, congenital urogenital abnormalities and urogenital infections
Interventions	Zinc 66 mg (n = 32) versus Folic acid 5 mg (n = 26) versus Zinc 66 mg + Folic acid 5 mg (n = 29) versus Placebo (n = 25) Duration of treatment: 6 months, after varicocelectomy
Outcomes	Sperm parameters; number, morphology, halo formation rate, motility, forward progressive motility, chromomycin A3 positivity
Notes	Trial registration: IRCT138802261910N1 E-mailed the author 03.03.2014 (nematollahimahani@yahoo.com / nnematollahi@kmu.ac.ir) Author replied 06.03.2014 with information included in the ROB table. Author e-mailed again to ask about pregnancy data and dropouts from which group. The author informed us that Azizollahi 2011 was part of this trial and gave pregnancy and dropout data (there were originally 40 in each group). Quote: "At that time we observed 2 pregnancies in zinc/folic acid group, 1 pregnancy in zinc group, and no pregnancy in placebo and folic acid group. These data were just 6 months after the start of the trial."

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "For randomisation we used a table with 200 numbers (1 to 200). Before the trial we gave each group a number between 1 and 4 and allocated each group into the table. By this method the first, fifth, ninth,

Azizollahi 2013 (Continued)

		13th and ... patients were allocated into the group 1 and the same manner was applied to the other groups”
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: “We used sealed containers with the randomisation number on them. Drugs or placebo were in opaque capsules”
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: “Our study was double blind. Neither the urologist nor the patient or examiner in the lab were aware of the arrangement of the study”
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: “Our study was double blind. Neither the urologist nor the patient or examiner in the lab were aware of the arrangement of the study”
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Information gained from communication with the author explained the dropout numbers
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Clinical pregnancy rate data gained from email correspondence with the author. Protocol available

Balercia 2005

Methods	Randomised double-blind trial Duration of study: 9 months, follow-up 3 months
Participants	Country: Italy Population: infertile men with idiopathic asthenozoospermia, N = 60 Mean age: 30 (range 24 to 38) years Inclusion criteria: primary infertility > 2 years after regular intercourse with a fertile woman, 20 to 40 years of age, normal rheologic characteristics, sperm count > 20 x 10 ⁶ / mL, sperm motility < 50%, normal sperm morphological features > 30%, seminal WBC < 1 x 10 ⁶ /mL, negative sperm culture and chlamydia and mycoplasma urealyticum, normal serum gonadotropins, T, E ² and PRL, absence of infectious or genital disease, no anatomic abnormalities of the genital tract, absence of systemic diseases or treatment with other drugs within the 3 months before enrolment in the study, absence of smoking, alcohol or recreational drug use or of occupational chemical exposure
Interventions	L-carnitine 3 g (n = 15) versus L-acetyl carnitine 3 g (n = 15) versus L-carnitine 2 g + L-acetyl carnitine 1 g (n = 14)

Balercia 2005 (Continued)

	versus Placebo (n = 15) Duration of treatment: 6 months	
Outcomes	Sperm parameters	
Notes	2018: email sent on 07.03.2018 to author Balercia (g.balercia@aoumbertoprime.marche.it: error, found new email: g.balercia@univpm.it) to ask if pregnancy rate were clinical pregnancies, how they were conceived, methods of randomisation and blinding Reply from author on 12.03.2018: Quote: "Pregnancies were clinical pregnancies, spontaneously conceived. I had at this time no data about the weekly progression, but the outcome of all pregnancies was newborn babies." New information added to RoB table. Added data in meta-analysis on clinical pregnancy, live birth and progressive motility ('Antioxidants vs placebo/no treatment' and 'head to head')	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote (from email): "The randomisation was made by blinded key"
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote (from email): "sealed opaque envelopes provided by the monitor" (reply email)
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double blind". Placebo used.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote (from email): "The randomisation was made by a blinded key, sealed opaque envelopes provided by the monitor, without any access for the researchers (except the hypothesis of adverse events). The key of randomization was available just at the end of the study." (reply email)
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	1 withdrawal from the L carnitine 2 g/day + L acetyl carnitine 1 g/day group Quote (from email): "as far your last question, I can confirm the results concerning the drop-out has not be considered in data analysis" (reply email) Conclusion: no ITT
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Balercia 2009

Methods	Randomised double-blind placebo-controlled trial Duration of study: 10 months, follow-up 3 months
Participants	Country: Italy Population: infertile men with idiopathic asthenozoospermia, N = 60 Mean age: 32 (range 27 to 32) years Inclusion criteria: age 20 to 40 years, infertility > 2 years, regular sexual intercourse with a potentially fertile female, normal rheologic characteristics (appearance, consistency and liquefaction) of semen and volume and pH in normal range, sperm count > 20 x 10 ⁶ / mL, sperm motility < 50% (WHO 1999), normal morphology > 30%, seminal WBC < 1 x 10 ⁶ /mL and a negative sperm culture and chlamydia and <i>Mycoplasma urealyticum</i> (<i>M.urealyticum</i>) detection, normal levels of gonadotropins, absence of genital disease and anatomical abnormalities of the genital tract including varicocele and antibodies, absence of systemic disease or treatment with other drugs within 3 months of being enrolled in the study, absence of smoking, alcohol and drug addiction and exposure to occupational chemicals Exclusion criteria: transient decrease in semen quality during run in and those who had sudden improvement in semen parameters during run in
Interventions	Coenzyme Q10 200 mg (n = 30) versus Placebo (n = 30) Duration of treatment: 6 months
Outcomes	Primary: sperm parameters, variations of coenzyme Q10 and ubiquinol concentrations in seminal plasma and spermatozoa Secondary: pregnancy rate
Notes	2018: added data on progressive sperm motility Email sent to author (g.balercia@staff.univpm.it) to ask if pregnancies were clinical and if he has live birth rates Reply of author Balercia on 29.03.2018: Quote: "Like the other study, I can confirm that pregnancies were clinical pregnancies, spontaneously conceived, but I had no data about the weekly progression (our outcome was another and we just reported the pregnancies as "collateral" data). All pregnancies gave newborn babies (patient/parent contacted us to share the joyful moment)". Data added

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	At end of trial the paper mentions - quote: "after opening randomisation list" page 1789
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Quote: "Double blind". Placebo used.

Balercia 2009 (Continued)

All outcomes		
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Quote: "Semen quality was assessed by the same biologist" Blinding not mentioned.
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Quote: "5 patients dropped out of the study", 2 from the treatment group and 3 from the placebo group; this was discovered after opening the randomisation list at the end of the study. ITT was carried out
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Barekat 2016

Methods	Randomised clinical trial Duration of study: unclear, from 2011 to 2013
Participants	Country: Iran Population: subfertile men with varicocele grade 2-3, N = 40 Mean age: 30.1 ± 4.4 (range: 22-45) years Inclusion criteria: age < 45 years, primary infertility, left-sided varicocele (grade 2-3) diagnosed by palpation and Doppler duplex ultrasound. Female partner with age < 35 years, normal ovulatory cycles and patent tubes (confirmed by hysterosalpingography or laparoscopy) Exclusion criteria: varicocele grade I, azoospermia, recurrent varicocele, leukocytospermia, urogenital infections, testicular size discrepancy, abnormal hormonal profile, anatomical disorders, Klinefelter's syndrome, cancer, fever in the 90 days prior to surgery, seminal sperm antibodies, excessive alcohol and drug consumption, previous history of scrotal trauma or surgery, occupational exposure. Female partner with endometriosis, cycle irregularity, or gross anatomical abnormalities
Interventions	N-acetylcysteine (NAC) 200 mg (n = 20) versus No treatment (n = 20) Duration of treatment: 3 months, directly after varicocelectomy
Outcomes	Sperm parameters, DNA-fragmentation (TUNEL), protamine deficiency, ROS levels
Notes	Email sent to last author Nasr-Esfahani (mh.nasr-esfahani@royaninstitute.org) on 06.03.2018 to ask about the allocation concealment, sequence generation and definition of pregnancies and method of conceiving. Reply the same day from author (06.03.2018): Quote: "Clinical, spontaneous, pregnancies confirmed by heartbeat." Rest of information in RoB Authors replied on 04.04.18 answering that data was presented with SEM

Risk of bias

Barekat 2016 (Continued)

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote (from email): "Randomisation done by table. We used computer-generated or random allocation software and with one block"
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Quote (from email): "Dr would prescribe the NAC based on randomization table"
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	No blinding of participants or health care providers (control is no treatment)
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote (from email): "All parameters assessed in this study were carried out by a single trained individual unaware of treatment assignment." "Lab collected the sample based on a table of allocation and handed the sample over to the researcher that carried out the semen analysis and sperm functional tests and was unaware to randomization. A third person called the patients and enquired about pregnancy and whether it was confirmed by heartbeat. Finally, the data gathered and analyzed independently of Dr or researchers"
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	Quote: "In this study, five individuals were excluded from the treatment group due to lack of compliance with NAC use, according to the study protocol" Lack of compliance directly related to treatment, furthermore 25% dropout is high. No ITT
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All the outcomes from the aim of the study and methods were reported. No protocol available

Biagiotti 2003

Methods	Randomised trial Duration of study: unclear
Participants	Country: Italy Population: men with severe idiopathic oligoasthenospermia (sperm concentration < 5000 / μ l), N = 42

Biagiotti 2003 (Continued)

	Mean age: group A and B 35 (range 30 to 40) years, Group C 31 (range 24 to 34) years Inclusion criteria: severe idiopathic oligoasthenospermia (sperm concentration < 5000 / μ l) Exclusion criteria: genomic, hormonal or inflammatory diseases
Interventions	Acetyl-carnitine 1 g + L-carnitine 2 g + Cinnoxicam (n = 14) versus Acetyl-carnitine 1 g + L-carnitine 2 g (n = 14) versus No treatment (n = 14) Duration of treatment: unclear
Outcomes	Sperm parameters
Notes	Conference abstract. No full text or data given. Contacted authors but no reply

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "randomised (1patient = 1 block) analysis of variance" Was this at the time of sequence generation or at data analysis?
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Control is no treatment.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned.
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Unclear conference abstract

Blomberg Jensen 2018

Methods	Randomised single-centre, triple-blinded, clinical trial Duration of study: from January 2011 to August 2014, follow-up 14 months
Participants	Country: Denmark Population: men part of an infertile couple with impaired semen quality, N = 307 Mean age: 34.8 \pm 6.6 years

	Inclusion criteria: impaired semen quality (determined by WHO criteria) and vitamin D insufficient (25 OHD level ≤ 50 nmol/L) Exclusion criteria: serious comorbidities	
Interventions	Vitamin D 1400 IU + calcium 500 mg (n = 151) plus vitamin D 300,000 IU oil once orally versus Placebo (n = 156) plus placebo oil once orally Duration of treatment: 150 days (5 months)	
Outcomes	Sperm parameters, reproductive hormones, live birth rate	
Notes	Power calculation performed.	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "Infertile men were randomly assigned 1:1 (in blocks of 10) to either placebo or." "Included men were given a specific trial identity number determined by minimization using the computer program Minim (21). Minimization was done using four groups based on serum 25OHD, sperm concentration, body mass index (BMI) and serum inhibin B"
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "Randomization and manufacture of the high initial dose of vitamin D and placebo were performed by Glostrup Apotek."
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "triple-blinded", "To avoid unblinding, the principal investigator gave the necessary clinical information to the sponsor, who had a list of numbers headed by X or Y. This ensured that both the principal investigator and the sponsor were unaware whether the patient was allocated to the vitamin D plus calcium (active) group or the placebo group (i.e., double blinding)."
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: "The trial remained blinded until all biochemical analyses, data handling, and statistical analyses by an independent statistician had been completed (i.e., triple blinding)."

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Twenty men in the placebo group and 18 in the vitamin D plus calcium group were lost to follow-up. In total, 269 of 307 men (87.6%) completed the study (Fig. 1). By counting returned tablets, it was evident that one man in the vitamin D group and three in the placebo group were noncompliant; however, all data from these four men were included in all the analyses." Quote: "Twenty-nine of the 269 men completing the trial reported their partner was pregnant before start of the intervention, whereas five men lost their partner during the study period, leaving 235 with the possibility of effecting a pregnancy." ITT. No explanation given for lost to follow-up? Therefore unclear risk
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All the outcomes from the protocol were reported

Boonyarangkul 2015

Methods	Randomised double-blind controlled trial Duration of study: from May 2013 to October 2014
Participants	Country: Thailand Population: men with abnormal semen analysis, N = 68 Mean age: treatment group (folate only) 26.08 ± 0.76 years, control group 24.7 ± 10.84 years Inclusion criteria: abnormal semen analysis of at least one parameter according to WHO Criteria 2010(13) (concentration < 15 million/ml, motility < 40%, or morphology < 4%), failure of the female partner to conceive after one year of regular unprotected sexual intercourse, no history of tamoxifen and folate allergy Exclusion criteria: use of tamoxifen and folate within three months before recruitment, use of other medicines or vitamin during study period
Interventions	Placebo (n = 15) versus Tamoxifen citrate 20 mg (n = 15) versus Folate 5 mg (n = 15) versus Tamoxifen citrate 20 mg + Folate 5 mg (n = 15) Duration of treatment: 3 months
Outcomes	Sperm parameters, hyaluronan binding assay, hypo-osmotic swelling test and DNA damage (Comet assay, tail length)

Boonyarangkul 2015 (Continued)

Notes	<p>Only folate and placebo arm included.</p> <p>Email sent to author on 06.03.2018 to Boonyarangkul (doctor_artit@yahoo.co.th) to ask about the randomisation process, blinding of outcome assessment, drop-out rate and funding of trial. Reminder email sent on 22.03.2018 to authors Boonyarangkul and Chiamchanya (doctor_artit@yahoo.co.th; charoenchai12@hotmail.com). No reply to date (19.04.2018)</p> <p>Data used in meta-analysis, however a sensitivity analysis was performed due to great baseline imbalance between these two groups, especially sperm concentration</p>
-------	---

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	High risk	Baseline imbalance in concentration control versus folate group
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double blind". Placebo used.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Quote: "Eight patients were excluded from the study (three patients declined to participate and five patients stop medication before completing the trial)" Unclear in which groups they participated. Data analysis by the authors was done without the 8 dropouts
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All the outcomes from the aim of the study and methods were reported. No protocol available

Busetto 2018

Methods	<p>Randomised double-blind placebo-controlled study</p> <p>Duration of study: from December 2014 to June 2015, follow-up unclear</p>
Participants	<p>Country: Italy</p> <p>Population: infertile men with oligo- and/or astheno- and/or teratozoospermia, N = 104, divided in two clusters, 52 patients with varicocele grade I-III and 52 patients without varicocele</p>

	<p>Mean age: 32.5 ± 6.7 years</p> <p>Inclusion criteria: age 18 - 50 years, oligo-, astheno- and/or teratozoospermia, with or without varicocele, having a history of infertility for more than 12 months, varicocele patients were not surgically treated before and during the treatment, patients without varicocele were suffering from idiopathic male infertility, no other previous history of diseases affecting fertility. Fertile female partners were required with regular menstrual cycles, age <40 and couples not looking for fertility-related procedures (IVF/ICSI/IUI) for the next 90 days</p> <p>Exclusion criteria: known hypersensitivity to any of the treatment compounds, history of undescended testes or cancer, endocrine disorders, history of post-pubertal mumps, genitourinary surgery, obstructive azoospermia or obstructive pathology of the urogenital system, autoimmune disease, cystic fibrosis, history of taking any therapy affecting fertility within last 3 months, excessive consumption of alcohol or regular use of illicit or “recreational” drugs, positive serology for HIV, participants following any special diet, any condition which in the opinion of the investigator might put the participant at risk by participating in this study, participants involved in any other clinical trials</p>	
Interventions	<p>Proxeed Plus 2 sachets (n = 52) (l-carnitine 1000 mg, fumarate 725 mg, acetyl-l-carnitine 500 mg, fructose 1000 mg, CoQ10 20 mg, vitamin C 90 mg, zinc 10 mg, folic acid 200 µg and vitamin B12 1.5 µg)</p> <p>versus</p> <p>Placebo 2 sachets (n = 52)</p> <p>Duration of treatment: 6 months</p>	
Outcomes	Sperm parameters, pregnancy rate	
Notes	<p>Power calculation performed.</p> <p>Email sent to author Busetto (gianmaria.busetto@uniroma1.it) on 07.03.2018 to ask about allocation concealment, blinding of outcome assessment and if the pregnancies were clinical and spontaneous conceived. Reply from author on 07.03.2018: Quote: “All natural pregnancies, spontaneously conceived, confirmed by ultrasound and we had just one abortion.” See RoB</p>	
Risk of bias		
Bias	Authors’ judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	<p>Quote: “The block randomisation method was used to randomise subjects into groups resulting in equal sample sizes to ensure a balance across the groups over time.”</p> <p>Quote (from email): “Randomisation schedule (nQuery Advisor nTerim 2.0 (2012) program)”</p>
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote (from email): “The randomization was done by an external company (non-pharmaceutical)”

Busetto 2018 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote (from email): “We used a double blind system and so researched didn’t know anything about the randomization”. Placebo used
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote (from email): “An external statistician evaluated everything external”
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	“Ten patients dropped out from the study leaving 45 patients with varicocele and 49 without varicocele.” “As for the ANCOVA, the p-values refer to the intention-to-treat population (ITT). The last observation carried forward (LOCF) method was used for replacing the missing data” Reasons for dropout not mentioned.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All the outcomes from the aim of the study and methods were reported. No protocol available

Cavallini 2004

Methods	Randomised controlled trial Duration of study: follow-up 9 months
Participants	Country: Italy Population: idiopathic men with varicocele or idiopathic oligo-asthenospermia (OAT), N = 325 Mean age: 34 (range 27 to 40) years Inclusion criteria: men with OAT and with deficiencies in all sperm patterns whose chief complaint was primary couple infertility > 12 months with regular intercourse. Normal sperm appearance, consistency, liquefaction, volume, pH. Female partner without fertility problems. Varicoceles Exclusion criteria: azoospermia, seminal WBC concentration more than 1000,000/mL, positive urethral chlamydia swab test, oligospermia < 5,000,000 /mL, hormonal alterations, age > 40 years, presence of anti-sperm antibodies, drug, tobacco or alcohol abuse, ongoing medical treatments, presence of hydrocoele, diabetes, hypertension, x-ray exposure in previous 8 months, peptic ulcer, unexplained gastric pain, previous hypersensitivity to NSAIDS or carnitines, carnitine metabolism deficiency, bilateral varicocele, prostate abnormalities, previous or current testicular pathology, testicle echographic abnormalities
Interventions	Placebo starch tablets 2 times/day + glycerine suppository (1 every 4 days) (n = 118) versus L-carnitine 1 x 2 g/day + acetyl-L-carnitine 500 x 2 mg/day + glycerine suppository (n = 101)

Cavallini 2004 (Continued)

	versus L-carnitine 1x 2 g/day + acetyl-L-carnitine 500 x 2 mg/day + glycerine suppository + cinnoxamic suppository 1 x 30 mg (every 4 days) (n = 106) Duration of treatment: 6 months
Outcomes	Primary: sperm parameters Secondary: pregnancy, side effects
Notes	Cinnoxamic is a NSAID, therefore the third arm was not included in meta-analysis as per protocol Continuous data taken from Cavallini 2004a 'excluded conference abstract' no data for placebo group Unit of analysis varicocele therefore cannot extract data that were presented as median (interquartile range) Author contacted regarding uneven numbers and missing placebo and continuous data Author replied that raw data were not available due to computer crash

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "casual random tables"
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "drug placebos identical in appearance", "anonymized carnitine and cinnoxamic and glycerine suppository containers; and filled and sealed anonymous color coded boxes", "the color code was disclosed to physicians by pharmacists and by IRB at the end of the research"
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "All study personnel and participants were blinded to treatment assignment for the duration of the study"
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: "All study personnel and participants were blinded to treatment assignment for the duration of the study"
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	325 randomised but only 185 accounted for; 55 dropouts from 185 (42%), 53 reasons given for the dropouts
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Sperm parameters as primary outcome. Intention to collect biochemical pregnancy data as secondary outcome recorded in the methods. No protocol available

Conquer 2000

Methods	Randomised placebo-controlled trial Duration of study: unclear	
Participants	Country: Canada Population: healthy asthenozoospermic men who were patients of an infertility clinic, N = 28 Mean age: placebo group 35.2 years, treatment group 400 mg 38.3 years and treatment group 800 mg 34.4 years Inclusion criteria: asthenozoospermic, sperm motility < 50% of total sperm Exclusion criteria: unclear	
Interventions	Docosahexaenoic acid (DHA) 400 mg (n = 9) versus Docosahexaenoic acid (DHA) 800 mg (n = 10) versus Placebo (n = 9) Duration of treatment: 3 months	
Outcomes	Sperm parameters	
Notes	Data with SEs converted to SDs. Placebo arms split	
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Quote: "The 28 subjects were randomly assigned to ..."
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	All men randomised were in the analysis, no dropouts.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Methods	Randomised double-blind placebo-controlled trial Duration of study: from February 2010 to May 2011
Participants	Country: Iran Population: infertile men with palpable varicocele grade 2-3, N = 115 Mean age: 27.6 ± 5.3 years. Inclusion criteria: a palpable varicocele in physical examination and accompanying abnormalities in count, motility, or morphology of sperm in two separate semen analyses (according WHO criteria 1999), age range between 18 and 50, weight between 50 kg and 100 kg, being married Negative inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> • absence of azoospermia, • diabetes mellitus, • hormonal disorders (according to medical history and clinical examination), • tobacco smoking, opium or recreational drugs addiction, • regular usage of vitamins or nutritional supplements, • active or chronic genitourinary infection (based on medical history, physical examination, semen and urine analysis), • history of peptic ulcer, • previous reaction to or intolerance to vitamin C. Exclusion criteria: missed follow-up, incorrect usage of the capsules, demonstrating side effects due to vitamin C, commencement of smoking or opium addiction during the follow-up period, delayed complications of varicocelectomy such as: hydrocele, recurrence of varicocele, and testicular atrophy
Interventions	Vitamin C 500 mg (n = 46) versus Placebo (n = 69) Duration of treatment: 3 months, after varicocelectomy
Outcomes	Primary: mean sperm count, motility (mean percent of type A plus type B divided by all motility types), morphology index (before and after surgery) Secondary: complications of surgery, varicocele grade, age and weight
Notes	Trial registration: IRCT201103042134N2 Email sent to author on 06.03.2018 to dr Kabir (aikabir@yahoo.com) to ask about funding and if the new matched cases were randomised Reply on 23.03.2018 with all questions answered (see RoB)

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "Simple randomization method using Excel 2010 software (Microsoft Corporation, Washington, USA) by RANDBETWEEN(0;1000000)"function." Quote: "Five patients from the intervention group and eight patients from controls"

		did not show-up for the follow-up visits and were substituted with matched new cases” Reply from authors by email: new cases were randomised
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: “The allocation sequence was produced by our statistician and was delivered to our pharmacist. Participants were enrolled by the two executive urologists who were unaware of the results of the allocation table. Then based on the number in the sequence being odd or even each new patient after varicocele surgery was assigned to intervention or placebo group by our pharmacist who supplied the drugs. The ratio of placebo to intervention group was 1.5”
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: “Double-blind”. Placebo used.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: “Analyzed in a reference laboratory (Sina Laboratory of Arak) by an experienced specialist in pathology and clinical laboratory medicine. Complications of surgery, varicocele grade, age and weight were determined” Reply from authors by email: outcome assessors were blinded
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Quote: “Five patients from the intervention group and eight patients from controls did not show-up for the follow-up visits and were substituted with matched new cases” Quote (from email): “We were able to have access to some of these drop-out cases. None of them mentioned disease-, medication-, or study-related causes for loss to follow up. Moving out from the city, changing their mind for participating in the study immediately after accepting to participate, personal secret causes and so on were among some of these reasons.”
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Quote: “Our secondary complications were rare and they were excluded from the study and only those with clinically cured varicocele were selected for the final analysis. If there was any other unaccounted fac-

		tor from Ivanissevich method that could affect the results, since both groups had the same type of operation, it would be balanced in the two groups” All the outcomes from the aim of the study and methods were reported
--	--	---

Dawson 1990

Methods	Randomised controlled trial Duration of study: 4 weeks
Participants	Country: USA Population: men with sperm agglutination, N = 30 Mean age: range 25 to 45 years Inclusion criteria: sperm agglutination over 25%, negative sperm antibodies, physically normal, no inflammatory disease Exclusion criteria: unclear
Interventions	Ascorbic acid (vitamin C) 1000 mg (n = 10) versus Ascorbic acid (vitamin C) 200 mg (n = 10) versus Placebo (n = 10) Duration of treatment: 3 weeks
Outcomes	Seminal parameters
Notes	Placebo numbers split by 2. Data were given in SE converted to SD New comment 2018: progressive forward motility instead of total motility, data total sperm motility moved to outcome progressive sperm motility

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Quote: “By random selection, three groups of 10 subjects each..”
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: “Each subject was told he was receiving AA and expected improvement in sperm quality”
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned

Dawson 1990 (Continued)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	No dropouts
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All specified outcomes were reported. No protocol available.

Deng 2014

Methods	Randomised controlled trial Duration of study: from January 2013 to February 2014
Participants	Country: China Population: men with idiopathic oligoasthenozoospermia (N = 86) Mean age: treatment group 31.5 ± 3.7 years, control group, 32.0 ± 4.1 years Inclusion criteria: 18 to 45-year-old male infertility patients, no contraception after marriage and infertility more than 12 months, normal sex life, no abnormal fertility of the women. According to WHO requirements 5 × 10 ⁶ /mL < sperm concentration < 20 × 10 ⁶ /mL, 10% < forward motility sperm percentage < 50% Exclusion criteria: severe oligozoospermia; dead sperm disease due to erectile dysfunction (ED) or retrograde ejaculation or non-ejaculation; drug, uncontrolled bacterial prostatitis, fever and other factors affecting fertility; taking drugs that may affect sperm function; congenital malformations, fine tract obstruction, testicular atrophy; tuberculosis, liver, kidney and haematopoietic system of severe primary disease, mental illness
Interventions	Vitamin D 200 IU + calcium 600 mg chewable tablet once daily (n = 43) versus Vitamin E 100 mg + vitamin C 100 mg three times a day (n = 43) Duration of treatment: 3 months
Outcomes	Sperm parameters, adverse reactions, pregnancy rate
Notes	Email sent on 23.07.2018 to dr Deng (dengxiaolin@hsc.pku.edu.cn) with questions regarding the randomisation, blinding, outcome data assessment. No reply to date

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Quote: "86 patients were randomly divided into treatment group and control group"
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Not blinded: treatment A once daily chewable tablets, treatment B tablets three times a day

Deng 2014 (Continued)

Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All the outcomes from the aim of the study and methods were reported. No protocol available

Dimitriadis 2010

Methods	Randomised controlled trial Duration of study: unclear
Participants	Country: Japan Population: infertile men with oligoasthenospermia, N = 96 Mean age: unclear Inclusion criteria: unclear Exclusion criteria: unclear
Interventions	Vardenafil 10 mg (n = 23) versus Sildenafil 50 mg (n = 25) versus L-carnitine 1000 mg (n = 26) versus No treatment (n = 22) Duration of treatment: 12 weeks
Outcomes	Seminal parameters
Notes	Excluded were vardenafil (n = 23) and sildenafil (n = 25) Tried multiple times to contact authors for randomisation details and methods. No response. Last contacted in February 2014. E-mail addresses tried: saitomo@kochi-u.ac.jp, akrosnin@hotmail.com

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned

Dimitriadis 2010 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Control no treatment.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	No dropouts or lost to follow-up mentioned.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All data points accounted for. No protocol available.

Ener 2016

Methods	Randomised controlled trial Duration of study: unclear
Participants	Country: Turkey Population: infertile men with a left-sided clinical varicocele, N = 56 Mean age: 25.8 ± 4.6 years Inclusion criteria: males diagnosed with a left-sided clinical varicocele in the urology polyclinic, and for whom subinguinal varicocelectomy was planned Exclusion criteria: the use of alcohol, tobacco or any drugs including vitamins
Interventions	Vitamin E 600 mg (n = 22) versus No treatment (n = 23) Duration of treatment: 12 months, start after varicocelectomy
Outcomes	Sperm parameters, pregnancy rate
Notes	Power calculation performed Email sent to author on 06.03.2018 to dr Ener (kemalener75@yahoo.com) to ask about funding, the randomisation process, blinding of outcome assessment and if the reported pregnancies were clinical pregnancies and how they were conceived. Reminder email sent to Ener and Ozayar (eozayar@yahoo.com.tr) on 22.03.2018 No reply to date (19.04.2018), data on pregnancy not used, unknown if clinical

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned

Ener 2016 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Control group is no treatment
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Quote: "A total of 45 patients were included in the study." Quote: "Of note, our cohort was not without limitation. During the study set-up, the sample size was calculated as 56. However, 11 patients who could not use vitamin E regularly, or did not come to visit in control periods, were excluded from the study." Not clear in which groups drop-outs belonged
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All the outcomes from the aim of the study and methods were reported. No protocol available

Eslamian 2013

Methods	Randomised controlled triple-blinded trial Duration of study: 12 weeks
Participants	Country: Iran Population: asthenozoospermic infertile men, N = 50 Mean age: unclear Inclusion criteria: patients interest in contribution aged 20-45 who have passed at least one year from the date they have decided to have a baby, not to using pregnancy protection methods, affected by idiopathic asthenozoospermia based on WHO criteria, normal serum gonadotropin, testosterone and prolactin values Exclusion criteria: affected by genital system infection or taking drug for the infection during past three months, affected by anatomical anomalies in genital system such as varicocele, surgical history on testicles and vasdeferane
Interventions	Docosahexaenoic acid (DHA) 465 mg + vitamin E 600 IU (n = 25) versus Placebo (n = 25) Duration of treatment: 12 weeks
Outcomes	Sperm parameters, serum fatty acid concentration and sperm membrane fatty acid concentration

Notes	In Arabic, translated. Tried multiple times to contact authors for further study details with no response. Last tried to contact February 2014; janati@avicenna.ac.ir	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Stratified blocked randomisation
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Cans containing capsules marked as A1, A2, B1, B2 and patients, researchers and physician were unaware of the types of drugs
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Cans containing capsules marked as A1, A2, B1, B2 and patients, researchers and physician were unaware of the types of drugs"
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Triple-blinded" "Cans containing capsules marked as A1, A2, B1, B2 and patients, researchers and physician were unaware of the types of drugs"
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Withdrawals and exclusions: Intervention group (3 withdrawals): one man could not refer to the clinic in sixth week, the wife of the other one got pregnant, and another one was excluded because he have not taken more than 10% of the capsules Control group (6 withdrawals): two men could not refer to the clinic in sixth week, one man could not refer to the clinic in 12 th week. One man used complementary Coenzyme Q ₁₀ , and another one was excluded because he have not taken more than 10% of the capsules
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Sperm parameters reported. No protocol available.

Exposito 2016

Methods	Randomised double-blind placebo-controlled trial Duration of study: quote: “from January 2010 to July 2014” (information from email)	
Participants	Country: Spain Population: men from infertile couples participating in an IVF/ICSI program, N = 113 according to final manuscript and authors, grouped into three categories: normozoospermic, oligozoospermic and asthenozoospermic Mean age: 37.6 ± 3.8 years Inclusion criteria: duration of infertility of at least 12 months and female age less than 40, as this a mandatory criterion in all Spanish public hospitals Exclusion criteria: quote: “the patient does not sign the informed consent” (information from email)	
Interventions	Vitamin E (α -tocopherol) 400 mg (n = 55, n = 50 completed treatment) versus Placebo (n = 59, n = 51 completed treatment) Duration of treatment: 3 months	
Outcomes	Sperm concentration, sperm count, progressive motility (A+B%), pregnancy rate	
Notes	Conference abstract. Trial registration: EudraCT 2007-000960-25 Email sent to author Exposito (antonia.expositonavarro@osakidetza.eus) and Matorras (JOSEROBERTO.MATORRASWEINIG@osakidetza.eus) on 20.02.2018 and 07.03.2018 to request full text or data regarding the outcomes in the OAT/azoospermic group Reply from author Matorras on 13.03.2018, received draft of manuscript. (“we hope we are able to submit it for publication in two months”) and asked some more questions about design/methods and data (means with SD) on the subgroup of men with male factor (so without the normospermic men). Reply on 24.03.2018: see RoB Data not usable in meta-analysis due to the fact that is data for all the 3 categories (normozoospermic, oligozoospermic and asthenozoospermic) together	
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote (from email): “To maintain the blindness to the investigator and the subject, the investigator receives the information of the treatment allocation number from the computer system.” Computer randomisation
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote (from email): “To maintain the blindness to the investigator and the subject, the investigator receives the information of the treatment allocation number from the computer system. The subject receives his study medication package from the study site of the institution.”

Exposito 2016 (Continued)

		Investigator receives a number belonging to a study medication package
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double-blind". Placebo used. Quote (from email): "All the active and placebo capsules are identical in appearance, shape, smell and taste"
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Quote (from email): "At the end 101 couples completed the treatment (placebo group N=51 and vitamin E group N=50) . Nine couples withdrew from this study before completing their 3 months of treatment due to IVF cycle cancelled or a lack of continuing interest(8%) (five of the placebo group and four of the vitamin E group)(N=104) .Three couples achieved spontaneous pregnancy at 50, 60 and 90 days of treatment;two of them belonged to placebo group and the other belonged to the vitamin E group (2.7%)" Quote (from email): "The data analysis was done with the people who completed the study (n=101)" No ITT. Reasons for drop-out well explained and balanced.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	All the outcomes from the aim of the study and methods were reported

Galatioto 2008

Methods	Randomised controlled, intention-to-treat, single centre study Duration of study: 12 months, from January 2003 to June 2005
Participants	Country: Italy Population: men with persistent oligospermia (5 to 20 m/ml), N = 42 Mean age: treatment group 32 (27.5 to 35.5) years, control 33 (23 to 36) years Inclusion criteria: having performed a retrograde embolization with concomitant oligospermia, persistent oligospermia and infertility > 12 months Exclusion criteria: smoking, alcohol consumption, taking any fertility drugs within 3 months prior to the study, serious medical or psychiatric condition, abnormal hormonal profile, sperm infection

Galatioto 2008 (Continued)

Interventions	N-acetylcysteine (NAC) 600 mg + vitamins-minerals (vitamin C, vitamin E, vitamin A, thiamine, riboflavin, piridoxin, nicotinamide, pantothenate, biotin, cyanocobalamin, ergocalciferol, calcium, magnesium, phosphate, iron, manganese, copper, zinc) (n = 20) versus No treatment (n = 22) Duration of treatment: 90 days
Outcomes	Primary: seminal parameters Secondary: pregnancy (undefined) and adverse effects
Notes	Power calculation performed. Attempted to contact author regarding median data. No response yet (2014) 2018: motility reported as WHO Class A motile sperm instead of total motility, added to table 'data not usable for meta-analysis'

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "Subjects were randomly assigned to either antioxidant therapy or no medical therapy. Randomisation number was assigned by random allocation software using a block randomisation design"
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "All steps of randomisation process were performed blindly in the pharmacy of our hospital"
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Control is no treatment
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: "All ejaculate analysis was analyzed blindly with respect to the treatment groups"
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Quote: "intention to treat"
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No protocol available.

Methods	'Open perspective randomised' study Duration of study: unclear
Participants	Country: Russia Population: men with varicocele, N = 114 Mean age: 34.1 ± 12.1 years Inclusion criteria: aged 25-45 years, participants' wives had not become pregnant in the last 12 months or more, despite regular unprotected sexual intercourse between the partners; oligo-, asteno- and/or teratozoospermia, varicocele evident upon palpation confirmed by Doppler ultrasonography of scrotum blood vessels, normal constitutional development as determined by the physical exam Exclusion criteria: previously established genetic causes of infertility (Klinefelter syndrome, microdeletions AZF, CFTR), azoospermia, clinical and laboratory evidence for inflammatory changes to sex glands, pyospermia, follicle-stimulating hormone (FSH) overproduction, immunologic infertility (MAR-test IgG > 10%), pronounced somatic pathology, psychosexual or ejaculatory dysfunction
Interventions	SpermActin-forte (acetyl-L-carnitine, L-carnitine fumarate and alpha-lipoic acid) (n = 38) versus SpermActin-forte + Vitamin complex 'Man's formula' (n = 38) versus No treatment (n = 38) Duration of treatment: 3 months, after microsurgical varicocelectomy (MVE)
Outcomes	Sperm parameters, DNA fragmentation, side-effects
Notes	Article in Russian, translated by Andrew Dubovyi. Ethical approval and obtaining informed consent not mentioned in text Email sent to author Ovchinnikov (r_ovchinnikov@oparina4.ru) on 29.03.2018 to ask about the randomisation process, blinding of outcome assessors, drop-outs and which side-effects they aimed for ("No side effects related to the pharmacological treatment were observed."). Reply on 11.04.18, see RoB Data on adverse events used. Other data not usable due to the use of medians and interquartile ranges

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "Using adaptive dynamic randomization with stratification patients were assigned to one of three groups of 38 subjects" Quote (from email): "It was computer randomized block design"
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Quote (from email): "Randomization was done by the researchers"

Gamidov 2017 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Control is no treatment, furthermore group A uses 1 tablet, group B uses 2 tablets Quote (from email): "The study was not blinded"
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote (from email): question was the person who assessed the outcomes blinded? "Yes"
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Quote (from email): "There were no lost to follow-up participants (the samples were small)"
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All the outcomes from the aim of the study and methods were reported. No protocol available Quote (from email) when asking about which adverse events were aimed for: "We have not registered any side effects, including gastro-intestinal, urological, neurological complications, etc"

Gopinath 2013

Methods	Randomised placebo-controlled double-blind parallel three-arm multicentre trial Duration of study: follow-up 6 months
Participants	Country: India Population: Idiopathic oligoasthenozoospermia men, N = 138 (N = 125 completed the study) Mean age: 30.74 (range 24-45) years Inclusion criteria: age 21-50 years, infertility >1 year, sperm count less than 15 million/mL, sperm total motility < 40%, no history of taking therapy for infertility, no history of OAT, regular sexual intercourse with a potentially normal fertile female, willing to sign informed consent and likely to be available for all visits during follow-up period Exclusion criteria: primary testicular disease, any organic cause for infertility including varicocele, prostate-vesiculo-epididymitis, genital infectious disease, planning for any other ART during study period, serum follicle-stimulating hormone FSH >15 mIU/mL, abnormal serum levels of LH, testosterone, estradiol and prolactin, presence of antispermatozoa antibodies, severe oligospermia (< 2 million sperm/mL), azoospermia, seminal WBCs more than 1×10^6 mL, major hepatic and renal disease, myopathy, history of allergy to any ingredient of the formulation, not likely to be available for follow-up, have participated in another clinical trial in the past 3 months, female partners with anatomic or physiological alterations causing subfertility
Interventions	Fixed doses combination (FDC) 2 tablets (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg) (n = 46) versus

	Fixed doses combination (FDC) 1 tablet + 1 Placebo tablet (n = 43) versus Placebo 2 tablets (n = 36) Duration of treatment: 180 days	
Outcomes	Primary: improvement in sperm count, total sperm motility (90 and 180 days) Secondary: pregnancy rate, side effects	
Notes	Email sent on 06.03.2018 to dr Zaveri (drhemantzaveri@gmail.com) to ask about the pregnancies (clinical? How conceived?), the randomisation process, blinding of outcome assessment and allocation of 13 dropouts. Reminder email sent on 27.03.2018. Reply on 30.03.2018 from author; see text in RoB Pregnancy data not used, distribution in groups unknown, only reply from author quote: "No pregnancies were not followed up to stage 12 weeks. So no pregnancy was clinical. 9 pregnancies were conceived through ART 3 Conceived spontaneous" Numbers from text: 6 in FDC 2, 7 in FDC 1, 2 in Placebo. Pregnancy data used in table 1	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote (from email): "Procedures were computer"
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "Centrally randomised to one of three treatment arms (arm 1-3) in a 1:1:1 ratio" Central randomisation
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double-blinded". Placebo used
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote (from email): "Yes outcome assessment was blinded"
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	13 lost to follow-up (dropout), quote: "at different stage during the study" Asked by email in which groups or what reasons. Quote (reply email): "5 in paternia BID, 6 in placebo, 2 in paternia BID" Data-analysis only on the 125 who completed the study. Low risk because dropouts accounted for
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All the outcomes from the aim of the study and methods were reported. No protocol available

Greco 2005

Methods	Randomised controlled double-blind trial Duration of study: unclear	
Participants	Country: France Population: infertile males, N = 64 Mean age: unclear Inclusion criteria: TUNEL assay showed a presence of fragmented DNA \geq 15% of ejaculated spermatozoa Exclusion criteria: varicocele, genitourinary inflammation, infection, smoking	
Interventions	Vitamin C 1000 mg + Vitamin E 1000 mg (n = 32) versus Placebo (n = 32) Duration of treatment: 2 months	
Outcomes	Sperm parameters	
Notes		
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "The study was double-blinded with both the authors and the patients unaware of which of the patients was in the treatment or control arm of the study"
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	No dropouts
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No protocol available.

Methods	Randomised triple-blind placebo-controlled trial Duration of study: unclear, in 2014
Participants	Country: Iran Population: men with idiopathic asthenozoospermia, N = 48 Mean age: 33.56 ± 5.07 years Inclusion criteria: unwilling childlessness at least 24 months in duration with a female partner, no medical condition that could account for infertility, normal fertile female partner according to investigations, all patients were needed to have stopped all medical therapy R12 weeks before study initiation Exclusion criteria: the history of epididymo-orchitis, prostatitis, genital trauma, testicular torsion, inguinal or genital surgery, urinary tract infection, or previous hormonal therapy, another genital disease (cryptorchidism, current genital inflammation or varicocele), severe general or central nervous system disease and endocrinopathy, use of cytotoxic drugs, immunosuppressants, anticonvulsants, androgens, or antiandrogens, recent history of sexually transmitted infection, psychologic or physiologic abnormalities that would impair sexual performance or the ability to provide semen samples, drug or alcohol abuse, hepatobiliary disease, significant renal insufficiency, occupational and environmental subjections to possible reproductive toxins, BMI of >30 kg/m ² , participation in another investigational study, unlikely availability for follow-up
Interventions	Alpha-lipoic acid (ALA) 600 mg (n = 23) versus Placebo (n = 21) Duration of treatment: 12 weeks
Outcomes	Sperm parameters, markers of oxidative stress (total antioxidant capacity (TAC) and malondialdehyde (MDA)), side-effects
Notes	Email sent to last author Haidari (haidari58@gmail.com) on 06.03.2018 to ask what side effects they aimed for and reasons for lost to follow-up Reminder email sent on 22.03.2018 to Haidari and Dadfar (mdadfar@yahoo.com). No reply to date (19.04.2018)

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "Each eligible patient received a randomization number which was determined by a computer-generated schedule. Then a randomization table was generated by the method of random permuted blocks"
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "Persons who were operationally independent from the study investigator performed the study randomization"

Haghighian 2015 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: “The investigator, clinician prescriber, and patients were blinded to the treatment condition”
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: “Patients’ data collected during this trial were kept confidential and locked in a secure area. Randomization codes of the study were opened only after all participants had completed the study protocol”
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	N = 48, quote: “44 completed the study, rest lost to follow-up: data analysis with 23 of 24 in ALA group, 21 of 24 in placebo group” Reasons lost to follow-up not mentioned.
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All the outcomes from the aim of the study and methods were reported. No protocol available

Haje 2015

Methods	Randomised controlled trial Duration of study: from January 2013 to June 2014
Participants	Country: Iraq Population: infertile men with idiopathic oligozoospermia (OA), N = 128 (in flow chart “182”) Mean age: 37.54 ± 2.46 years Inclusion criteria: repeated exhibition of OA without detectable cause (idiopathic OA) Exclusion criteria: leukocytospermia, altered testicular volume of a minimum of 20 ml as depicted by ultrasonography, varicocele as detected by clinical examination and ultrasonography, abnormal FSH levels, couples with combined male and female factors
Interventions	Tamoxifen 20 mg (n = 45) versus L-carnitine 1000 mg (n = 20) versus Tamoxifen 20 mg + L-carnitine 1000 mg (n = 34) versus Placebo (n = 29) Duration of treatment: 3 to 6 months followed by ICSI
Outcomes	Sperm parameters, fertility and pregnancy outcome following ICSI
Notes	Email sent to author Haje on 06.03.2018 (milathaji@yahoo.com) to ask about randomisation, dropouts, amount of pregnancies (instead of %) and if they were clinical, and to provide raw data specified for amount of months treatment used?

Haje 2015 (Continued)

	Reminder email sent on 22.03.2018. No reply to date (19.04.2018) Data not usable: range of treatment 3 - 6 months, not specified as separates, pregnancy in % instead of numbers, unknown if clinical or not	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Dropouts not mentioned. Furthermore baseline characteristics not mentioned
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Primary and secondary outcomes are mentioned and provided. No protocol available

Kessopoulou 1995

Methods	Randomised double-blinded placebo cross-over trial Duration of study: unclear
Participants	Country: UK Population: men with high levels of reactive oxygen species (ROS) of a couple undergoing IVE, N = 30 Mean age: unclear, median age 32 years Inclusion criteria: attending fertility clinic, high levels of ROS in semen. Female partner has patent tubes and is ovulating Exclusion criteria: men with antisperm antibodies, > 20% spermatozoa with Ig (immunoglobulin A) or IgG antibodies and sperm concentration < 5 x 10 ⁶ mL
Interventions	Vitamin E 600 mg (n = 15) versus Placebo (n = 15) Duration of treatment: 3 months, 1 month wash-out, 3 more months after cross-over
Outcomes	Primary outcomes: sperm parameters Secondary outcomes: adverse effects, live birth

Kessopoulou 1995 (Continued)

Notes	Power calculation performed. Attempted to contact author regarding median data, no response as yet (2014). Only first phase data used in analysis	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "The study was a randomised double blind placebo controlled trial". "The randomisation was performed by the manufacturer"
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Quote: "The randomisation was performed by the manufacturer"
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "the code was blind for the researcher and patients. The code was broken at the end of the trial"
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Quote: "30 patients completed the study over 2 years" Changed to unclear risk in 2018 (was low risk); not reported how many were randomised to start with, or how many drop-outs
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported as stated in the methods section. No protocol available

Kumamoto 1988

Methods	Randomised double-blind parallel trial Duration of study: from January 1985 to June 1986
Participants	Country: Japan, 25 centres Population: men with abnormal sperm count or motility, N = 375 Mean age: unclear, average 32.8 (SD 4.8) years Inclusion criteria: average sperm count $\leq 40 \times 10^6$ /mL measured on ≥ 2 occasions OR average sperm count ≥ 40 count $\leq 40 \times 10^6$ /mL measured on ≥ 2 occasions AND sperm motility < 50% Exclusion criteria: sperm count only measured at 1 occasion, average sperm count $\leq 2 \times 10^6$ /mL, sperm motility = 0%, testicular size < 8 mL using orchidometer bilaterally, use of hormone or anti-hormone drug within preceding 3 months before the study period,

	WBC > 5/HPF in the semen or the presence of possible genito-urinary infection, presence of hypogonadism or endocrine disease, presence of undescended testes, genito-urinary tract obstruction, varicocele or any other serious associated condition also included concomitant use of anti-hormonal and hormonal treatment and the 2 patients with polypharmacy were excluded from the data analysis
Interventions	Mecobalamin (vitamin B12) 6.000 mcg (n = 125) versus Mecobalamin (vitamin B12) 1.500 mcg (n = 124) versus Placebo (n = 126) Duration of treatment: 12 weeks
Outcomes	Sperm concentration, sperm motility
Notes	Article in Japanese, translated by Dr Tomoko Kumaga and Tan Wantao No contact details available for authors. No useable data available

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Quote: "The 396 patients were divided into 3 groups (6000ug/day, 1500ug/day, placebo) by randomisation. The implementation of randomisation and allocation concealment was carried out by two people (Doctor Yamamoto, Doctor Shimizu)
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	See above
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double blind". Placebo used.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	No ITT. 21 lost to follow-up; 19 dropouts, 2 polypharmacy 2018 Change in RoB to unclear. Not sure in which groups dropouts belonged
Selective reporting (reporting bias)	High risk	Subgroup analysis performed as an addition post-treatment

Lenzi 2003

Methods	Randomised placebo-controlled, double-blind cross-over trial Duration of study: 10 months
Participants	Country: Italy Population: infertile men with oligoasthenoteratozoospermia (OAT), N = 100 Mean age: unclear, range: 20 to 40 years Inclusion criteria: age between 20 to 40 years with infertility lasting longer than 2 years, regular sexual intercourse with a gynaecologically normal female partner with no female infertility, absence of endocrine disease, genital infections, obstructive cryptorchism, antisperm antibodies, normal sperm parameters with no significant differences after 3 tests, mild oligospermia with sperm concentration 10 to 20 x 10 ⁶ /mL and motility 10% to 30% Exclusion criteria: unclear
Interventions	L-carnitine 2 g (n = 43) versus Placebo (n = 43) Duration of treatment: 2 months of washout, 2 months of therapy/placebo, 2 more months of washout, 2 more months of placebo/therapy
Outcomes	Sperm parameters, pregnancy rate
Notes	Power calculation performed First phase data: attempted to contact author regarding standard deviations, how many were in each group for the first phase and how many of the 4 who went to assisted reproduction did so in the first phase and what do they mean by 172 cycles. No response yet (2014). Added to outcome data 'not usable for meta-analysis'

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double blinded", "seemingly identical placebo"
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	14 withdrew - 4 went onto assisted reproduction, 6 did not return for second period and 4 due to pregnancy in first phase. Therefore should only be ≥4 at the most lost

Lenzi 2003 (Continued)

		from first phase. No ITT All withdrawals accounted for for whole trial however how many were lost in the first phase in first phase
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All outcomes are reported. No protocol available.

Lenzi 2004

Methods	Randomised placebo-controlled, double-blind trial Duration of study: 8 months
Participants	Country: Italy Population: infertile men with OAT, N = 60 Mean age: unclear, range 20 to 40 years Inclusion criteria: oligoasthenoteratospermia, age between 20 to 40 years, infertility > 2 years with regular intercourse, no endocrine disease, cryptorchidism, genital infections or obstructions, varicocele or testicular hypertrophy, antisperm antibodies Exclusion criteria: none
Interventions	L-carnitine 2 g + L-acetyl-carnitine 1000 mg (n = 30) versus Placebo (n = 26) Duration of treatment: 6 months
Outcomes	Sperm parameters, pregnancy rate
Notes	Power calculation performed Attempted to contact author regarding 8-month follow-up data. No reply as yet (2014)

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Mentions coding: quote: "When codes were broken at the end of the study"
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double blind". Placebo used.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned

Lenzi 2004 (Continued)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	4 men withdrew from the placebo group. 60 randomised 56 analysed. No ITT
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Li 2005

Methods	Randomised double-blinded parallel trial Duration of study: 3 months
Participants	Country: Eastern China Population: infertile men with oligoasthenospermia, N = 150 Mean age: treatment group 30 ± 5.5 (23 to 45) years, control group 32 ± 3.5 (24 to 46) years Inclusion criteria: no smoking or alcohol use, any fertility medication needed to be stopped 2 weeks before Exclusion criteria: none
Interventions	L-carnitine 2 g + acetyl-L-carnitine 1 g (n = 85) (90 with ITT) versus Vitamin E 200 mg + vitamin C 200 mg (n = 53) (60 with ITT) Duration of treatment: 3 months
Outcomes	Sperm parameters, pregnancy rate
Notes	Article in Chinese, translated by Shaofu Li 10.11.2008. Contact author regarding methods of randomisation, concealment and whether SD or SEs used and query that this is the same trial as Li 2005a 2018: added data on progressive motility

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	Quote: "Double-blind" but unclear who is blinded as the control is another antioxidant i.e. not placebo
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned

Li 2005 (Continued)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Attrition explained. Withdrawal: 5 from treatment group and 7 from control
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No protocol available.

Li 2005a

Methods	Randomised trial Duration: unclear
Participants	Country: Eastern China Population: infertile men with oligoasthenospermia, N = 80 Mean age: 29 ± 3.5 (23 to 40) years Inclusion criteria: no smoking or alcohol, any fertility medication needed to be stopped 2 weeks before Exclusion criteria: none
Interventions	L-carnitine 2 g (n = 40) versus Vitamin E 100 mg + Vitamin C 200 mg (n = 40) Duration of treatment: 3 months
Outcomes	Seminal parameters, pregnancy rate
Notes	Article in Chinese, translated by Shaofu Li 10.11.2008. Attempted to contact author re methods of randomisation, concealment and whether SD or SEs used and whether this is the same trial as Li 2005. Also asked whether there were any data on pregnancy rate. Translator replied 22.09.2009 no pregnancy data were available in the text of the trial

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned

Li 2005a (Continued)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Withdrawal: 8 from treatment (n = 32) and 9 from control (n = 31). 21% loss to follow-up. No ITT
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	No protocol available.

Lombardo 2002

Methods	Randomised controlled cross-over trial Duration of study: 10 months
Participants	Country: Italy Population: infertile men with oligoasthenospermia, N = 100 Mean age: unclear, range 20 to 40 years Inclusion criteria: age 20 to 40 years, infertility > 2 years, 3 baseline semen analysis demonstrating concentration 10 to 20 10 ⁶ /mL, 10% to 30% total motility, forward progression < 15%, abnormal morphological forms < 70%, curvilinear velocity 10 to 30 /second + linearity < 4 Exclusion criteria: unclear
Interventions	L-carnitine 2 g (n = ?) versus Placebo (n = ?) Duration of treatment: 2 months
Outcomes	Sperm parameters
Notes	Abstract only Attempted to contact author re first phase data, outcomes, randomisation, concealment and whether there was a full publication of the trial

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double blind". Placebo used.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned

Lombardo 2002 (Continued)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	86 patients completed the trial out of 100. Need to see full trial for the reasons for withdrawals and ITT
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Abstract only

Martinez 2015

Methods	Randomised double-blind controlled trial Duration of study: from July 2009 to September 2010	
Participants	Country: Mexico Population: men with idiopathic oligoasthenozoospermia, N = 54 Mean age: unclear Inclusion criteria: patient between the ages of 20 to 45 years with a diagnosis of idiopathic oligoasthenozoospermia. The diagnosis of oligoasthenozoospermia was reached by performing two semen analyses on different dates with an interval of three weeks between them Exclusion criteria: infertile patients with normal findings on semen analysis, chronic smokers, antioxidants use in the last 6 months prior to the study, chronic degenerative diseases such as diabetes or high blood pressure Hormonal abnormalities	
Interventions	Resveratrol (3,5,4' -trihydroxystilbene) 25 mg + 725 mg microcrystalline cellulose (n = 18) versus SG1002 (hydrogen sulfide) 750 mg (n = 18) versus Placebo 750 mg microcrystalline cellulose (n = 18) Duration of treatment: 75 days	
Outcomes	Sperm parameters (with A+B type sperm motility)	
Notes	SG1002 (hydrogen sulfide) excluded because it is a gaseous transmitter Email sent to second author Sordia-Hernandez (luissordia@telmexmail.com) on 22.03.2018 to ask details about the randomisation process and for him to provide more data (SDs) Inconsistence in sentence about adverse events: 3 side effects in SG1002 group, however in the sentence before only 2 in this group? Data not usable, no SD's. No reply to date (19.04.2018).	

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned

Martinez 2015 (Continued)

Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: “Double-blind”. Quote: “Bottles and capsules for each treatment were identical and identified by a code unknown to the researchers or subject.” Placebo used.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: “Sperm analysis performed by lab technicians, blinded to the treatment group”
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Quote: “Of the seven subjects who did not complete the study (3 from the placebo group, 2 from the resveratrol treatment group and 2 from the SG1002 treatment group), none returned for follow-up visits and therefore no data on sperm count, motility or abnormality was available and an intent to treat analysis could not be carried out. Four of these subjects were lost in follow-up while the other three withdrew due to unpleasant smelling sweat (SG1002 treatment group), nausea and flatulence (SG1002 treatment group), and inconvenience (SG1002 treatment group).” Quote: “All study subjects who did not comply with medication given as prescribed, who discontinued the drug or were hypersensitive to it were eliminated” Reasons enough explained, all 3 in SG1002 due to side effects, however we did not include this arm
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All the outcomes from the aim of the study and methods were reported. No protocol available

Martinez-Soto 2010

Methods	Randomised double-blind controlled trial Duration of study: 10 weeks
Participants	Country: Spain Population: infertile men, N = 42 (abstract), N = 64 (from author) Mean age: treatment group 35.23 years, placebo 36.10 years, overall average age 35 years Inclusion criteria: men suffering from male factor infertility, according to the WHO

	guidelines (WHO 1999), and who were undergoing infertility evaluation during the period 2009 to 2011 Exclusion criteria: oncological patients, those suffering from metabolic disease, chromosomal or genetic alterations, and patients on anticoagulant treatment	
Interventions	Brudy Plus 1500 mg of DHA-enriched oil (DHA 1000 mg + eicosapentaenoic acid (EPA) 135 mg) (n = 35) versus Placebo (n = 29) Duration of treatment: 10 weeks	
Outcomes	Sperm DNA fragmentation, seminal parameters, lipid composition, antioxidant capacity	
Notes	Conference abstract only. Contacted author multiple times by e-mail (JuanCarlos.Martinez@ivi.es) for further study details. Clarified that the abstract details were different from that in the final study, a copy of the unofficial manuscript was submitted to the review authors. Last contact was on 26.02.2014 2018: added data on progressive sperm motility	
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Random list with a computer program
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Closed and numerated envelopes with allocation group
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Participants knew that they was included in group A or B but only Brudy technology knew the assignation to the control group or experimental group
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Methods	Randomised double-blind, placebo-controlled trial Duration of study: from May 2008 to August 2012
Participants	Country: Iran Population: infertile men with idiopathic OAT, N = 235 Mean age: treatment (L-carnitine) group 30 ± 1.7 years, control group 30 ± 4.6 years Inclusion criteria: age 25 - 40 years, infertile men with OAT, healthy fertile wives Exclusion criteria: existence of genital abnormalities (undescended testes, varicocele, atrophy of testes), occupational chemical exposure history, systemic diseases, abnormal semen volume, pH, agglutination or viscosity, derum hormonal abnormalities (FSH, LH, testosterone, estradiol, prolactin), wives with known fertility risk factors confirmed by gynecologist
Interventions	Pentoxifylline 800 mg + L-carnitine 1000 mg (n = 58) versus Pentoxifylline 800 mg + Placebo (n = 59) versus L-carnitine 1000 mg + Placebo (n = 59) versus Placebo (n = 59) Duration of treatment: 3 months
Outcomes	Sperm parameters (progressive sperm motility), selection of type of assisted reproductive techniques (ART)
Notes	Only data from L-carnitine and placebo arm used. Email sent to author (dr.ketabchi@gmail.com) on 06.03.2018 to ask about the randomisation process and blinding of the outcome assessment Reminder email sent to Ketabchi on 22.03.2018. No reply to date (19.04.2018)

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Quote: "Randomized by Bloch method to four groups" Bloch (block?) method, does this mean computerised? Insufficient explanation
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double-blind". Placebo used.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned

Mehni 2014 (Continued)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Quote: “After intervention 23 patients excluded from study (3 patients for drug intolerance in group I, and 20 patients for uncooperative in group II and III)” Data-analysis only with for those who completed the study (N = 212) According to figure 1: 5 patients (instead of 3 mentioned in text) dropped out due to drug intolerance in group I? Type error? Reasons and exact numbers for dropout not given for L-carnitine arm specifically
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All the outcomes from the aim of the study and methods were reported. No protocol available

Micic 2017

Methods	Randomised double-blind placebo-controlled trial Duration of study: unclear	
Participants	Country: Serbia Population: men with oligo-asthenozoospermia, N = 175 Mean age: unclear Inclusion criteria: men visiting the Andrology center, (18-50 years) and with difficulty in conceiving > 12 months Exclusion criteria: unclear	
Interventions	Proxeed Plus (L-carnitine 2 g, acetyl-L-carinitine 1 g, vitamins and minerals) (n = 125) versus Placebo (n = 50) Duration of treatment: 6 months (and 2 months wash-out)	
Outcomes	Progressive motility, seminal plasma carnitine	
Notes	Conference abstract only. Email sent to last author Agarwal (AGARWAA@ccf.org) on 20.02.2018. Answer on 21.02.18 “this study is not published in a journal at this time” New email on 06.03.2018 to ask raw data (means with SD) and more information about randomisation/blinding outcome/dropout rates Reply on 22.03.18 from Agarwal & Micic (savamicic2016@gmail.com) with more information in a word document. Only medians with IQR. See RoB Data not usable, medians with IQR.	
Risk of bias		
Bias	Authors’ judgement	Support for judgement

Micic 2017 (Continued)

Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote (from email): "Random list was made using the nQuery Advisor nTerim 2.0 (2012) program"
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote (from email): "This is a double blind study. Neither the patient, providers, nor investigators responsible for collecting data or analyzing laboratory specimens have been knowledgeable regarding the assignment of active or placebo product. A file has been maintained at each of the sites under the responsibility of the primary investigator which will provide product identification for each subject. Upon entry into the study, subjects have been assigned a unique study identification number."
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote (from email): "Neither the patient, providers, nor investigators responsible for collecting data or analyzing laboratory specimens have been knowledgeable regarding the assignment of active or placebo product."
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Quote (from email): "From the treated group (total 125) drop out was 6 subjects; 2 of them got flu with high temperature, 2 went form Serbia (new job), 2 stopped without reason. And from the placebo group (total 50) drop out was 4; 2 drop out without explanation , 1 underwent abdominal surgery, and 1 divorced"
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Abstract only

Morgante 2010

Methods	Randomised controlled trial Duration of study: 3 months
Participants	Country: Italy Population: infertile men with with asthenospermia, N = 180 Mean age: range 25 and 49 years Inclusion criteria: age between 28 and 45, sperm concentration < 20 x 10 ⁶ spermatozoa /mL, sperm progressive motility < 30%, normal morphology < 30%, leucocyte < 1 x 10 ⁶ /mL, no infections

Morgante 2010 (Continued)

	Exclusion criteria: men younger than 28 and over 45, sperm concentration > 20 x 10 ⁶ spermatozoa /mL, sperm progressive motility > 30%, normal morphology > 30%, leucocyte > 1 x 10 ⁶ /mL, current infections, history of testicular pathology: cryptorchidism, varicocele, surgical operations, radiotherapy or chemotherapy, use of anabolic steroids, deficiency of hypothalamic-pituitary-gonadal axis, genital tract infections
Interventions	L-arginine 1660 mg + carnitine 150 mg + acetyl-carnitine 50 mg + ginseng 200 mg in one vial (n = 90) versus No treatment (n = 90) Duration of treatment: 3 months
Outcomes	Sperm parameters, sexual satisfaction
Notes	Article in Italian, translated by Roberto D'Amico. Contacted author by email (giuseppe.morgante@unisi.it) to clarify study details, recruitment, randomisation, blinding, ethics approval, study population, withdrawals and to clarify progressive mortality. Last response was on 12.03.2014 Quote: "Total motility and progressive motility are similar terms for the same definition: all the spermatozoa that have progressive or not linear motility" 2018: motility data included as progressive motility

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Control is no treatment
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned.
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Methods	Randomised controlled trial Duration of study: 3 months	
Participants	Country: Iran Population: infertile men with OAT who have been trying for pregnancy for > 1 year unprotected intercourse, N = 60 (analysed N = 47) Mean age: 34 years Inclusion criteria: seminal WBC < 1,000,000 /mL, absence of anatomical abnormalities of the genital tract, absence of infectious genital diseases or systemic diseases, absence of treatment with other drugs and dietary supplement during the 3 months before enrolling in the study, at last absence of smoking, drug, and alcohol use or occupational chemical exposure Exclusion criteria: seminal WBC > 1,000,000 /mL, presence of anatomical abnormalities of the genital tract, presence of infectious genital diseases or systemic diseases, presence of treatment with other drugs and dietary supplement during the 3 months before enrolling in the study, currently smoking, using drug, or alcohol use or occupational chemical exposure	
Interventions	Coenzyme Q10 (CoQ10) 200 mg (n = 23) versus Placebo (n = 24) Duration of treatment: 3 months	
Outcomes	Sperm motility and concentration, progression, total antioxidant capacity (TAC)	
Notes	Power calculation performed Contacted regarding methods, randomisation, allocation concealment, recruitment, blinding and dropouts Response from Azadeh Nadjarzadeh (azmm1383@yahoo.com) in October 2013	
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote (from email): "Participants were randomised using block randomisation. It was done by Dr Motevallian who is epidemiologist and it has done before study"
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote (from email): "Before the trial a colleague, that had not role in the study, coded the bottles of Coenzyme Q10 and placebo (that were similar) in A and B and give them to one of the staff of Avicenna Research centre. Only that person has a list of randomisation and give A or B bottles to the participants according to their code"

Nadjarzadeh 2011 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote (from email): “Both participants and investigators blinded”
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote (from email): “The appearance and the bottles of capsules were similar and none of outcome assessors knew group, because everyone had a code after being allocated group A and B”
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Quote: “13 dropped out for personal reasons” - 22%: 7 from treatment group and 6 from the control group
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Nozha 2001

Methods	Randomised comparative study Duration of study: unclear
Participants	Country: Tunisia Population: infertile males with OAT, N = unclear Mean age: unclear Inclusion criteria: males with OAT. Exclusion criteria: unclear
Interventions	Vitamin E 400 mg + Selenium 200 µg (n = 12) versus Vitamin B ₂ , B ₆ and B ₁₂ (n = 8) Duration of treatment: 3 months
Outcomes	Seminal parameters
Notes	Abstract only Attempted to contact authors regarding methods of randomisation and data. No reply as yet (2014) No extractable data from the abstract.

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Quote: “In a prospective randomised comparative study”
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned

Nozha 2001 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Control is no treatment
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Omu 1998

Methods	Randomised controlled open trial Duration of study: follow-up 12 months
Participants	Country: Kuwait Population: men with asthenozoospermia attending infertility and andrology clinic, N = 100 Mean age: treatment group 37.8 ± 7.9 years, control group 38.1 ± 8.2 years Inclusion criteria: men with asthenozoospermia, spermatozoal motility impaired with >40% non-motile sperm, have been trying to conceive for at least one year plus no obvious female factor Exclusion criteria: none mentioned
Interventions	Zinc 500 mg (n = 49) versus No treatment (n = 48) Duration of treatment: 3 months
Outcomes	Sperm parameters
Notes	Attempted to contact authors regarding methods randomisation and concealment questioned. No reply as yet (2014) Data on sperm count/motility not used; only percentage of increase/decrease given

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned

Omu 1998 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Control is no treatment
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	100 men randomised, 97 analysed, drop-outs are not accounted for
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Omu 2008

Methods	Randomised controlled open trial Duration of study: unclear
Participants	Country: Kuwait Population: men with asthenozoospermia attending infertility clinic in Kuwait, N = 45 Mean age: 35 ± 1 years Inclusion criteria: asthenozoospermia with normal sperm concentration (20 to 250 million/mL) but with 40% or more immotile sperm Exclusion criteria: asthenozoospermia but sperm concentration of < 20 million/mL
Interventions	Zinc 400 mg (n = 11) versus Zinc 400 mg + Vitamin E 20 mg (n = 12) versus Zinc 400 mg + Vitamin E 20 mg + Vitamin C 10 mg (n = 14) versus No treatment (n = 8) Duration of intervention: 3 months
Outcomes	Sperm parameters
Notes	Attempted to contact author regarding methods of randomisation, it states that quote: "8 men served as non- therapy control" No reply as yet (2014).

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned

Omu 2008 (Continued)

Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Control is another antioxidant or no treatment
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	All outcomes are reported. No dropouts
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Peivandi 2010

Methods	Randomised double-blind cross-over trial Duration of study: unclear, from 2005 to 2006
Participants	Country: Iran Population: infertile men, N = 30 Mean age: 29.5 (SD 5.48) years Inclusion criteria: at least two abnormal spermograms based on WHO criteria with a two-week interval during four weeks, normal range of gonadotropins, testosterone and prolactin concentrations Exclusion criteria: varicocele, testicular atrophy, ejaculatory disorders, use of medications, azoospermia, endocrinological disorders, ICSI candidacy or other causes of infertility
Interventions	L-carnitine 2 g (n = 15) versus Placebo (n = 15) Duration of treatment: 8 weeks, washout period of 8 weeks, changed intervention and use for 8 more weeks
Outcomes	Sperm parameters
Notes	Abstract in English, full text in Arabic. Contacted the author and he is filling out the data extraction sheets. Author responded but data queries remain contacted again re SDs and pregnancies in first phase of cross-over. Author responded saying that the data were given in SDs and there were 3 pregnancies in the first phase 2018: added data on progressive motility for first phase (2 months)

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned

Peivandi 2010 (Continued)

Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: “sealed opaque envelopes”
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: “Double blind”. Placebo used.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: “outcome assessor was blinded”
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Quote: “loss to follow up was not accounted for”
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Pourmand 2014

Methods	Randomised trial with add-on intervention Duration of study: unclear
Participants	Country: Iran Population: men with male factor infertility and varicocele, N = 100 Mean age: treatment group 26.73 ± 6.25 years, control group 27.52 ± 5.23 years Inclusion criteria: left-sided clinical or subclinical varicocele plus one of these factors: primary infertility, secondary infertility, or impaired semen analysis Exclusion criteria: right- sided isolated varicocele, bilateral varicocele, and each side varicocele that did not decompress in lying position, or any medical or surgical history of male factor infertility - Medical: opium or drug abuse, any prior medical treatment for infertility, recurrent urinary tract infection, sexually transmitted disease, prostatitis, mumps in childhood, epididymo-orchitis, and so forth - Surgical: cryptorchidism, orchiopexy, prior varicocelectomy repair, inguinal hernia repair, other inguinal surgeries, and so forth
Interventions	L-carnitine 750 mg (n = 50) versus No treatment (n = 50) Duration of treatment: 6 months, after varicocelectomy
Outcomes	Sperm parameters, DNA damage (TUNEL, PDA test), adverse effects
Notes	Email sent to last author Noori (m_noori560@yahoo.com) on 06.03.2018: Asked about the SD's for sperm motility (A+B%), concentration and DNA fragmentation. Asked about allocation concealment and blinding of outcome assessment. Reminder email sent to Noori and Pourmand (n.pourmand@yahoo.com) on 22.03.2018 Only data on adverse events used. No reply to date (19.04.2018)

Risk of bias

Pourmand 2014 (Continued)

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Quote: "Block randomization was performed for controlling less probable variation in varicocelelectomy technique or surgeon within the time of study" Not specified how block randomisation was performed.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Control group is no treatment after varicocelelectomy
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	See appendix, none lost to follow-up
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All the outcomes from the aim of the study and methods were reported. No protocol available

Poveda 2013

Methods	Randomised double-blind placebo-controlled trial Duration of study: from January 2012 to March 2013
Participants	Country: Panama Population: infertile healthy men, N = 60 (quote: "60 patients completed the study", how many were randomised?) Mean age: unclear Inclusion criteria: infertile healthy men without previous treatments, non smokers, no alcoholics or drug users Exclusion criteria: varicocele and leukocyte-spermia were excluded
Interventions	L-carnitine 1 g/12 hours (n = ?) versus Spermotrend (Catalysis) 1 x /8 hours (n = ?) versus Maca extract 1 g/12 hours (n = ?) versus Placebo 1x/12 hours (n = ?) Duration of treatment: 13 weeks

Poveda 2013 (Continued)

Outcomes	Sperm motility, sperm concentration, normal sperm morphology	
Notes	Conference abstract only. Letter written and posted regarding methods and data 12.02.2014	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double blind". Placebo used.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Pryor 1978

Methods	Randomised double-blind cross-over trial Duration of study: unclear
Participants	Country: UK (two centres) Population: men with severe oligozoospermia, N = 64 Mean age: unclear Inclusion criteria: sperm count of less than 10 million per ejaculate on each of 2 occasions immediately preceding the trial, no uncorrected varicoceles or testicular maldescent, testicular biopsy already performed (Johnsen 1970), no drugs taken in past 3 months which were known to affect spermatogenesis, no history of biliary disease owing to a suggestion that arginine might interfere with the metabolism of bile salts, the wives of all these men had been fully investigated with regard to fertility Exclusion criteria: men with varicocele
Interventions	Arginine 4 g (n = 35) versus Placebo (n = 29) Duration of treatment: 12 weeks, than cross-over without intervening wash-out period

Pryor 1978 (Continued)

Outcomes	Total sperm motility, hormone levels	
Notes	No data available for sperm parameters. Unable to contact author	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double blind". Placebo used.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	10 withdrew reasons were given but unsure from which group, the paper stated that they used ITT but data not presented The study did not report the outcomes for the different phases of the trial (i.e. not separated into phase 1 phase 2). Pregnancy data are separated into phase one data but probably biochemical and will be used in biochemical pregnancy table
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. Pregnancy not stated in the methods section as an outcome of interest but reported in the results. No protocol available

Raigani 2014

Methods	Randomised double-blind placebo-controlled trial Duration of study: unclear
Participants	Country: Iran Population: men from infertile couples with proved male factor infertility, N = 83 Mean age: unclear Inclusion criteria: infertile men (OAT) with sperm concentrations of $< 20 \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$, sperm motility $< 50\%$ (grades a, b, c) and sperm normal morphology $< 30\%$ Exclusion criteria: unclear

Interventions	Folic acid 5 mg + Placebo (n = 20) versus Folic acid 5 mg + Zinc sulphate 220 mg (n = 21) versus Zinc sulphate 220 mg + Placebo (n = 24) versus Placebo + Placebo (n = 18) Duration of treatment: 16 weeks
Outcomes	Sperm concentration, motility (grade A+B+C), morphology, sperm viability, sperm mitochondrial function, sperm chromatin status (DNA damage measured by staining methods), semen and blood folate/zinc/B12, total antioxidant capacity (TAC) and malondialdehyde (MDA) concentration
Notes	Trial registration: IRCT138706091079N2 Email sent to last author Sadeghi (Sadeghi@avicenna.ac.ir) on 06.03.2018 to ask about the mean age, exclusion criteria, if there are means+SD instead of medians of the sperm concentration and sperm motility, randomisation process, dropouts/lost to follow-ups Reminder email sent to Sadeghi on 22.03.2018. No reply to date (19.04.2018) Data on DNA fragmentation used (means+SD), however motility/concentration in medians (IQ range) so added in data outcome 'not suitable for meta-analysis'

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Quote: "randomly allocated into four treatment groups with different supplementations."
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double blinded". Placebo used.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Semen analysis and sperm function assays were assessed individually and blindly by two laboratory experts"
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Reported all the outcomes from the methods and protocol; trial registration (IRCT138706091079N2)

Rolf 1999

Methods	Randomised double-blind placebo-controlled trial Duration of study: 8 weeks
Participants	Country: Germany Population: men with infertility for over one year, N = 33 Mean age: treatment group 36.1 ± 5.0 years, control group 35.2 ± 4.8 years Inclusion criteria: asthenozoospermia (< 50% motile) diagnosed after 2 examinations, normal or reduced sperm concentration (> 20 x 10 ⁶ per ejaculate) and without infection of access glands Exclusion criteria: unclear
Interventions	Vitamin C 1000 mg + Vitamin E 800 mg (n = 15) versus Placebo (n = 16) Duration of treatment: 8 weeks
Outcomes	Primary: sperm parameters Secondary: pregnancy rate and adverse effects
Notes	Power calculation performed. Contacted author about the allocation concealment and pregnancy and adverse effects were outcomes in their protocol. Author Rolf replied saying that pregnancy and adverse effects were stated in the protocol 2018: progressive forward motility instead of total motility, data total sperm motility moved to outcome progressive sperm motility

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "Randomisation was performed with random numbers without further stratification by the pharmacist and the code was withheld from researchers and patients"
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Pharmacist performing randomisation and code withheld from patients and researchers. However no mention of type of containers or envelopes
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Double - patients and researchers
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned

Rolf 1999 (Continued)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	All data reported, 2 patients withdrew from the trial: quote: "results from two patients were rejected from analysis." 1 from the treatment group due to poor compliance and 1 from the placebo group due to genital tract infection. No ITT
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All semen outcomes reported and author states (e-mail 22.09.09) that pregnancy and adverse effects were set a priori in the protocol. No protocol available

Safarinejad 2009

Methods	Randomised double-blind placebo-controlled trial Duration of study: 56 weeks
Participants	Country: Iran Population: men with idiopathic oligoasthenoteratospermia, asthenospermia or teratospermia of 2 years duration, N = 468 (548 recruited) Mean age: 31 (25 to 48) years Inclusion criteria: sperm count > 5 x 10 ⁶ /mL, over 2 years of failed conception, no female fertility problems, no history of possible cause for male infertility Exclusion criteria: abnormal testes, history of cancer or chemotherapy, testosterone or antiandrogen use, use of selenium or N-acetylcysteine supplements, abnormal hormone levels, genital disease, genital inflammation or varicocele, history of genital surgery, major surgery, central nervous system injury, a known sperm defect or retrograde ejaculation. Y chromosome abnormalities, sexually transmitted disease, genitourinary infection, leukocytospermia, smoking, any environmental exposures to reproductive toxins. Medical, neurological or psychological problems. A history of drug or alcohol abuse, hepatobiliary disease or significant renal insufficiency. Any endocrine abnormality, a BMI of 30 kg/m ² or over, participation in another investigational study and a likelihood of being unavailable for follow-up
Interventions	Selenium 200 µg (n = 116) versus N-acetylcysteine (NAC) 600 mg (n = 118) versus Selenium 200 µg + N-acetylcysteine (NAC) 600 mg (n = 116) versus Placebo (n = 118) Duration of treatment: 26 weeks or 6.5 weeks
Outcomes	Primary outcome: sperm parameters Secondary outcomes: spontaneously reported adverse events

Notes	Power calculation performed. Attempted to contact authors regarding side effect data that had not yet been added to the review due to the query of multiple comparisons. Also to ask whether data is in SD (as reported in the text) or SE, as requested by statistician 24.09.2010	
Risk of bias		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "randomisation table generated by the method of random permuted blocks. Patient randomisation numbers were allocated to each site in ascending sequence in blocks."
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "Assignment to treatment groups was performed using a sealed envelope technique."
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Eligible patients were randomly assigned to double blind.." Quote: "Placebo pills were coated with titanium oxide to ensure an identical appearance and smell."
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Analysed: n = 105 in selenium group (loss 11), n = 106 in placebo group (loss 12), n = 105 in N-acetylcysteine group (loss 13) and n = 104 in selenium + N-acetylcysteine group (loss 12) All withdrawals were accounted for in each treatment group. Withdrawal was mainly due to withdrawal of consent followed by lost to follow-up and lastly for reasons of missing data. No ITT
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	The published report includes all expected outcomes. No protocol available

Safarinejad 2009a

Methods	Randomised double-blind controlled trial Duration of study: from February 2005 until October 2006, follow-up 14 months
Participants	Country: Iran Population: infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia, N = 212 (recruited 268) Mean age: treatment group 28 ± 9 years, placebo group 28 ± 10 years Inclusion criteria: minimum 2 years unprotected intercourse with 2 years unwilling childlessness. male infertility diagnosed if 1 or more standard semen parameters were below cutoff levels accepted by WHO. A fertile female partner. No known medical condition that could account for infertility, testicular volume 12 mL or greater. No medical therapy for at least 12 weeks before the study begins. Only patients seeking medical attention for infertility were included Exclusion criteria: azoospermia or severe oligospermia (sperm count less than 5 million/mL. An history of epididymo-orchitis, prostatitis, genital trauma, testicular torsion, inguinal or genital surgery. Any genital or central nervous system disease, endocrinopathy, cytotoxic drugs, immunosuppressants, anticonvulsives, androgens, antiandrogens, a recent history of Sexually transmitted disease. Psychological or physiological abnormalities that would impair sexual functioning or ability to produce sperm samples. Drug, alcohol or substance abuse. Liver disease, renal insufficiency or chromosome abnormalities. occupational and environmental exposures to reproductive toxins. A BMI of 30 kg/m ² or over, participation in another investigational study and a likelihood of being unavailable for follow-up
Interventions	Coenzyme Q10 (CoQ10) 300 mg (n = 106) versus Placebo (n = 106) Duration of treatment: 26 weeks or 6.5 months
Outcomes	Primary outcomes: sperm parameters and testicular volume Secondary outcomes: adverse effects and hormone levels
Notes	Power calculation performed. Attempted to contact authors to ask whether data is in SD (as reported in the text) or SE, as requested by statistician 24.09.2010

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "Each eligible patient received a randomisation number, which was determined by a computer generated schedule. Thereafter a randomisation table was generated by the method of random permuted blocks. Individuals who were geographically and operationally independent of the study investigator performed the study randomisation"

Safarinejad 2009a (Continued)

Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: “The clinician prescriber and the patients were blinded to the treatment condition. To maintain and guarantee blinding CoQ10 and placebo were identical in appearance.”
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	Quote: “Participant data collected during this trial were kept confidential and locked in a secure office area. Randomisation codes were opened only after all patients had completed the whole study protocol.”
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	All patients who dropped out of the trial were accounted for - 8 from treatment group and 10 from placebo group for reasons such as withdrawal of consent, missing data and loss to follow-up
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Safarinejad 2012

Methods	Randomised controlled trial Duration of study: from June 2010 to January 2011
Participants	Country: Iran Population: infertile men with primary infertility for at least 2 years, N = 228 Mean age: treatment group 31 years, control group 32 years Inclusion criteria: history of primary infertility of more than 2 years, abnormal sperm count and motility according to WHO criteria, wife age between 20 and 40 years, documentation of fertile female partner, no known medical or surgical condition which can result in infertility Exclusion criteria: history of cancer chemotherapy or radiotherapy, history of genital disease such as cryptorchidism and varicocele, history of genital surgery, BMI 30 kg/m ² or greater, any endocrinopathy, Y chromosome microdeletion or karyotype abnormalities, leukocytospermia (more than 10 ⁶ WBC per mL), drug, alcohol or substance abuse, tobacco use, use of anticonvulsants, androgens or antiandrogens, significant liver (serum bilirubin greater than 2.0 mg/dL) or renal function (serum creatinine greater than 2.0 mg/dL) impairment, occupational and environmental exposure to reproductive toxins, severe oligozoospermia (less than 5 x 10 ⁶ /mL), azoospermia and testicular volume less than 12 mL
Interventions	Coenzyme Q10 (Ubiquinol) 200 mg (n = 114) versus Placebo (n = 114) Duration of treatment: 26 weeks

Outcomes	Sperm volume, sperm density, sperm motility, sperm morphology, seminal plasma antioxidant status	
Notes	Power calculation performed	
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Computer-generated random number table
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	The randomisation codes were centrally assigned by the co-ordination centre after checking the main eligibility criteria
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	All investigators and study staff were blinded to treatment allocation during the whole study period, All of the participants were naive for treatment
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Low risk	All investigators and study staff were blinded to treatment allocation during the whole study period, All of the participants were naive for treatment
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	228 were randomised of 264 eligible Ubiquinol group - 13 excluded at end of treatment (3 protocol violations, 4 withdrawal of consent and 6 lost to follow-up). At 12 weeks follow-up a further 5 were lost to follow-up Placebo group - 12 excluded at end of treatment (4 protocol violations, 4 withdrawal of consent, 6 lost to follow-up. At 12 weeks follow-up a further 7 were lost to follow-up
Selective reporting (reporting bias)	High risk	The authors do not pre-specify which outcome measures will be reported. The primary outcome is a % change from baseline at the end of the treatment period

Scott 1998

Methods	Randomised double-blind trial Duration of study: 3 months and two weeks
Participants	Country: UK Population: men attending subfertility clinic with low sperm motility, N = 64 (recruited N = 69) Mean age: 33.3 ± 0.64 years Inclusion criteria: low sperm motility Exclusion criteria: not mentioned
Interventions	Selenium 100 µg (n = 16) versus Selenium 100 µg + Vitamin A 1 mg + Vitamin C 10 mg + Vitamin E 15 mg (n = 30) versus Placebo (n = 18) Duration of treatment: 3 months
Outcomes	Primary outcome: sperm parameters Secondary outcome: pregnancy rates
Notes	Uneven numbers, multivitamin numbers are double the other groups Asked author if they have separate numbers for pregnancy data. Currently have 5 pregnancies in the 2 treatment groups and none in placebo Furthermore; who was blinded, was the placebo identical when group 2 contained so many different vitamins. Was there any allocation concealment? Author has retired and is not able to be contacted. Data not added to table 'data for undefined or biochemical pregnancy'

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "As the patients entered the trial they were randomly allocated to one of three treatments, which had in turn been randomised within each block of four numbers and 'blinded' using a numeric code." Unclear as to why the uneven nature of the numbers in the groups i.e. 30 in multivitamin group and 16 in selenium, 18 in placebo
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double blind". Placebo used.

Scott 1998 (Continued)

Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Numbers of withdrawals and reasons (non compliance) were reported
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Sharifzadeh 2016

Methods	Randomised double-blind placebo-controlled trial Duration of study: from March 2015 to November 2015
Participants	Country: Iran Population: Idiopathic subfertile men, N = 114 Mean age: Inclusion criteria: Idiopathic subfertile male with sperm rates 5 - 20 million cells/mL, and according to failure of female to conceive after one year regular and unprotected intercourse Exclusion criteria: chromatically fertility disorder (Y chromosome deletions), use of zinc three months before recruitment
Interventions	Zinc sulphate 10 mL solution of 0.5% (n = 61) versus Placebo 10 ml (n = 53) Duration of treatment: 3 months
Outcomes	Sperm parameters, side-effects, serum and semen plasma levels of zinc
Notes	Trial registration: IR.IUMS.REC.1394.26155 Email sent to second author Norouzi (sr.norouzi@yahoo.com) on 06.03.2018 to ask if they can provide mean+SD instead of median, and if the motility is total motility or progressive motility Reply on 11.03.2018: “yes we use SD for motility and total concentration, for both of them instead of a median. Motility means group A+ B (progressive motility)” New email on 12.03.2018 to ask if they can then provide mean + SD. Reply on 04.04.18 answering “In this study we used the SPSS software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA, version 20) for statistical analyses. After normality testing confirmed by Shapiro-wilk test, quantitative data were reported as mean ± SD Unfortunately there are some spelling and statistical errors in the final version of article. In the review process, some changes have been made in the manuscript and subtitle of the tables have been deleted. So all outcome are Mean ± SD.”

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
------	--------------------	-----------------------

Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "In the current study males were divided into groups A and B by block randomized sampling." Quote: "sub fertile males were assigned according to a simple computer schedule into two groups to receive zinc sulfate or placebo."
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "Solutions were coded from 1 to 120 according to the randomization list by hospital pharmacy. Each code was given to one participant to receive one container of solution that according to their group called participates took zinc sulfate (0.5) or placebo."
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double-blind" Quote: "Containers of zinc solution and placebo were similar, and all of them had zinc syrup label. The secretary of infertility unit did not know about the box content and patients by showing their groups label could receive the medicine."
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Quote: "seven subjects in the zinc group withdrew because of adverse gastrointestinal side effects, and three subjects in the zinc group and four subjects in the placebo group withdrew because of lack of motivation" Dropouts accounted for and reasons mentioned. No ITT
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Reported all the outcomes from the methods section and according to the protocol: trial registration (IR.IUMS.REC.1394.26155)

Sigman 2006

Methods	Randomised double-blind trial Duration of study: 24 weeks, follow-up unclear
Participants	Country: USA Population: infertile men aged 18 to 65 years, N = 26 Mean age: 36.2 ± 5.8 years, 35.3 ± 7.5 years Inclusion criteria: males 18 to 65 years with infertility of at least six months duration, sperm concentration of at least 5 million sperm/mL, motility of 10% to 50%, absent pyospermia and normal FSH and testosterone levels Exclusion criteria: history of post-pubertal mumps, cryptorchism, vasal or epididymal surgery, history of medication or chemotherapy, recent alcohol, chronic marijuana. Use of testosterone or steroids. Exposure to environmental toxins. Recent history of fever or diabetes, liver failure, renal failure, endocrine disorder, untreated varicocele, urogenital infection, or prior vasectomy reversal
Interventions	L-carnitine 2000 mg + L-acetylcarnitine 1000 mg (n = 12) versus Placebo (n = 9) Duration of treatment: 4 months
Outcomes	Primary outcome: sperm parameters Secondary outcomes: pregnancy rate
Notes	Author replied 21.09.2009 saying: Quote "The published 2006 trial is the published version of the 2003 abstract (Pryor 2003)" and giving details of randomisation and concealment. Author says he will try and find out about the 5 patients that dropped out Why did - "5 additional patients entered the study but dropped out before completion" - when did these patients enter and were they randomised? Quote: "One of these 5 dropped out because of pregnancy three months after starting carnitine" Pryor paper excluded as it is the same study as Sigman, author also gave details of randomisation and allocation concealment, author will try to find info on 5 patients who dropped out

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "Patients were randomised to receive carnitine or placebo" Quote: "The randomisation was done by a third party a company that oversaw the trial. We sent the patient number of new recruited patients in to them, they assigned them a study number that was associated with a collection of medication/placebo." The author replied to randomisation query 23.09.09 saying that the protocol stated that - "treatments will be assigned randomly to a subject number. The numbers will range from 1-84 for study centre 1 and

Sigman 2006 (Continued)

		85-168 for study centre 2. Randomisation of treatments for each centre will be done independently. One half of subject numbers will be placebo, the other half, active ingredient.“
Allocation concealment (selection bias) All outcomes	Low risk	Quote: ”The investigators and study sites had the study medication/placebo packets identified by number only. They were blinded to what was in the medication/placebo packets. We were sent the code at the conclusion of the trial.“ The author replied to a query on allocation concealment on 23.09.09 saying that the protocol stated that - ” Integrated Data Solutions, Inc. will keep the randomisation code in a separate sealed envelope for each site until the end of the study. The randomisation lists will be provided to the packaging company for packaging of the packets into patient medication boxes.”
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: “Both the investigators and the patient were blinded to the treatment arm assignment.”
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	Quote: “5 additional patients entered the study but dropped out before completion. One of these dropped out because of pregnancy three months after starting carnitine. ” Author replied to query re drop outs, quote: “I have data on one drop out at my site - the drop out occurred after randomisation to carnitine. The drop out occurred before the first follow-up study visit. The other four drop outs were from the other study site - I am trying to get that data for you” (23.09.09)
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All outcomes of interest were reported. No protocol available

Sivkov 2011

Methods	Randomised controlled open-label trial Duration of study: unclear, from 2008 to 2009
Participants	Country: Russia Population: men with chronic prostatitis and abnormal fertility for more than 6 months, N = 30 Mean age: unclear, range 18 to 40 years
Interventions	Selznic (selenium + zinc + vitamins) (n = 15) versus Placebo (n = 15) Duration of treatment: 3 months
Outcomes	Sperm motility, sperm concentration
Notes	Article in Russian, translated by Vasya Vlassov. No SD available. Need to contact authors regarding methods, standard deviations, type of control and any pregnancy data. Author Vasya 17.02.14 saying that the control was placebo and SD's not given. Emailed the institution 18.02.2014 regarding methods and data, no reply as of 07.03.2013

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	No allocation concealment
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	Quote: "Open labelled". However placebo used, might be a translation problem
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Sofikitis 2016

Methods	Randomised controlled trial Duration of study: unclear
Participants	Country: Greece Population: oligoasthenospermic infertile (OAI) men, N = 39 Mean age: unclear Inclusion criteria: unclear Exclusion criteria: unclear
Interventions	Avanafil 150 mg (n = 13) versus L-carnitine 1.5 g (n = 14) versus No treatment (n = 12) Duration of treatment: 12 weeks
Outcomes	Sperm parameters, length of sperm midpiece (LMP), outcome of hypoosmotic swelling test (%HPST), seminal plasma citrate concentration
Notes	Abstract only. Email sent to Dimitriadis (helabio@yahoo.gr) on 21.02.2018 to ask for data/full text, reply the same day from the author: Quote: "This work has not been published as a full paper" New email sent on 26.02.2018 to ask if we could receive data (mean+SD) for the L-carnitine and placebo group Reminder email sent on 22.03.2018. No reply received to date (19.04.2018)

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Control is no treatment group
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Unclear, only abstract available

Suleiman 1996

Methods	Randomised double-blind controlled trial Duration of study: 6 months, follow-up unclear	
Participants	Country: Saudi Arabia Population: asthenozoospermic men attending a fertility centre, N = 110 Mean age: treatment group 34.8 (27 to 52) years, control group 33.2 (22 to 45) years Inclusion criteria: asthenospermic ($\geq 20 \times 10^6$ /mL). sperm motility $\leq 40\%$, normal sperm count, leucocyte concentration $< 5\%$, normal fructose concentration, normal female Exclusion criteria: unclear	
Interventions	Vitamin E 300 mg (n = 52) versus Placebo (n = 35) Duration of treatment: 6 months	
Outcomes	Primary outcome: motility and MDA concentration Secondary outcome: live birth, pregnancy, miscarriage	
Notes		
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Quote: "Either 100mg vitamin E or a placebo was prescribed in a random double blind fashion". Method of randomisation not stated
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	High risk	Quote: "Double blinded". Placebo used. Quote: "If the semen sample improved and the patient's spouse became pregnant, the treatment was stopped; otherwise it was continued for 6 months. The placebo was given for 6 months" This could suggest that the investigators or clinicians had knowledge of whether the patients were in the placebo or antioxidant group, therefore this trial was rated as high risk
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned

Suleiman 1996 (Continued)

Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	High risk	The exact dropout figures for each group is unclear. Quote: "A total of 110 patients were enrolled in the study, but some of the patients dropped out and some left the region and failed to continue. When the experiment was terminated, 52 patients were found to have taken vitamin E and 35 patients to have taken the placebo." Assuming the groups were equal initially then the placebo group lost 20 men and the intervention lost 3. A drop out rate of >20%
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All outcomes stated in the methods were reported in results. No protocol available

Tremellen 2007

Methods	Randomised double-blind controlled trial Duration of study: 1.5 years, follow-up 13 weeks
Participants	Country: Australia Population: infertile men, couple undergoing IVE, N = 60 (recruited N = 82) Mean age: treatment group 37.1 ± 5.1 years, placebo group 35.5 ± 4.3 years Inclusion criteria: men with sperm samples showing oxidative stress and a significant level of DNA fragmentation (> 25% TUNEL positive) Exclusion criteria: female partner with diminished ovarian reserve or if the female partner is aged over 39 years
Interventions	Menevit (folate 0.5 mg + garlic 1000 mg + lycopene 6 mg + vitamin E 400 IU + vitamin C 100 mg + zinc 25 mg + selenium 26 µg + palm oil) (n = 40) versus Placebo (containing palm oil) (n = 20) Duration of treatment: 3 months, prior to IVF cycle
Outcomes	Primary outcome: embryo quality Secondary outcomes: pregnancy, multiple pregnancy, fertilisation rate, side effects
Notes	Power calculation performed Associate Professor Tremellen provided live birth data in December 2014 "Only one pregnancy failed in the Menevit arm after 13 weeks (late miscarriage 19 weeks of male infant). All other pregnancies, including the twin pregnancies went on to live birth and all babies appear to be doing well from the records". There were three sets of twins in the combined antioxidants group and nil in the placebo group. Each twin pregnancy and live birth was counted as one event in the data analyses due to the protocol specifications of the review

Risk of bias

Tremellen 2007 (Continued)

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "The randomisation schedule was computer generated in blocks of six by Bayer Consumer Care Australia". Using a 2:1 ratio Quote: "There were no significant differences between the active and the placebo group in terms of important baseline prognostic characteristics..."
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "the appropriately numbered bottles of capsules delivered to the clinical site without any participant knowing the treatment sequence. Patients were allocated the next numerical treatment package (one to sixty as they became eligible for enrolment"
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Low risk	Quote: "Double-blind". Placebo used.
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	All withdrawals were accounted for, 2 from the intervention group, 4 from placebo all due to the couples not going through to embryo transfer
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All specified outcomes are reported. No protocol available.

Wang 2010

Methods	Randomised controlled trial Duration of study: from August 2007 to August 2009
Participants	Country: China Population: infertile men with asthenozoospermia, N = 135 Mean age: unclear, range 23 to 26 years Inclusion criteria: male asthenozoospermia patients, aged 23 to 26 years old, with a history of infertility for about 1 to 10 years, and with no contraception measures after marriage at least 12 months, has normal sex life, the wife's fertility is normal., semen analysis for at least twice based on WHO criteria (Forward mobile sperm (a + b level) < 50%, and fast forward movement sperm (a level) < 25%, sperm density > 20 x 10 ⁶ /mL), tests for peripheral blood chromosome and reproductive hormones (FSH, LH, PRL,

	T) were normal, the tests for semen ureaplasma mycoplasma and chlamydia trachomatis were negative, semen WBC < 1 x 10 ⁶ /mL Exclusion criteria: cryptorchidism, testicular dysplasia, varicoceles, reproductive tract infection
Interventions	L-carnitine 2 g + Vitamin E (n = 68) versus Vitamin E (n = 67) Duration of treatment: 3 months
Outcomes	Pregnancy rates, adverse effects, % forward motile sperm, sperm density, % sperm normal morphology
Notes	Article in Chinese, translated by Liu Qi. E-mailed Qin (translator) regarding pregnancy and adverse event data, then may need to write to the authors. No reply to date 2018: added data on progressive sperm motility

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Quote: "A total of 135 patients with asthenozoospermia were randomly divided into Groups" Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	22 dropouts. Numbers from each group are given but no reasons are provided for the withdrawals. ITT not used in the trial analysis
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Wong 2002

Methods	Randomised double-blind placebo-controlled trial Duration of study: from July 1997 to August 1998
Participants	Country: the Netherlands Population: fertile and subfertile men, N = 103 (recruited subfertile N = 258) Mean age: 34.3 ± 3.9 years Inclusion criteria for subfertile group: failure of the woman to conceive after 1 year regular unprotected intercourse and sperm concentration of 5 to 20 million/mL Exclusion criteria for subfertile group: chromosomal disorders, cryptorchidism, vasectomy, use of folic acid or zinc supplements in the previous 3 months, vitamin B deficiency
Interventions	Folic acid 5 mg (n = 22) versus Zinc sulphate 66 mg (n = 23) versus Zinc sulphate 66 mg + Folic acid 5 mg (n = 24) versus Placebo (n = 25) Duration of treatment: 26 weeks
Outcomes	Sperm parameters
Notes	Data in median and range. Use of fertile and subfertile men. Attempted to contact authors regarding means and standard deviations. Letter returned to sender

Risk of bias

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Quote: "eligible fertile and subfertile men were randomly assigned according to a simple computer-generated randomisation schedule in four blocks to receive folic acid and placebo, zinc sulphate and placebo, zinc sulphate and folic acid, or placebo and placebo, which resulted in eight subgroups." "At the end of the trial, the research fellow received the randomisation list that matched the codes from the hospital pharmacy."
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Quote: "capsules were coded by the hospital pharmacy according to the randomisation list."
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Quote: "Double blind" Quote: "Neither the research fellow and the

Wong 2002 (Continued)

All outcomes		participants knew whether the participants received folic acid, zinc sulphate or placebo capsules” Quote: “Folic acid and placebo capsules were yellow and identical in appearance. Zinc sulphate and placebo capsules were white and identical in appearance”
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	9 men withdrew from the subfertile arm of the trial, 1 due to side effects (gastrointestinal) and 8 due to lack of motivation. It is unclear which treatment groups these men were randomised to
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Outcomes reported. No protocol available.

Zalata 1998

Methods	Randomised pilot study Duration of study: unclear	
Participants	Country: Belgium Population: men attending andrology clinic, N = 22 Mean age: unclear Inclusion criteria: unclear Exclusion criteria: unclear	
Interventions	Acetyl-cysteine 600 mg (n = 5) versus Mixture of essential fatty acid (EFA) (DHA 1 g + γ -linolenic acid + arachidonic acid 100 mg) + α -tocopherol (vitamin E) + β -carotene (n = 12) versus Acetylcysteine + essential fatty acid (EFA) + antioxidants (n = 5) Duration of treatment: 4 to 6 months	
Outcomes	Sperm parameters, DNA damage (oh8dG)	
Notes	Abstract only. No extractable data. Attempted to contact authors re availability of data as means, if published?, methods of randomisation and allocation concealment	
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement

Zalata 1998 (Continued)

Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	Abstract only

Zavaczki 2003

Methods	Randomised, placebo-controlled trial Duration of study: 3 months	
Participants	Country: Hungary Population: subfertile men, N = 20 (recruited N = 26) Mean age: treatment group 29.6 years, placebo group 28.3 years Inclusion criteria: unsuccessful attempt at pregnancy for over one year. A healthy female partner examined by a gynaecologist. Sperm volume < 2 mL and/or sperm concentration < 20 million/mL and/or morphology ratio < 30% and/or motility < 50%. No genital tract infection, no bacteria or fungi in urine or semen. Hormones are within physiological range. Intact renal function. No excessive magnesium intake Exclusion criteria: unclear	
Interventions	Magnesium 3000 mg (n = 10) versus Placebo (n = 10) Duration of treatment: 90 days	
Outcomes	Primary: sperm parameters Secondary: clinical pregnancy and side effects	
Notes	Attempted to contact authors regarding methods of randomisation and allocation concealment	
<i>Risk of bias</i>		
Bias	Authors' judgement	Support for judgement

Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Not mentioned
Blinding of participants and personnel (performance bias) All outcomes	Unclear risk	Quote: "The members of Group P received the same number of placebo tablets which closely resembled the Magnerot tablets." Not mentioned
Blinding of outcome assessment (detection bias) All outcomes	Unclear risk	Not mentioned
Incomplete outcome data (attrition bias) All outcomes	Low risk	20 were randomised and 14 were analysed. Quote: "To date 26 patients have participated in the study and 20 men (10 in both groups) have completed the program of treatment. Six patients (2 in group M and 4 in group P were excluded from the program, including five cases for poor compliance, since they did not attend the control meeting at the end of treatment. One patient from Group M experienced severe diarrhoea and so his treatment was halted."
Selective reporting (reporting bias)	Unclear risk	All sperm data for outcomes in the trial were given, however clinical pregnancy only reported in the results section and not mentioned in methods. No protocol available

ART: assisted reproductive technique; **BMI:** body mass index; **FSH:** follicle-stimulating hormone; **ICSI:** intracytoplasmic sperm injection; **IgG:** immunoglobulin G; **ITT:** intention-to-treat; **mg:** milligram; **IQR:** interquartile range; **IU:** international unit; **IUI:** intrauterine insemination; **IVF:** in vitro fertilisation; **MDA:** malondialdehyde; **NSAID:** non-steroidal anti-inflammatory; **OAT:** oligoasthenoteratozoospermia; **PRL:** prolactin; **RoB:** risk of bias; **ROS:** reactive oxygen species; **SD:** standard deviation; **SE:** standard error; **SEM:** standard error of the mean; **TUNEL:** Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling; **WBC:** white blood cell; **WHO:** World Health Organization

Characteristics of excluded studies *[ordered by study ID]*

Study	Reason for exclusion
Adel 2015	Ineligible based on intervention: main intervention is oral Vitamin E. However there was also an in vitro Berberine wash added to the collected sperm in 10 random participants from both groups (treatment group with oral Vitamin E or untreated group)
Alahmar 2017	Ineligible based on study design: “prospective randomised trial”, however there was no control group, only comparison before and after treatment with antioxidants
Alizadeh 2018	Ineligible based on intervention: Curcumin Nanomicelle is a herbal product
Als Salman 2018	Ineligible based on control: subfertile men with zinc treatment versus fertile men without treatment
Anarte 2012	Ineligible based on study population: normozoospermic men and donors
Anarte 2013	Ineligible based on study population: normozoospermic men and donors
Azizollahi 2013a	Ineligible based on outcome: seminal antioxidant levels and endocrine parameters. Furthermore, same study population/group as Azizollahi 2013 which was already included in the 2014 update
Cai 2012	Ineligible based on study population: not subfertile men
Calogero 2015	Ineligible based on population: idiopathic infertile men, not male factor
Capece 2017	Ineligible based on intervention: treatment with myo-inositol plus herbal extracts (Tribulus Terrestris, Alga Ecklonia Bicyclis)
Chattopadhyay 2016	Ineligible based on study design: not a randomised controlled trial
Chen 2012	Ineligible based on intervention: includes fertility drugs like tamoxifen. Group A tamoxifen + vitamin E, Group B tamoxifen
Ciftci 2009	Ineligible based on population: includes men with idiopathic infertility and normal sperm parameters
Comhaire 2005	Ineligible based on study design: used non-randomised controls recruited from another unrelated trial
Ebisch 2003	Ineligible based on study population: inappropriate population, polymorphisms
Elgindy 2008	Ineligible based on study population: antioxidant given to the women
Ghafari-zadeh 2018	Ineligible based on intervention: in vitro selenium, no oral intake
Ghanem 2010	Ineligible based on intervention: clomiphene + vitamin E versus placebo, fertility enhancing drug
Gulati 2015	Ineligible based on study design: prospective cohort study, not a randomised controlled trial

(Continued)

Gulino 2016	Ineligible based on control: healthy fertile patients with intervention or control group of healthy patients undergoing IVF for a female factor
Hafeez 2011	Ineligible based on intervention: plant extracts, herbal formulation
Iacono 2014	Ineligible based on intervention: fertility enhancing drug, protocol exclusion criteria. Group A Tamoxifen citrate with antioxidant, group B tamoxifen alone and group C placebo
Jawad 2013	Ineligible based on study design: not randomised quote: "men were classified into groups". Numbers of men in the groups were uneven
Kanta Goswami 2017	Ineligible based on study design: prospective study, not randomised
Keskes-Ammar 2003	Ineligible based on population: includes infertile men who are normospermic, oligospermic or azospermic. No subpopulation with extraction data
Kim 2010	Ineligible based on study population: female participants not men
Korosi 2017	Ineligible based on intervention: oral myo-inositol supplement with treatment of the semen with myo-inositol incubation. The control group did not receive any form of treatment (no oral, no incubation). Not able to differentiate between effect due to oral supplement or incubation
Kumar 2011	Ineligible based on intervention: used a herbo-mineral supplement
Lenzi 1993	Ineligible based on intervention: route of supplementation was intramuscular not oral
Lu 2010	Ineligible based on study population: women
Martinez-Soto 2016	Ineligible based on study population: also included infertile men with normospermic parameters. No subgroup analysis
Merino 1997	Ineligible based on intervention: pentoxifylline no longer included, fertility enhancing drug
Micic 1988	Ineligible based on intervention: pentoxifylline no longer included, fertility enhancing drug
Micic 2001	Ineligible based on study design: not randomised, 105 men in the treatment group and 35 in control. Abstract only
Movahedin 2014	Ineligible based on (repetitive) study population: same study as Pourmand 2014 , second author Movahedin
Nadjarzadeh 2014	Ineligible based on (repetitive) study population: exact same population, including the baseline characteristics and period of inclusion, as Nadjarzadeh 2011 . Different outcome parameters (seminal plasma levels of antioxidant enzymes and oxidative stress)
Nashivochnikova 2014	Ineligible based on study design: no RCT, full-text received from first author by email, after translation of full-text (in Russian) to English found out there was no control group

(Continued)

NCT01075334	Ineligible based on no data to publish: study was terminated, not being able to recruit enough participants (contact with author)
NCT01520584	Ineligible based on no data to publish: recruiting participants not successful (contact with author)
Nematollahi-Mahani 2014	Ineligible based on outcome: endocrine parameters and seminal antioxidant level. Furthermore, same study population as Azizollahi 2013 (included in update 2014)
Niederberger 2011	Ineligible based on study design: a commentary on Ghanem 2010
Nikolova 2007	Ineligible based on study design: not randomised, allocation method is by alternation. Translated from Bulgarian by Ivan Sola. "50 of them were randomly invited to participate depending on their order of attendance to the clinic"
Pawlowicz 2001	Ineligible based on study design: not randomised
Polak 2013	Ineligible based on study population: women
Raigani 2010	Ineligible based on outcome: measurement of MTHFR genotype. Furthermore, same study population as Raigani 2014 which is an included study
Safarinejad 2011	Ineligible based on intervention: pentoxifylline no longer included, fertility enhancing drug
Safarinejad 2011a	Ineligible based on intervention: saffron, herbal not a supplement
Singh 2016	Ineligible based on study design: not randomised, based on conference abstract
Soylemez 2012	Ineligible based on study population: not subfertile men
Stanislavov 2009	Ineligible based on study design: not randomised, the study uses alternate allocation, odd and even numbers. Appears to be a report of the study Nikolova 2007
Stanislavov 2014	Ineligible based on intervention: L-arginine combined with herbal extract
Tang 2011	Ineligible based on intervention: tamoxifen, protocol exclusion criteria (tamoxifen + Q10 versus tamoxifen). Quote: "trials that included men taking other fertility enhancing drugs"
Verzeletti 2012	Ineligible based on intervention: Spirulina platensis (4 g) and Resveratrol (500 mg) are plant extracts not antioxidant supplements
Vicari 2001	Ineligible based on control: inappropriate control (anti-inflammatory) group. Treatment is not compared to placebo or another antioxidant
Vicari 2001a	Ineligible based on control: Inappropriate comparison. The same antioxidant is compared at different times - L-carnitine + acetyl-carnitine versus L-carnitine + acetyl-carnitine

(Continued)

Vicari 2002	Ineligible based on control: inappropriate control (anti-inflammatory). Treatment is not compared to placebo or another antioxidant
Wang 1983	Ineligible based on intervention: pentoxifylline no longer included, fertility enhancing drug
Wang 2010a	Ineligible based on intervention: fertility enhancing drug, protocol exclusion criteria. Group A L-carnitine + tamoxifen, Group B L-carnitine, Group C tamoxifen. No placebo or no treatment control
Wu 2012	Ineligible based on study design: probably not randomised, no mention of randomisation in the abstract and uneven numbers between the groups, attempted to contact authors with no reply

IVF: in vitro fertilisation; **MTHFR:** Methylene tetrahydrofolate reductase; **RCT:** randomised controlled trial

Characteristics of studies awaiting assessment [ordered by study ID]

Goswami 2015

Methods	Prospective observational study Duration of study: from March 2013 to April 2015
Participants	Country: India Population: men with idiopathic male infertility with high reactive oxygen species (ROS), N = 175 Inclusion criteria: unclear Exclusion criteria: unclear
Interventions	Diet rich in antioxidants and lifestyle changes (n = 80) versus Combined oral antioxidant (n = 95) versus Placebo (n = 75) Duration of treatment: unclear
Outcomes	Semen parameters, antioxidant concentrations (CoQ-10, L-carnitine, zinc), plasma total antioxidant capacity (TAC), total glutathione (GSH), sperm DNA fragmentation (TUNEL assay)
Notes	Conference abstract only. Not clear if it is a randomised clinical trial Email sent to authors Goswami and Chakravarty (bncirm@gmail.com; syednkabir@yahoo.com) on 20.02.2018 and 06.03.2018 No reply to date (march 2018)

Characteristics of ongoing studies [ordered by study ID]

[CTRI/2013/02/003431](#)

Trial name or title	Pre treatment with antioxidants versus no treatment for male partner in couples undergoing assisted reproductive technology (ART) for male infertility: a randomized controlled trial
Methods	Interventional (clinical trial) Design Randomised: permuted block randomisation, variable method of allocation concealment: sequentially numbered, sealed, opaque envelopes Blinding and masking: open-label
Participants	Inclusion criteria Couples undergoing ART due to male factor infertility with the following parameters <ul style="list-style-type: none">• Mild Oligozoospermia 1 to 15 million/mL AND/OR <ul style="list-style-type: none">• Asthenozoospermia < 32% progressive motility AND/OR <ul style="list-style-type: none">• Teratozoospermia < 4% normal morphology Exclusion criteria <ul style="list-style-type: none">• Severe oligozoospermia < 1 million/mL• Taken treatment in past 3 months for male infertility• Female age > 37 years• Female partner - moderate or severe endometriosis
Interventions	Drug: tablet Vitamin C 500 mg, capsule Vitamin E 400 mg and tablet Zinc 140 mg Control: no treatment Duration: 3 months
Outcomes	Primary <ul style="list-style-type: none">• Clinical pregnancy rate Secondary <ul style="list-style-type: none">• Ongoing pregnancy rate• Miscarriage rate• Fertilisation rate• Live birth rate• Changes in sperm parameters
Starting date	February 2013
Contact information	Dr Mohan S Kamath, MS,DNB, Fellow (Reproductive Medicine) Associate Professor Reproductive Medicine Unit Christian Medical College and Hospital Vellore 632004 India Telephone: 04162283301 Email: dockamz@gmail.com Affiliation: Christian Medical College and Hospital

Notes	<p>Email sent 26.03.14. Dr Kamath replied 3.04.14 saying that they were still in the recruitment phase and were hoping to finish the trial in 2015</p> <p>Email sent 07.02.18. Dr Kamath replied 08.02.18 saying that they are still recruiting and hope to complete the recruitment by Mid 2018 and results should be available by the end of 2018. They have recruited approximately 150-160 participants</p>
-------	---

DRKS00011616

Trial name or title	Randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-centre pilot study to investigate the effect of AM019016 on male spermatogenesis in subjects with diagnosed unspecific (idiopathic) subfertility
Methods	<p>Interventional (clinical trial)</p> <p>Design</p> <p>Allocation: randomised controlled trial</p> <p>Masking: blinded (patient/participant, investigator/therapist)</p> <p>Control: placebo</p> <p>Assignment: parallel</p> <p>Study design purpose: treatment</p>
Participants	<p>Males with minimum age of 18 years</p> <p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Men with existing unfulfilled child wish ● Unspecific (idiopathic) subfertility diagnosed by an already existing sperm analysis (may not be older than four weeks) and whilst observing a sexual abstinence period of at least 2 days to a maximum of 7 days; according to WHO reference values (2010, 5th Edition): <ul style="list-style-type: none"> ● < 39 million total number of spermatozoa per ejaculate sample and/or ● < 32 % progressive motile spermatozoa ● Readiness to comply with at least 2 to a maximum of 7 Days of sexual abstinence before creating a Spermogram <ul style="list-style-type: none"> ● Consent to take a dietary food for three months <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Presumed or established organic causes of subfertility ● Azoospermia, aspermia, anejaculation ● Varicocele of the testis, assessment according to medical examination discretion ● Urogenital infections such as e.g. Prostatitis, epididymitis, Orchitis, sexually transmitted diseases ● Known relevant endocrine disorders, e.g. Hypogonadotropic hypogonadism (assessment according to Medical discretion) <ul style="list-style-type: none"> ● Operational interventions in the past: <ul style="list-style-type: none"> ● Orchidopexy in cryptorchid or hodontorsion, varicocele surgery, hodontrauma, pelvic, inguinal or scrotal surgical procedures ● Any surgical intervention during the last 6 months before the start of the study and planned interventions during the study <ul style="list-style-type: none"> ● Systemic disorders that could influence the outcome of the study, assessment by medical judgment (e.g. diabetes, renal failure, hepatic impairment malignancy, obesity) ● Pesticide exposure in the past and present ● Ingestion of substances or other forms of therapy that could influence the study result according to medical discretion, e.g.

	<ul style="list-style-type: none"> • Medication, e.g. Anabolic agents, sulfasalazines, alpha-blockers, cimetidine and aldosterone antagonists, androgens, 6 months before study initiation and during the study • Regular intake of dietary supplements / supplementary balanced diets in the last 6 months before the start of the study and during the study(with the exception of the study preparation) • Applied therapy to improve sperm quality in the last 6 months before the start of the study and during the study • Application of antioxidants in the last 6 months before study start and during the study • Known intolerance / allergic reactions to the ingredients of the investigational medicinal product • Significant changes in the patient's lifestyle, especially regarding medication intake, diet, smoking, alcohol last month study start and during the study • Drug, alcohol and / or drug abuse • Simultaneous participation in another clinical trial or participate in such an event within the last 30 days • Signs that the participant is expected to fail test plan (e.g. lack of co-operation) • Application of antioxidants in the last 6 months before study start and during the study • Known intolerance / allergic reactions to the ingredients of the investigational medicinal product • Significant changes in the patient's lifestyle, especially regarding medication intake, diet, smoking, alcohol last month Study start and during the study • Drug, alcohol and / or drug abuse • Simultaneous participation in another clinical trial or participate in such an event within the last 30 days • Signs that the participant is expected to fail test plan (e.g. lack of co-operation) • Simultaneous participation in another clinical trial or participate in such an event within the last 30 days • Signs that the participant is expected to fail test plan (e.g. lack of co-operation)
Interventions	<p>Drug: Taking AM019016 (verum), dietary food, 3 capsules once a day Ingredients: Vitamin D, E, C, B12, B6, B2, Folic Acid, L-Carnithine, L-Arginine, Coenzyme Q10, Zinc, Selenium, β-carotene, Copper, Pigrafert (combination of pine bark, grape seed, green tea extract) Control: Taking AM019016 (placebo), 3 capsules once a day Ingredients Placebo: maltodextrin, release agent magnesium salts of feed fatty acids and dye E171 and hydropropylmethylcellulose in the capsule shell. Free of gluten and lactose Duration: 12 weeks</p>
Outcomes	<p>Primary Parameters for the assessment of the benefit by preparation and evaluation of spermograms according to the WHO criteria (2010, 5th edition)</p> <ul style="list-style-type: none"> • change in progressive motility (visit 1 vs. visit 2) • Change of sperm concentration (visit 1 vs. visit 2); change of sperm morphology (visit 1 vs. visit 2); change of sperm total (visit 1 vs. visit 2) • Change in total motility (visit 1 vs. visit 2) • Change of the ejaculate volume (visit 1 vs. visit 2) • Occurrence of pregnancy during the study and about 3 months after visit 2 • Global evaluation of the benefit by the physician (to visit 2) on a scale with the four assessment points "very good", "good", "moderate" and "bad" <p>Secondary Parameters for the assessment of tolerability:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adverse events and serious adverse advents during the clinical trial • Global evaluation of the tolerability by the physician and subjects using a scale with the four

DRKS00011616 (Continued)

	assessment points “very good”, “good”, “moderate” and “bad” at final visit.
Starting date	July 2017
Contact information	Holger Baumgraß Urologische Praxis Förster-Funke-Allee 104 14532 Kleinmachnow Germany +49(0)33203 58 50 holger.baumgrass@t-online.de
Notes	Secondary ID: S15(a)/2017

IRCT2016111830947N1

Trial name or title	The effect of oral vitamin D3 supplementation on spermogram quantitative and qualitative indicators in infertile male
Methods	Interventional (clinical trial) Design Randomisation: non-randomised. Randomly by tossing coin. Blinding: triple-blind Placebo: used Assignment: parallel Purpose: treatment
Participants	Males. Inclusion criteria <ul style="list-style-type: none"> • Be healthy physically and mentally • Older than 20 years and less than 45 years • Body mass index is 18/5-30 • Not to intake any vitamin D3 at therapeutic doses in last 3 months • Not to intake supplementation in non-therapeutic doses in last 3 months • Not to intake medications that influence on the level of vitamin D3 includes glucocorticoids and anti convulsion drugs that influence on spermatogenesis such as cimetidine <ul style="list-style-type: none"> • Spirinolactone should not have be used according to urologist in last 3 months • Lack of azoospermia in spermogram • Having disrupt sperm of unknown origin(idiopatic) • Lack of genital tract infection or drug treatment in this regard during the past three months according to the clinical records and according to patients saying <ul style="list-style-type: none"> • Lack of anatomical abnormalities of the genital tract such as varicocele grade two and above • Testes and vas deferens history of surgery • No contact with pesticides • Heavy metals and high temperature • Not using cigarette or hookah in last 3 month • Not using alcohol or narcotic • The serum level of vitamin D3 should be less than 30 or equal to 30 Ng in litre

IRCT2016111830947N1 (Continued)

	<ul style="list-style-type: none"> No disorder in prolactin levels or TSH. <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> Not taking more than one dose of vitamin D3 The existence of some signs or symptoms which prohibit the continuous of using according to urologist and nutritionist Start taking other supplements drugs that have been banned their entry criteria during the study
Interventions	<p>Drug: the supplement of vitamin D3 (each week 1 pill of supplement vitamin D3 for 8 weeks and in remaining 4 weeks 1 supplement vitamin D3 pill as a maintenance dose)</p> <p>Control: placebo of vitamin D3 (each week 1 pill of Placebo vitamin D3 for 8 weeks and in remaining 4 weeks? 1 pill of Placebo vitamin D3 as a maintenance dose)</p> <p>Duration: 12 weeks</p>
Outcomes	<p>Primary: spermogram qualitative indicators</p> <p>Secondary: hormonal markers related to spermatogenesis(LH? FSH? TT? FT? SHBG)</p>
Starting date	February 2017
Contact information	<p>Afsaneh Talebi</p> <p>Iran University of Medical Sciences, School of Nursing and Midwifery</p> <p>Yasemi Rashid street, Valiasr street, Tehran.</p> <p>Iran, Islamic Republic Of</p> <p>00982143651820</p> <p>Talebi.a@tak.iums.ac.ir / AfsanehTalebi68@gmail.com</p>
Notes	

IRCT2017012432153N1

Trial name or title	The effects of folic acid, vitamin E, selenium on semen parameters in infertile men
Methods	<p>Interventional (clinical trial)</p> <p>Design</p> <p>Randomisation: randomised. Sampling based on table of random numbers</p> <p>Blinding: single-blind</p> <p>Placebo: used</p> <p>Assignment: parallel</p> <p>Purpose: treatment</p>
Participants	<p>Males.</p> <p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> Willingness to participate in the study Age range 25 to 54 years Does not use of micronutrients out of study Rejection of any obstructive disorder during radiological studies and anatomical examination Abnormal parameters be approved by two semen analysis within two weeks <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> Unwillingness to participate in the study

IRCT2017012432153N1 (Continued)

	<ul style="list-style-type: none"> • Azoospermia or aspermia men • Men with severe varicocele • Recent urogenital infection that has been treated with antioxidants • History of allergic reactions to micronutrients • Treated with the following drugs: sulfasalazine- methotrexate-Nitrofurantoin -colchicine -alpha blockers and cimetidine - spironolactone - antidepressants, beta-blocker-phenothiazine-metoclopramide-heroin- cocaine-cannabis-thiazide diuretic
Interventions	<p>Drug: Selenium tablets (200 micrograms), vitamin zahravi Manufacturing Co. (400IU), folic acid tablets (5 mg) Galinuse Manufacturing Co. - all once-daily, Control: placebo daily Duration: 12 weeks</p>
Outcomes	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sperm count • Sperm morphology • Sperm motility • White blood cell count
Starting date	April 2017
Contact information	<p>Azima Sara School of Nursing and Midwifery Nemazee squair, Shiraz, Iran 009871 36474254 Azimas@sums.ac.ir</p>
Notes	

NCT00975115

Trial name or title	Assessment of the efficacy of dietary supplement Spermotrend in the treatment of male infertility
Methods	<p>Interventional (clinical trial) Design Allocation: randomised Masking: triple-blind (participant, caregiver, investigator) Placebo control Parallel assignment</p>
Participants	<p>Males, 19 years to 60 years Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Male infertility unrelated to major testicular conditions • Must have at least one altered seminal parameter • Signed informed consent <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydrocele, varicocele, orchitis, epididymitis, irradiation or chemotherapy • Previously treated and cured testicular condition • Non-transmissible chronic diseases

NCT00975115 (Continued)

	<ul style="list-style-type: none"> ● Use of antioxidant agents within 6 months ● Use of vitamins within 6 months ● Use of anti-inflammatory drugs within 6 months ● Use of hormones prescribed by an andrologist within 6 months ● Positive serology/HIV ● Leukocytospermia
Interventions	<p>Drug: Spermotrend (vitamins plus other antioxidants) twice a day Control: placebo twice a day Duration: 12 weeks</p>
Outcomes	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Parameters of seminal analysis at weeks 24 <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Fertilisation achievement ● Presence of mild or severe adverse effects
Starting date	September 2009
Contact information	<p>Miguel Aguilar Charara, MD “Ramón González Coro” Gynecologic and Obstetric Hospita 53 7 838 2626 ext 277 Gynecologic and Obstetric Hospital Havana, Cuba, 10400 miguel.aguilar@infomed.sld.cu</p>
Notes	Email sent 08.02.2018 to miguel.aguilar@infomed.sld.cu

NCT01407432

Trial name or title	Impact of folates in the care of the male infertility (FOLFIV)
Methods	<p>Interventional (Clinical Trial). Phase 3 Design Allocation: randomised Intervention model: parallel assignment Masking: quadruple (participant, care provider, investigator, outcomes assessor)</p>
Participants	<p>Males, 18 years to 60 years Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Couple - male is from 18 to 60 years old ● Couple - male presents with infertility indicating interest in <i>in vitro</i> fertilisation with or without intracytoplasmic sperm injection (IVF +/- ICSI) ● Couple - male is 18 to 38 years old ● Couple - male does not present particular factors of infertility ● Couple - interest in IVF +/- ICSI ● Couple with social insurance ● both members of the couple having signed the consent

NCT01407432 (Continued)

	<p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aetiology of not genetic known male infertility: infertility of neoplastic origin, infertility of definitive obstructive origin • Presence of a factor of feminine infertility: a definitive infertility tubal, turned out ovarian incapacity (FSH > 9 and/or CFA <= 8) • Infertile men requiring fresh or frozen sperm • Men or women with HIV or hepatitis B or C • Men with epilepsy • Men receiving anti-folic treatment • Men presenting with a sensitivity to folic acid or one of the constituents of the drug • Couple of which one of the partners refuses to participate in the study
Interventions	<p>Drug: Folic acid 15 mg per day (tablets of 5 mg) Control: Placebo of folic acid Duration: 3-4 months</p>
Outcomes	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • The rates of pregnancy in IVF +/- ICSI and spontaneous pregnancy according to the arm of treatment <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • The rate of improvement of the sperm parameters with acid folic treatment • The rate of improvement of the nuclear quality of gametes with acid folic treatment • The rate of pregnancy of couple with infertile men treated by folic acid according to the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genotype • The difference between the MTHFR genotype of the patients on sperm parameters according to the arm of treatment
Starting date	November 2011
Contact information	<p>Mathieu-d'Argent E Service of gynaecology-obstetrics and medicine of the reproduction, Tenon Hospital - APHP Paris, France, 75020</p>
Notes	<p>Email sent 08.02.18 to emmanuelle.mathieu@aphp.fr. Received an answer 09.02.18 that the trial recruiting phase is completed. Submitting the results within a few weeks</p>

NCT01828710

Trial name or title	<p>Myo-inositol on human semen parameters Official title: Effect of treatment with myo-inositol on human semen parameters in patients undergoing In vitro fertilization cycles</p>
Methods	<p>Interventional (clinical trial), phase 2/3 Design Allocation: randomised Endpoint classification: safety/efficacy study Intervention model: parallel assignment Masking: open-label Primary purpose: screening</p>

NCT01828710 (Continued)

Participants	Male 25 years to 65 years Inclusion criteria <ul style="list-style-type: none"> • Undergoing IVF cycle, OAT Exclusion criteria <ul style="list-style-type: none"> • Not undergoing IVF cycle
Interventions	Sham arm (normospermic): 4000 mg/die of myo-inositol + 400 µg of folic acid (phase 2) Active arm (OAT): myo-inositol 4000 mg/die associated to 400 µg of folic acid (phase 3) Placebo arm (normospermic): 400 µg of folic acid Duration: three months
Outcomes	Primary <ul style="list-style-type: none"> • sperm concentration
Starting date	August 2012
Contact information	Palumbo MA Division of Obstetrics and Gynaecology/Department of Surgery Center of Physiopathology of Human Reproduction S. Bambino Hospital / University of Catania Catania, Italy,95010 Other Study ID Numbers: INO-2103-GC
Notes	Email sent 07.02.18 to Gulino (docferdi@hotmail.it) to ask if this study correlates with the same study population of study NCT01560065 (Gulino 2016)

NCT01846325

Trial name or title	The effects of administration of combined docosahexaenoic acid and vitamin E supplements on spermatogram and seminal plasma oxidative stress in infertile men with asthenozoospermia
Methods	Interventional (clinical trial) Design Allocation: randomised Intervention model: parallel assignment Masking: quadruple (participant, care provider, investigator, outcomes assessor)
Participants	Males, 20 years to 45 years Inclusion criteria <ul style="list-style-type: none"> • Willing to participate in the study and completing the informed consent form • Should be infertile (no conception after 12 months intercourse without any contraception) • age 20 to 45 years, idiopathic asthenospermia according to WHO criteria • Normal hormonal profile Exclusion criteria <ul style="list-style-type: none"> • Any infection in genitourinary (GU) tract • Any anatomical abnormality in GU tract • Any chronic disease during last 3 months • Any surgery in GU tract

NCT01846325 (Continued)

	<ul style="list-style-type: none"> • Consumption of omega-3 fatty acids and/or vitamin E supplements during last 3 months
Interventions	<p>Drug: docosahexaenoic acid (DHA)</p> <p>Groups</p> <p>Experimental: capsule DHA 460 mg + vitamin E 600 mg per day</p> <p>Active comparator: vitamin E 600 mg + placebo</p> <p>Active comparator: 460 mg DHA + placebo</p> <p>Placebo comparator: DHA-shaped placebo + vitamin E-shaped placebo</p>
Outcomes	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sperm motility <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sperm count • Seminal oxidative stress
Starting date	December 2013
Contact information	<p>Dr Azita Hekmatdoost</p> <p>National Nutrition and Food Technology Institute</p> <p>a_hekmat2000@yahoo.com</p>
Notes	Email sent 07.02.18 to a_hekmat2000@yahoo.com, reply on the same day: study completed. Not yet submitted the manuscript

NCT02310087

Trial name or title	Oral astaxanthin and semen quality, fertilization and embryo development in assisted reproduction technique procedures (Astax-ART)
Methods	<p>Interventional (clinical trial)</p> <p>Design</p> <p>Allocation: randomised</p> <p>Intervention model: parallel assignment</p> <p>Masking: triple (participant, care provider, investigator)</p>
Participants	<p>Males, 18 years and older</p> <p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oligoasthenozoospermia with or without teratozoospermia by WHO criteria from the year 2010 • Fresh semen • Female partner younger than 38 years • Idiopathic or tubal infertility in female partners • At least 4 oocytes retrieved in previous ovarian function in ART cycle, if previously performed • 1st, 2nd or 3rd cycle of ART <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genetic indication for ART procedure • Donated semen • Polycystic ovary syndrome in female partner • Dietary supplementation intake of antioxidants (selenium, zinc, vitamin E, vitamin C, vitamin A) in

NCT02310087 (Continued)

	male participant in the last three months <ul style="list-style-type: none"> • Smoking in male participant > 20 cigarettes per day
Interventions	Astaxanthin with vitamin E Drug: four tablets of 4 mg astaxanthin with 10 mg vitamin E (Astasan), single daily dose Placebo: four tablets of placebo daily taken in single daily dose Duration: 3 months
Outcomes	Primary <ul style="list-style-type: none"> • Semen quality Secondary <ul style="list-style-type: none"> • Follicle stimulating hormone (FSH) • Fertilization and embryo development in ART • Pregnancy rates and miscarriage rates in 1st trimester after ART
Starting date	November 2014
Contact information	Bojana Pinter, MD, PhD / Senka Imamovic Kumalic, MD Division of Ob/Gyn, University Medical Centre Ljubljana Ljubljana, Slovenia, 1000 bojana.pinter@kclj.si / senka81@gmail.com
Notes	Sent email 07.02.18 to bojana.pinter@kclj.si and senka81@gmail.com Received a reply on the same day from dr Pinter: still recruiting, expecting to finish the study in 2018

NCT02421887

Trial name or title	Males, antioxidants, and infertility trial (MOXI)
Methods	Interventional (Clinical Trial) Design Allocation: randomised Intervention model: parallel assignment Masking: triple (participant, care provider, investigator)
Participants	Males, 18 years and older Inclusion criteria Couple <ul style="list-style-type: none"> • 12 or more months of infertility (primary or secondary) • Heterosexual • Cohabiting and able to have regular intercourse Male <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 years of age • At least one abnormal semen parameter on a semen analysis within the past 6 months: sperm concentration ≤15 Million/mL, total motility <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 40% normal morphology (Kruger) ≤ 4%DNA fragmentation (SCSA, DNA fragmentation index) >25% Female

	<ul style="list-style-type: none"> • - ≥ 18 years of age and ≤ 40 years of age • - For women ≥ 35 years of age, evidence of normal ovarian reserve as assessed by menstrual cycle day 3 (± 2 days) FSH ≤ 10 IU/L with estradiol 70 pg/mL, AMH ≥ 1.0 ng/mL, OR antral follicle count >10 within one year prior to study initiation • Evidence of at least one patent fallopian tube as determined by an hysterosalpingogram or laparoscopy showing at least one patent fallopian tube or a saline infusion sonogram showing spillage of contrast material • Regular cycles defined as ≥ 25 days and ≤ 35 days in duration • Evidence of ovulation including biphasic basal body temperatures, positive ovulation predictor kits, or progesterone level ≥ 3 ng/mL • Regular cycles defined as ≥ 25 days and ≤ 35 days in duration • Evidence of ovulation including biphasic basal body temperatures, positive ovulation predictor kits, or progesterone level ≥ 3 ng/mL • Evidence of ovulation including biphasic basal body temperatures, positive ovulation predictor kits, or progesterone level ≥ 3 ng/mL <p>Exclusion criteria</p> <p>Couple</p> <ul style="list-style-type: none"> • Previous sterilisation procedures (vasectomy, tubal ligation); the prior procedure may affect study outcomes • Planning in vitro fertilisation in the next 6 months <p>Male</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sperm concentration < 5 million/mL on screening semen analysis • Current use of a medication or drug that would affect reproductive function or metabolism (see Appendix C for list) • Current multivitamin or herb use (requires 1 month wash-out) • Current serious medical illnesses, such as cancer, heart disease, or cirrhosis • Current use of anticoagulants • Untreated hypothyroidism • Uncontrolled diabetes mellitus <p>Female</p> <ul style="list-style-type: none"> • History of surgically or medically confirmed moderate or severe endometriosis • Body mass index >35 kg/m² • Currently pregnant • History of polycystic ovarian syndrome • Current serious medical illnesses, such as cancer, heart disease, or cirrhosis • History of systemic chemotherapy or pelvic radiation • Current use of a medication or drug that would affect reproductive function or metabolism
Interventions	<p>Drug: antioxidant supplement</p> <p>Ingredients: Vitamin C, 500 mg; Vitamin D3, 1000 IU; Vitamin E, 400 IU; Folic Acid 1000 mcg; Zinc, 20 mg; Selenium 200 mcg; Lycopene, 10 mg; Capsule: Vitamin D3, 1000 IU, L-Carnitine, 1000 mg</p> <p>Control: placebo</p>
Outcomes	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Live birth rate <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pregnancy rate • Miscarriage rate • Time to pregnancy • Change in semen parameters, using WHO 5 criteria

NCT02421887 (Continued)

	<ul style="list-style-type: none"> Percentage of sperm with fragmented DNA
Starting date	December 2015
Contact information	Anne Z Steiner, MD University of North Carolina Heping Zhang, Principal Investigator, Yale University
Notes	Still recruiting according to the Yale/Stanford site/Penn Medicine sites, February 2018

NCT03104998

Trial name or title	Neotility trial: Effect of coenzyme Q10 on semen parameters in men with idiopathic infertility
Methods	Interventional (Clinical Trial) Design Intervention model: single-group assignment Masking: none (open-label)
Participants	<p>Males, 20 years to 50 years</p> <p>Inclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> Signs the informed consent form Patients will be recruited in the study if they will fulfilled the criteria of history of primary infertility of more than 2 years, abnormal sperm count and motility Age between 20 and 50 years No known medical or surgical condition which can result in infertility <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> Voluntary withdrawal Poor compliance of visit/treatment A history of cancer chemotherapy or radiotherapy A history of genital disease such as cryptorchidism and varicocele; a history of genital surgery Body mass index 30 kg/m or greater; any endocrinopathy Y chromosome microdeletions or karyotype abnormalities Leukocytospermia Drug or substance abuse; tobacco use; Use of anticonvulsants, androgens or antiandrogens Significant liver (serum bilirubin greater than 2.0 mg/dL) Renal function (serum creatinine greater than 2.0 mg/dL) impairment Patients with severe oligozoospermia (less than 5×10^6/mL), azoospermia and testicular volume less than 12 mL will also be excluded from study
Interventions	<p>Drug: coenzyme Q10 200 mg daily</p> <p>Control: placebo daily</p> <p>Duration: 26 weeks</p>
Outcomes	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> Measure the change in semen parameters after 26 weeks of coenzyme q10 <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> Adverse event

NCT03104998 (Continued)

Starting date	August 2017
Contact information	Anum Siddiqui, PharmD / Masood Jawaid, MRCS,FCPS HillPark Hospital Karachi, Pakistan 9221-34315195 anum.siddiqui@pharmevo.biz Sonia_naqvi@hotmail.com
Notes	

NCT03337360

Trial name or title	The impact of a nutritional supplement (Impryl®) on male fertility (SUMMER)
Methods	Interventional (Clinical Trial) Design Allocation: randomised Intervention model: multicentre, randomised double-blind placebo-controlled clinical trial/superiority study Masking: triple (participant, care provider, investigator)
Participants	Males, 18 years to 50 years Inclusion criteria <ul style="list-style-type: none"> • Couples with failure to conceive for at least 12 months and starting with EM OR <ul style="list-style-type: none"> • Couples starting with 1st cycle of IUI (with/without ovarian stimulation) OR <ul style="list-style-type: none"> • Couples starting with 1st/2nd/3rd cycle of IVF/ICSI Furthermore <ul style="list-style-type: none"> • Male with age 18-50 years • Female partner with age 18-43 years • Willing and able to give informed consent Exclusion criteria <ul style="list-style-type: none"> • Planned or performed diagnostic testicular biopsy (TESE) or percutaneous epididymal sperm aspiration (PESA) • Use of donor-, cryopreserved- or electro-ejaculated semen • Ovulation induction (OI) without IUI • IVF for an absolute tubal factor • Embryo-transfers after cryopreservation • Embryo-transfer after pre-implantation genetic diagnosis • Known genetic abnormalities related to infertility • Known urological abnormality such as a varicocele or bilateral cryptorchism • Use of other vitamin supplements
Interventions	Drug: Impryl, one tablet daily Ingredients: food supplement with betaine, cystine, zinc, niacin, folic acid (di5MTHF-glucosamine), Vitamin B12 (cobalamin), Vitamin B6, Vitamin B2 (Riboflavin) Control: placebo, one tablet daily

NCT03337360 (Continued)

	Duration: 6 months
Outcomes	<p>Primary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ongoing pregnancy rate \geq10-12 weeks of gestation <p>Secondary</p> <ul style="list-style-type: none"> • Overall pregnancy rate • The time between start of intervention and reaching ongoing pregnancy • The time between start of fertility treatment and reaching ongoing pregnancy • Change in semen parameters leading to change in treatment category • Number of miscarriages • Live birth rate • Adverse effects • Embryo fertilisation rate • Embryo-utilisation rate
Starting date	April 2018
Contact information	<p>Roos Smits, MD Radboud University Nijmegen, the Netherlands, 6500HB +31 (0) 651751244 roos.smits@radboudumc.nl</p>
Notes	

ART: assisted reproductive technique; **FSH:** follicle-stimulating hormone; **ICSI:** intracytoplasmic sperm injection; **IVF:** in vitro fertilisation; **OAT:** oligoasthenoteratozoospermia; **WHO:** World Health Organization

DATA AND ANALYSES

Comparison 1. Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Live birth; type of antioxidant	7	750	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.79 [1.20, 2.67]
1.1 Carnitines	1	60	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.0 [0.24, 4.25]
1.2 Coenzyme Q10	1	60	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.16 [0.53, 8.82]
1.3 Vitamin D + Calcium	1	330	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.03 [0.59, 1.80]
1.4 Vitamin E	2	140	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	8.51 [2.36, 30.70]
1.5 Zinc	1	100	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	3.74 [1.02, 13.74]
1.6 Combined antioxidants	1	60	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	3.42 [1.15, 10.13]
2 Live birth; placebo or no treatment	7	750	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.79 [1.20, 2.67]
2.1 Placebo	6	650	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.65 [1.08, 2.52]
2.2 No treatment	1	100	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	3.74 [1.02, 13.74]
3 Live birth; IVF/ICSI	2	90	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	3.61 [1.27, 10.29]
4 Live birth; as-treated analysis	7	649	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.71 [1.13, 2.58]
4.1 Carnitines	1	59	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.04 [0.25, 4.41]
4.2 Coenzyme Q10	1	55	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.10 [0.51, 8.64]
4.3 Vitamin D + Calcium	1	269	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.01 [0.57, 1.81]
4.4 Vitamin E	2	117	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	6.44 [1.72, 24.04]
4.5 Zinc	1	97	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	3.67 [1.00, 13.51]
4.6 Combined antioxidants	1	52	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	3.34 [1.04, 10.76]
5 Clinical pregnancy; type of antioxidant	11	786	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.97 [1.91, 4.63]
5.1 Carnitines	1	60	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.0 [0.24, 4.25]
5.2 Coenzyme Q10	1	60	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.16 [0.53, 8.82]
5.3 Folic acid	1	53	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	0.0 [0.0, 0.0]
5.4 Magnesium	1	26	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	8.73 [0.17, 445.08]
5.5 N-acetylcysteine (NAC)	2	100	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.00 [0.71, 5.63]
5.6 Vitamin E	2	117	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	6.71 [1.98, 22.69]
5.7 Zinc	2	153	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	4.43 [1.39, 14.14]
5.8 Zinc + Folic acid	1	53	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	3.86 [0.15, 99.84]
5.9 Combined antioxidants	2	164	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	3.19 [1.44, 7.08]
6 Clinical pregnancy; placebo or no treatment	11	786	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.97 [1.91, 4.63]
6.1 Placebo	9	626	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	3.01 [1.81, 5.03]
6.2 No treatment	2	160	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.84 [1.16, 6.96]
7 Clinical pregnancy; IVF/ICSI	2	90	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.64 [0.94, 7.41]
8 Adverse events	13		Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
8.1 Miscarriage	3	247	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.74 [0.40, 7.60]
8.2 Gastrointestinal	11	948	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	2.51 [1.25, 5.03]
8.3 Euphoria	1	86	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.21 [0.16, 9.01]
8.4 Ectopic pregnancy	1	60	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	4.48 [0.07, 286.49]
9 Sperm DNA fragmentation; type of antioxidant	4	254	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-3.00 [-12.61, 2.61]

9.1 Docosahexaenoic acid (DHA)	1	36	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-14.10 [-23.22, -4.98]
9.2 Folic acid	1	38	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-5.80 [-13.40, 1.80]
9.3 Folic acid + Zinc	1	39	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-1.20 [-9.36, 6.96]
9.4 N-acetylcysteine (NAC)	1	35	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	3.90 [-0.42, 8.22]
9.5 Vitamin C + Vitamin E	1	64	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-13.80 [-17.50, -10.10]
9.6 Zinc	1	42	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	1.30 [-8.62, 11.22]
10 Sperm DNA fragmentation (data not suitable for meta-analysis)			Other data	No numeric data
10.1 Folic acid			Other data	No numeric data
10.2 Combined antioxidants			Other data	No numeric data
11 Total sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant	18		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
11.1 Carnitines	5	244	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	11.91 [-0.85, 24.66]
11.2 Coenzyme Q10	1	47	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	3.61 [-6.13, 13.35]
11.3 Folic acid	1	51	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	8.40 [-5.81, 22.61]
11.4 Magnesium	1	20	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	14.5 [-6.01, 35.01]
11.5 N-acetylcysteine (NAC)	1	35	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	14.60 [0.32, 28.88]
11.6 PUFAs	2	64	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-8.35 [-17.40, 0.69]
11.7 Selenium	1	34	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	14.9 [1.14, 28.66]
11.8 Vitamin C + Vitamin E	1	64	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	2.90 [-7.76, 13.56]
11.9 Vitamin E	1	45	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	18.9 [4.90, 32.90]
11.10 Zinc	2	76	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	15.37 [-5.14, 35.88]
11.11 Zinc + Folic acid	1	54	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	6.80 [-7.57, 21.17]
11.12 Zinc + Vitamin E	1	20	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	26.0 [12.85, 39.15]
11.13 Zinc + Vitamin E + Vitamin C	1	22	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	26.0 [12.62, 39.38]
11.14 Combined antioxidants	4	383	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	12.43 [8.39, 16.46]
12 Total sperm motility at 3 months or less (data not suitable for meta analysis)			Other data	No numeric data
12.1 Carnitines			Other data	No numeric data
12.3 Folic acid			Other data	No numeric data
12.4 Folic acid + Zinc			Other data	No numeric data
12.5 Vitamin E			Other data	No numeric data
12.6 Zinc			Other data	No numeric data
12.7 Combined antioxidants			Other data	No numeric data
13 Total sperm motility at 6 months; type of antioxidant	13		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
13.1 Carnitines	3	136	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	11.73 [1.87, 21.60]
13.2 Coenzyme Q10	3	479	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	6.59 [1.80, 11.37]
13.3 Folic acid	1	51	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	1.70 [-8.49, 11.89]
13.4 N-acetylcysteine (NAC)	1	211	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	1.90 [1.20, 2.60]
13.5 Selenium	1	211	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	3.20 [2.50, 3.90]
13.6 Selenium + N-acetylcysteine (NAC)	1	210	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	6.30 [5.60, 7.00]
13.7 Vitamin D + Calcium	1	260	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-4.0 [-9.57, 1.57]
13.8 Vitamin E	2	132	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	11.20 [4.70, 17.70]
13.9 Zinc	1	57	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [-10.19, 10.19]

13.10 Zinc + Folic acid	1	54	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	2.60 [-8.82, 14.02]
13.11 Combined antioxidants	2	229	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	9.35 [3.19, 15.51]
14 Total sperm motility at 6 months (data not suitable for meta analysis)			Other data	No numeric data
14.1 Carnitines			Other data	No numeric data
14.2 Folic acid			Other data	No numeric data
14.3 Zinc			Other data	No numeric data
14.4 Zinc + Folic acid			Other data	No numeric data
14.5 Combined antioxidants			Other data	No numeric data
15 Total sperm motility at 9 months or more; type of antioxidant	5		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
15.1 Carnitines	1	59	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	8.54 [3.01, 14.07]
15.2 Coenzyme Q10	3	479	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	1.90 [-1.56, 5.36]
15.3 Vitamin E	1	45	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	2.20 [-8.48, 12.88]
16 Total sperm motility over time	26		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
16.1 Total sperm motility at 3 months or less	18	1105	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	10.19 [4.35, 16.04]
16.2 Total sperm motility at 6 months	13	1768	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	6.00 [3.92, 8.09]
16.3 Total sperm motility at 9 months or more	5	583	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	3.29 [0.36, 6.23]
17 Progressive sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant	14		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
17.1 Carnitines	3	199	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	20.63 [19.40, 21.87]
17.2 Coenzyme Q10	1	47	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	4.60 [-3.54, 12.74]
17.3 Docosahexaenoic acid (DHA)	1	36	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-6.60 [-8.57, -4.63]
17.4 Folic acid	2	81	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	5.68 [-5.02, 16.38]
17.5 N-acetylcysteine (NAC)	1	60	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	3.80 [-1.03, 8.63]
17.6 PUFAs	1	44	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	6.40 [4.83, 7.97]
17.7 Vitamin C	2	145	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	16.03 [-3.90, 35.95]
17.8 Vitamin C + Vitamin E	1	31	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.20 [-9.77, 10.17]
17.9 Zinc	2	157	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	1.14 [-3.37, 5.64]
17.10 Zinc + Folic acid	1	54	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	3.80 [-13.66, 21.26]
17.11 Combined antioxidants	1	180	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	15.20 [13.62, 16.78]
18 Progressive sperm motility at 3 months (data not usable for meta-analysis)			Other data	No numeric data
18.1 Combined antioxidants			Other data	No numeric data
19 Progressive sperm motility at 6 months; type of antioxidant	5		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
19.1 Carnitines	1	59	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	15.94 [11.01, 20.87]
19.2 Coenzyme Q10	1	60	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	5.0 [2.13, 7.87]
19.3 Folic acid	2	81	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-1.77 [-10.21, 6.67]
19.4 Vitamin D + Calcium	1	260	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-4.0 [-9.59, 1.59]
19.5 Zinc	1	57	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	2.0 [-13.56, 17.56]
19.6 Zinc + Folic acid	1	54	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	2.70 [-14.58, 19.98]

20	Progressive sperm motility at 6 months (data not usable for meta-analysis)			Other data	No numeric data
	20.1 Combined antioxidants			Other data	No numeric data
21	Progressive sperm motility at 9 months or more; type of antioxidant	2		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
	21.1 Carnitines	1	59	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	7.77 [-2.68, 12.87]
	21.2 Coenzyme Q10	1	60	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.90 [-2.68, 0.88]
22	Progressive sperm motility over time	15		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
	22.1 Progressive sperm motility at 3 months or less	13	884	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	9.75 [5.26, 14.24]
	22.2 Progressive sperm motility at 6 months	5	521	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	6.11 [0.57, 11.66]
	22.3 Progressive sperm motility at 9 months or more	2	119	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	4.64 [-1.67, 10.95]
23	Sperm concentration at 3 months or less; type of antioxidant	21		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
	23.1 Carnitines	4	247	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	10.43 [0.99, 19.87]
	23.2 Coenzyme Q10	1	47	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.10 [-12.37, 12.17]
	23.3 Folic acid	2	81	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	8.54 [-22.31, 39.39]
	23.4 Magnesium	1	20	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	5.20 [-2.61, 13.01]
	23.5 N-acetylcysteine (NAC)	2	95	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	4.59 [-0.27, 9.46]
	23.6 PUFAs	3	108	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	3.44 [1.70, 5.17]
	23.7 Selenium	1	25	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	21.20 [-11.43, 53.83]
	23.8 Vitamin C	1	115	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	9.70 [0.09, 19.31]
	23.9 Vitamin C + Vitamin E	2	95	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	1.36 [-10.01, 12.72]
	23.10 Vitamin E	1	45	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	18.9 [3.92, 33.88]
	23.11 Zinc	2	157	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	8.75 [2.25, 15.24]
	23.12 Zinc + Folic acid	1	54	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	18.0 [1.11, 34.89]
	23.13 Combined antioxidants	3	344	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	6.71 [-1.91, 15.33]
24	Sperm concentration at 3 months or less (data not suitable for meta analysis)			Other data	No numeric data
	24.1 Carnitines			Other data	No numeric data
	24.2 Vitamin E			Other data	No numeric data
	24.3 Folic acid			Other data	No numeric data
	24.4 Zinc			Other data	No numeric data
	24.5 Folic acid + Zinc			Other data	No numeric data
	24.6 Combined antioxidants			Other data	No numeric data
25	Sperm concentration at 6 months; type of antioxidant	11		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
	25.1 Carnitines	2	115	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	2.60 [-3.13, 8.33]
	25.2 Coenzyme Q10	3	479	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	6.87 [1.18, 12.55]
	25.3 Folic acid	2	81	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	2.44 [-37.87, 42.75]
	25.4 N-acetylcysteine (NAC)	1	211	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	3.30 [1.80, 4.80]
	25.5 Selenium	1	211	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	4.10 [2.45, 5.75]

25.6 Selenium + N-acetylcysteine (NAC)	1	210	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	8.60 [6.89, 10.31]
25.7 Vitamin E	1	45	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	5.90 [-10.83, 22.63]
25.8 Zinc	1	57	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	9.70 [-7.00, 26.40]
25.9 Zinc + Folic acid	1	54	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	17.70 [-1.88, 37.28]
25.10 Combined antioxidants	2	229	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	13.68 [8.06, 19.31]
26 Sperm concentration at 6 months(data not suitable for meta analysis)			Other data	No numeric data
26.1 Carnitines			Other data	No numeric data
26.2 Folic acid			Other data	No numeric data
26.3 Zinc			Other data	No numeric data
26.4 Zinc + Folic acid			Other data	No numeric data
26.5 Vitamin D + Calcium			Other data	No numeric data
27 Sperm concentration at 9 months; type of antioxidant	5		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
27.1 Carnitines	1	59	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	4.17 [-1.71, 10.06]
27.2 Coenzyme Q10	3	479	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	2.74 [-1.57, 7.05]
27.3 Vitamin E	1	45	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	11.40 [-2.56, 25.36]
28 Sperm concentration over time	26		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
28.1 Sperm concentration at 3 months or less	20	1244	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	7.51 [4.23, 10.79]
28.2 Sperm concentration 6 months	11	1430	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	7.49 [4.76, 10.23]
28.3 Sperm concentration at 9 months or more	5	583	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	3.61 [0.17, 7.06]

Comparison 2. Head-to-head antioxidant(s)

Outcome or subgroup title	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 Live birth; type of antioxidant	1		Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
1.1 L-carnitine vs L-acetyl carnitine	1	30	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.0 [0.13, 7.92]
1.2 L-carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	0.34 [0.06, 1.79]
1.3 L-acetyl carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	0.34 [0.06, 1.79]
2 Clinical pregnancy; type of antioxidant	2		Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	Subtotals only
2.1 L-carnitine vs L-acetyl carnitine	1	30	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	1.0 [0.13, 7.92]
2.2 L-carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	0.34 [0.06, 1.79]
2.3 L-acetyl carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	0.34 [0.06, 1.79]
2.4 Vitamin D + Calcium vs Vitamin E + Vitamin C	1	86	Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI)	5.13 [1.21, 21.79]

3 Total sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant	8		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
3.1 Docosahexaenoic acid (DHA) 400 mg vs Docosahexaenoic acid 800 mg	1	19	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	7.40 [-11.35, 26.15]
3.2 Ethylcysteine vs Vitamin E	1	10	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-1.90 [-41.97, 38.17]
3.3 L-acetyl carnitine + L-carnitine vs Vitamin E + Vitamin C	1	138	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	23.10 [20.14, 26.06]
3.4 L-carnitine vs L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	3.40 [-3.73, 10.53]
3.5 L-carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	4.80 [-1.76, 11.36]
3.6 L-acetyl carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	1.40 [-6.42, 9.22]
3.7 Selenium vs combined antioxidants	1	46	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	3.20 [-10.13, 16.53]
3.8 Vitamin C 200mg vs Vitamin C 1000mg	1	20	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-43.0 [-67.10, -18.90]
3.9 Zinc vs Folic acid	1	80	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-4.40 [-14.21, 5.41]
3.10 Zinc vs Zinc + Folic acid	1	80	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-2.80 [-12.90, 7.30]
3.11 Zinc + Folic acid vs Folic acid	1	80	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.60 [-7.73, 6.53]
3.12 Zinc vs Zinc + Vitamin E	1	18	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-1.0 [-13.00, 13.00]
3.13 Zinc vs Zinc + Vitamin E + Vitamin C	1	12	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-1.0 [-19.66, 17.66]
3.14 Zinc + Vitamin E vs Zinc + Vitamin E + Vitamin C	1	18	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.0 [-18.97, 18.97]
4 Total sperm motility at 6 months; type of antioxidant	3		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
4.1 L-carnitine vs L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	4.10 [-2.70, 10.90]
4.2 L-carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	3.40 [-2.87, 9.67]
4.3 L-acetyl carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.70 [-7.73, 6.33]
4.4 N-acetylcysteine (NAC) vs Selenium + N-acetylcysteine (NAC)	1	234	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-4.40 [-5.14, -3.66]
4.5 Selenium vs N-acetylcysteine (NAC)	1	234	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	1.30 [0.56, 2.04]
4.6 Selenium vs Selenium + N-acetylcysteine (NAC)	1	232	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-3.10 [-3.85, -2.35]
4.7 Zinc vs Folic acid	1	80	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-1.70 [-6.42, 3.02]
4.8 Zinc + Folic acid vs Folic acid	1	80	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.90 [-5.46, 7.26]
4.9 Zinc vs Zinc + Folic acid	1	80	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-2.60 [-9.13, 3.93]
5 Total sperm motility at 6 months (data not suitable for meta analysis)			Other data	No numeric data

5.1 Folic acid vs Zinc + Folic acid			Other data	No numeric data
5.2 Zinc vs Folic acid			Other data	No numeric data
5.3 Zinc vs Zinc + Folic acid			Other data	No numeric data
6 Total sperm motility at 9 months or more; type of antioxidant	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
6.1 L-carnitine vs L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	3.70 [-1.69, 9.09]
6.2 L-carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	5.30 [-0.73, 11.33]
6.3 L-acetyl carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	1.60 [-3.29, 6.49]
7 Progressive sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant	5		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
7.1 L-carnitine vs L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	4.0 [-1.88, 9.88]
7.2 L-carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	29	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	5.0 [-0.68, 10.68]
7.3 L-acetyl carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	29	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	1.0 [-5.41, 7.41]
7.4 L-acetyl carnitine + L-carnitine vs Vitamin E + Vitamin C	1	138	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	13.30 [11.21, 15.39]
7.5 L-carnitine vs Vitamin E + Vitamin C	1	63	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	30.50 [27.70, 33.30]
7.6 L-carnitine + Vitamin E vs Vitamin E	1	113	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	14.10 [10.11, 18.09]
7.7 Vitamin D + Calcium vs Vitamin E + Vitamin C	1	86	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	6.90 [5.38, 8.42]
8 Progressive sperm motility at 6 months; type of antioxidant	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
8.1 L-carnitine vs L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	6.30 [0.42, 12.18]
8.2 L-carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	29	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	5.70 [0.10, 11.30]
8.3 L-acetyl carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	29	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.60 [-6.93, 5.73]
9 Progressive sperm motility at 9 months; type of antioxidant	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
9.1 L-carnitine vs L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	3.80 [-1.50, 9.10]
9.2 L-carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	29	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	5.50 [-0.11, 11.11]
9.3 L-acetyl carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	29	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	1.70 [-4.17, 7.57]
10 Sperm concentration at 3 months or less; type of antioxidant	7		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only

10.1 Docosahexaenoic acid (DHA) 400 mg vs Docosahexaenoic acid (DHA) 800 mg	1	19	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-6.80 [-41.87, 28.27]
10.2 Ethylcysteine vs Vitamin E	1	10	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	2.20 [-16.65, 21.05]
10.3 L-carnitine vs Vitamin E + Vitamin C	1	63	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	15.5 [12.49, 18.51]
10.4 L-carnitine + Vitamin E vs Vitamin E	1	113	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	1.90 [-10.52, 14.32]
10.5 L-carnitine vs L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	1.70 [-10.97, 14.37]
10.6 L-carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	4.10 [-9.17, 17.37]
10.7 L-acetyl carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	2.40 [-11.14, 15.94]
10.8 Selenium vs combined antioxidants	1	46	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	14.70 [-6.51, 35.91]
10.9 Zinc vs Folic acid	1	80	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-5.30 [-23.38, 12.78]
10.10 Zinc + Folic acid vs Folic acid	1	80	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-4.20 [-22.22, 13.82]
10.11 Zinc vs Zinc + Folic acid	1	80	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-1.10 [-18.65, 16.45]
11 Sperm concentration at 6 months; type of antioxidant	3		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
11.1 L-carnitine vs L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	5.90 [-8.92, 20.72]
11.2 L-carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	8.10 [-5.54, 21.74]
11.3 L-acetyl carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	2.20 [-10.89, 15.29]
11.4 N-acetylcysteine (NAC) vs Selenium + N-acetylcysteine (NAC)	1	234	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-5.30 [-6.86, -3.74]
11.5 Selenium vs N-acetylcysteine (NAC)	1	234	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.80 [-0.71, 2.31]
11.6 Selenium vs Selenium + N-acetylcysteine (NAC)	1	232	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-4.5 [-6.20, -2.80]
11.7 Zinc vs Folic acid	1	80	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-9.5 [-20.29, 1.29]
11.8 Zinc + Folic acid vs Folic acid	1	80	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-1.5 [-15.06, 12.06]
11.9 Zinc vs Zinc + Folic acid	1	80	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-8.0 [-23.69, 7.69]
12 Sperm concentration at 6 months (data not suitable for meta analysis)			Other data	No numeric data
12.1 Zinc vs Folic acid			Other data	No numeric data
12.2 Zinc vs Zinc + Folic acid			Other data	No numeric data
12.3 Folic acid vs Zinc + Folic acid			Other data	No numeric data

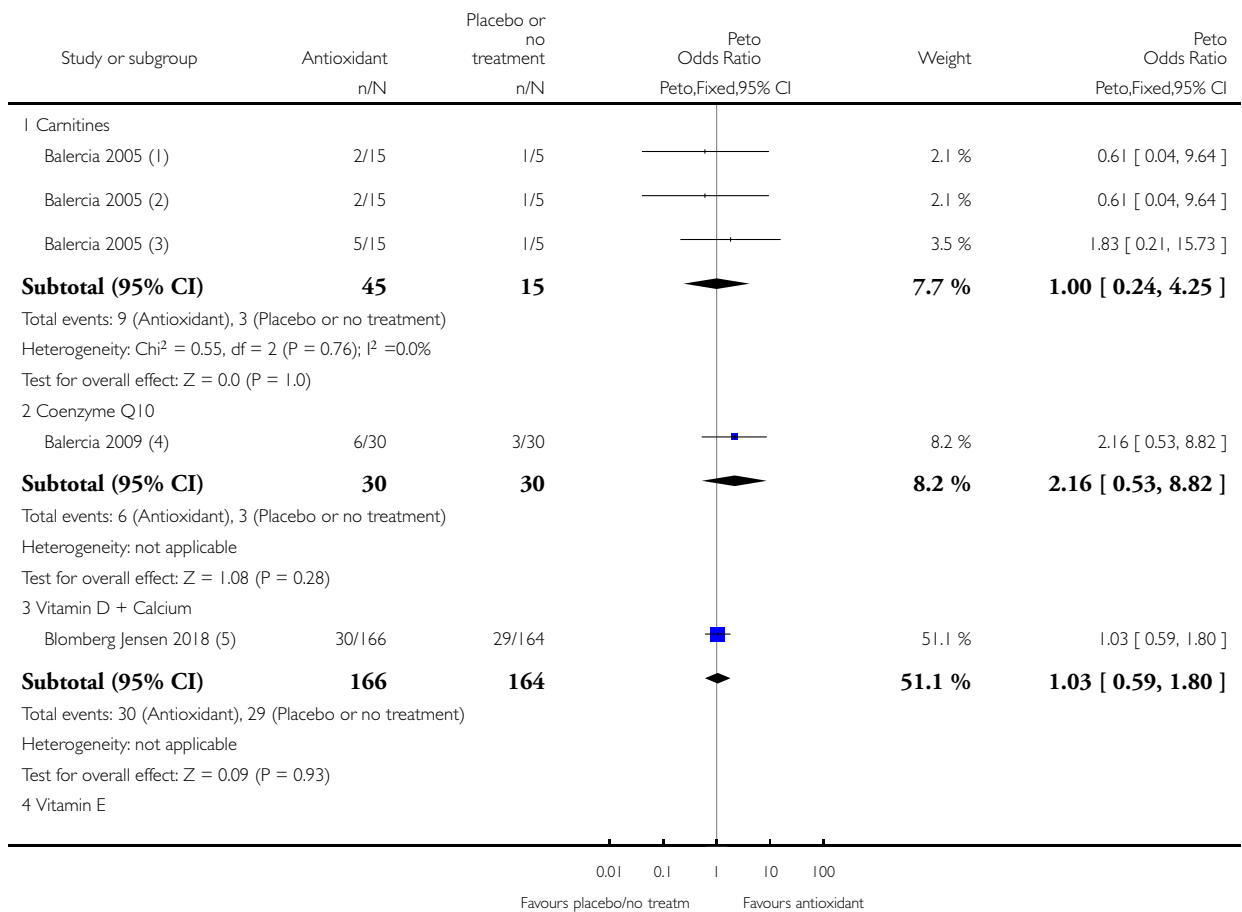
13 Sperm concentration at 9 months or more; type of antioxidant	1		Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	Subtotals only
13.1 L-carnitine vs L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	8.2 [-0.07, 16.47]
13.2 L-carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	6.10 [-3.74, 15.94]
13.3 L-acetyl carnitine vs L-carnitine + L-acetyl carnitine	1	30	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-2.10 [-10.24, 6.04]

Analysis 1.1. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 1 Live birth; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

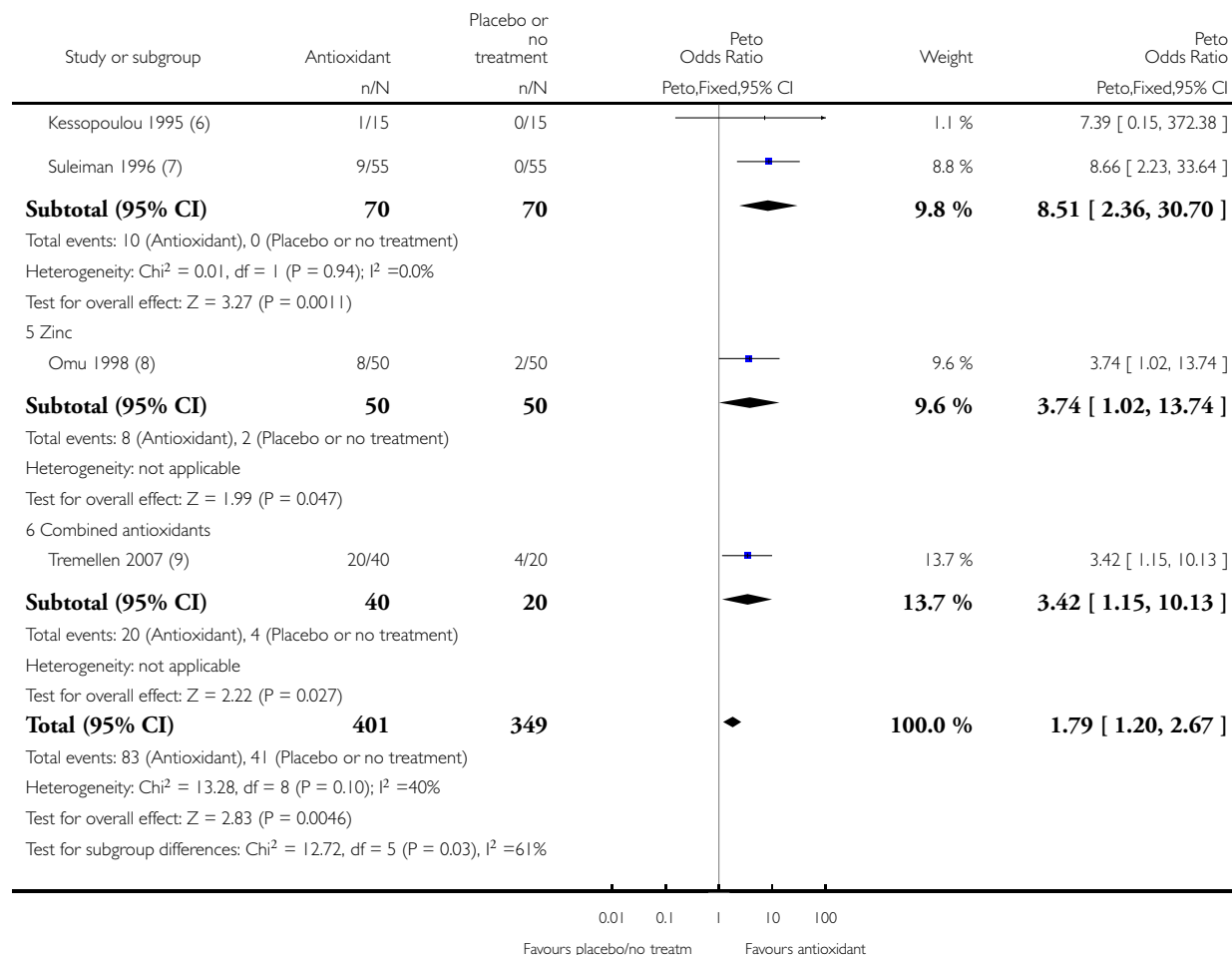
Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 1 Live birth; type of antioxidant



(Continued ...)

(... Continued)



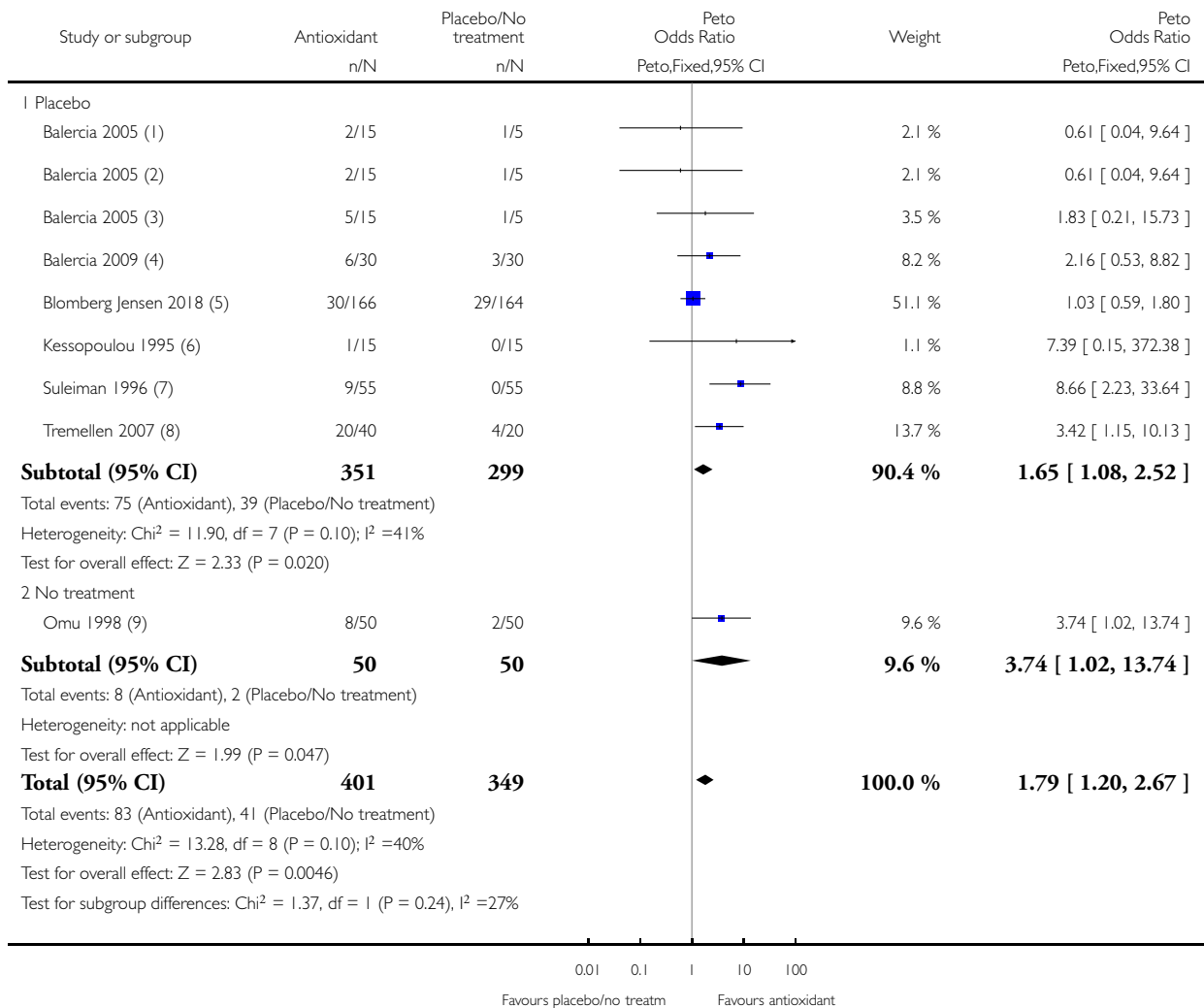
- (1) L-carnitine 3000 mg. Natural conception. Additional data from author received.
- (2) L-acetyl carnitine 3000 mg. Natural conception. Additional data from author received.
- (3) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg. Natural conception. Additional data from author received.
- (4) Coenzyme Q10 200 mg. Natural conception. Additional data from author received.
- (5) Vitamin D 1400IU + Calcium 500 mg. Natural conception for 11/59 pregnancies, no significant difference between groups.
- (6) Vitamin E 600 mg. IVF.
- (7) Vitamin E 300 mg. Natural conception. Unable to use ITT as it was unknown from which group the 23 were lost from.
- (8) Zinc 500 mg. Natural conception.
- (9) Menevit. Additional data from author received: IVF: 3 sets of twin pregnancies in the combined antioxidants group and nil in the control group. Each twin pregnancy was counted as one pregnancy event.

Analysis 1.2. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 2 Live birth; placebo or no treatment.

Review: Antioxidants for male subfertility

Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 2 Live birth; placebo or no treatment



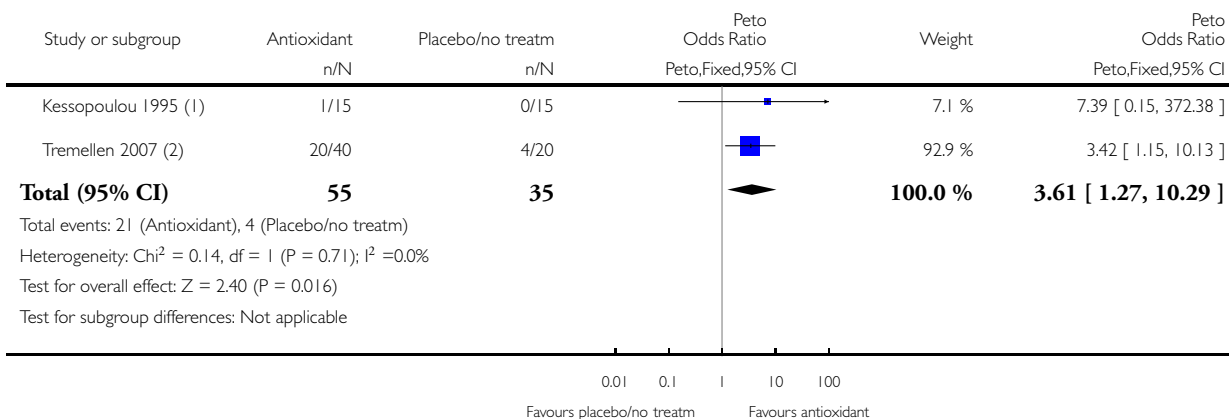
- (1) L-carnitine 3000 mg. Natural conception.
- (2) L-acetyl carnitine 3000 mg. Natural conception.
- (3) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg. Natural conception.
- (4) Coenzyme Q10 200 mg. Natural conception.
- (5) Vitamin D 1400IU + Calcium 500 mg. Natural conception for 11/ 59 pregnancies, no significant difference between groups.
- (6) Vitamin E. IVF.
- (7) Vitamin E. Natural conception. Unable to use ITT as it was unknown from which group the 23 were lost from.
- (8) Menevit. IVF: 3 sets of twin pregnancies in the combined antioxidants group and nil in the control group. Each twin pregnancy was counted as one pregnancy event.
- (9) Zinc. Natural conception.

Analysis 1.3. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 3 Live birth; IVF/ICSI.

Review: Antioxidants for male subfertility

Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 3 Live birth; IVF/ICSI



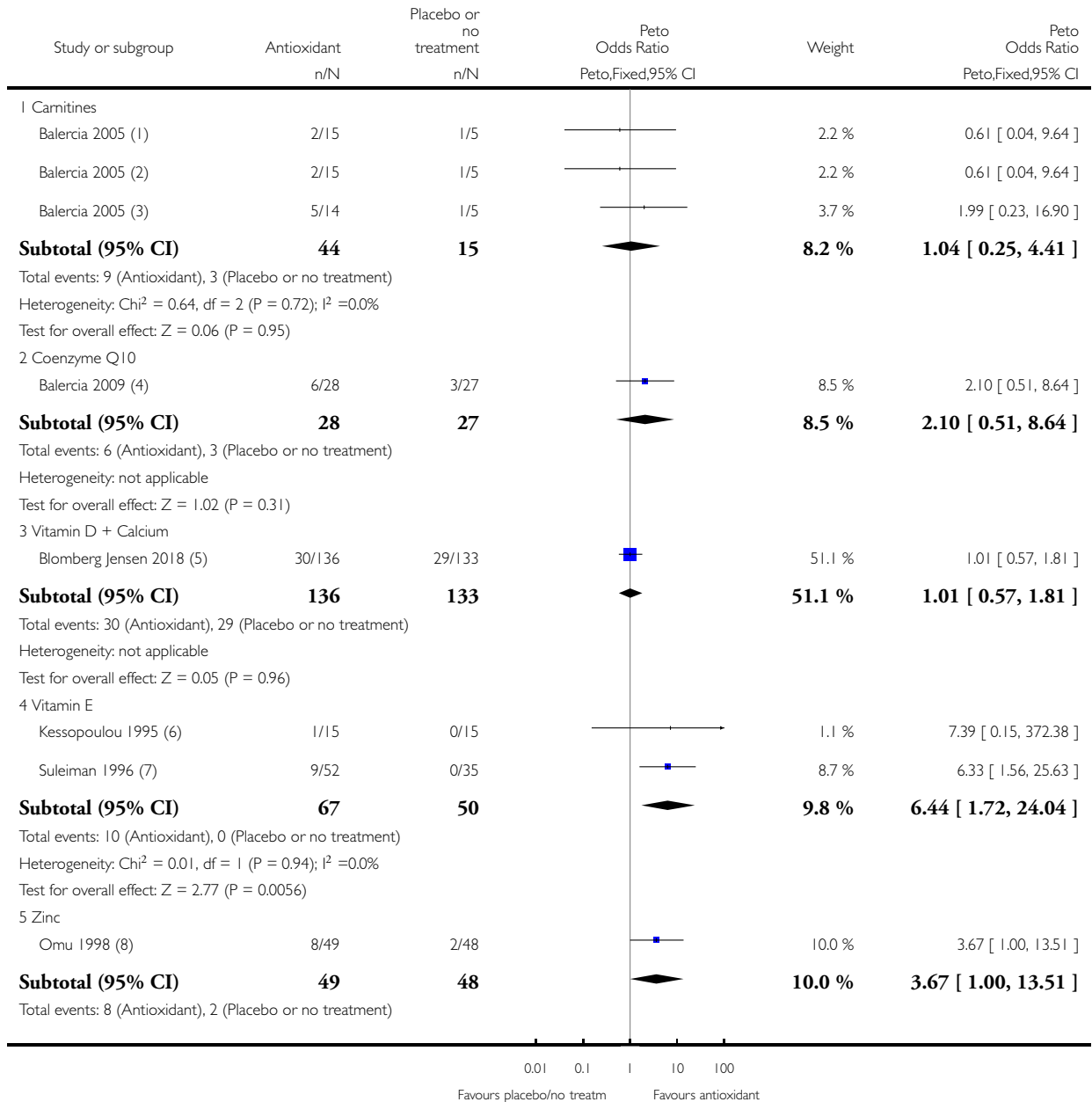
- (1) Vitamin E
- (2) Combined antioxidants (Menevit). 3 sets of twin pregnancies in the combined antioxidants group: each twin was counted as one pregnancy event.

Analysis 1.4. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 4 Live birth; as-treated analysis.

Review: Antioxidants for male subfertility

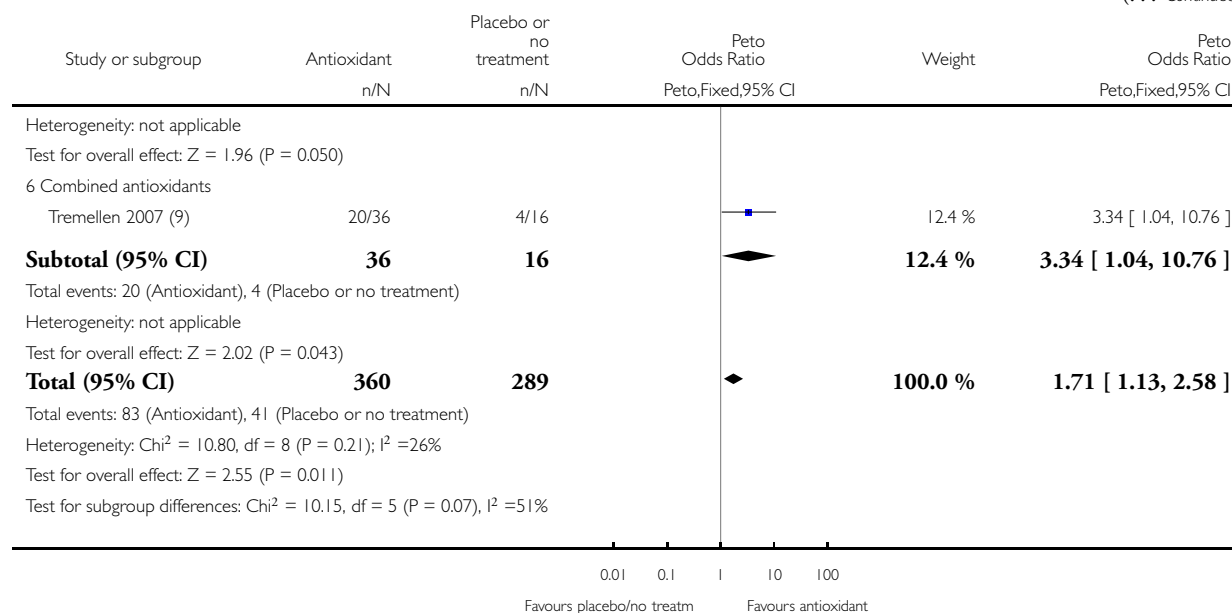
Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 4 Live birth; as-treated analysis



(Continued ...)

(... Continued)



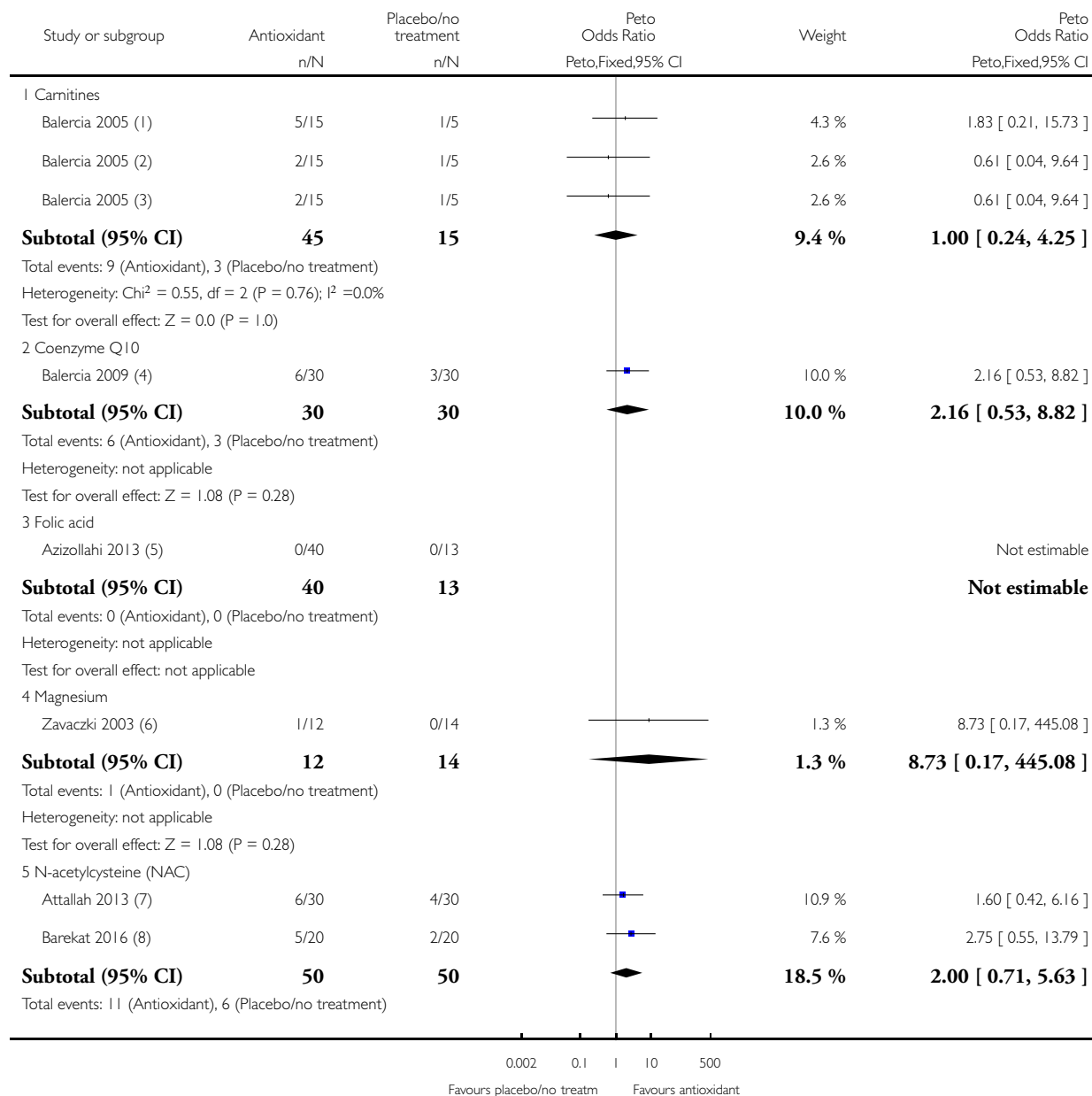
- (1) L-carnitine 3000 mg. Natural conception.
- (2) L-acetyl carnitine 3000 mg. Natural conception.
- (3) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg. Natural conception.
- (4) Coenzyme Q10 200 mg. Natural conception.
- (5) Vitamin D 1400IU + Calcium 500 mg. Natural conception for 11/59 pregnancies, no significant difference between groups.
- (6) Vitamin E 600 mg. IVF.
- (7) Vitamin E 300 mg. Natural conception. Unable to use ITT as it was unknown from which group the 23 were lost from.
- (8) Zinc 500 mg. Natural conception.
- (9) Menevit. IVF: 3 sets of twin pregnancies in the combined antioxidants group and nil in the control group. Each twin pregnancy was counted as one pregnancy event.

Analysis 1.5. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 5 Clinical pregnancy; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

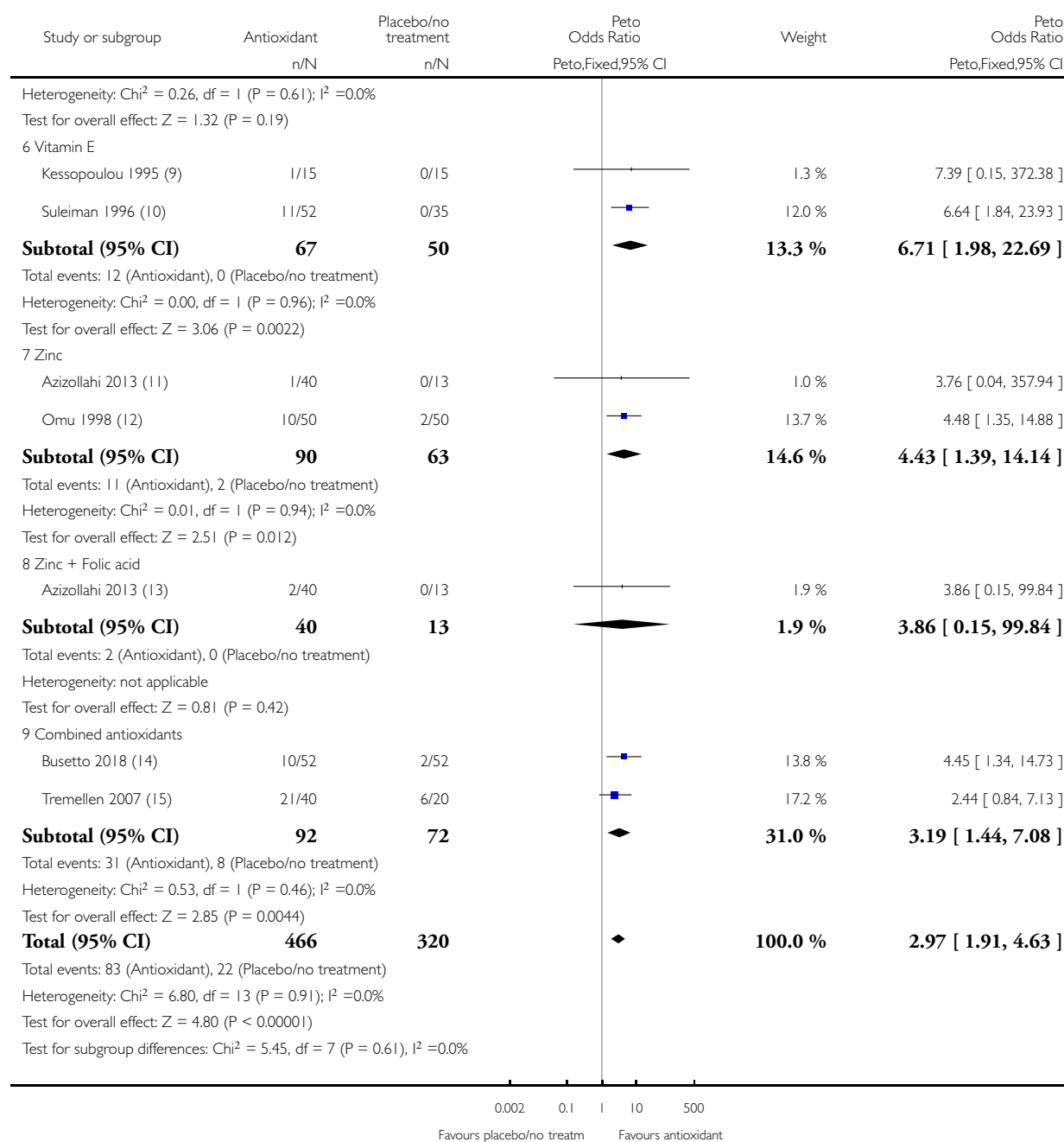
Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 5 Clinical pregnancy; type of antioxidant



(Continued . . .)

(... Continued)



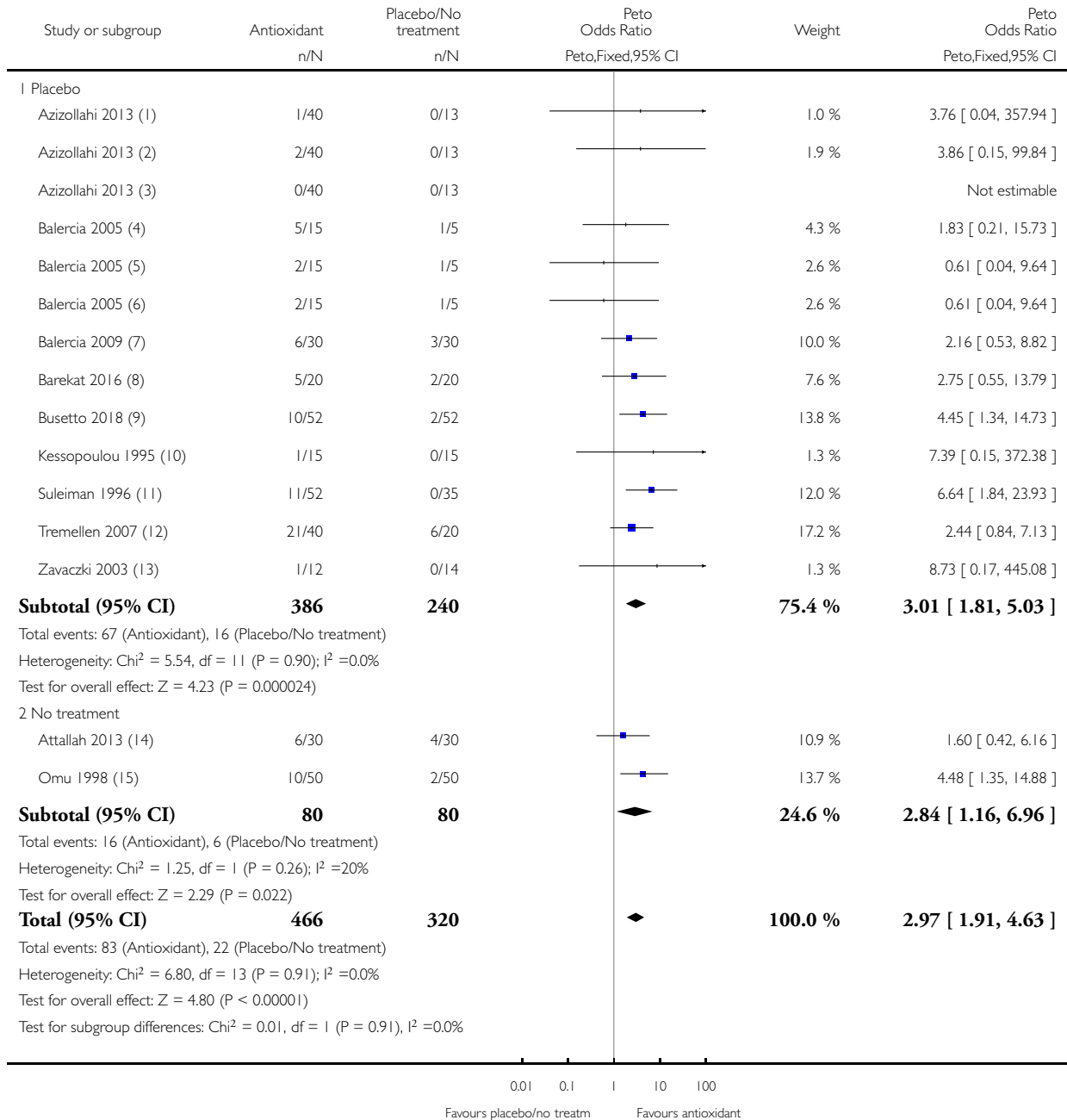
- (1) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg. Natural conception.
- (2) L-carnitine 3000 mg. Natural conception.
- (3) L-acetyl carnitine 3000 mg. Natural conception.
- (4) Coenzyme Q10 200 mg. Natural conception.
- (5) Folic acid 5 mg. Natural conception. After varicocelectomy. Additional data from authors received on pregnancy and dropouts.
- (6) Magnesium 3000 mg. Natural conception.
- (7) N-acetylcysteine (NAC) 600 mg. IUI.
- (8) N-acetylcysteine (NAC) 200 mg. Natural conception. After varicocelectomy
- (9) Vitamin E 600 mg. IVF.
- (10) Vitamin E 300 mg. Natural conception.
- (11) Zinc 66 mg. Natural conception. After varicocelectomy. Additional data from authors received on pregnancy and dropouts.
- (12) Zinc 500 mg. Natural conception.
- (13) Zinc 66 mg + Folic acid 5 mg. Natural conception. After varicocelectomy. Additional data from authors received on pregnancy and dropouts.
- (14) Proxeed plus. Spontaneous. Also 1 spontaneous abortion. Varicocele patients
- (15) Menevit. Additional data from author received: IVF: 3 sets of twin pregnancies in the combined antioxidants group, each twin was counted as one pregnancy event.

Analysis 1.6. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 6 Clinical pregnancy; placebo or no treatment.

Review: Antioxidants for male subfertility

Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 6 Clinical pregnancy; placebo or no treatment



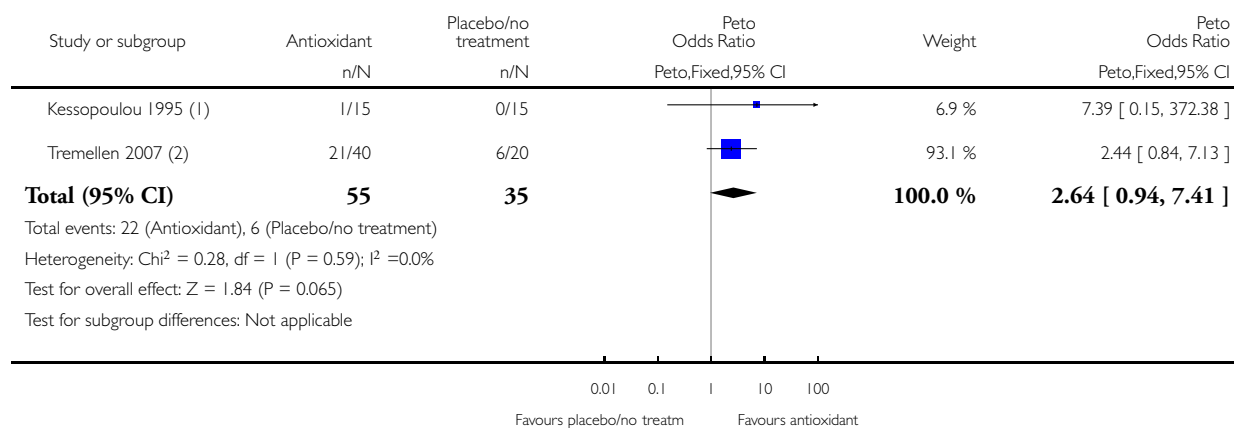
- (1) Zinc arm. Natural conception. After varicocelectomy.
- (2) Zinc + Folic acid arm. Natural conception. After varicocelectomy.
- (3) Folic acid arm. Natural conception. After varicocelectomy.
- (4) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg. Natural conception.
- (5) L-acetyl carnitine 3000 mg. Natural conception.
- (6) L-carnitine 3000 mg. Natural conception.
- (7) Coenzyme Q10 200 mg. Natural conception.
- (8) N-acetylcysteine (NAC). Natural conception. After varicocelectomy
- (9) Proxceed Plus. Spontaneous. Also 1 spontaneous abortion. Varicocele patients.
- (10) Vitamin E. IVF.
- (11) Vitamin E. Natural conception.
- (12) Menevit. IVF: 3 sets of twin pregnancies. Each twin pregnancy was counted as one pregnancy event.
- (13) Magnesium. Natural conception.
- (14) N-acetylcysteine (NAC). IUI.
- (15) Zinc. Natural conception.

Analysis 1.7. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 7 Clinical pregnancy; IVF/ICSI.

Review: Antioxidants for male subfertility

Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 7 Clinical pregnancy; IVF/ICSI



(1) Vitamin E 600 mg.

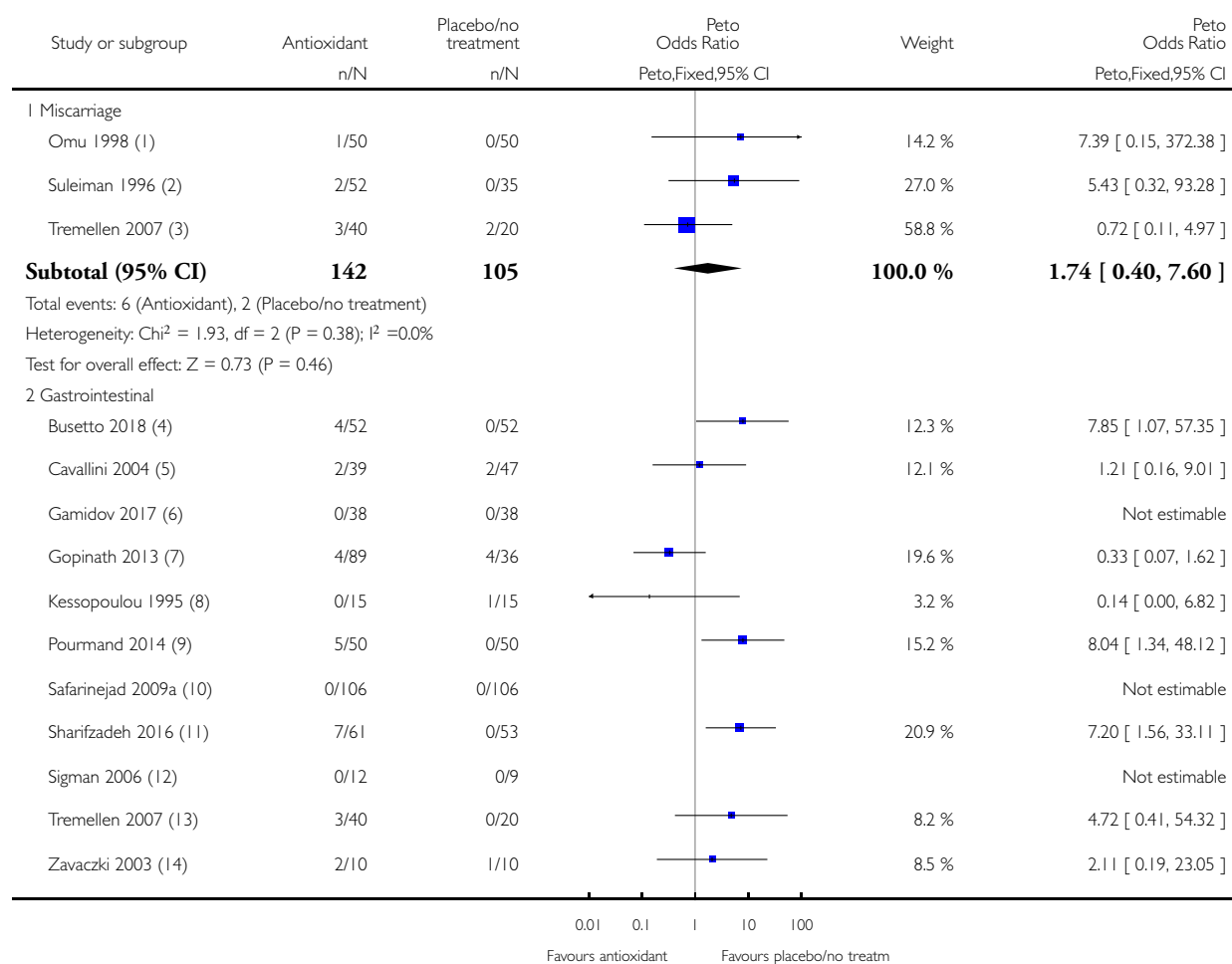
(2) Combined antioxidants (Menevit). IVF: 3 sets of twin pregnancies in the combined antioxidants group and nil in the control group. Each twin pregnancy was counted as one pregnancy event.

Analysis 1.8. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 8 Adverse events.

Review: Antioxidants for male subfertility

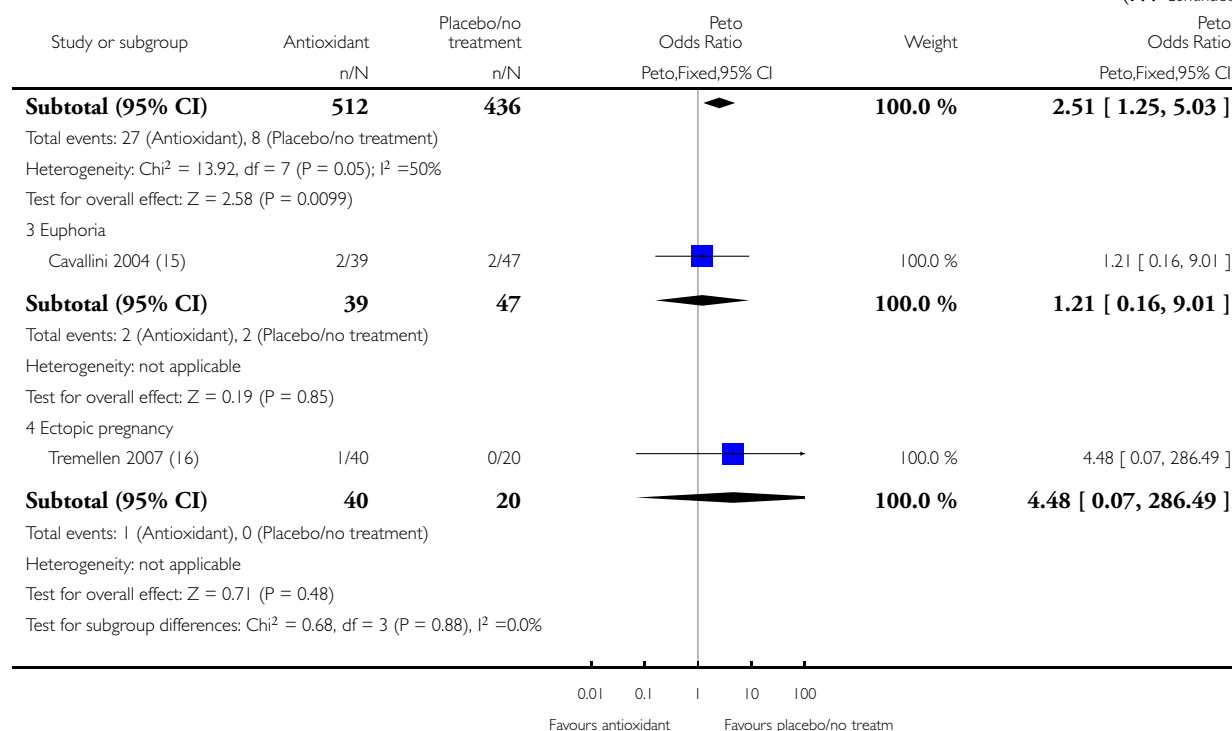
Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 8 Adverse events



(Continued ...)

(... Continued)



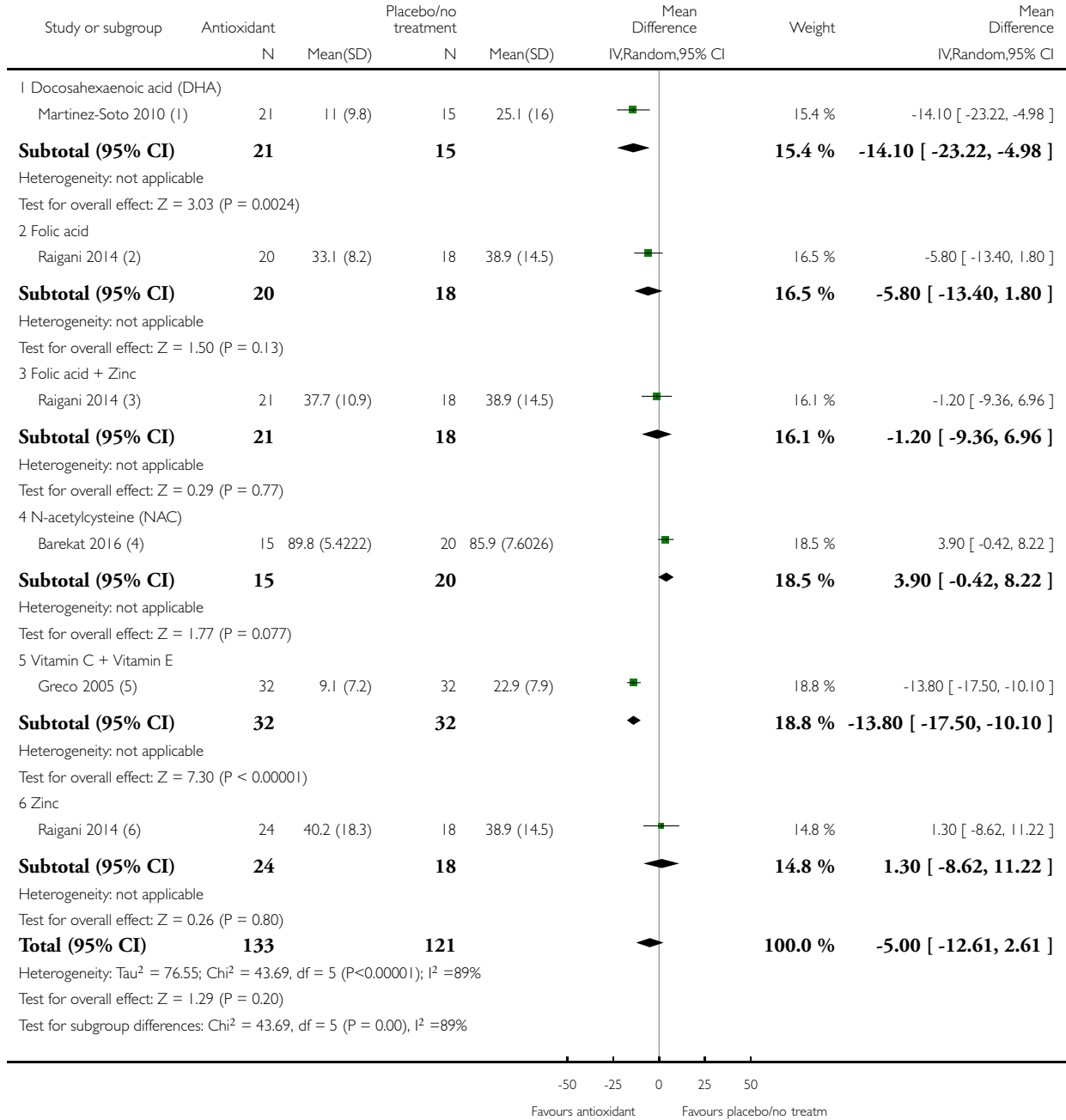
- (1) Zinc 500 mg versus no treatment. Natural conception.
- (2) Vitamin E 300 mg versus placebo. Natural conception.
- (3) Combined antioxidants (Menevit) versus placebo. IVF.
- (4) Combined antioxidants (Proxeed Plus) versus placebo.
- (5) L-carnitine 1 x 2000 mg/day + acetyl-L-carnitine 500 x 2 mg/day + glycerine suppository versus placebo. After varicocelectomy.
- (6) Combined antioxidant (SpermActin-forte) versus no treatment.
- (7) 1 or 2 tablets FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg) versus placebo.
- (8) Vitamin E 600 mg versus placebo.
- (9) L-carnitine 750 mg versus no treatment.
- (10) Coenzyme Q10 300 mg versus placebo.
- (11) Zinc solution 0.5% 10 ml versus placebo solution 10 ml.
- (12) L-carnitine 2000 mg + L-acetylcarnitine 1000 mg versus placebo.
- (13) Combined antioxidants (Menevit) versus placebo.
- (14) Magnesium 3000 mg versus placebo.
- (15) L-carnitine 1 x 2000 mg/day + acetyl-L-carnitine 500 x 2 mg/day + glycerine suppository versus placebo. After varicocelectomy.
- (16) Combined antioxidants (Menevit) versus placebo. IVF.

Analysis 1.9. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 9 Sperm DNA fragmentation; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 9 Sperm DNA fragmentation; type of antioxidant



(1) TUNEL assay. Brudy Plus (DHA 1000 mg + eicosapentaenoic acid (EPA) 135 mg). At 10 weeks.

(2) Toluidine blue (TB) staining. Folic acid 5 mg.

(3) Toluidine blue (TB) staining. Folic acid 5 mg + Zinc 220 mg.

(4) TUNEL assay. N-acetylcysteine (NAC) 200 mg. Post varicocelelectomy.

(5) TUNEL assay. Vitamin C 1000 mg + Vitamin E 1000 mg. At 2 months.

(6) Toluidine blue (TB) staining. Zinc 220 mg.

Analysis 1.10. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 10 Sperm DNA fragmentation (data not suitable for meta-analysis).

Sperm DNA fragmentation (data not suitable for meta-analysis)

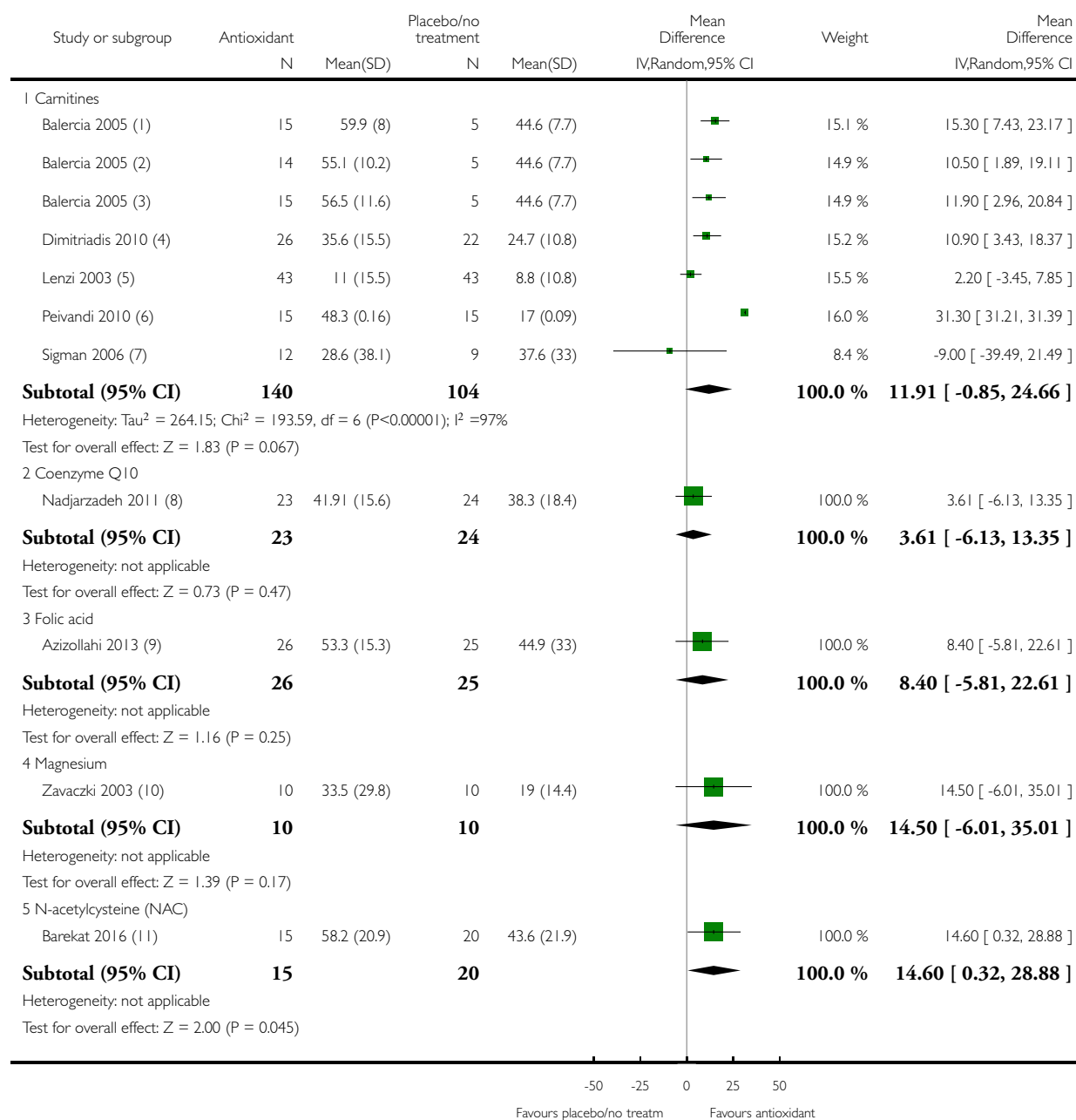
Study	Intervention	Control	P-value
Folic acid			
Boonyarangkul 2015	Folic acid DNA tail length, COMET assay 3 month: Mean = 4.04 (n = 15) SE = 0.94 6 month: Mean = 6.01 SE = 1.49	Placebo DNA tail length, COMET assay 3 month: Mean = 10.08 (n = 15) SE = 3.39 6 month: Mean = 8.69 SE = 4.28	Not provided
Combined antioxidants			
Gamidov 2017	SpermActin-forte (acetyl-L-carnitine, L-carnitine fumarate and alpha-lipoic acid) Median = 24 (18.2 - 28.6) (n = 38) Median (interquartile range)	No treatment Median 20.3 (12.7 - 21.5) (n = 38) Median (interquartile range)	Not provided
Gamidov 2017	SpermActin-forte + Vitamin complex 'Man's formula' Median = 25 (20.5 - 29.2) (n = 38) Median (interquartile range)	No treatment Median 20.3 (12.7 - 21.5) (n = 38) Median (interquartile range)	Not provided

Analysis 1.11. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 11 Total sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 11 Total sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant



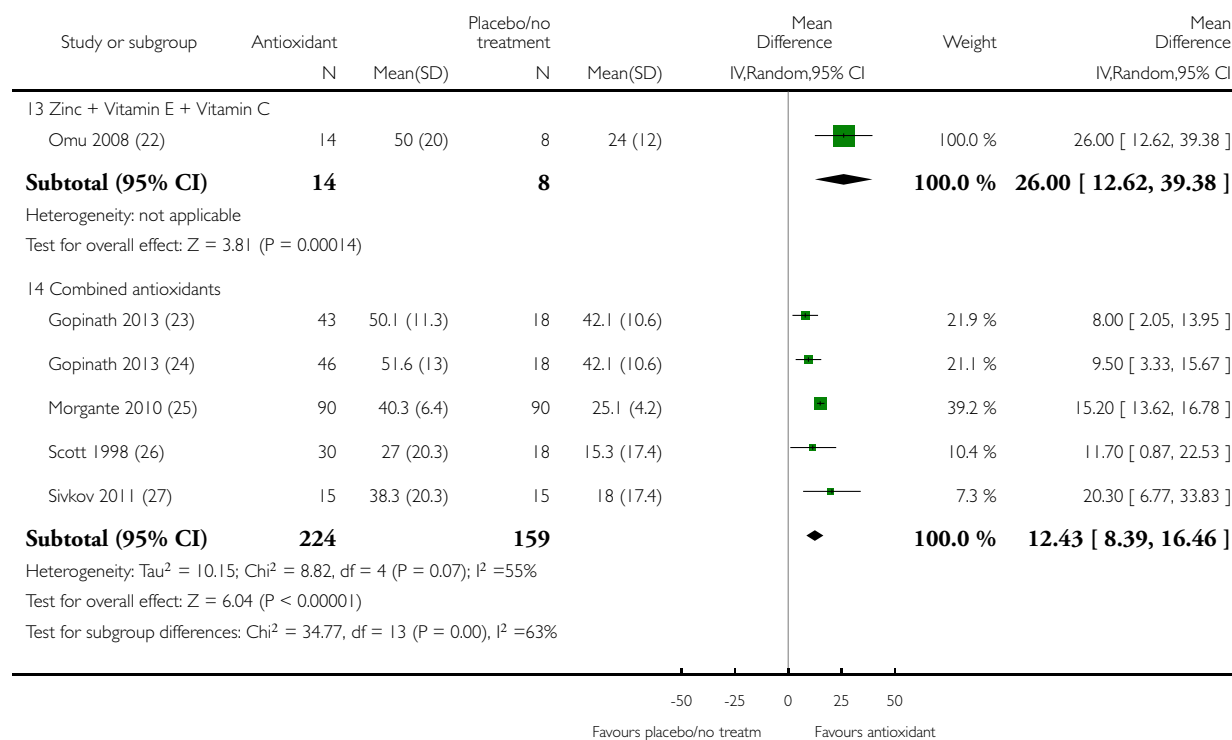
(Continued . . .)

(... Continued)



(Continued ...)

(... Continued)



- (1) L-carnitine 3000 mg.
- (2) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (3) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (4) L-carnitine 1000 mg.
- (5) L-carnitine 2000 mg. Only mean, no SD given.
- (6) L-carnitine 2000 mg, 2 months (crossover trial). According to author really SD used (not SE).
- (7) L-carnitine 2000 mg + L-acetylcarnitine 1000 mg.
- (8) Coenzyme Q10 200 mg.
- (9) Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (10) Magnesium 3000 mg.
- (11) N-acetylcysteine (NAC) 200 mg. After varicocelectomy.
- (12) Docosahexaenoic acid (DHA) 400 mg.
- (13) Docosahexaenoic acid (DHA) 800 mg.
- (14) Docosahexaenoic acid (DHA) 1000 mg. At 10 weeks.
- (15) Selenium 100 g.
- (16) Vitamin C 1000 mg + Vitamin E 1000 mg. At 2 months.
- (17) Vitamin E 600 mg. Varicocele patients.
- (18) Zinc 66 mg. After varicocelectomy.
- (19) Zinc 500 mg.
- (20) Zinc 66 mg + Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (21) Zinc 400 mg + Vitamin E 20 mg.
- (22) Zinc 400 mg + Vitamin E 20 mg + Vitamin C 10 mg.
- (23) 1 tablet FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).
- (24) 2 tablets FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).
- (25) L-arginine 1660 mg + carnitine 150 mg + acetyl-carnitine 50 mg + ginseng 200 mg.
- (26) Selenium 100 g + Vitamin A 1 mg + Vitamin C 10 mg + Vitamin E 15 mg.
- (27) Selznic (selenium + zinc + vitamins).

Analysis 1.12. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 12 Total sperm motility at 3 months or less (data not suitable for meta analysis).

Total sperm motility at 3 months or less (data not suitable for meta analysis)

Study	Intervention	Control	P value
Carnitines			
Cavallini 2004	L-carnitine + Acetyl-carnitine Median = 22.3 (n = 39) Interquartile range = 28.4 - 15.2	Placebo Median = 14.0 (n = 47) Interquartile range = 17.4 - 5.1	Not provided
Folic acid			
Raigani 2014	Folic acid Median = 35 (15 - 50) (n = 20) Median (25th - 75h percentile) 16 weeks	Placebo Median = 35 (21 - 42.5) (n = 18) Median (25th - 75h percentile) 16 weeks	Not provided
Folic acid + Zinc			

Total sperm motility at 3 months or less (data not suitable for meta analysis) (Continued)

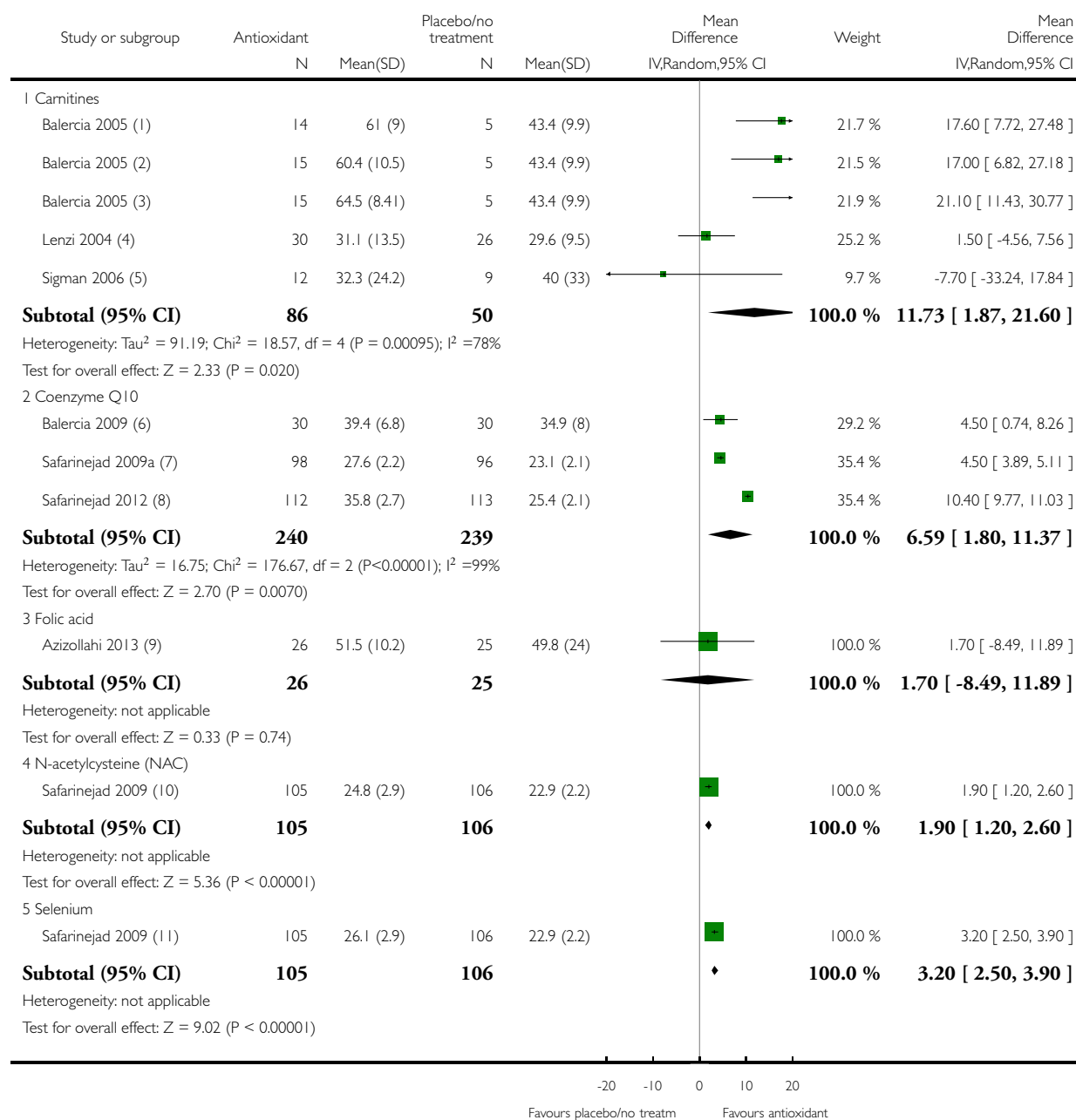
Raigani 2014	Folic acid + Zinc Median = 35 (26.3 - 50) (n = 21) Median (25th - 75h percentile) 16 weeks	Placebo Median = 35 (21 - 42.5) (n = 18) Median (25th - 75h percentile) 16 weeks	Not provided
Vitamin E			
Kessopoulou 1995	Vitamin E Median = 7 (n = 15) Min/max = -27 - 34	Placebo Median = 7 (n = 15) Min/max = -33 - 36	Not provided
Zinc			
Raigani 2014	Zinc Median = 35 (17 - 50) (n = 24) Median (25th - 75h percentile) 16 weeks	Placebo Median = 35 (21 - 42.5) (n = 18) Median (25th - 75h percentile) 16 weeks	Not provided
Combined antioxidants			
Galatioto 2008	N-acetylcysteine (NAC) 600 mg + vitamins-minerals % of motile sperm (Class A WHO) = 58% (n = 20)	No treatment % of motile sperm (Class A WHO) = 51% (n = 22)	P = 0.847

Analysis 1.13. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 13 Total sperm motility at 6 months; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

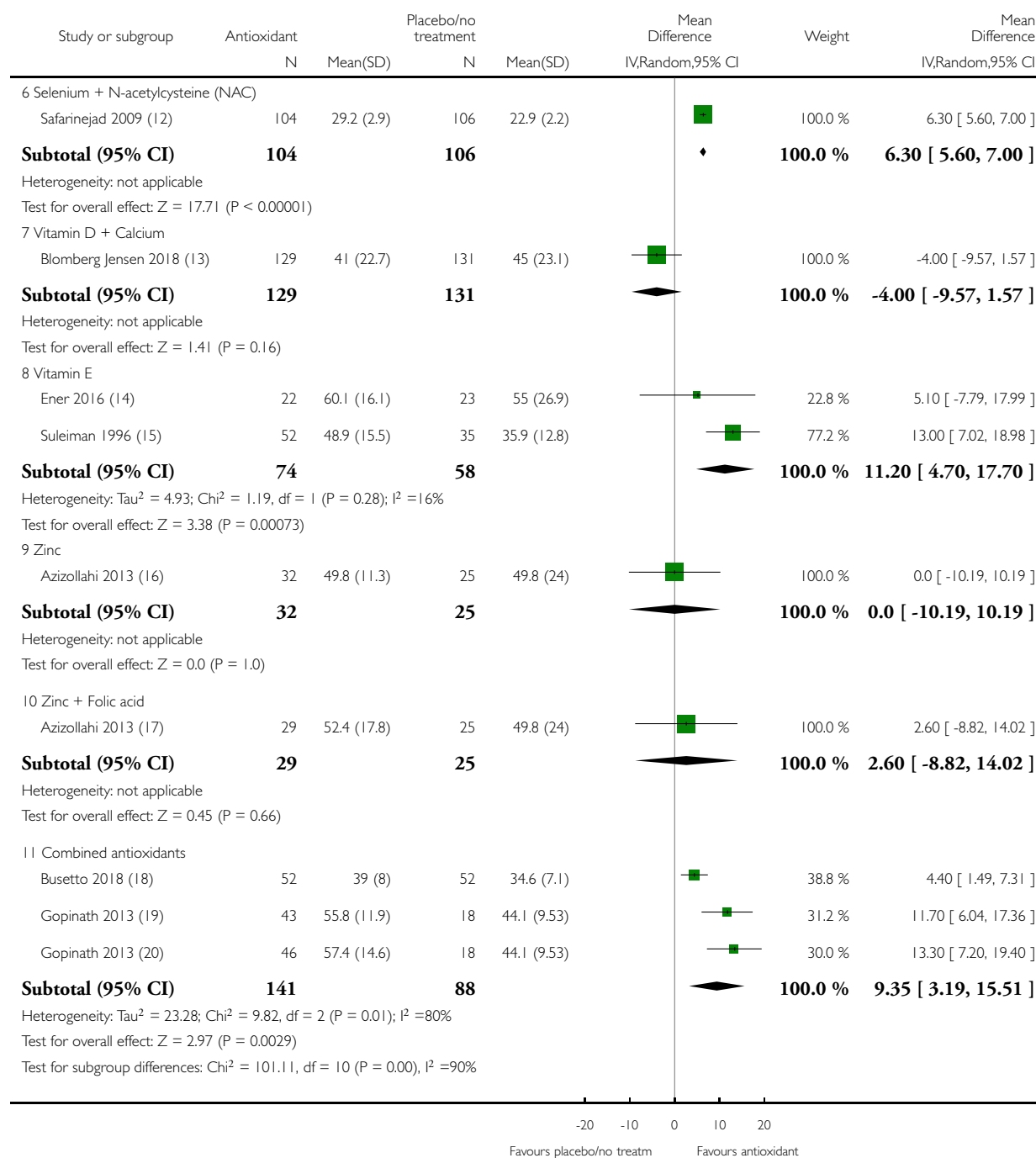
Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 13 Total sperm motility at 6 months; type of antioxidant



(Continued . . .)

(... Continued)



- (1) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (2) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (3) L-carnitine 3000 mg.
- (4) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl-carnitine 1000 mg.
- (5) L-carnitine 2000 mg + L-acetylcarnitine 1000 mg.
- (6) Coenzyme Q10 200 mg.
- (7) Coenzyme Q10 300 mg.
- (8) Coenzyme Q10 200 mg.
- (9) Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (10) N-acetylcysteine (NAC) 600 mg. 26 weeks.
- (11) Selenium 200 g. 26 weeks
- (12) Selenium 200 g + N-acetylcysteine (NAC) 600 mg. 26 weeks.
- (13) Vitamin D 1400IU + Calcium 500 mg. At 5 months.
- (14) Vitamin E 600 mg. Varicocele patients.
- (15) Vitamin E 300 mg.
- (16) Zinc 66 mg. After varicocelectomy.
- (17) Zinc 66 mg + Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (18) Proxeed Plus (l-carnitine 1000 mg, fumarate 725 mg, acetyl-l-carnitine 500 mg, fructose 1000 mg, CoQ10 20 mg, vitamin C 90 mg, zinc 10 mg, folic acid 200 µ g and vitamin B12 1.5µ g). Varicocele patients.
- (19) 1 tablet FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).
- (20) 2 tablets FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).

Analysis 1.14. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 14 Total sperm motility at 6 months(data not suitable for meta analysis).

Total sperm motility at 6 months(data not suitable for meta analysis)

Study	Intervention	Control	P value
Carnitines			
Cavallini 2004	L-carnitine + Acetyl-carnitine Median = 23.6 (n = 39) Interquartile range = 28.9 - 16.0	Placebo Median = 13.2 (n = 47) Interquartile range = 18.6 - 9.0	Not provided
Folic acid			
Wong 2002	Folic acid Median = 35 (n = 22) Range = 5 - 65	Placebo Median = 30 (n = 25) Range = 5 - 80	Not provided
Zinc			
Wong 2002	Zinc Median = 35 (n = 23) Range = 10 - 65	Placebo Median = 30 (n = 25) Range = 5 - 80	Not provided
Zinc + Folic acid			

Total sperm motility at 6 months (data not suitable for meta analysis) (Continued)

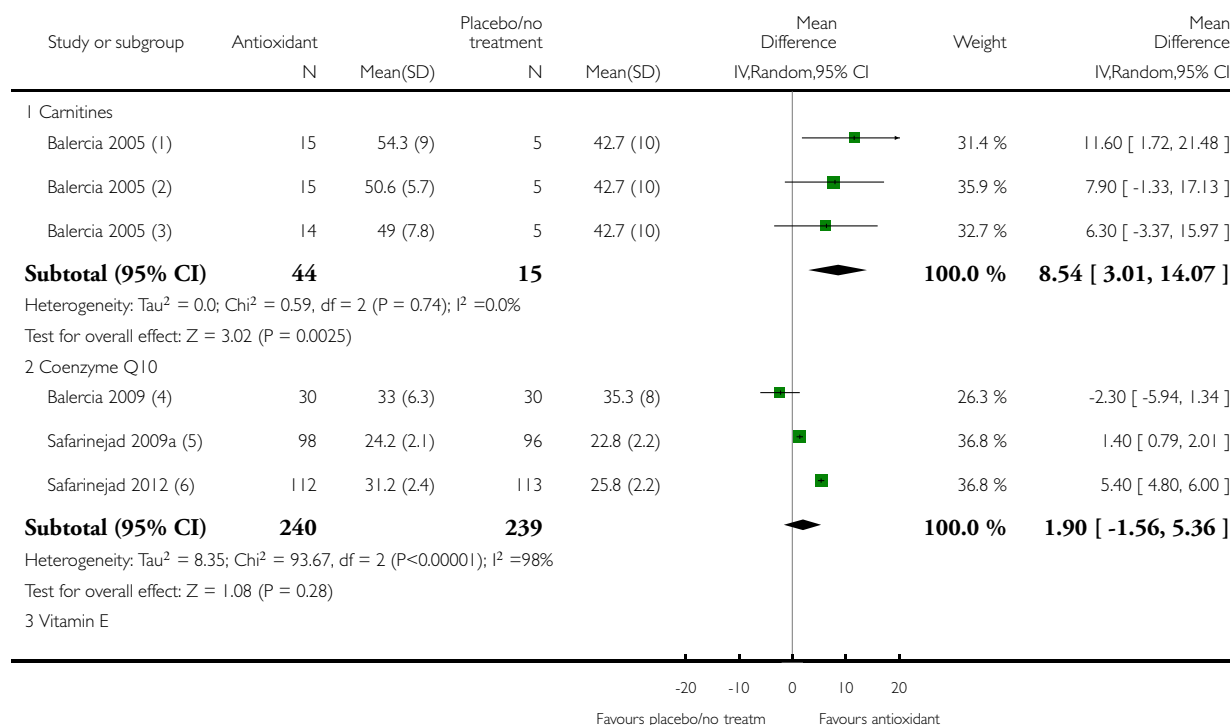
Wong 2002	Zinc + Folic acid Median = 35 (n = 24) Range 5 - 70	Placebo Median = 30 (n = 25) Range = 5 - 80	Not provided
Combined antioxidants			
Micic 2017	Proxeed Plus Median = 31.0 (20.0 - 41.0) (n = 125) Median (interquartile range) Progressive sperm motility	Placebo Median 29.0 (15.5 - 35.5) (n = 50) Median (interquartile range) Progressive sperm motility	Not provided

Analysis 1.15. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 15 Total sperm motility at 9 months or more; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

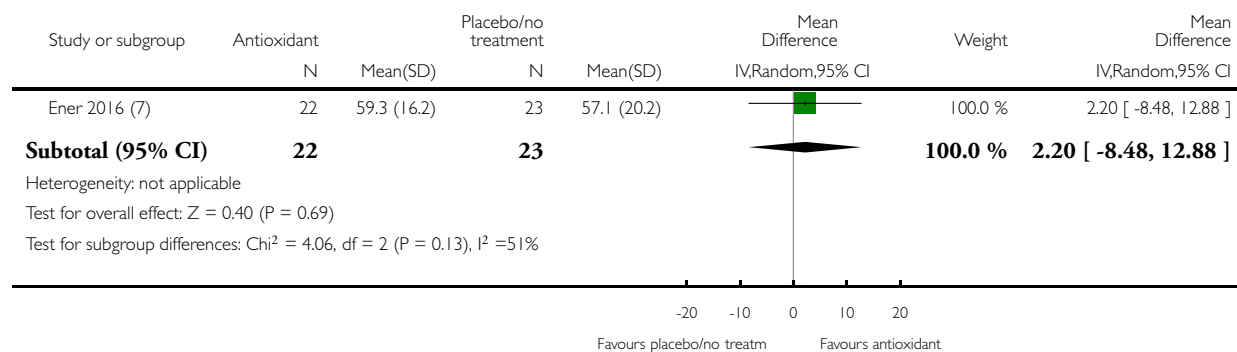
Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 15 Total sperm motility at 9 months or more; type of antioxidant



(Continued . . .)

(... Continued)



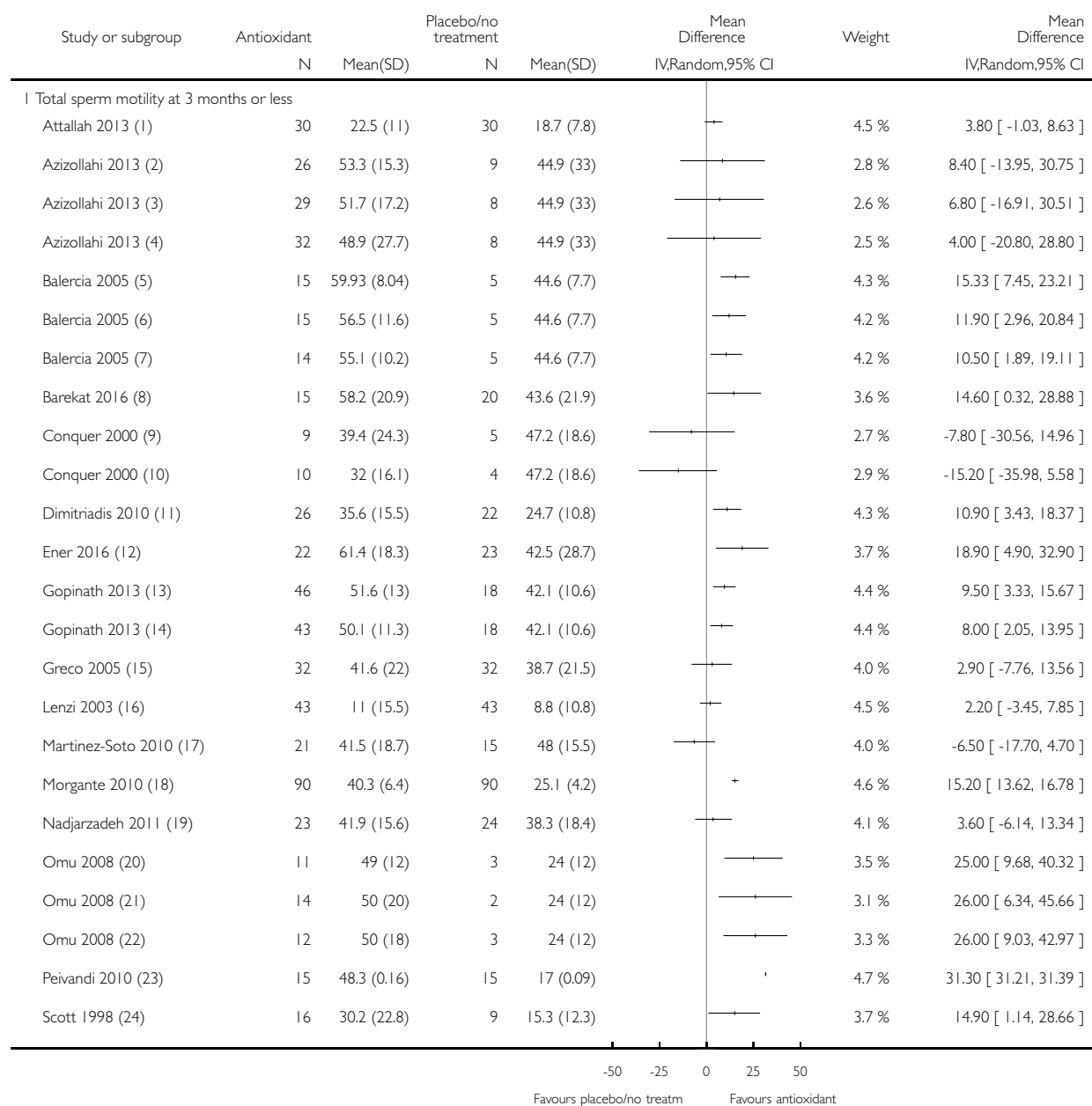
- (1) L-carnitine 3000 mg.
- (2) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (3) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (4) Coenzyme Q10 200 mg.
- (5) Coenzyme Q10 300 mg.
- (6) Coenzyme Q10 200 mg.
- (7) 12 months. Vitamin E 600 mg. Varicocele patients.

Analysis 1.16. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 16 Total sperm motility over time.

Review: Antioxidants for male subfertility

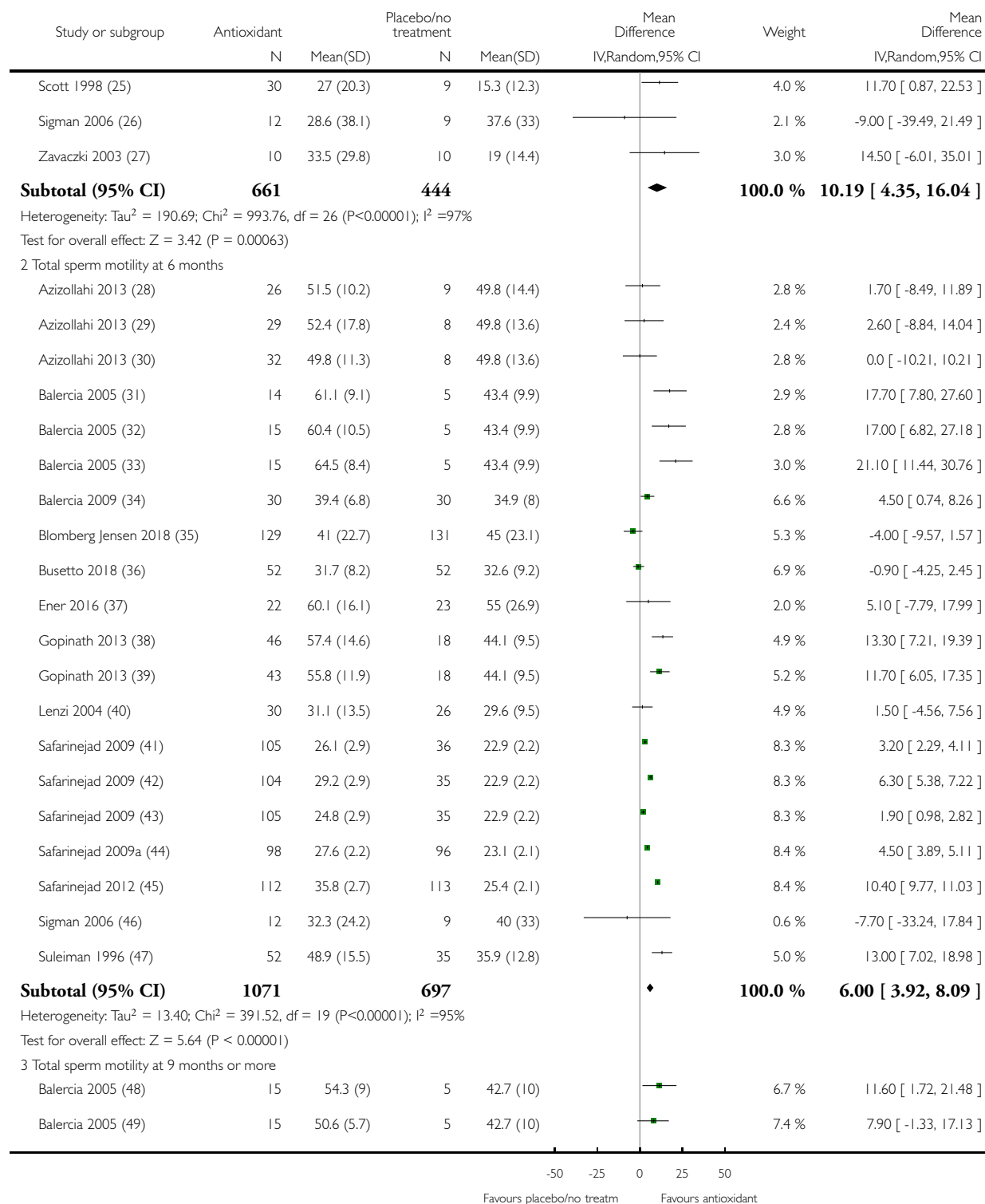
Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 16 Total sperm motility over time



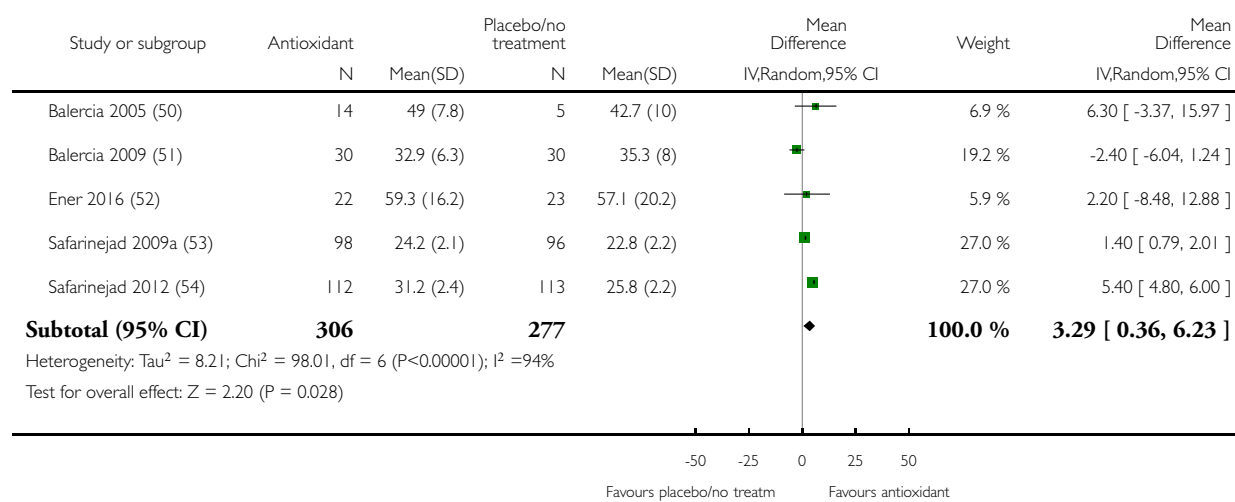
(Continued ...)

(... Continued)



(Continued ...)

(... Continued)



- (1) N-acetylcysteine (NAC) 600 mg.
- (2) Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (3) Zinc 66 mg + Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (4) Zinc 66 mg. After varicocelectomy.
- (5) L-carnitine 3000 mg.
- (6) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (7) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (8) N-acetylcysteine (NAC) 200 mg. After varicocelectomy.
- (9) Docosahexaenoic acid (DHA) 400 mg.
- (10) Docosahexaenoic acid (DHA) 800 mg.
- (11) L-carnitine 1000 mg.
- (12) Vitamin E 600 mg. Varicocele patients.
- (13) 2 tablets FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).
- (14) 1 tablet FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).
- (15) Vitamin C 1000 mg + Vitamin E 1000 mg.
- (16) L-carnitine 2000 mg. Only mean, no SD given.
- (17) Docosahexaenoic acid (DHA) 1000 mg.
- (18) L-arginine 1660 mg + carnitine 150 mg + acetyl-carnitine 50 mg + ginseng 200 mg.
- (19) Coenzyme Q10 (CoQ10) 200 mg.
- (20) Zinc 500 mg.
- (21) Zinc 400 mg + Vitamin E 20 mg + Vitamin C 10 mg.
- (22) Zinc 400 mg + Vitamin E 20 mg.
- (23) L-carnitine 2000 mg. 2 months (crossover trial). According to author really SD used (not SE).
- (24) Selenium 100 g.
- (25) Selenium 100 g + Vitamin A 1 mg + Vitamin C 10 mg + Vitamin E 15 mg.
- (26) L-carnitine 2000 mg + L-acetylcarnitine 1000 mg.
- (27) Magnesium 3000 mg.
- (28) Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (29) Zinc 66 mg + Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (30) Zinc 66 mg. After varicocelectomy.
- (31) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (32) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (33) L-carnitine 3000 mg.
- (34) Coenzyme Q10 200 mg.
- (35) Vitamin D 1400IU + Calcium 500 mg. At 5 months.
- (36) Proxeed Plus (l-carnitine 1000mg, fumarate 725mg, acetyl-l-carnitine 500mg, fructose 1000mg, CoQ10 20mg, vitamin C 90mg, zinc 10mg, folic acid 200µ g and vitamin B12 1.5µ g). Varicocele patients.
- (37) Vitamin E 600 mg. After varicocelectomy.
- (38) 2 tablets FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).
- (39) 1 tablet FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).
- (40) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl-carnitine 1000 mg.
- (41) Selenium 200 g. 26 weeks
- (42) Selenium 200 g + N-acetylcysteine (NAC) 600 mg. 26 weeks.
- (43) N-acetylcysteine (NAC) 600 mg. 26 weeks.
- (44) Coenzyme Q10 300 mg.
- (45) Coenzyme Q10 200 mg.
- (46) L-carnitine 2000 mg + L-acetylcarnitine 1000 mg.
- (47) Vitamin E 300 mg.
- (48) L-carnitine 3000 mg.
- (49) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (50) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (51) Coenzyme Q10 200 mg.
- (52) 12 months. Vitamin E 600 mg. Varicocele patients

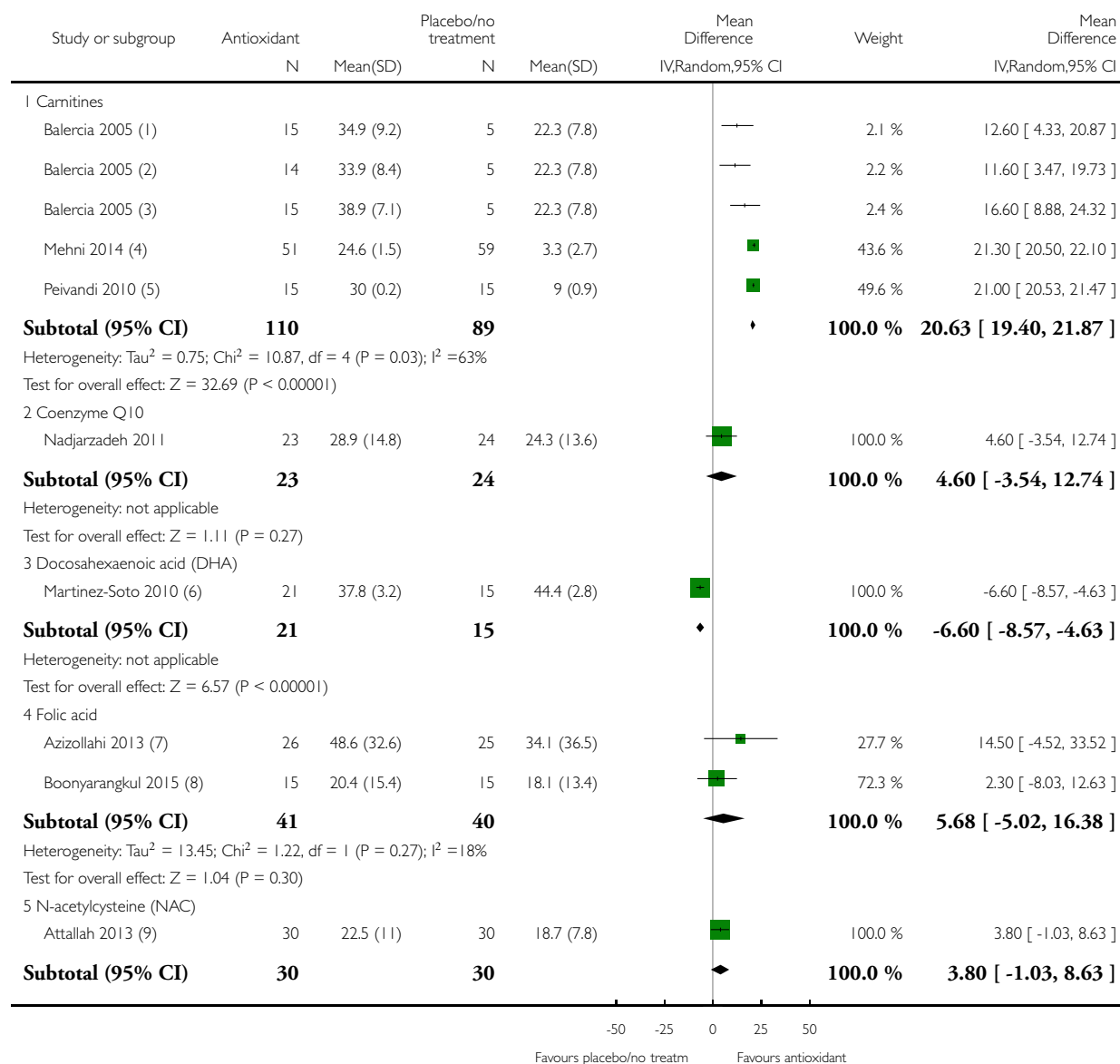
Antioxidants for male subfertility (Review)

Analysis 1.17. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 17 Progressive sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

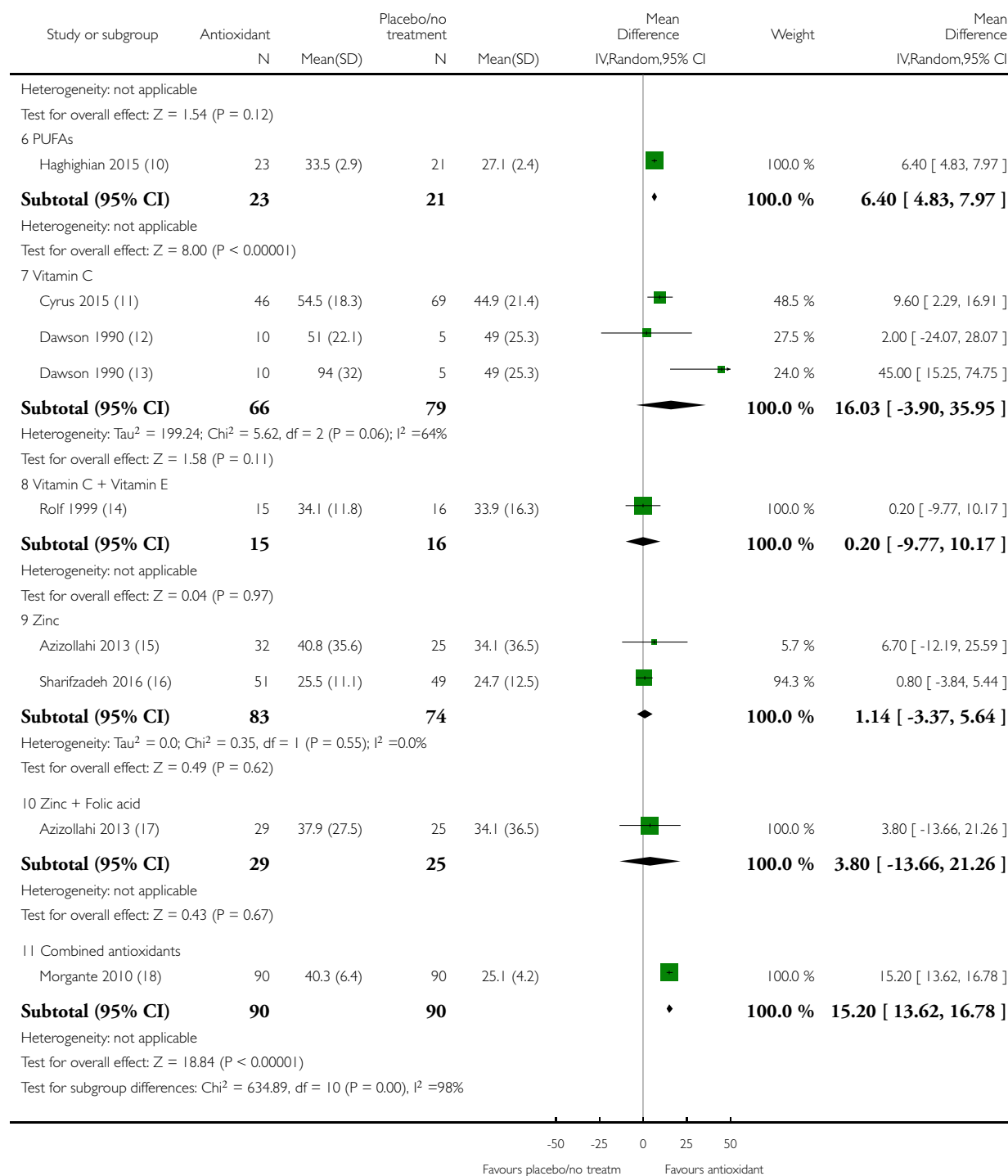
Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 17 Progressive sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant



(Continued . . .)

(... Continued)



- (1) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (2) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (3) L-carnitine 3000 mg.
- (4) L-carnitine 1000 mg.
- (5) L-carnitine 2000 mg. 2 months (crossover trial). According to author really SD used (not SE).
- (6) Docosahexaenoic acid (DHA) 1000 mg. At 10 weeks.
- (7) Folic acid 5 mg. After varicocelelectomy.
- (8) Folic acid 5 mg.
- (9) N-acetylcysteine (NAC) 600 mg.
- (10) Alpha-lipoic acid (ALA) 600 mg.
- (11) Vitamin C 500 mg. After varicocelelectomy.
- (12) Vitamin C 200 mg.
- (13) Vitamin C 1000 mg.
- (14) Vitamin C 1000 mg + Vitamin E 800 mg. At 2 months.
- (15) Zinc 66 mg. After varicocelelectomy.
- (16) Zinc 10 ml solution of 0.5%.
- (17) Zinc 66 mg + Folic acid 5 mg. After varicocelelectomy.
- (18) L-arginine 1660 mg + carnitine 150 mg + acetyl-carnitine 50 mg + ginseng 200 mg.

Analysis 1.18. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 18 Progressive sperm motility at 3 months (data not usable for meta-analysis).

Progressive sperm motility at 3 months (data not usable for meta-analysis)

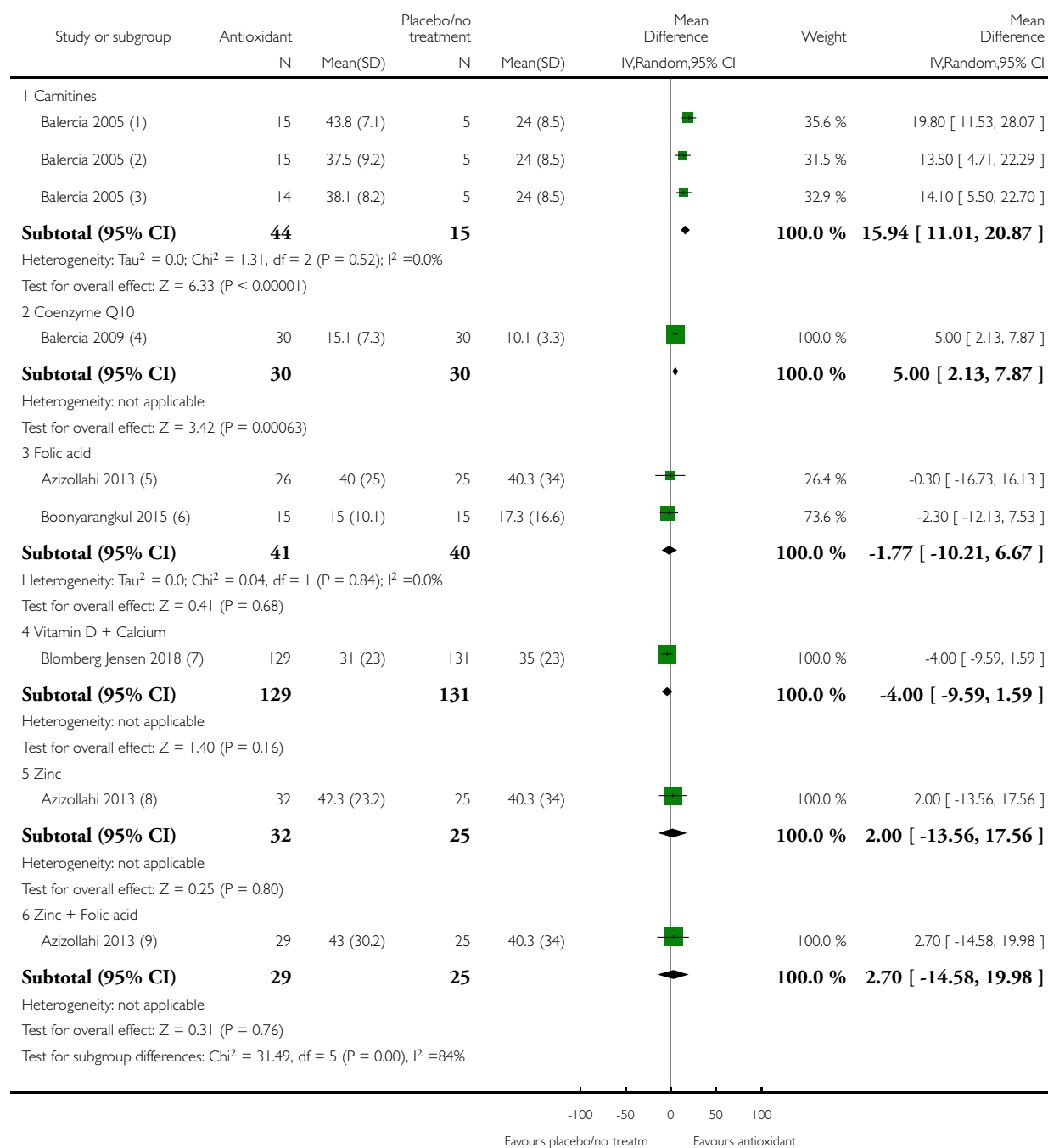
Study	Intervention	Control	P value
Combined antioxidants			
Gamidov 2017	SpermActin-forte + Vitamin complex 'Man's formula' Median = 36.5 (26 - 47) (n = 38) Median (interquartile range)	No treatment Median = 34.5 (27 - 40) (n = 38) Median (interquartile range)	Not provided
Gamidov 2017	SpermActin-forte (acetyl-L-carnitine, L-carnitine fumarate and alpha-lipoic acid) Median = 30.5 (26 - 37) (n = 38) Median (interquartile range)	No treatment Median = 34.5 (27 - 40) (n = 38) Median (interquartile range)	Not provided
Micic 2017	Proceed Plus Median = 30.0 (12.0 - 39.0) (n = 125) Median (interquartile range)	Placebo Median 28.5 (11.5 - 32.0) (n = 50) Median (interquartile range)	Not provided

Analysis 1.19. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 19 Progressive sperm motility at 6 months; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 19 Progressive sperm motility at 6 months; type of antioxidant



- (1) L-carnitine 3000 mg.
- (2) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (3) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (4) Coenzyme Q10 200 mg.
- (5) Folic acid 5 mg. After varicocelelectomy.
- (6) Folic acid 5 mg.
- (7) Vitamin D 1400IU + Calcium 500 mg. At 5 months.
- (8) Zinc 66 mg. After varicocelelectomy.
- (9) Zinc 66 mg + Folic acid 5 mg. After varicocelelectomy.

Analysis 1.20. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 20 Progressive sperm motility at 6 months (data not usable for meta-analysis).

Progressive sperm motility at 6 months (data not usable for meta-analysis)

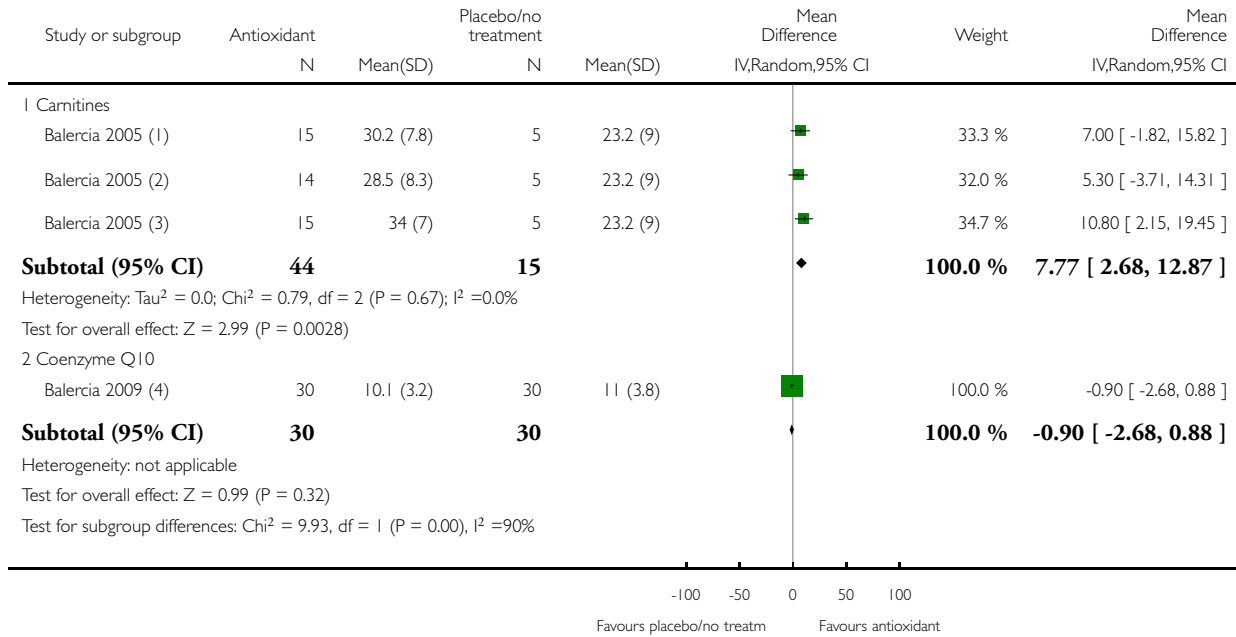
Study	Intervention	Control	P value
Combined antioxidants			
Micic 2017	Proxeed Plus Median = 31.0 (20.0 - 41.0) (n = 125) Median (interquartile range)	Placebo Median 29.0 (15.5 - 35.5) (n = 50) Median (interquartile range)	Not provided

Analysis 1.21. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 21 Progressive sperm motility at 9 months or more; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 21 Progressive sperm motility at 9 months or more; type of antioxidant



(1) L-acetyl carnitine 3000 mg.

(2) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.

(3) L-carnitine 3000 mg.

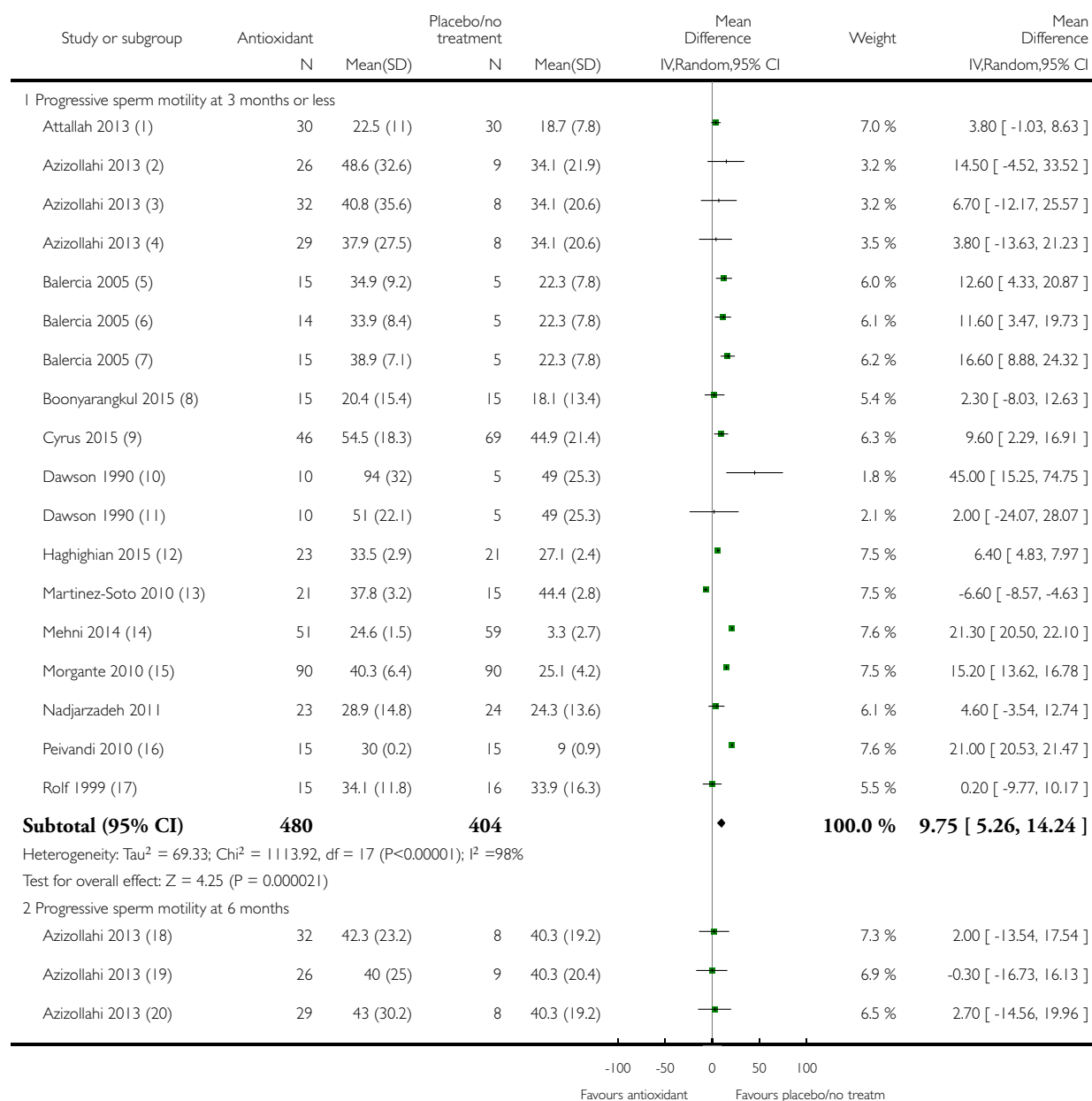
(4) Coenzyme Q10 200 mg.

Analysis 1.22. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 22 Progressive sperm motility over time.

Review: Antioxidants for male subfertility

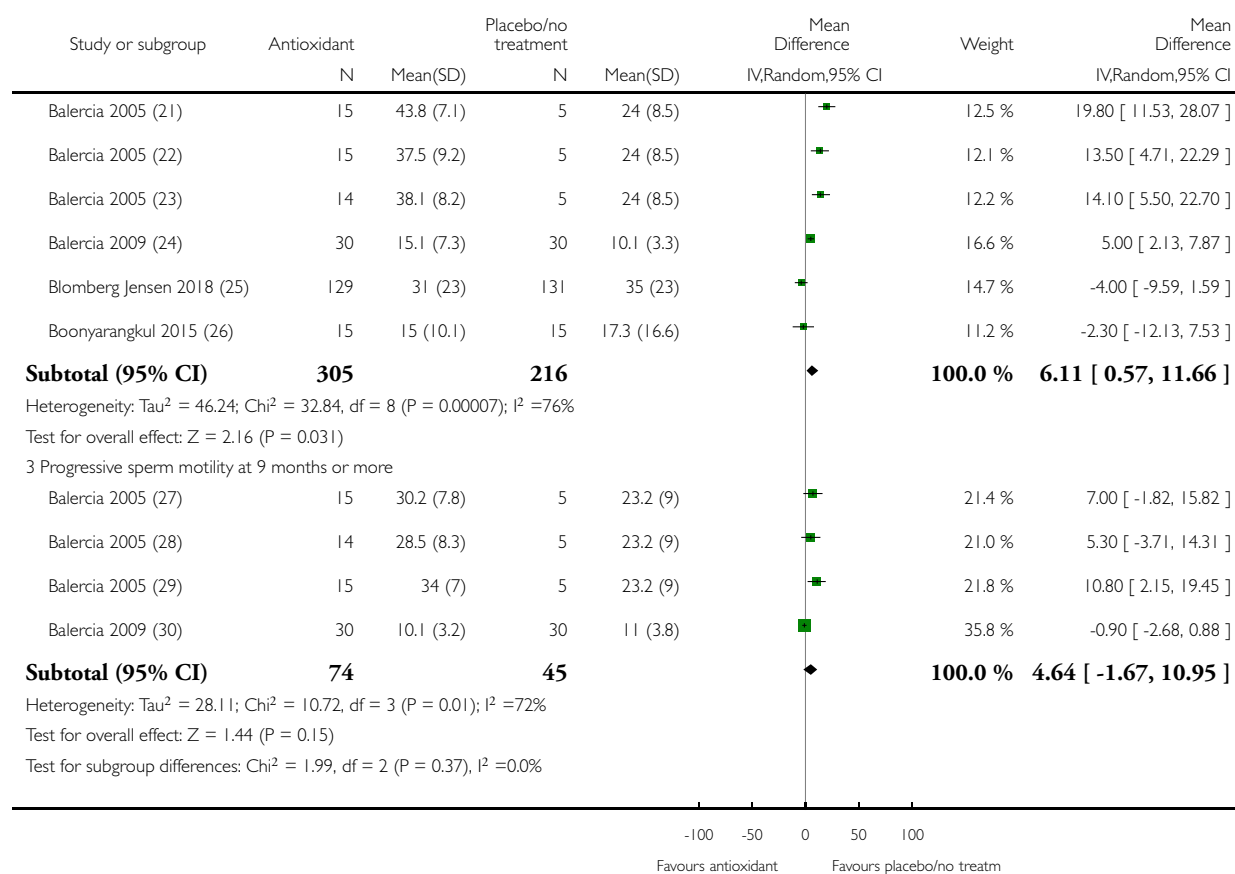
Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 22 Progressive sperm motility over time



(Continued . . .)

(... Continued)



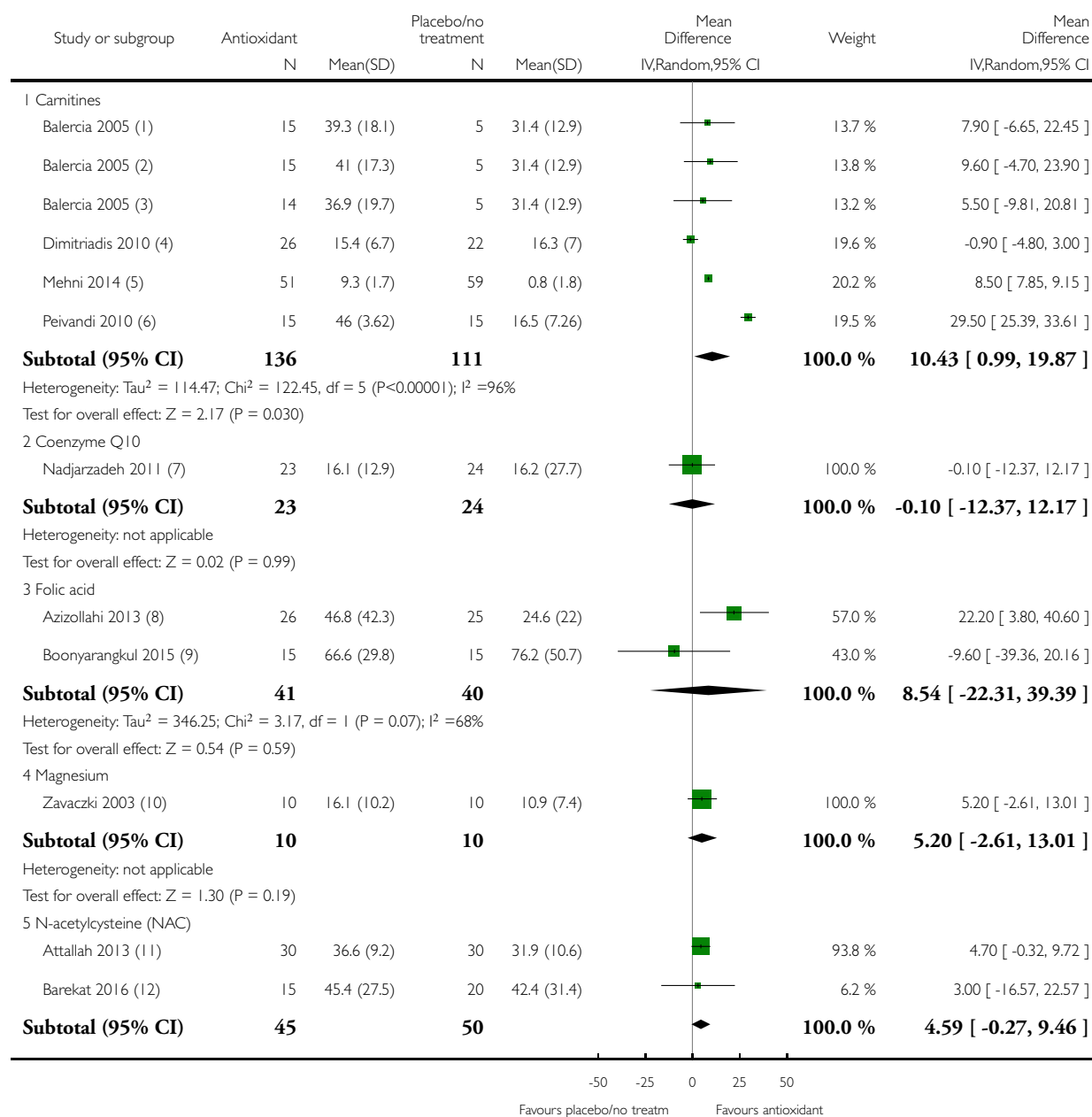
- (1) N-acetylcysteine (NAC) 600 mg.
- (2) Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (3) Zinc 66 mg. After varicocelectomy.
- (4) Zinc 66 mg + Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (5) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (6) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (7) L-carnitine 3000 mg.
- (8) Folic acid 5 mg.
- (9) Vitamin C 500 mg. After varicocelectomy.
- (10) Vitamin C 1000 mg.
- (11) Vitamin C 200 mg.
- (12) Alpha-lipoic acid (ALA) 600 mg.
- (13) Docosahexaenoic acid (DHA) 1000 mg. At 10 weeks.
- (14) L-carnitine 1000mg.
- (15) L-arginine 1660 mg + carnitine 150 mg + acetyl-carnitine 50 mg + ginseng 200 mg.
- (16) L-carnitine 2000 mg. 2 months (crossover trial). According to author really SD used (not SE).
- (17) Vitamin C 1000 mg + Vitamin E 800 mg. At 2 months.
- (18) Zinc 66 mg. After varicocelectomy.
- (19) Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (20) Zinc 66 mg + Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (21) L-carnitine 3000 mg.
- (22) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (23) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (24) Coenzyme Q10 200 mg.
- (25) Vitamin D 1400IU + Calcium 500 mg. At 5 months.
- (26) Folic acid 5 mg.
- (27) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (28) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (29) L-carnitine 3000 mg.
- (30) Coenzyme Q10 200 mg.

Analysis 1.23. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 23 Sperm concentration at 3 months or less; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

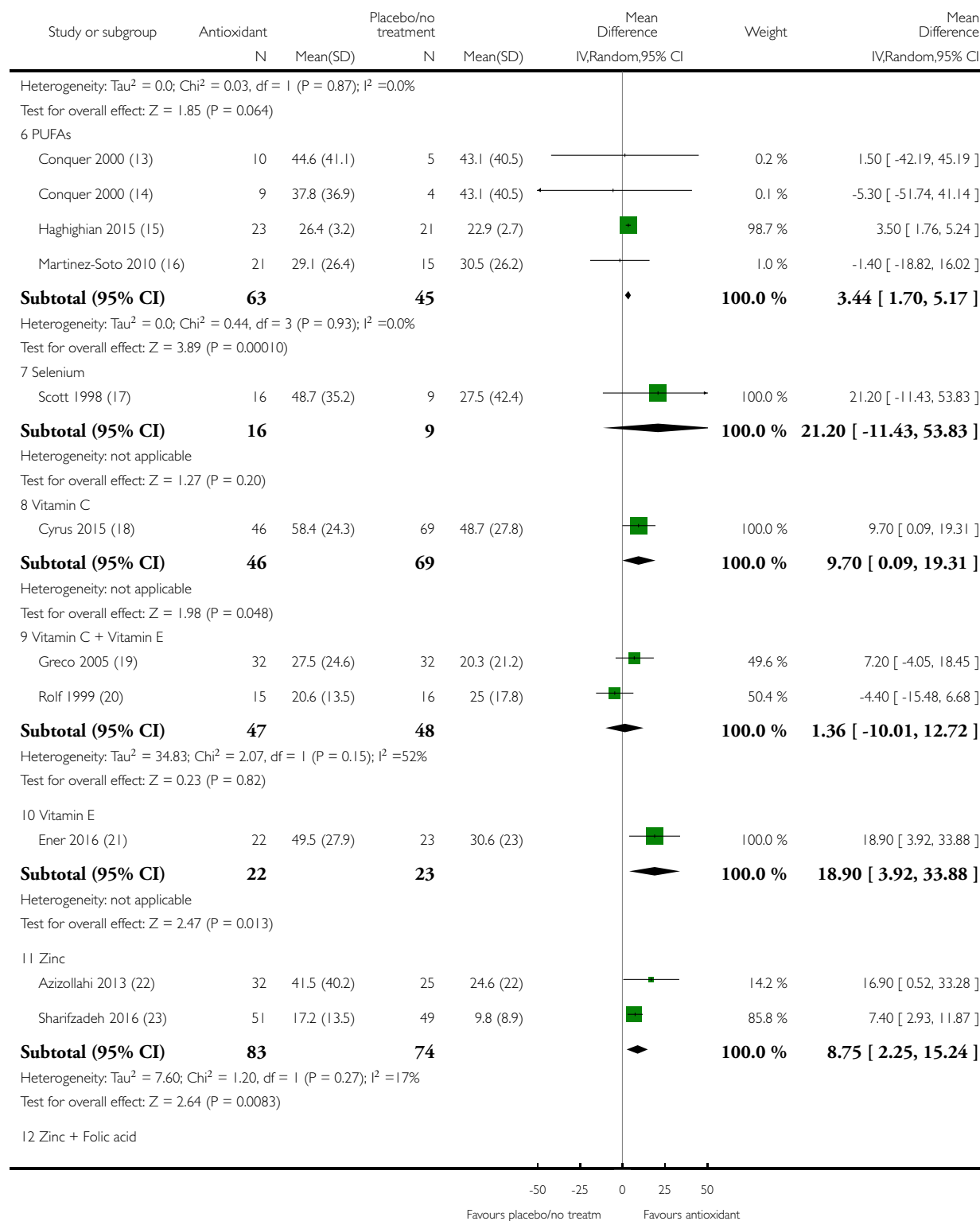
Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 23 Sperm concentration at 3 months or less; type of antioxidant



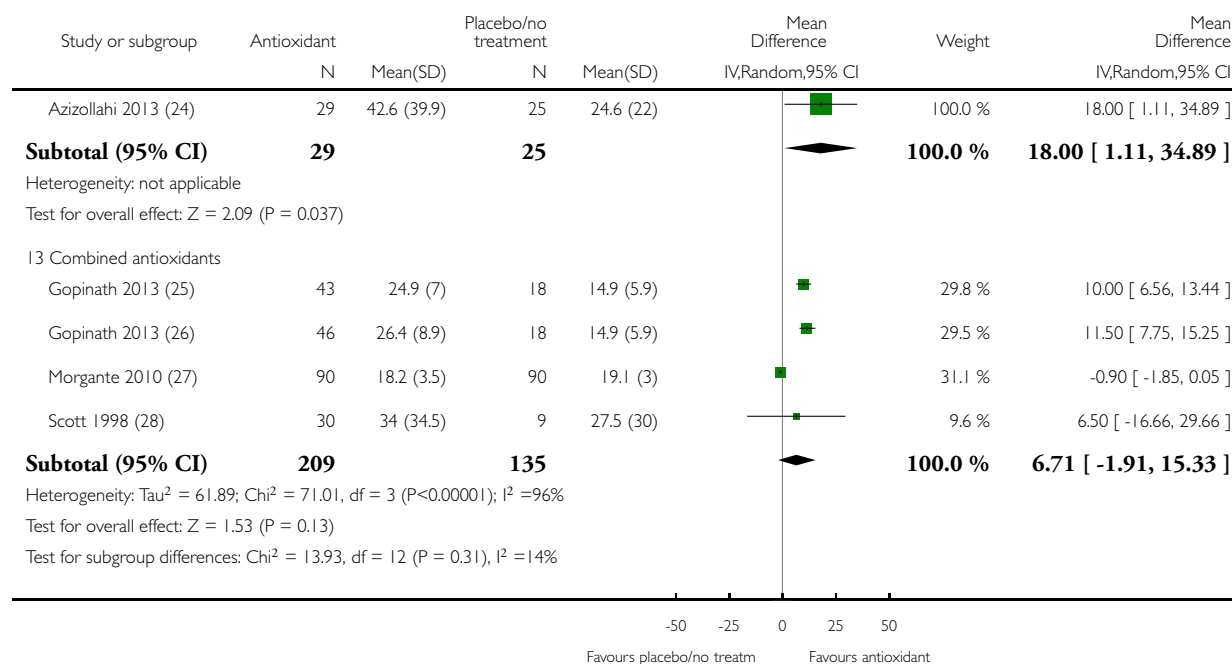
(Continued ...)

(... Continued)



(Continued ...)

(... Continued)



- (1) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (2) L-carnitine 3000 mg.
- (3) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (4) L-carnitine 1000 mg.
- (5) L-carnitine 1000 mg.
- (6) L-carnitine 2000 mg, 2 months (crossover trial). According to author really SD used (not SE).
- (7) Coenzyme Q10 200 mg
- (8) Folic acid 5 mg. After varicocelelectomy.
- (9) Folic acid 5 mg.
- (10) Magnesium 3000 mg.
- (11) N-acetylcysteine (NAC) 600 mg
- (12) N-acetylcysteine (NAC) 200 mg. After varicocelelectomy.
- (13) Docosahexaenoic acid (DHA) 800 mg.
- (14) Docosahexaenoic acid (DHA) 400 mg.
- (15) Alpha-lipoic acid (ALA) 600 mg.
- (16) Docosahexaenoic acid (DHA) 1000 mg, 10 weeks.
- (17) Selenium 100 g.
- (18) Vitamin C 500 mg. After varicocelelectomy.
- (19) Vitamin C 1000 mg + Vitamin E 1000 mg, 2 months.
- (20) Vitamin C 1000 mg + Vitamin E 800 mg, 2 months.
- (21) Vitamin E 600 mg. After varicocelelectomy.
- (22) Zinc 66 mg. After varicocelelectomy.
- (23) Zinc 10 ml solution of 0.5%.
- (24) Zinc 66 mg + Folic acid 5 mg. After varicocelelectomy.
- (25) 1 tablet FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).
- (26) 2 tablets FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).
- (27) L-arginine 1660 mg + carnitine 150 mg + acetyl-carnitine 50 mg + ginseng 200 mg.
- (28) Selenium 100 g + Vitamin A 1 mg + Vitamin C 10 mg + Vitamin E 15 mg.

Analysis 1.24. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 24 Sperm concentration at 3 months or less (data not suitable for meta analysis).

Sperm concentration at 3 months or less (data not suitable for meta analysis)

Study	Intervention	Control	P value
Carnitines			
Cavallini 2004	L-carnitine + Acetyl-carnitine Median = 20.9 (n = 39) Interquartile range = 25.6 - 14.8	Placebo Median = 12.3 (n = 47) Interquartile range = 16.0 - 9.1	Not provided
Lenzi 2003	L-carnitine Mean = 9 (1st phase data) (n = 43) No SD given	Placebo Mean = 5.3 (n = 43) No SD given	P = 0.03
Vitamin E			
Kessopoulou 1995	Vitamin E Median = -15 (n = 15) Min/max = -58 - 59	Placebo Median = 0 (n = 15) Min/max = -37 - 160	Not provided
Folic acid			
Raigani 2014	Folic acid Median 15 (9.7 - 24) (n = 20) Median (25th - 75th percentile) 16 weeks	Placebo Median 12 (7.5 - 27.3) Median (25th - 75th percentile) 16 weeks	Not provided
Zinc			
Raigani 2014	Zinc Median 13.2 (7 - 27) (n = 24) Median (25th - 75th percentile) 16 weeks	Placebo Median 12 (7.5 - 27.3) Median (25th - 75th percentile) 16 weeks	Not provided
Folic acid + Zinc			
Raigani 2014	Folic acid + Zinc Median 10.5 (8.06 - 17.7) (n = 21) Median (25th - 75th percentile) 16 weeks	Placebo Median 12 (7.5 - 27.3) Median (25th - 75th percentile) 16 weeks	Not provided
Combined antioxidants			
Gamidov 2017	SpermActin-forte (acetyl-L-carnitine, L-carnitine fumarate and alpha-lipoic acid) Median = 26.5 (2.3 - 48) Median (interquartile range)	No treatment Median = 22 (11.5 - 26.6) Median (interquartile range)	Not provided

Sperm concentration at 3 months or less (data not suitable for meta analysis) (Continued)

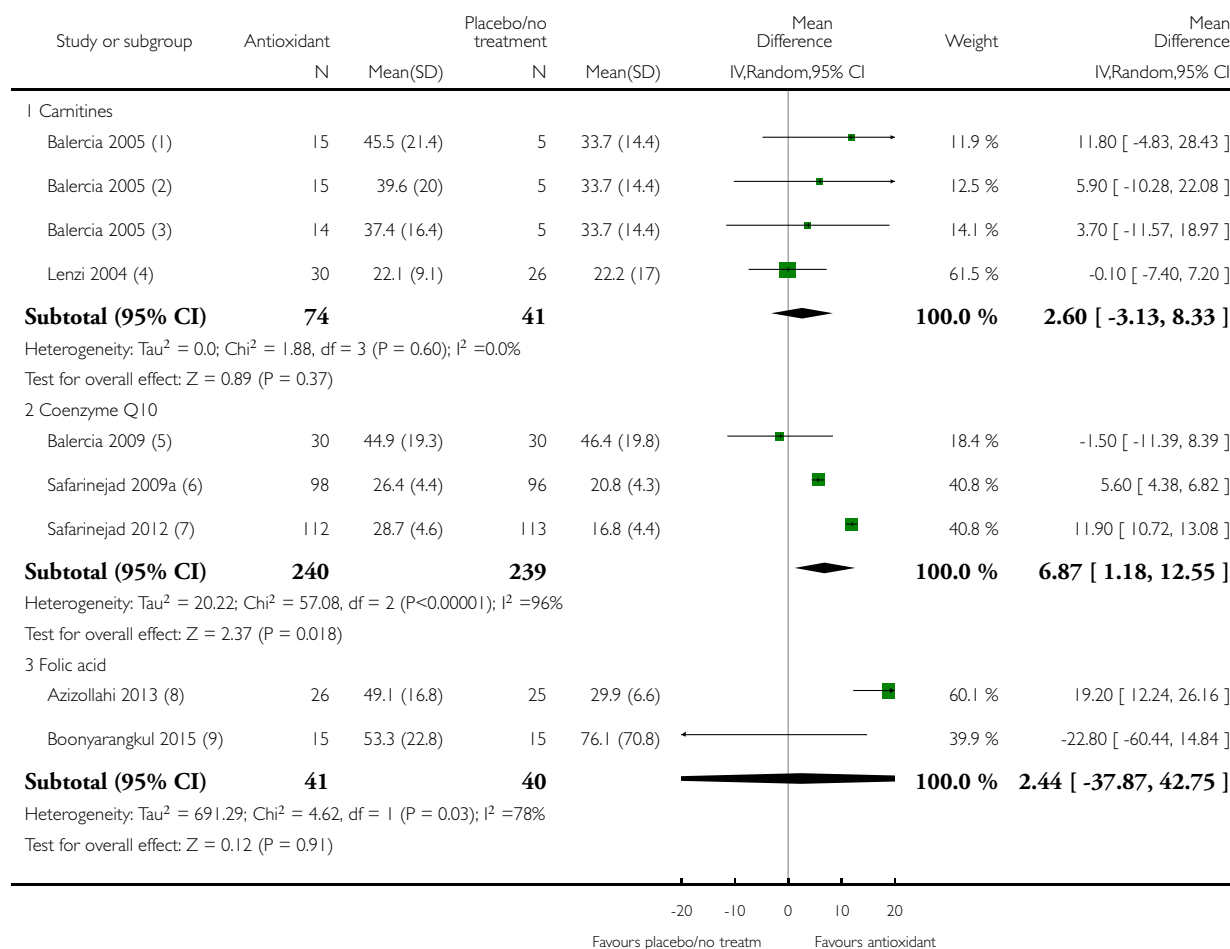
Gamidov 2017	SpermActin-forte + Vitamin complex 'Man's formula' Median = 23.5 (10 -34.5) (n = 38) Median (interquartile range)	No treatment Median = 22 (11.5 - 26.6) (n = 38) Median (interquartile range)	Not provided
--------------	--	---	--------------

Analysis 1.25. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 25 Sperm concentration at 6 months; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

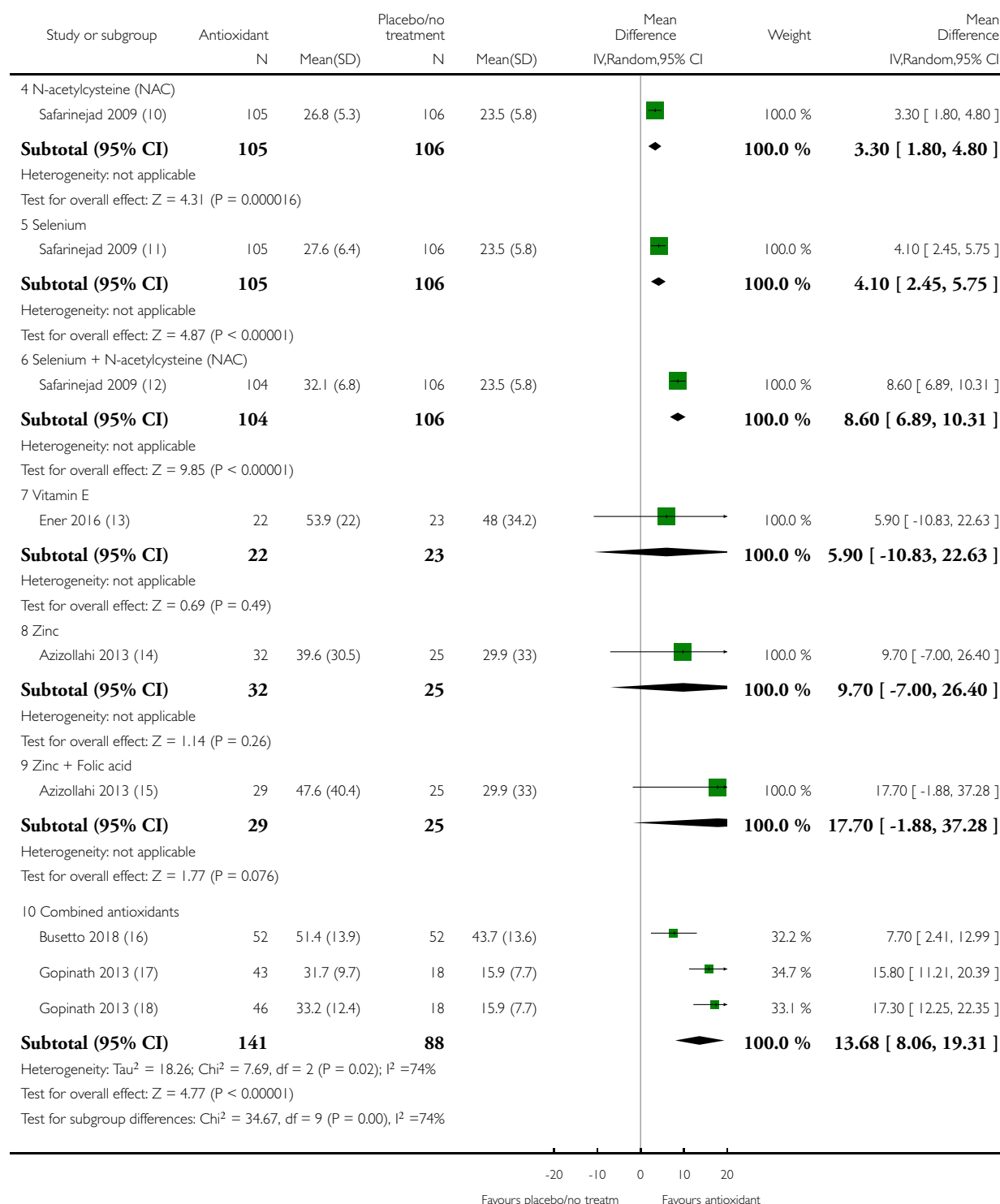
Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 25 Sperm concentration at 6 months; type of antioxidant



(Continued . . .)

(... Continued)



- (1) L-carnitine 3000 mg.
- (2) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (3) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (4) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl-carnitine 1000 mg.
- (5) Coenzyme Q10 200 mg.
- (6) Coenzyme Q10 300 mg.
- (7) Coenzyme Q10 200 mg.
- (8) Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (9) Folic acid 5 mg.
- (10) N-acetylcysteine (NAC) 600 mg. 26 weeks.
- (11) Selenium 200 g. 26 weeks.
- (12) Selenium 200 g + N-acetylcysteine 600 mg. 26 weeks.
- (13) Vitamin E 600 mg. After varicocelectomy.
- (14) Zinc 66 mg. After varicocelectomy.
- (15) Zinc 66 mg + Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (16) Proxeed Plus (L-carnitine 1000 mg, fumarate 725 mg, acetyl-L-carnitine 500 mg, fructose 1000 mg, CoQ10 20 mg, vitamin C 90 mg, zinc 10 mg, folic acid 200 µg and vitamin B12 1.5µg). Varicocele patients.
- (17) 1 tablet FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).
- (18) 2 tablets FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).

Analysis 1.26. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 26 Sperm concentration at 6 months(data not suitable for meta analysis).

Sperm concentration at 6 months(data not suitable for meta analysis)

Study	Intervention	Control	P value
Carnitines			
Cavallini 2004	L-carnitine + Acetyl-carnitine Median = 20.6 (n = 39) Interquartile range = 24.9 - 15.1	Placebo Median = 10.9 (n = 47) Interquartile range = 15.1 - 9.0	Not provided
Folic acid			
Wong 2002	Folic acid Median = 14 (n = 22) Range = 0.9 - 130	Placebo Median = 9 (n = 25) Range = 0.8 - 80	Not provided
Zinc			
Wong 2002	Zinc Median = 16 (n = 23) Range = 0.6 - 80	Placebo Median = 9 (n = 25) Range = 0.8 - 80	Not provided
Zinc + Folic acid			

Sperm concentration at 6 months(data not suitable for meta analysis) (Continued)

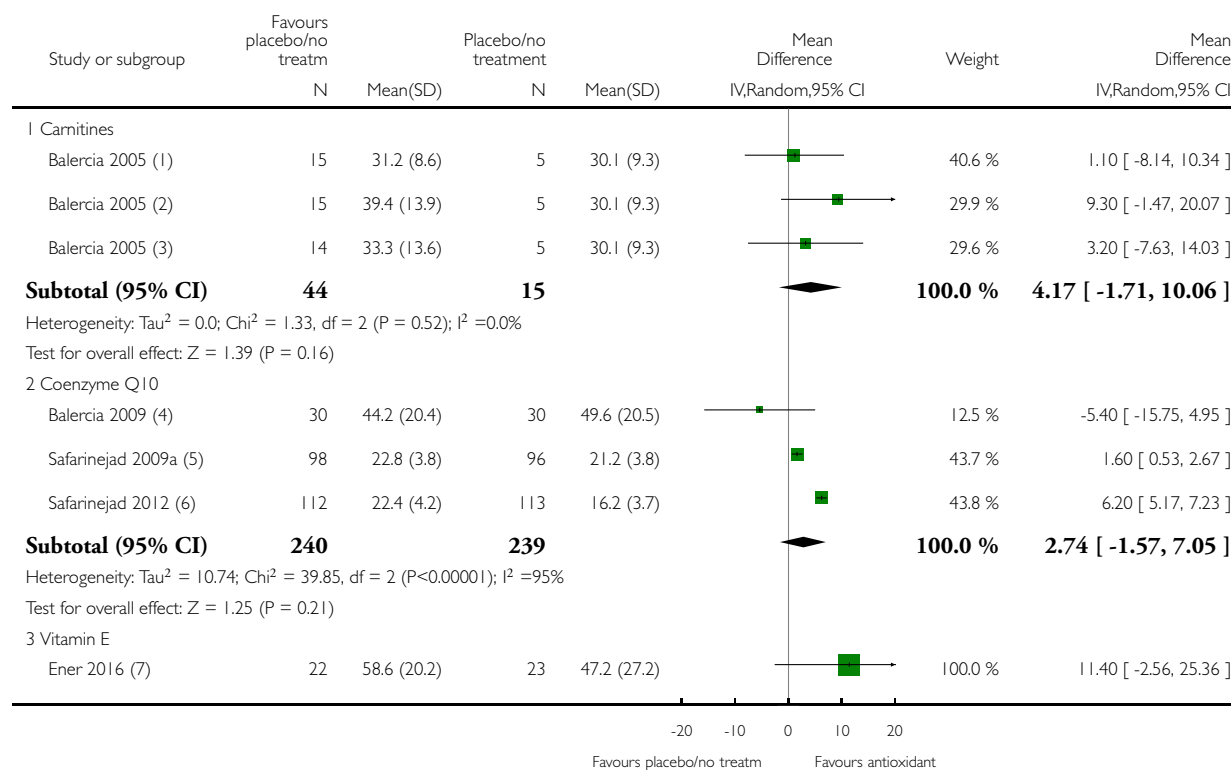
Wong 2002	Zinc + Folic acid Median = 12 (n = 24) Range = 0.5 - 180	Placebo Median = 9 (n = 25) Range = 0.8 - 80	Not provided
Vitamin D + Calcium			
Blomberg Jensen 2018	Vitamin D + Calcium Median = 12.8 (n = 133) 25th, 75th percentiles = 3.4, 32.3 At 5 months.	Placebo Median = 13.3 (n = 136) 25th, 75th percentiles = 4.2, 38.5 At 5 months	Not provided

Analysis 1.27. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 27 Sperm concentration at 9 months; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment

Outcome: 27 Sperm concentration at 9 months; type of antioxidant



(Continued ...)

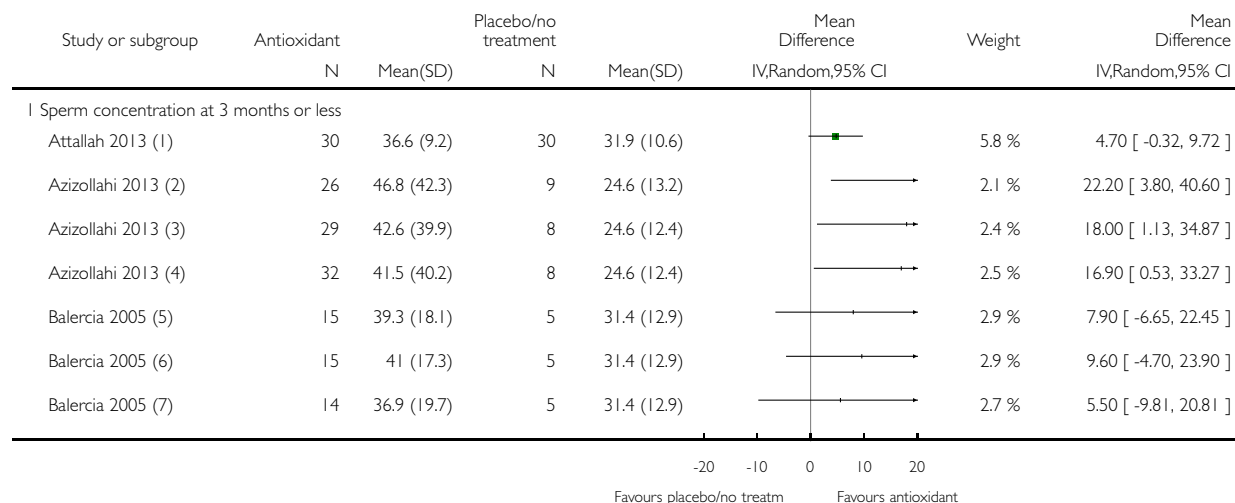
(... Continued)



- (1) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (2) L-carnitine 3000 mg.
- (3) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (4) Coenzyme Q10 200 mg.
- (5) Coenzyme Q10 300 mg.
- (6) Coenzyme Q10 200 mg.
- (7) 12 months. Vitamin E 600 mg. Varicocele patients.

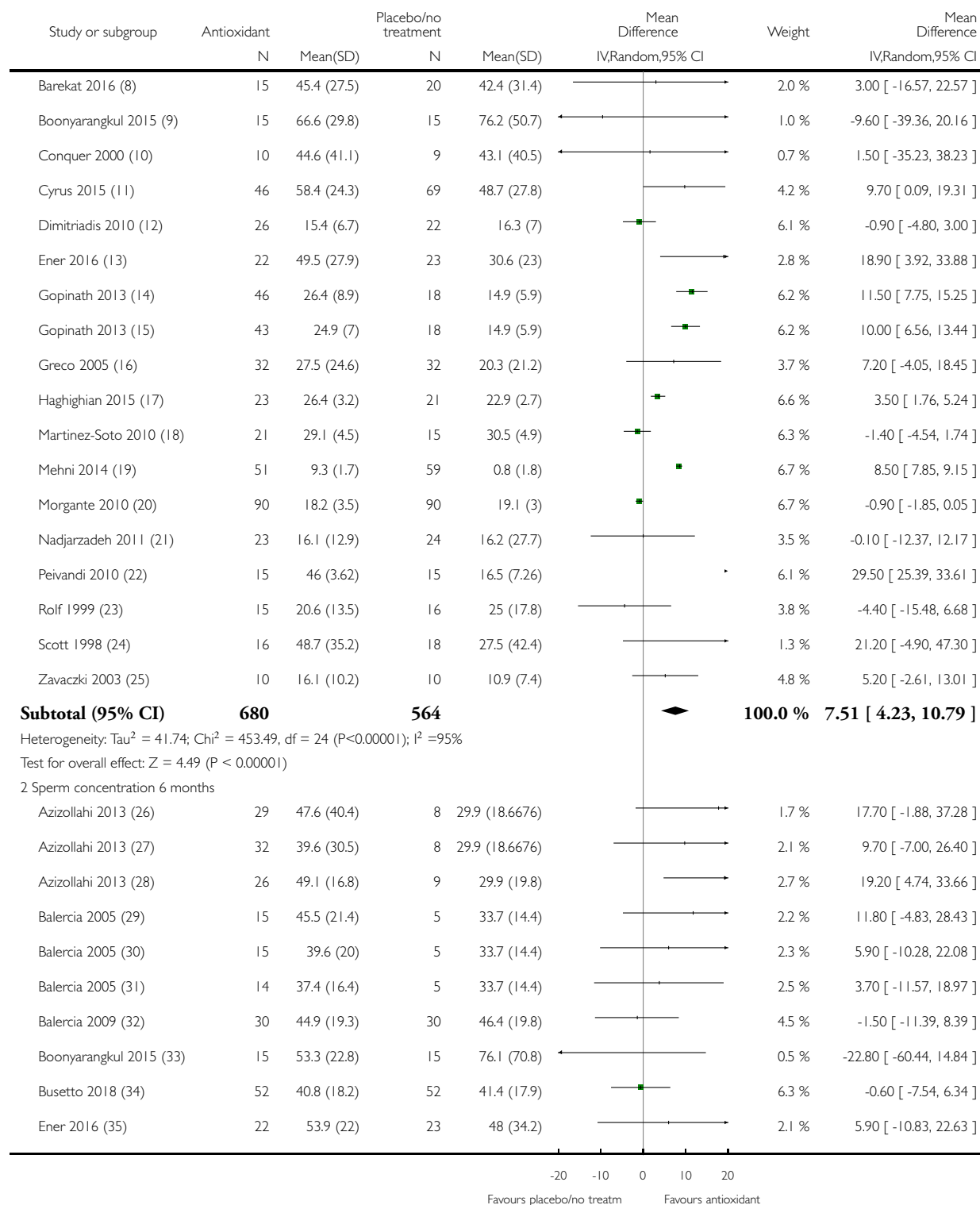
Analysis 1.28. Comparison 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment, Outcome 28 Sperm concentration over time.

Review: Antioxidants for male subfertility
 Comparison: 1 Antioxidant(s) versus placebo or no treatment
 Outcome: 28 Sperm concentration over time

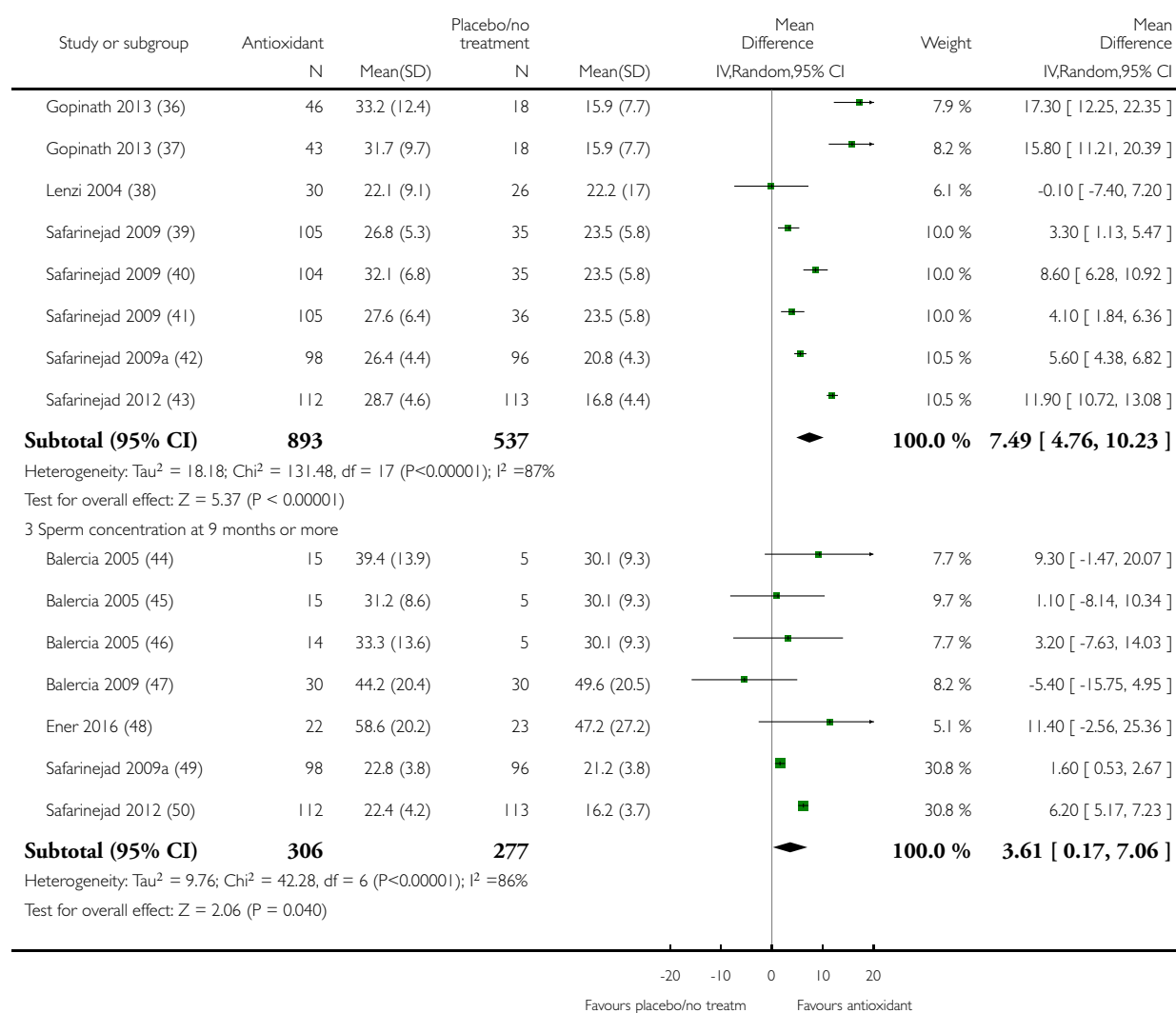


(Continued ...)

(... Continued)



(Continued ...)



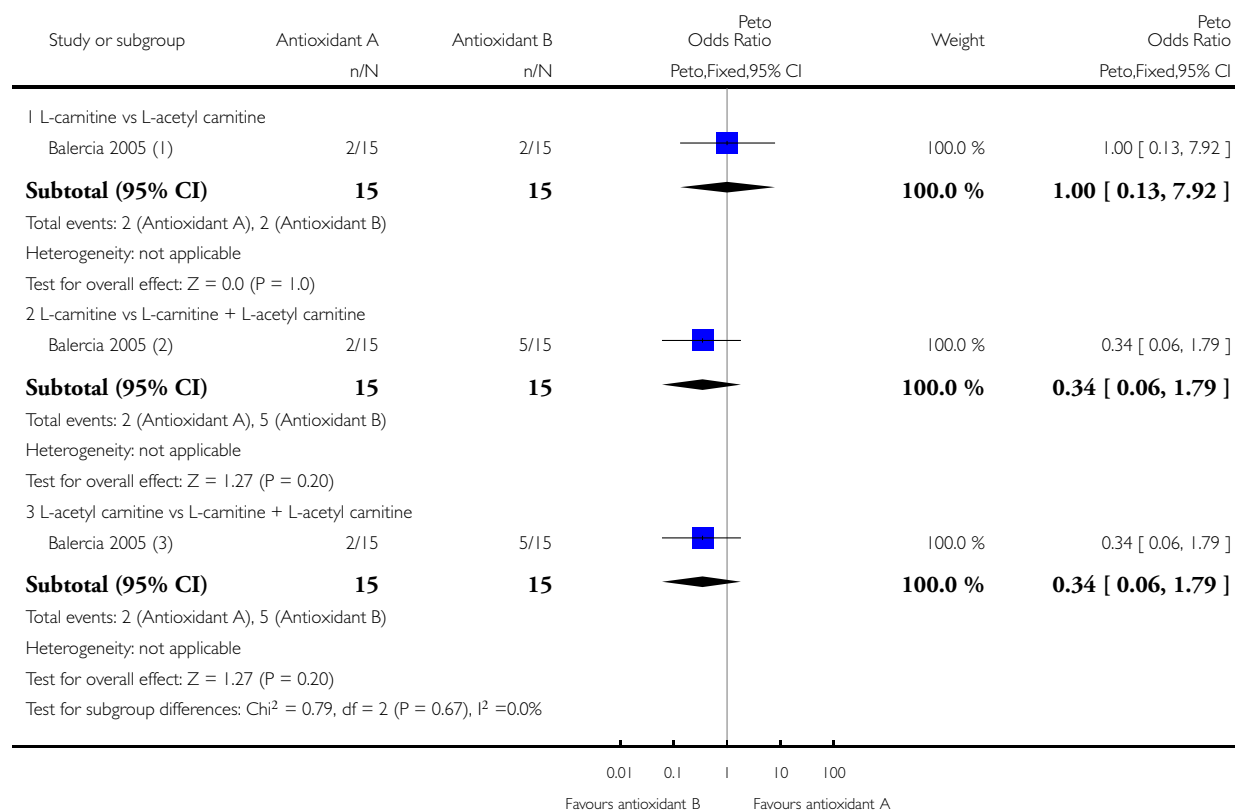
- (1) N-acetylcysteine (NAC) 600 mg.
- (2) Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (3) Zinc 66 mg + Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (4) Zinc 66 mg. After varicocelectomy.
- (5) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (6) L-carnitine 3000 mg.
- (7) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (8) N-acetylcysteine (NAC) 200 mg. After varicocelectomy.
- (9) Folic acid 5 mg.
- (10) Trial with 3 arms: Docosahexaenoic acid (DHA) 800mg arm used in this analysis.
- (11) Vitamin C 500 mg. After varicocelectomy.
- (12) L-carnitine 1000 mg.
- (13) Vitamin E 600 mg. After varicocelectomy.
- (14) 2 tablets FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).
- (15) 1 tablet FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).
- (16) Vitamin C 1000 mg + Vitamin E 1000 mg.
- (17) Alpha-lipoic acid (ALA) 600 mg.
- (18) Docosahexaenoic acid (DHA) 1000 mg. 10 weeks.
- (19) L-carnitine 1000 mg.
- (20) L-arginine 1660 mg + carnitine 150 mg + acetyl-carnitine 50 mg + ginseng 200 mg.
- (21) Coenzyme Q10 200 mg.
- (22) L-carnitine 2000 mg. 2 months (crossover trial). According to author really SD used (not SE).
- (23) Vitamin C 1000 mg + Vitamin E 800 mg.
- (24) Trial with 3 arms: Selenium 100 g arm used in this analysis.
- (25) Magnesium 3000 mg.
- (26) Zinc 66 mg + Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (27) Zinc 66 mg. After varicocelectomy.
- (28) Folic acid 5 mg. After varicocelectomy.
- (29) L-carnitine 3000 mg.
- (30) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (31) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (32) Coenzyme Q10 200 mg.
- (33) Folic acid 5 mg.
- (34) Proxeed Plus (l-carnitine 1000 mg, fumarate 725 mg, acetyl-L-carnitine 500 mg, fructose 1000 mg, CoQ10 20 mg, vitamin C 90 mg, zinc 10 mg, folic acid 200 µg and vitamin B12 1.5µg). Varicocele patients.
- (35) Vitamin E 600 mg. After varicocelectomy.
- (36) 2 tablets FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).
- (37) 1 tablet FDC (Coenzyme Q10 50 mg + L-carnitine 500 mg + lycopene 2.5 mg + zinc 12.5 mg).
- (38) L-carnitine 2000 mg.
- (39) N-acetylcysteine (NAC) 600 mg. 26 weeks.
- (40) Selenium 200 g + N-acetylcysteine 600 mg. 26 weeks.
- (41) Selenium 200 g. 26 weeks.
- (42) Coenzyme Q10 300 mg.
- (43) Coenzyme Q10 200 mg.
- (44) L-carnitine 3000 mg.
- (45) L-acetyl carnitine 3000 mg.
- (46) L-carnitine 2000 mg + L-acetyl carnitine 1000 mg.
- (47) Coenzyme Q10 200 mg.
- (48) 12 months. Vitamin E 600 mg. Varicocele patients.
- (49) Coenzyme Q10 300 mg.
- (50) Coenzyme Q10 200 mg.

Analysis 2.1. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 1 Live birth; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

Comparison: 2 Head-to-head antioxidant(s)

Outcome: 1 Live birth; type of antioxidant



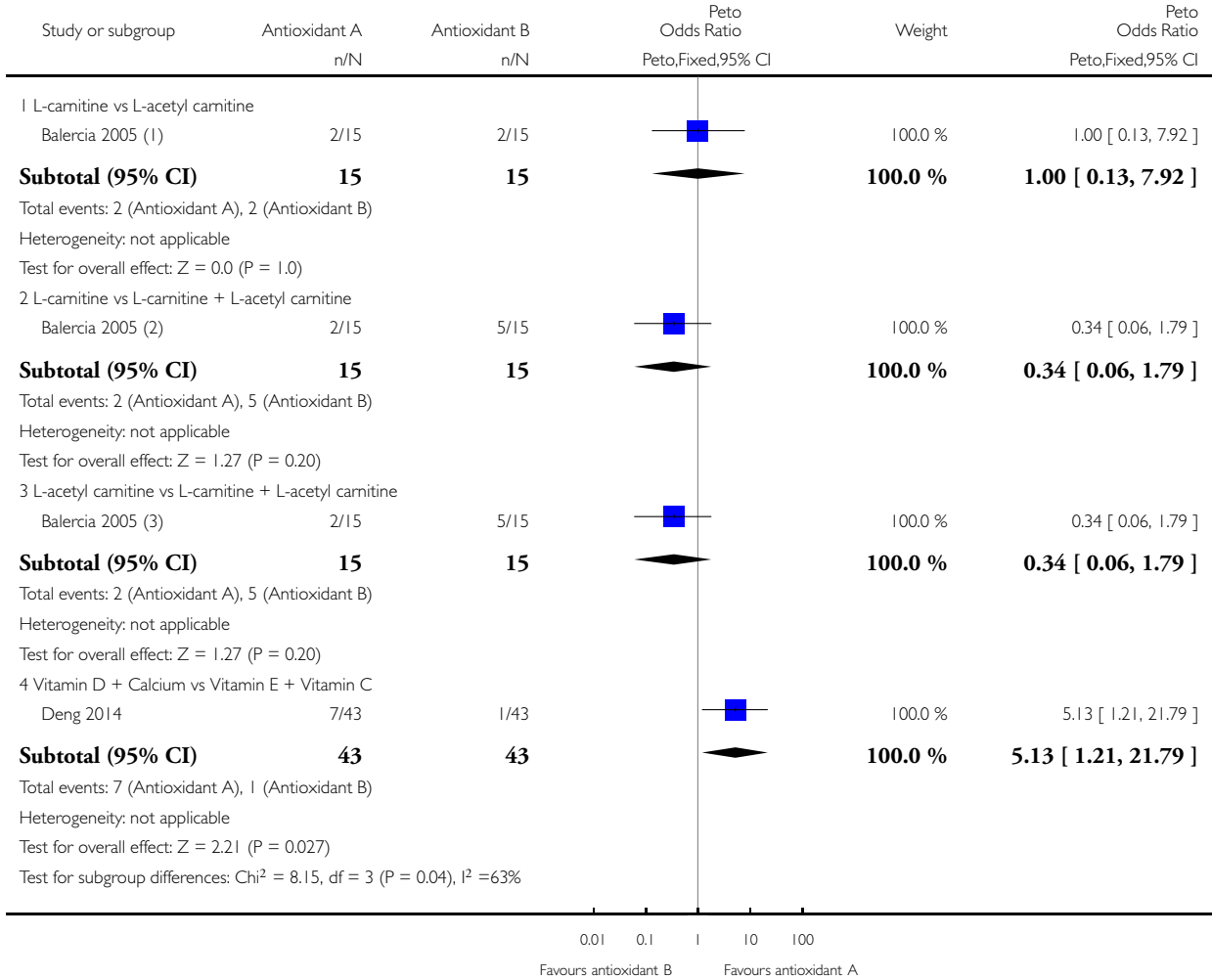
(1) Spontaneous pregnancy

(2) Spontaneous pregnancy

(3) Spontaneous pregnancy

Analysis 2.2. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 2 Clinical pregnancy; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility
 Comparison: 2 Head-to-head antioxidant(s)
 Outcome: 2 Clinical pregnancy; type of antioxidant



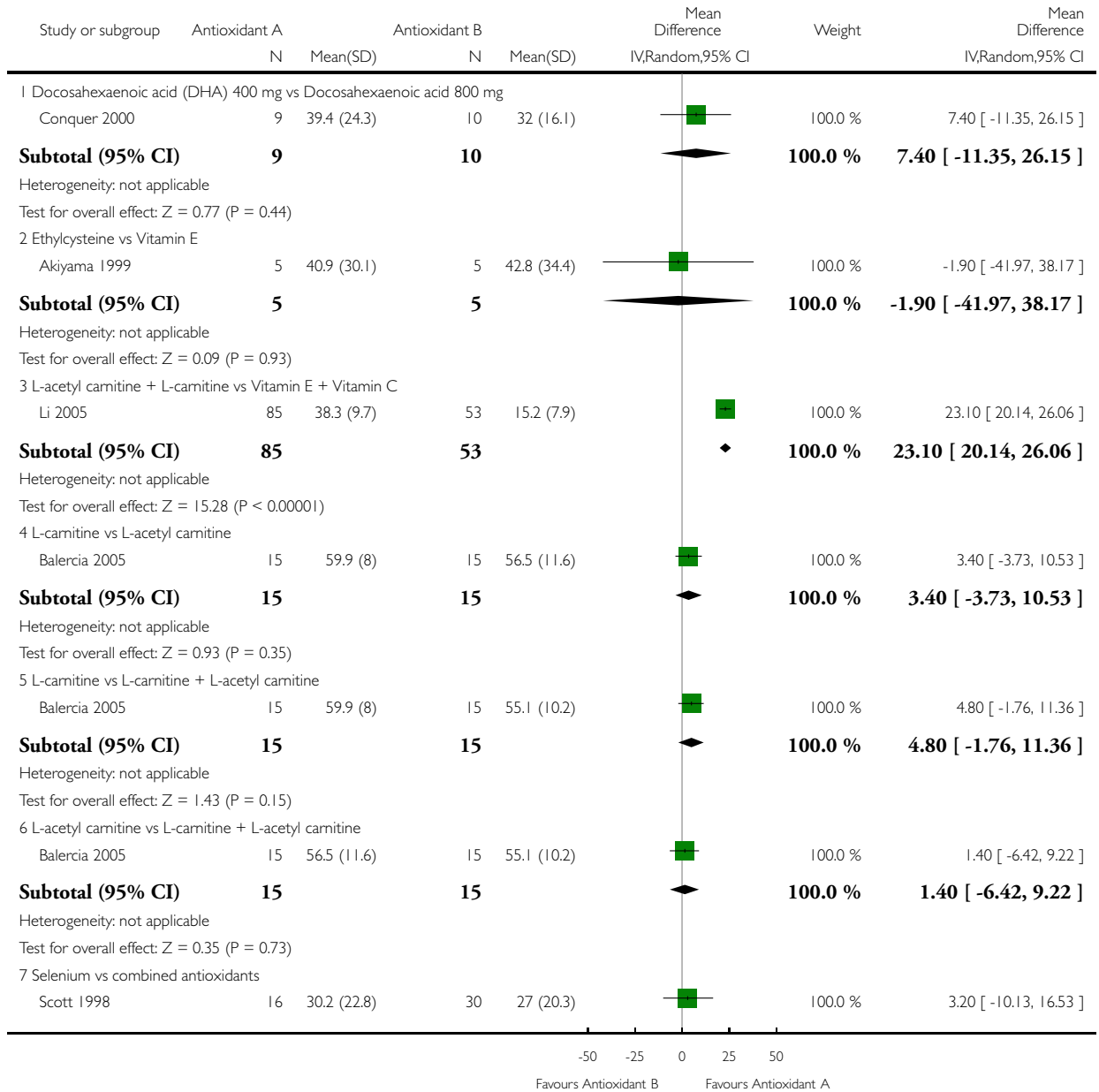
- (1) Spontaneous pregnancy
- (2) Spontaneous pregnancy
- (3) Spontaneous pregnancy

Analysis 2.3. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 3 Total sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

Comparison: 2 Head-to-head antioxidant(s)

Outcome: 3 Total sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant



(Continued . . .)

(... Continued)



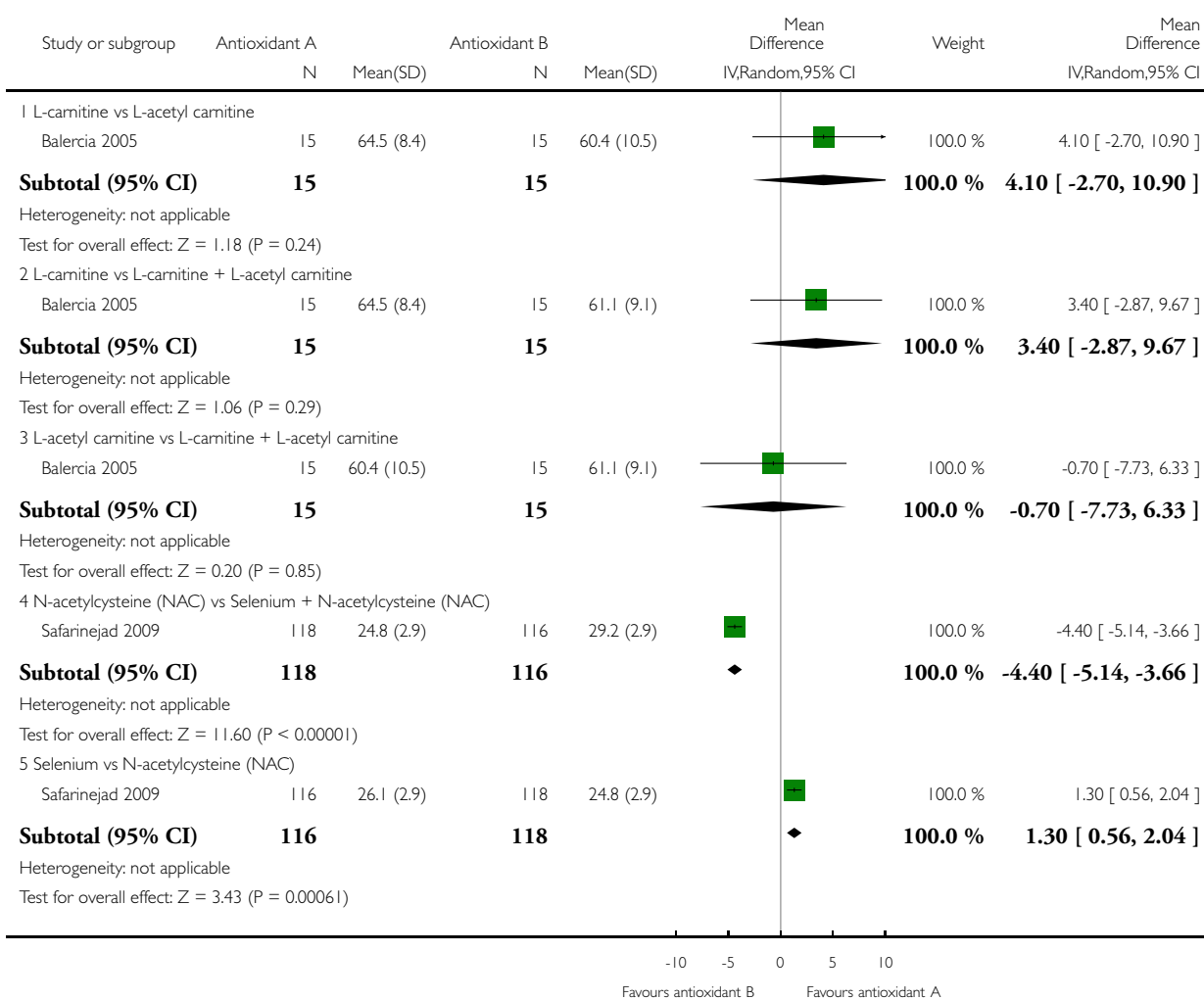
- (1) After varicocelectomy.
- (2) After varicocelectomy.
- (3) After varicocelectomy.

Analysis 2.4. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 4 Total sperm motility at 6 months; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

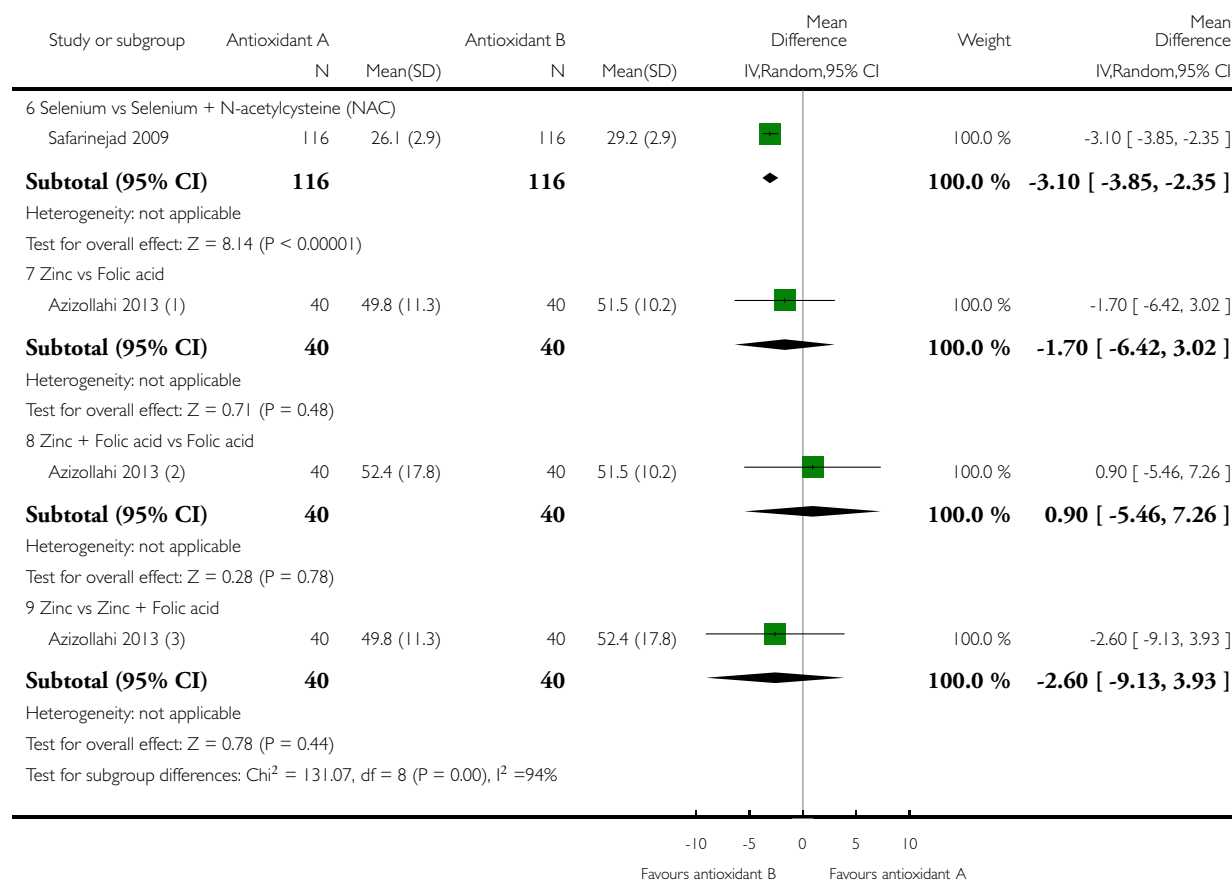
Comparison: 2 Head-to-head antioxidant(s)

Outcome: 4 Total sperm motility at 6 months; type of antioxidant



(Continued ...)

(... Continued)



- (1) After varicocelectomy.
- (2) After varicocelectomy.
- (3) After varicocelectomy.

Analysis 2.5. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 5 Total sperm motility at 6 months (data not suitable for meta analysis).

Total sperm motility at 6 months (data not suitable for meta analysis)

Study	Antioxidant A	Antioxidant B	P value
Folic acid vs Zinc + Folic acid			
Wong 2002	Folic acid Median = 35 Range = 5 - 65 "Forward motile sperm"	Zinc + Folic acid Median = 35 Range = 5 - 70 "Forward motile sperm"	Not provided
Zinc vs Folic acid			

Total sperm motility at 6 months (data not suitable for meta analysis) (Continued)

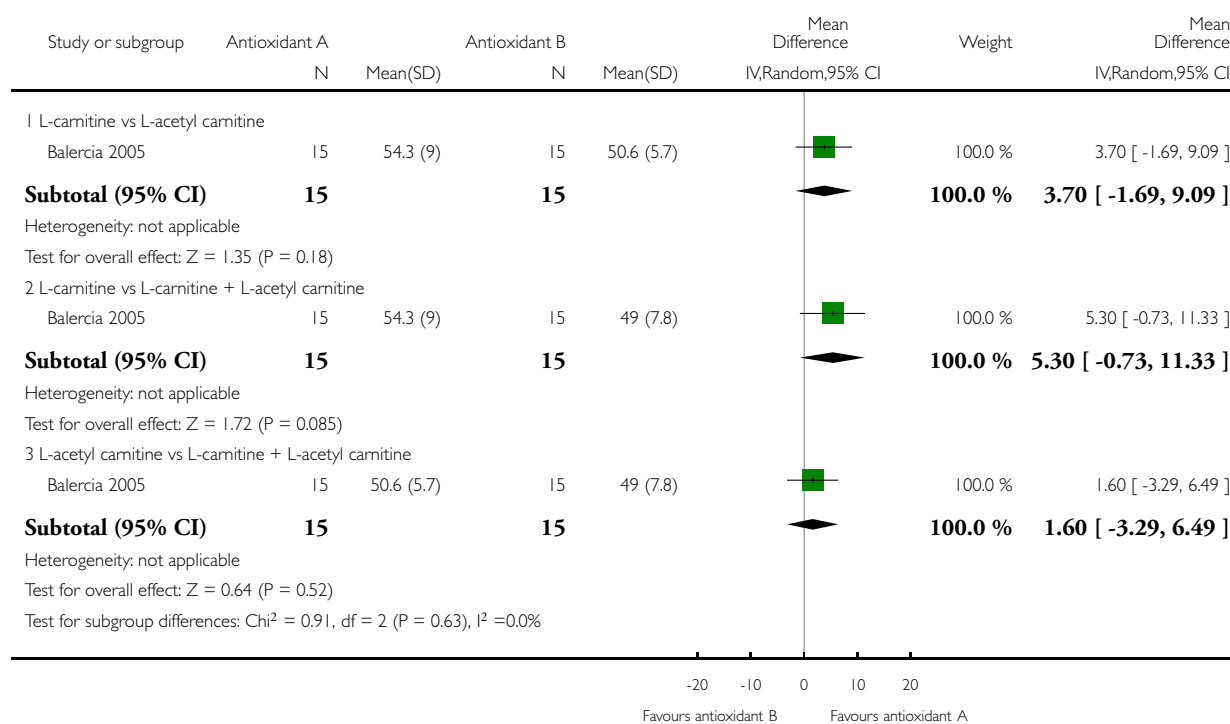
Wong 2002	Zinc Median = 35 Range = 10 - 65 “Forward motile sperm”	Folic acid Median = 35 Range = 5 - 65 “Forward motile sperm”	Not provided
Zinc vs Zinc + Folic acid			
Wong 2002	Zinc Median = 35 Range = 10 - 65 “Forward motile sperm”	Zinc + Folic acid Median = 35 Range = 5 - 70 “Forward motile sperm”	Not provided

Analysis 2.6. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 6 Total sperm motility at 9 months or more; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

Comparison: 2 Head-to-head antioxidant(s)

Outcome: 6 Total sperm motility at 9 months or more; type of antioxidant

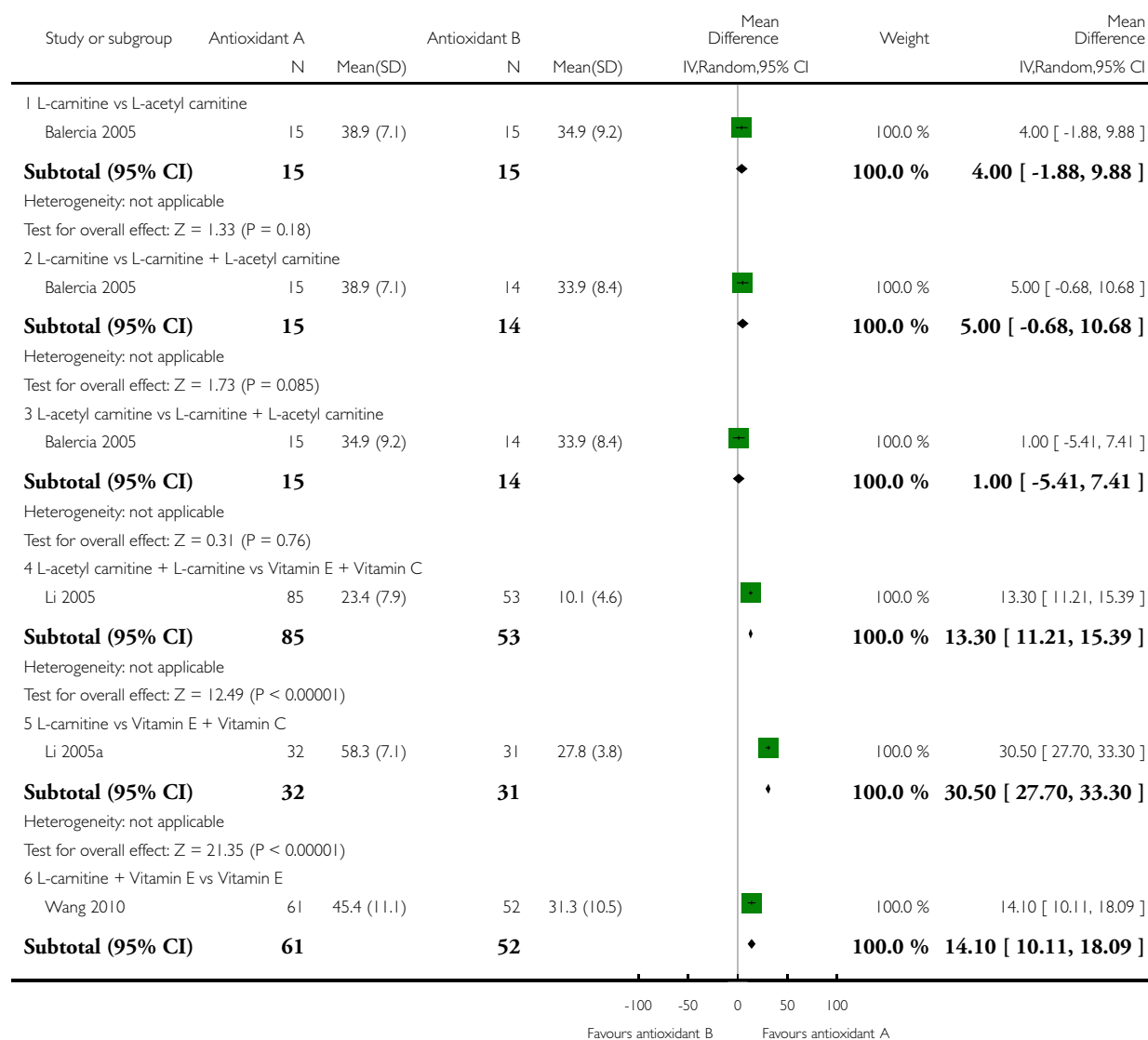


Analysis 2.7. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 7 Progressive sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

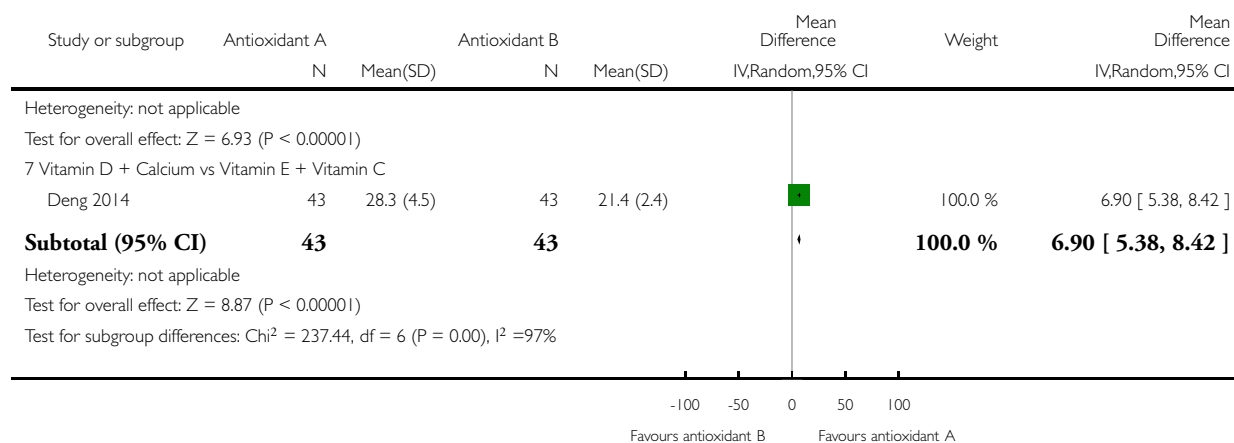
Comparison: 2 Head-to-head antioxidant(s)

Outcome: 7 Progressive sperm motility at 3 months or less; type of antioxidant



(Continued . . .)

(... Continued)

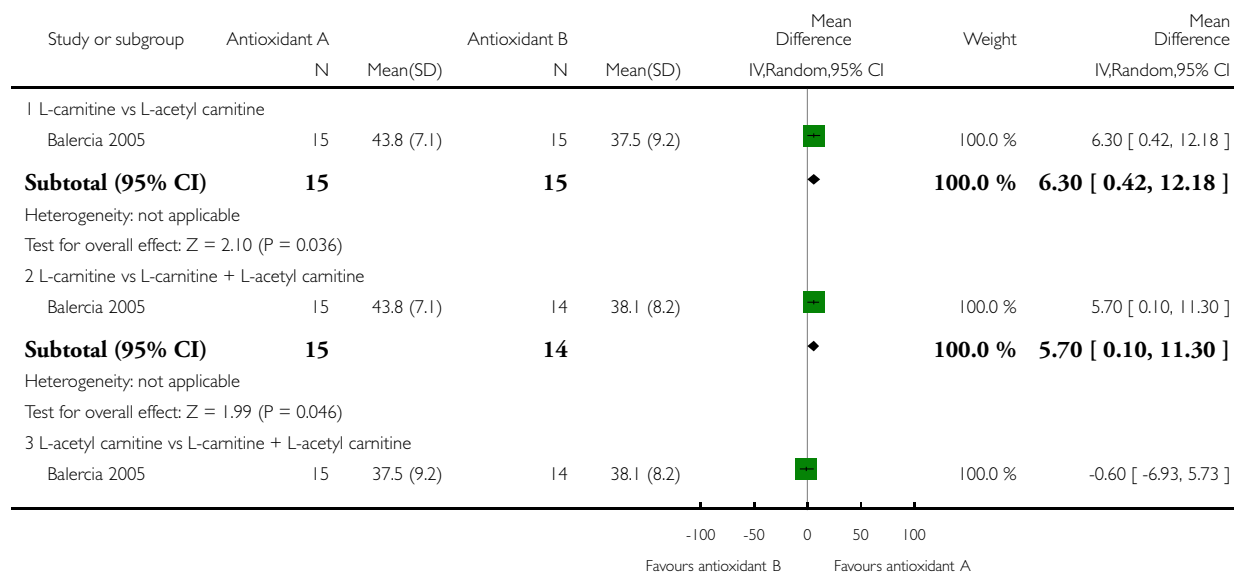


Analysis 2.8. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 8 Progressive sperm motility at 6 months; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

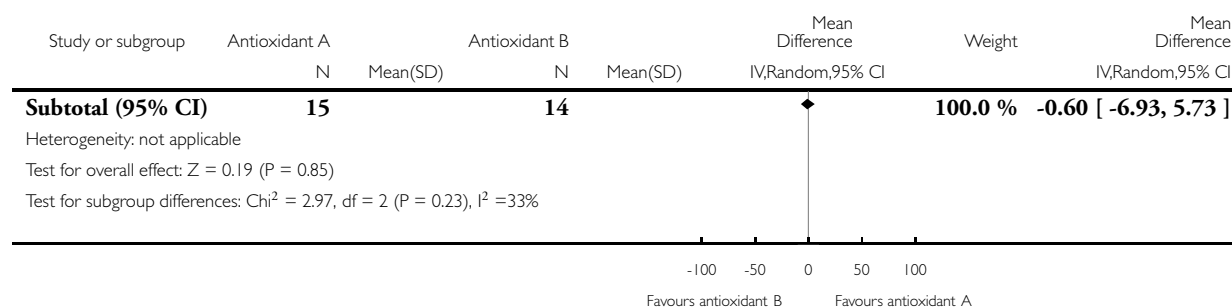
Comparison: 2 Head-to-head antioxidant(s)

Outcome: 8 Progressive sperm motility at 6 months; type of antioxidant



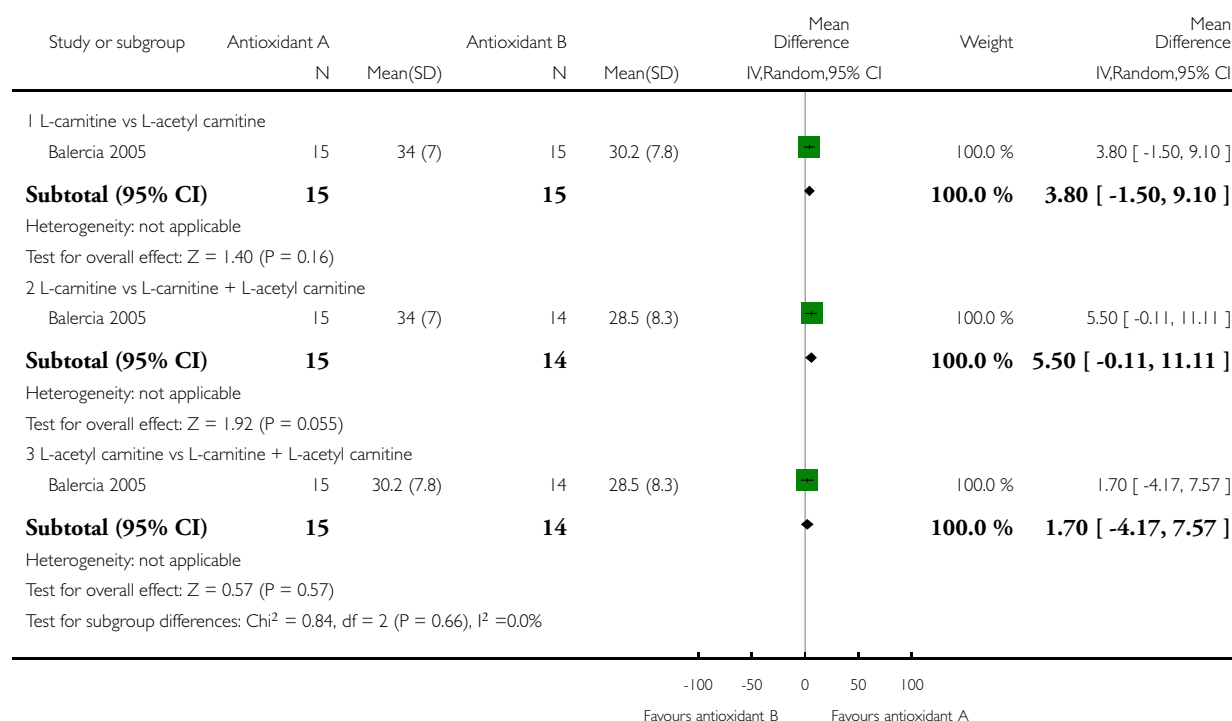
(Continued ...)

(... Continued)



Analysis 2.9. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 9 Progressive sperm motility at 9 months; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility
 Comparison: 2 Head-to-head antioxidant(s)
 Outcome: 9 Progressive sperm motility at 9 months; type of antioxidant

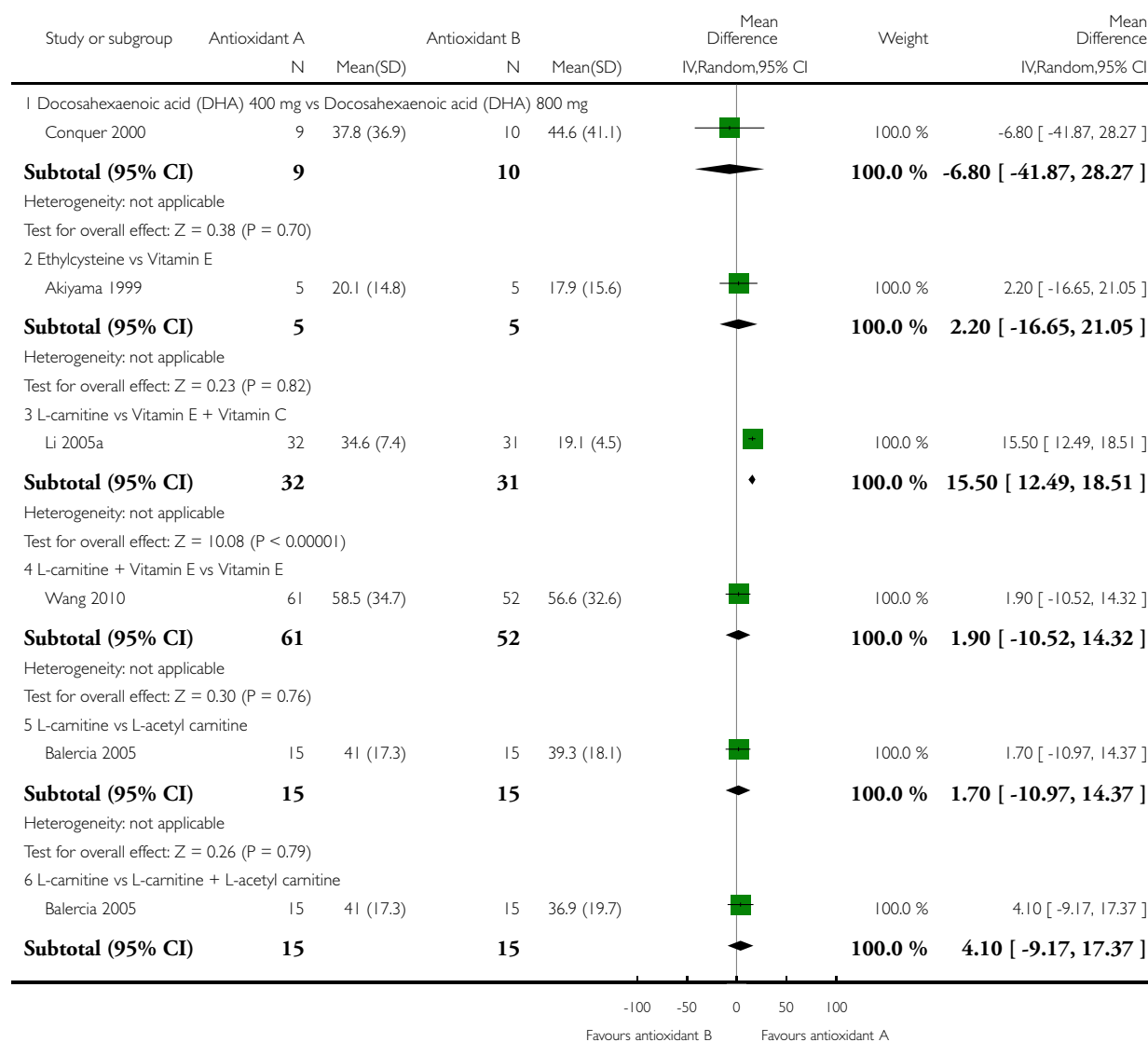


Analysis 2.10. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 10 Sperm concentration at 3 months or less; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

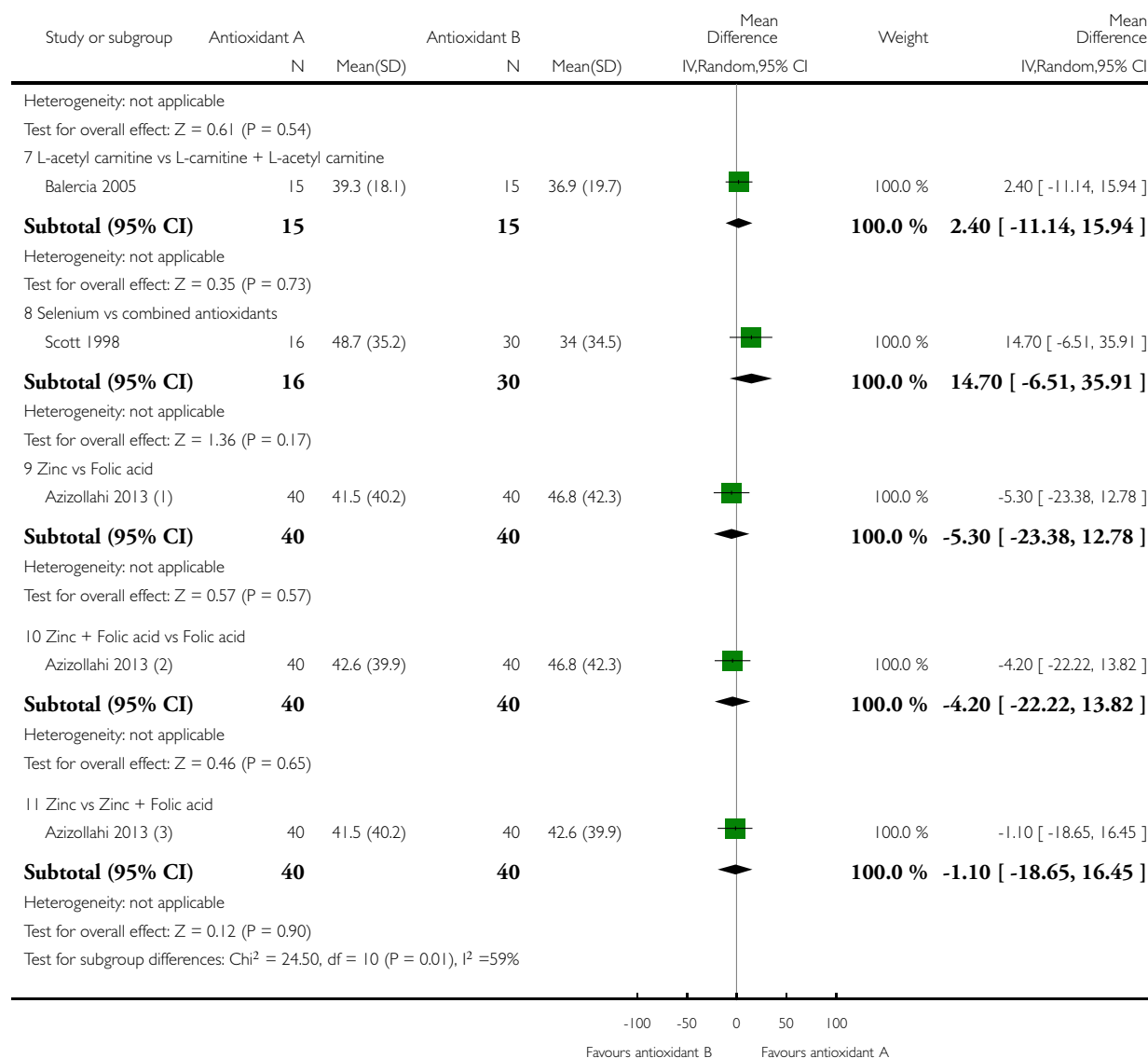
Comparison: 2 Head-to-head antioxidant(s)

Outcome: 10 Sperm concentration at 3 months or less; type of antioxidant



(Continued . . .)

(... Continued)



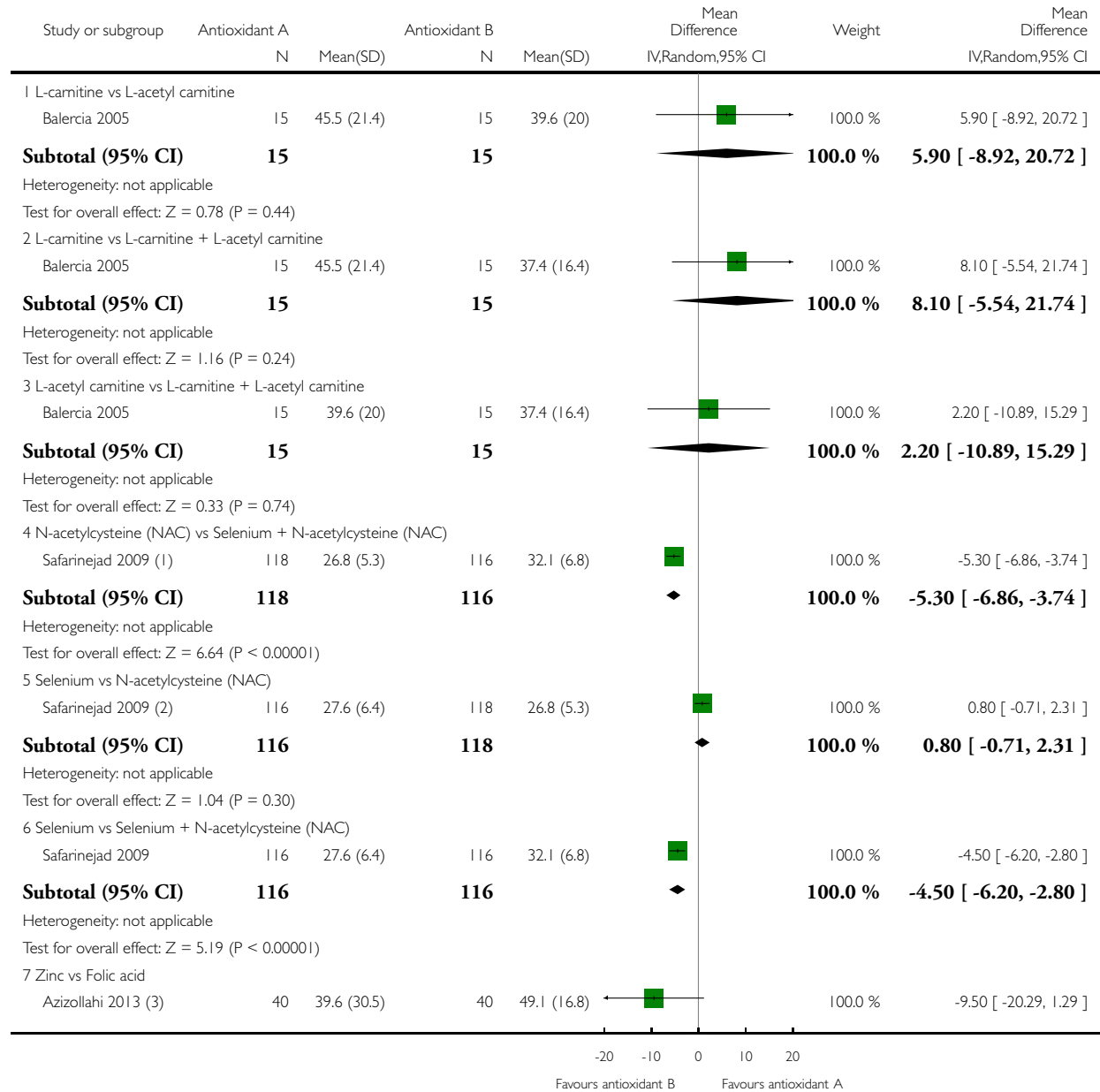
- (1) After varicocelectomy.
- (2) After varicocelectomy.
- (3) After varicocelectomy.

Analysis 2.11. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 11 Sperm concentration at 6 months; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

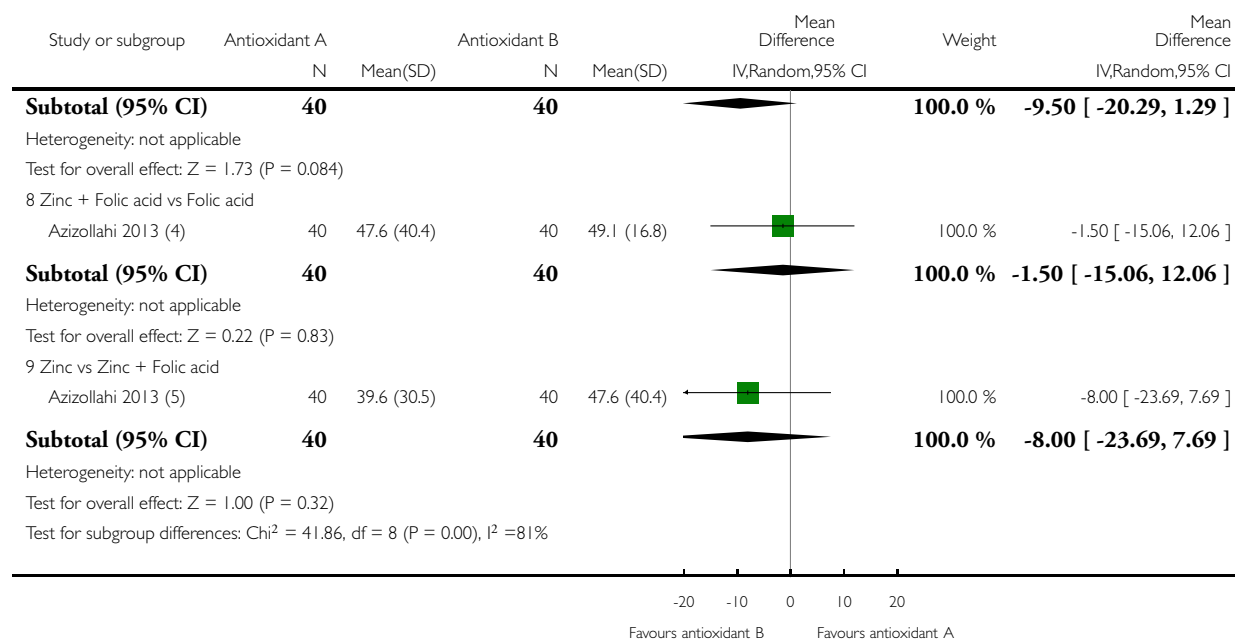
Comparison: 2 Head-to-head antioxidant(s)

Outcome: 11 Sperm concentration at 6 months; type of antioxidant



(Continued ...)

(... Continued)



- (1) 26 weeks.
- (2) 26 weeks.
- (3) After varicocelectomy.
- (4) After varicocelectomy.
- (5) After varicocelectomy.

Analysis 2.12. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 12 Sperm concentration at 6 months (data not suitable for meta analysis).

Sperm concentration at 6 months (data not suitable for meta analysis)

Study	Antioxidant A	Antioxidant B	P value
Zinc vs Folic acid			
Wong 2002	Zinc Median = 16 Range = 0.6 - 80	Folic acid Median = 14 Range = 0.9 - 130	Not provided
Zinc vs Zinc + Folic acid			
Wong 2002	Zinc Median = 16 Range = 0.6 - 80	Zinc + Folic acid Median = 12 Range = 0.5 - 180	Not provided
Folic acid vs Zinc + Folic acid			

Sperm concentration at 6 months (data not suitable for meta analysis) (Continued)

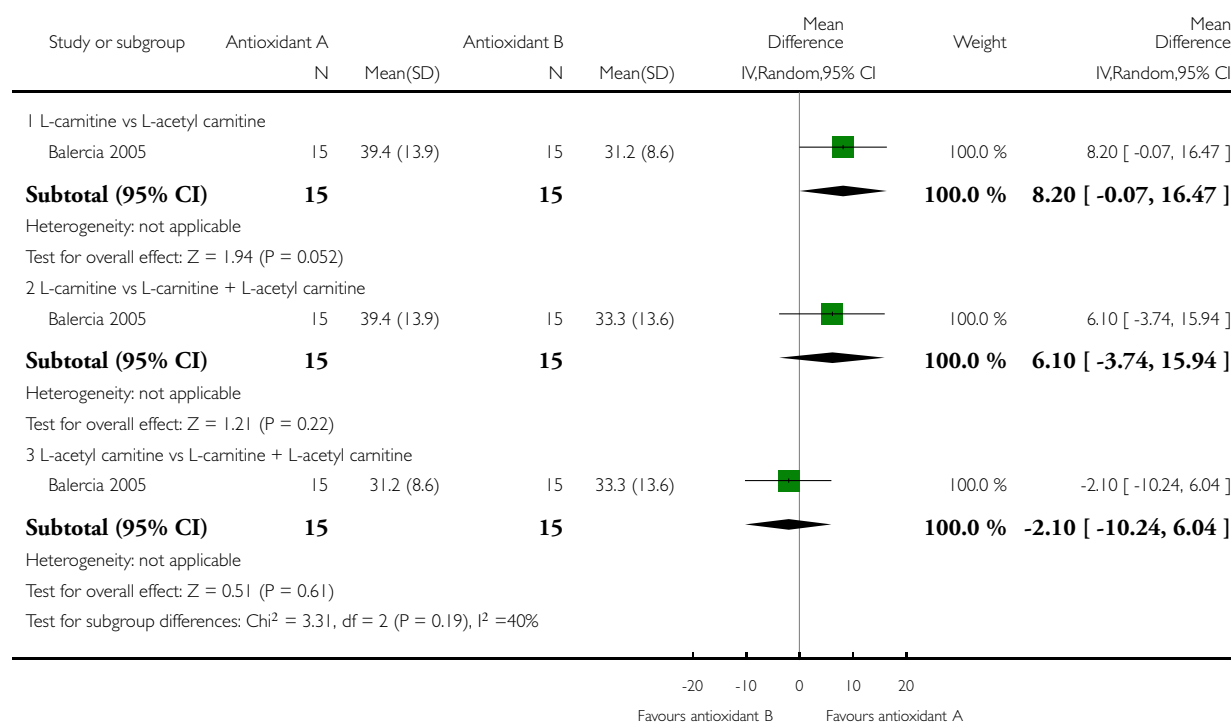
Wong 2002	Folic acid Median = 14 Range = 0.9 - 130	Zinc + Folic acid Median = 12 Range = 0.5 - 180	Not provided
-----------	---	--	--------------

Analysis 2.13. Comparison 2 Head-to-head antioxidant(s), Outcome 13 Sperm concentration at 9 months or more; type of antioxidant.

Review: Antioxidants for male subfertility

Comparison: 2 Head-to-head antioxidant(s)

Outcome: 13 Sperm concentration at 9 months or more; type of antioxidant



ADDITIONAL TABLES

Table 1. Data for undefined or biochemical pregnancy

Undefined or biochemical pregnancy	Antioxidant		Control		Peto OR [CI]
<i>Antioxidant(s) versus placebo or no treatment</i>					
Combined antioxidants	Events	Total	Events	Total	
Galatioto 2008	1	20	0	22	8.17 [0.16 to 413.39]
Gopinath 2013	13	92	2	46	2.72 [0.88 to 8.46]
Arginine					
Pryor 1978	2	35	2	29	0.82 [0.11 to 6.16]
Carnitines					
Sigman 2006	1	12	1	9	0.74 [0.04 to 13.02]
Peivandi 2010	3	15	0	15	8.57 [0.82 to 89.45]
Lenzi 2004	4	30	0	26	7.20 [0.95 to 54.34]
Lenzi 2003	6	43	0	43	8.37 [1.61 to 43.58]
Cavallini 2004	9	39	1	47	7.50 [2.01 to 27.98]
Coenzyme Q10					
Safarinejad 2009a	0	106	0	106	Not estimable
Balercia 2009	6	30	3	30	2.16 [0.53 to 8.82]
Nadjarzadeh 2011	0	23	0	24	Not estimable
Vitamin C + Vitamin E					
Rolf 1999	0	15	0	16	Not estimable
Vitamin E					
Ener 2016	5	28	5	28	1.00 [0.26 to 3.88]

Table 1. Data for undefined or biochemical pregnancy (Continued)

<i>Head-to-head antioxidant(s)</i>	Events	Total	Events	Total	
L-acetyl carnitine + L-carnitine vs Vitamin E + Vitamin C					
Li 2005	10	85	2	53	2.72 [0.81 to 9.14]
L-carnitine + Vitamin E versus Vitamin E					
Wang 2010	21	68	3	67	6.01 [2.49 to 14.47]

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies

Study ID	Design, population	Outcomes described in methods section	Outcomes reported on in results	In meta-analysis Y or N	Results	Conclusions + = positive effect - = negative or no effect
Akiyama 1999	Cross-over, head-to-head Infertile men, high ROS levels N = 10	Sperm parameters	Sperm parameters	Y- sperm parameters	Ethylcystein did not improve sperm density and motility but “sperm function” increased and ROS levels decreased, compared to vitamin E	+ Ethylcysteine shown to be effective for improvement of sperm parameters when compared to vitamin E
Attallah 2013	Parallel, no treatment Id-iopathic athenozospermia, IUI N = 30 Conference abstract	Sperm parameters, chemical and clinical pregnancy	Sperm parameters, chemical and clinical pregnancy	Y- sperm parameters Y - pregnancy rate, clinical	NAC increased sperm concentration and motility Clinical pregnancy was not significantly different between the groups	+ NAC improves semen quality and improves pregnancy rates prior to IUI, no improvement of pregnancy rate

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

Azizollahi 2013	Multiple arm trial Men post-varicoelectomy N = 160	Sperm parameters	Sperm parameters	Y - sperm parameters Y - pregnancy rate, clinical	Mild improvement in sperm parameters with the use of antioxidants zinc, folic acid or both	+ Co-administration of zinc and folic acid improved sperm parameters and increased varicoelectomy outcomes, only zinc an improvement in pregnancy rate
Balercia 2005	Multiple arm, placebo Infertile men N = 60	Sperm parameters	Sperm parameters, pregnancy rate	Y - sperm parameters Y - pregnancy rate, clinical Y - live birth	Improvement in motility in LAC group.	+ Long-term carnitine is effective in increasing sperm motility. No evidence of increased live birth or clinical pregnancy
Balercia 2009	Parallel, placebo Infertile and unexplained N = 60	Sperm parameters	Sperm parameters, pregnancy rate	Y - sperm parameters Y - pregnancy rate, clinical	Co enzyme Q10 increased sperm motility.	+ Q10 effective in improving sperm kinetic features in asthenospermia. No evidence of increased live birth or clinical pregnancy
Barekat 2016	Parallel, no treatment Subfertile men with varicocele N = 40	Sperm parameters, DNA fragmentation	Sperm parameters, DNA fragmentation, clinical spontaneous pregnancies	Y - sperm parameters Y - DNA fragmentation Y - pregnancy rate, clinical (SEs converted to SDs)	Sperm parameters significantly improved after surgery compared to before surgery in both the NAC and control groups. NAC might have an additional value by improving sperm motility post-varicoelectomy	+ The results of this study revealed that NAC improved chromatin integrity and pregnancy rate when administered as adjunct therapy post-varicoelectomy

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

Biagiotti 2003	Multiple arm, no treatment Severe idiopathic oligoasthenospermia N = 42 Conference abstract	Sperm parameters	Sperm parameters	N - no data available	A significant improvement in morphology concentration, motility in the carnitine group No side effects	+ Quality of semen is positively associated with fertilisation and implantation rates in assisted reproduction
Blomberg Jensen 2018	Parallel, placebo Infertile men with impaired semen quality N = 307	Sperm parameters, reproductive hormones, live birth rate	Sperm parameters, reproductive hormones, live birth rate	Y - sperm parameters Y - live birth rate	Vitamin D was not associated with changes in semen parameters, although spontaneous pregnancies tended to be higher in couples in which the man was in the treatment group	± Vitamin D did not improve semen quality. The positive impact of vitamin D supplementation on live birth rate and serum inhibin B in oligozoospermic and vitamin D-deficient men may be of clinical importance and warrant verification by others
Boonyarangkul 2015	Multiple arm, placebo, tamoxifen excluded Men with abnormal semen analysis N = 68	Sperm parameters, DNA damage (Comet assay)	Sperm parameters, DNA tail length	Y - sperm parameters	Folate alone significantly decreased DNA tail length at 3-months. Sperm motility was significantly increased after 3-months Folate alone	+ Our study indicated that folate in combination with Tamoxifen citrate could improve sperm quality including semen parameters and sperm DNA integrity
Busetto 2018	Parallel, placebo Infertile men with OAT, 50% included with varicocele N = 104	Sperm parameters, pregnancy rate	Sperm parameters, pregnancy rate	Y - sperm parameters Y - pregnancy rate, clinical	Sperm concentration, total sperm count, progressive and total motility were significantly increased in sup-	+ Supplementation with metabolic and antioxidant compounds could be efficacious when in-

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

					plemented (Proxeed Plus) patients. Increased pregnancy rate	cluded in strategies to improve fertility
Cavallini 2004	Multiple arm, placebo Idiopathic OAT men with varicocele N = 325	Sperm parameters, pregnancy rate, adverse events	Sperm parameters, pregnancy rate, adverse events	N - sperm parameters, only medians given in full text. Means in conference abstract but no data given for placebo group and data for group 3 (carnitine + cinoxacin) versus group 2 (carnitines) unable to be used as 3 includes cinoxacin an anti-inflammatory drug. Analysis 1.12 ; Analysis 1.14 ; Analysis 1.24 ; Analysis 1.26 N - pregnancy rate, unclear if clinical Table 1 Y - adverse events	Significant increase in sperm parameters for carnitines when compared to placebo Carnitine groups had a significantly higher pregnancy rate than placebo group	+ The antioxidant plus anti-inflammatory group was more effective in improving sperm parameters and pregnancy than those of carnitines alone or placebo however carnitines alone were more effective than placebo
Conquer 2000	Multiple arm, placebo Asthenozoospermic men N = 28	Sperm parameters	Sperm parameters	Y - sperm parameters (SEs converted to SDs)	DHA showed no effect on sperm motility or concentration	± DHA supplementation increased DHA levels in the sperm but not motility or concentration
Cyrus 2015	Parallel, placebo Infertile men with varicocele N = 115	Sperm parameters	Sperm parameters	Y - sperm parameters	Vitamin C was not effective on sperm count but improved sperm motility and morphology significantly	+ Ascorbic acid can play a role as adjuvant treatment after varicocelelectomy in infertile men

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

Dawson 1990	Multiple arm, placebo Men with sperm agglutination N = 30	Sperm parameters	Sperm parameters	Y - sperm parameters (SEs converted to SDs)	The group receiving 1000 mg of AA showed more improvement in parameters than the 200mg group and the placebo	+ Vitamin C can improve sperm parameters, especially dosage of 1000 mg
Deng 2014	Head-to-head Men with idiopathic oligoasthenozoospermia N = 86	Sperm parameters, adverse reactions, pregnancy rate	Sperm parameters, adverse reactions, pregnancy rate	Y - sperm parameters Y - clinical pregnancy rate	Vitamin D is a safe option for the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia and can effectively improve the semen quality especially the progressive sperm motility	+ Vitamin D can improve forward movement sperm number and percentage, improve the woman's clinical pregnancy rate, and is well tolerated
Dimitriadis 2010	Multiple arm, no treatment, vardenafil/sildenafil arms excluded Men with oligoasthenospermia N = 75	Sperm parameters	Sperm parameters	Y - sperm parameters	An improvement in sperm concentration with carnitine versus no treatment	+ Enhancement of Leydig cell secretory function may increase sperm concentration and motility
Ener 2016	Parallel, no treatment Infertile men with varicocele N = 56	Sperm parameters, pregnancy rate	Sperm parameters, pregnancy rate	Y - sperm parameters N - pregnancy rate, unknown if clinical Table 1	The administration of vitamin E increased all of the parameters; however not statistically significant	- Vitamin E supplementation does not improve the sperm parameters after varicocelelectomy
Eslamian 2013	Parallel, placebo Asthenozoospermic men N = 50	Sperm parameters	sperm parameters, sperm membrane and serum fatty acids	N - sperm parameters, data not usable, no continuous data but categories from 'sig-	Sperm parameters improved with DHA + vitamin E supplementation	+ Sperm parameters improve with DHA + vitamin E supplementation

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

				nificantly improvement' to 'worsened'		
Exposito 2016	Parallel, placebo Normozoospermig, oligozoospermic and asthenozoospermic men N = 113	Sperm parameters, pregnancy rate	Sperm parameters, pregnancy rate	N - sperm parameters N - pregnancy rate Both not included because data included normozoospermic men	50% of oligozoospermic men improved sperm concentration and sperm count to normozoospermic levels. This trend was also observed in asthenozoospermic men, but not significantly	+ Vitamin E treatment by oral administration improves semen parameters
Galatioto 2008	Parallel, no treatment Men with persistent oligospermia after embolisation of varicocele N = 42	Sperm parameters, pregnancy rate, adverse events	Sperm parameters, pregnancy rate, adverse events	N - sperm parameters, only medians given N - pregnancy, unclear if clinical Table 1 N - adverse events	Significant difference in sperm count in combined antioxidant group but not in motility One pregnancy in the NAC group No significant adverse effects	± NAC does not improve pregnancy rate, no significant adverse events, but do significantly increase sperm count
Gamidov 2017	Multiple arm, no treatment Men with varicocele N = 114	Sperm parameters, DNA fragmentation, adverse events	Sperm parameters, DNA fragmentation, adverse events	N - sperm parameters, only medians with IQR Analysis 1.18 ; Analysis 1.24 ; Analysis 1.24 N - DNA fragmentation, only medians with IQR Analysis 1.10 Y - adverse events	SpermActine (SA) resulted in a 22.3% decrease in the level of sperm DNA fragmentation at 3 months. SA + vitamin complex resulted in a 27% increase in the sperm concentration at 3 months. There were no side effects of pharmacotherapy	+ Antioxidant therapy leads to an improvement in the basic sperm parameters (sperm concentration and motility) and a decrease in the level of sperm DNA fragmentation in the short term. There were no side effects

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

Gopinath 2013	Multiple arm, placebo Idiopathic OAT men N = 138	Sperm parameters, pregnancy rate, adverse events	Sperm parameters, pregnancy rate, adverse events	Y - sperm parameters N - pregnancy rate, not clinical Table 1 Y - adverse events	Combined antioxidant significantly improved sperm count and total motility in both treatment arms (1 vs 2 tablets) . Mild adverse events were reported, no severe	+ Exogenous administration of fixed dose combination of antioxidants is safe and effective therapy in improving the male subfertility regarding sperm parameters. Only mild adverse events when using combined antioxidants
Greco 2005	Parallel, placebo Infertile males with high DNA fragmentation N = 64	Sperm parameters	Sperm parameters	Y - sperm parameters	No significant difference in concentration or motility however DNA fragmentation was significantly reduced in the vitamin C + E when compared to placebo	+ A short oral treatment of Vitamin C + E can reduce DNA fragmentation
Haghighian 2015	Parallel, placebo Men with idiopathic asthenozoospermia N = 48	Sperm parameters, adverse events	Sperm parameters, adverse events	Y - sperm parameters N - adverse events, reported "none", however not clear which side effects they aimed for	Sperm parameters were significantly higher in ALA group. No side effects due to the oral administration of ALA were observed in any participants	+ Medical therapy of asthenoteratospermia with ALA supplement could improve quality of semen parameters
Haje 2015	Multiple arm, placebo, tamoxifen arms excluded Infertile men with idiopathic OAT N = 128	Sperm parameters, pregnancy rate	Sperm parameters, pregnancy rate	N - sperm parameters, range of treatment 3 - 6 months and not divided N - pregnancy rate, unclear if pregnancy and	L-carnitine no improvement of sperm count or motility. Only tamoxifen or tamoxifen + L-carnitine improved pregnancy rate,	± Administration of tamoxifen or L-carnitine can improve sperm parameters and ICSI outcomes. Com-

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

				no numbers but percentage	not significantly	binning those result in maximum therapeutic effect
Kessopoulou 1995	Cross-over, placebo Male infertility N = 30	Sperm parameters, adverse events, live birth	Sperm parameters, adverse effects, live birth	N - sperm parameters, only medians given Analysis 1.12; Analysis 1.24 Y - pregnancy rate, clinical Y - live births Y - adverse events	No differences in sperm outcomes were seen between the groups. 1 pregnancy in the vitamin E group and nil in the placebo (first phase data)	+ No difference in semen parameters. There is evidence of increased live birth and clinical pregnancy rate
Kumamoto 1988	Multiple arm, placebo Men with abnormal sperm count or motility N = 396	Sperm parameters	Sperm parameters	N - sperm parameters, only scales given	No statistical difference in sperm outcomes in vitamin B 12 groups or placebo	- No improvement in sperm parameters after use of vitamin B12
Lenzi 2003	Cross-over, placebo Infertile men with OAT N = 100	Sperm parameters, pregnancy rate	Sperm parameters, pregnancy rate	Y - sperm parameters N - pregnancy rate, no definition of pregnancy given see Table 1	The patient groups showed no differences in sperm outcomes between therapy (carnitine) and placebo groups Six pregnancies in the carnitine group and nil in the placebo (first phase)	+ The pregnancies obtained during the carnitine therapy period could suggest that carnitines may also lead to improvement in sperm function and fertilisation
Lenzi 2004	Parallel, placebo Infertile men with OAT N = 60	Sperm parameters, pregnancy rate, adverse events	Sperm parameters, pregnancy rate, adverse events	Y - sperm parameters N - pregnancy rate, no definition of pregnancy given Table 1 N - adverse events	Four participants taking carnitine induced a pregnancy in their partner and nil in the placebo	+ No evidence of improved sperm parameters
Li 2005	Head-to-head Infertile men with OAT N = 150	Sperm parameters, pregnancy rate	Sperm parameters, pregnancy rate	Y - sperm parameters N - pregnancy rate, no defini-	L-carnitine and acetyl carnitine more effective than vi-	+ L-carnitine and acetyl carnitine more ef-

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

				tion given Table 1	tamin E + vitamin C for pregnancy, sperm parameters and no evidence of adverse events	fective than vitamin E + vitamin C for pregnancy, sperm parameters and no evidence of adverse events
Li 2005a	Head-to-head Infertile men with OAT N = 80	Sperm parameters	Sperm parameters	Y - sperm parameters	Statistical significance for carnitines over vitamin E + C	+ Improvement of sperm parameters for carnitines compared to vitamin E + C
Lombardo 2002	Cross-over Infertile men with OAT N = 100 Conference abstract	Sperm parameters	Sperm parameters	N - sperm parameters, no data available	Sperm parameters (concentration, motility) carnitines versus placebo	+ Improvement of sperm parameters
Martinez 2015	Multiple arm, placebo, SG1002 arm excluded Men with idiopathic OAT N = 54	Sperm parameters	Sperm parameters	N - sperm parameters, no SDs given	Resveratrol treatment did not significantly affect any of the parameters	- Resveratrol treatment did not significantly affect any of the parameters. SG1002 may reverse oligoasthenozoospermia. It seems to be more potent antioxidant than resveratrol
Martinez-Soto 2010	Parallel, placebo Infertile men N = 50 Conference abstract + manuscript from author	Sperm parameters	Sperm parameters	Y - sperm parameters	No differences were found in traditional sperm parameters or lipid composition of the sperm membrane after DHA treatment, only reduction in the percentage of spermatozoa with DNA damage	+ Positive effect only on DNA fragmentation

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

Mehni 2014	Multiple arm, placebo, pentoxifylline arms excluded Infertile men with OAT N = 235	Sperm parameters	Sperm parameters	Y - sperm parameters	L-carnitine only improved sperm motility, combined with pentoxifylline it improves all sperm parameters	+ Positive effect only sperm motility
Micic 2017	Parallel, placebo Men with OAT N = 175 Conference abstract	Sperm motility	Sperm motility	N - sperm motility, data given in medians with IQR Analysis 1.18	Proxeed Plus significantly improved progressive sperm motility	+ Proxeed Plus significant improvement in percentage of progressive sperm motility after six months of therapy and also underlines the importance of duration of therapy (3 and 6 months)
Morgante 2010	Parallel, no treatment Infertile men with idiopathic asthenospermia N = 180	Sperm parameters	Sperm parameters	Y - sperm parameters	Significant improvement in sperm motility.	+ Improvement of sexual satisfaction Significant improvement in sperm motility
Nadjarzadeh 2011	Parallel, placebo Men with Idiopathic OAT N = 60	Sperm parameters	Sperm parameters	Y - sperm parameters	Non-significant changes in semen parameters of CoQ10 group.	- CoQ10 further evidence suggesting that supplementation is associated with alleviating oxidative stress, although it does not show any significant effects on sperm concentration, motility and morphology

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

Nozha 2001	Head-to-head Men with OAT N = unclear, 20?	Sperm parameters	Sperm parameters	N - sperm parameters, no data available	Vitamin E + selenium significantly improves sperm motility	+ Vitamin E + selenium associated with improved sperm motility when compared with vitamin B
Omu 1998	Parallel, no treatment Men with asthenozoospermia N = 100	Sperm parameters	Sperm parameters, pregnancy, live birth	N - sperm parameters, only % increase or decrease, not usable Y - pregnancy rate, clinical Y - live birth	Significant improvement in sperm quality by zinc therapy	+ Zinc has a role in improving sperm parameters. Significant increase in pregnancy, not live birth
Omu 2008	Multiple arm, no treatment Men with asthenozoospermia N = 100	Sperm parameters	Sperm parameters	Y - sperm parameters	Zinc therapy alone, in combination with vitamin E or with vitamin E+C were associated with comparably improved sperm parameters and less sperm DNA fragmentation	+ Zinc therapy reduces asthenozoospermia
Peivandi 2010	Cross-over, placebo Infertile men N = 30	Sperm parameters	Sperm parameters, pregnancy rate	Y - sperm parameters N - pregnancy rate, no defined as clinical Table 1	Significant improvements in mean sperm concentration and progressive sperm motility upon two months of L-carnitine intake but no significant changes were found in sperm volume or morphology	+ Sperm outcomes and biochemical pregnancies. L-carnitine intake effectively improved the mean sperm count and progressive sperm motility
Pourmand 2014	Parallel, no treatment Men with male factor infertility and varicocele	Sperm parameters, DNA fragmentation, adverse events	Sperm parameters, DNA fragmentation, adverse events	N - sperm parameters, no SD given N - DNA fragmentation, no	No statistical difference between the two groups (varicoelectomy with L-	- Addition of 750 mg of L-carnitine orally daily

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

	N = 100			SD given Y - adverse events	carnitine or with no adjuvant therapy)	to standard in- guinal varic- oceleectomy does not add any extra benefit in terms of improvement in semen analysis parameters or DNA damage
Poveda 2013	Multiple arm, placebo Infertile men N = 60 Conference ab- stract	Sperm parame- ters	Sperm parame- ters	N - sperm parameters, data not available	L-carni- tine significantly improves sperm con- centration, Sper- motrend and Maca improve sperm motility	+ Sperm concen- tration with L- carni- tine and motility with combined antioxidant Spermotrend
Pryor 1978	Cross-over, placebo Men with severe oligozoospermia N = 64	Sperm parame- ters, pregnancy rate	Sperm parame- ters, pregnancy rate	N - sperm parame- ters, bar graph of % patients show- ing an increase in motility and density N - pregnancy rate, not clear if clinical. In- cluded in bio- chemical analysis Table 1	Arginine was no more effec- tive than placebo for sperm pa- rameters and biochemical pregnancy rates	- There was no difference in the conception rates of the wives or changes in the quality of the se- men during each period of treat- ment
Raigani 2014	Multiple arm, placebo Men with proven male factor infer- tility N = 83	Sperm parame- ters, DNA frag- mentation	Sperm parame- ters, DNA frag- mentation	N - sperm parameters, data provided in me- dians with IQR Y - DNA frag- mentation (mean with SD)	Sperm concen- tration, DNA fragmen- tation not signif- icantly improved in either group	- Zinc sul- phate and folic acid supplemen- tation did not amelio- rate sperm qual- ity in infertile men with severely compro- mised sperm pa- rameters, OAT
Rolf 1999	Asthenospermia (N = 33)	Sperm parame- ters, preg- nancy rates, ad-	Sperm parame- ters, preg- nancy rate, ad-	Y - sperm param- eters N - pregnancy	No adverse events or preg- nancies in either	- Overall no dif- ference vitamin

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

		verse events	verse events	rate, not stated as clinical pregnancy N - adverse events, not clear which side effects aimed for	group	E + C versus placebo
Safarinejad 2009	Multiple arm, placebo Men with idiopathic OAT N = 468	Sperm parameters, adverse events	Sperm parameters, adverse events	Y - sperm parameters N - adverse events, not specified which adverse events aimed for	All semen parameters significantly improved with selenium and N-acetyl-cysteine treatment. Administering selenium plus N-acetyl-cysteine resulted in additive beneficial effects. Zero adverse events	+ Supplemental selenium and N-acetyl-cysteine improve semen quality. Zero adverse events
Safarinejad 2009a	Parallel, placebo Men with idiopathic OAT N = 212	Sperm parameters, adverse events	Sperm parameters, adverse events	Y - sperm parameters N - adverse events, not specified which adverse events aimed for	Significant improvement in sperm density and motility after coenzyme Q10 therapy. Zero adverse events	+ Coenzyme Q10 supplementation resulted in a statistically significant improvement in certain sperm parameters. Zero adverse events
Safarinejad 2012	Parallel, placebo Infertile men N = 228	Sperm parameters	Sperm parameters	Y - sperm parameters	Sperm parameters improved significantly after coenzyme Q10	+ Coenzyme Q10 was significantly effective in men with unexplained oligoasthenozoospermia for improving sperm density, sperm motility and sperm morphology

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

Scott 1998	Multiple arm, placebo Men with subfertility and low sperm motility N = 69	Sperm parameters, pregnancy rate	Sperm parameters, pregnancy rate	Y- sperm parameters N - pregnancy rate, not usable due to pooling of data in the two intervention groups Table 1	Sperm motility increased in both selenium-treated groups, only significant if both treatment groups were combined. Sperm density unaffected	± Selenium supplementation in subfertile men with low selenium status can improve sperm motility and the chance of successful conception. However, not all patients responded; 56% showed a positive response to treatment
Sharifzadeh 2016	Parallel, placebo Idiopathic subfertile men N = 114	Sperm parameters, adverse events	Sperm parameters, adverse events	Y- sperm parameters Y- adverse events	Significant increase in concentration in zinc group	+ Normal sperm percentage and total sperm concentration increased after zinc sulphate treatment
Sigman 2006	Parallel, placebo Infertile men with low sperm motility N = 26	Sperm parameters, pregnancy rate	Sperm parameters, pregnancy rate	Y- sperm parameters N - pregnancy rate, biochemical Table 1	No statistically significant or clinically significant increase in motility or total motile sperm counts between baseline, 12 week, or 24 weeks in the carnitine or placebo arms	- Carnitine supplementation demonstrated no clinically or statistically significant effect on sperm motility or total motile sperm counts. No difference in pregnancy rate
Sivkov 2011	Parallel, placebo Men with chronic prostatitis and infertility N = 30	Sperm parameters	Sperm parameters	N - sperm parameters, no SD given Analysis 1.12	One-month course of therapy produced no side effects, had a positive effect on low fertility of ejaculate	+ Selenium + zinc improve

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

Sofikitis 2016	Multiple arm, no treatment, Avanafil excluded Oligoasthenospermic infertile men N = 39 Abstract only	Sperm parameters	Sperm parameters	N - sperm parameters, no data available	No significant difference in L-carnitine group regarding sperm parameters	- No direct conclusion made about L-carnitine. From result section concluded: no impact on sperm parameters after use of L-carnitine
Suleiman 1996	Parallel, placebo Asthenospermic men N = 110	Sperm parameters	Sperm parameters, pregnancy rate, live birth, miscarriage	Y - sperm parameters Y - pregnancy rate, clinical Y - live birth Y - adverse events: miscarriage	Vitamin E significantly decreased the MDA concentration in spermatozoa and improved sperm motility. Significant increase pregnancy/live birth rate	+ Vitamin E increases sperm motility, pregnancy rate and live birth rate compared to placebo
Tremellen 2007	Parallel, placebo Male factor infertility N = 60	Pregnancy rate, adverse events	Pregnancy rate, adverse events, live birth provided by author	Y - pregnancy rate, clinical Y - live birth Y - adverse events	Antioxidant group recorded a statistically significant improvement in viable pregnancy rate. Side-effects on the Menevit antioxidant were rare (8%) and mild in nature	+ Menevit antioxidant appears to be a useful ancillary treatment that significantly improves pregnancy rates in couples undergoing IVF-ICSI treatment. Side-effects on the Menevit antioxidant were rare (8%) and mild in nature
Wang 2010	Head-to-head Infertile men with asthenozoospermia N = 135	Sperm parameters, pregnancy rate, adverse events	Sperm parameters, pregnancy rate, adverse events	Y - sperm parameters N - pregnancy rate, not clear if clinical Table 1 N - adverse events, zero	Significant increase in L-carnitine + vitamin E group for sperm motility, no difference for sperm density and mor-	+ L-carnitine (+vitamin E) significantly improves sperm motility and pregnancy rate

Table 2. Outcomes and conclusions from all included studies (Continued)

				found, however not clear which they aimed for	phology. Pregnancy rate significantly higher in L-carnitine + vitamin E group	
Wong 2002	Multiple arm, placebo Fertile and subfertile men N = 103	Sperm parameters	Sperm parameters	N - sperm parameters, only medians provided Analysis 1.14 ; Analysis 1.26 ; Analysis 2.5 ; Analysis 2.12	Subfertile men demonstrated a significant 74% increase in total normal sperm count and a minor increase of 4% abnormal spermatozoa	+ Total normal sperm count increases after combined zinc sulphate and folic acid treatment in both subfertile and fertile men
Zalata 1998	Head-to-head, pilot Men attending andrology clinic N = 22 Conference abstract	Sperm parameters	Sperm parameters	N - sperm parameters, only before and after median data given	No significant difference in sperm parameters after treatment (acetyl-cysteine or DHA). DNA damage measured by oh8dG (fmol/ug) was significantly decreased after supplementation	- No improvement of sperm parameters
Zavaczki 2003	Parallel, placebo Men with idiopathic infertility N = 20	Sperm parameters, clinical pregnancy, adverse events	Sperm parameters, clinical pregnancy, adverse events	Y - sperm parameters Y - pregnancy rate, clinical Y - adverse events	No significant changes in sperm characteristics were detected	- Magnesiumt neither leads to a significant improvement of sperm variables nor does it increase the pregnancy rates

DHA: docosahexaenoic acid; **IUI:** intrauterine insemination; **NAC:** N-acetylcysteine; **OAT:** oligoasthenoteratozoospermia; **ROS:** reactive oxygen species

APPENDICES

Appendix 1. Cochrane Gynaecology and Fertility Specialised Register search strategy

Searched 1 February 2018

PROCITE platform

Keywords CONTAINS “antioxidants” or “antioxidant levels” or “vitamin” or “vitamin A” or “vitamin B” or “Vitamin-B-12” or “Vitamin-B-12-Therapeutic-Use” or “vitamin B6” or “vitamin C” or “Vitamin D” or “vitamin E” or “vitamins” or “selenium” or “folic acid” or “glutathione” or “Menevit anti-oxidant” or “carnitene” or “ascorbic acid” or “zinc” or “fatty acids” or “oil” or “fish oils” or “plant extracts” or “flavonoids” or “L-arginine” or “pycnogenol” or “folate” or “ubiquinol” or “coenzyme Q10” or “L-carnitin” or “L-carnitine” or “multivitamins” or “beta-caritine” or “N-acetyl cysteine” or “L-acetyl-carnitine” or “acetyl L-carnitine” or “acetylcysteine” or “ethylcysteine” or “alpha tocopherol” or “pentoxifylline” or “omega-3” or “omega-6 fatty acid” or “inositol” or “Myo-inositol” or “d-chiro-inositol” or “melatonin” or “docosahexaenoic acid” or “Magnesium” or “nutritional supplement” or “nutritional supplements” or Title CONTAINS “antioxidants” or “antioxidant levels” or “vitamin” or “vitamin A” or “vitamin B” or “Vitamin-B-12” or “Vitamin-B-12-Therapeutic-Use” or “vitamin B6” or “vitamin C” or “nutritional supplement” or “nutritional supplements”

AND

Keywords CONTAINS “idiopathic asthenospermia” or “idiopathic oligozoospermia” or “IVF” or “ICSI” or “Intrauterine Insemination” or “ART” or “Sperm” or “sperm DNA integrity” or “sperm damage” or “sperm quality” or “sperm parameters” or “oligo-asthenozoospermia” or “Oligoasthenospermia” or “oligoasthenoteratozoospermia” or “oligospermia” or “oligozoospermia” or “asthenospermia” or “asthenozoospermia” or “assisted reproduction techniques” or “azoospermia” or “Male” or “male subfertility” or Title CONTAINS “idiopathic asthenospermia” or “idiopathic oligozoospermia” or “Sperm” or “sperm DNA integrity” or “sperm damage” or “sperm quality” or “sperm parameters” or “oligo-asthenozoospermia” or “Oligoasthenospermia” or “oligoasthenoteratozoospermia” or “oligospermia” or “oligozoospermia” or “asthenospermia” or “asthenozoospermia” or “assisted reproduction techniques” or “azoospermia” or “Male” (318 hits)

Appendix 2. CENTRAL Register of Studies Online (CRSO) search strategy

Searched 1 February 2018

Web platform

- #1 MeSH descriptor: [Infertility, Male] explode all trees 664
- #2 asthenozoospermia or oligospermia or azoospermia:ti,ab,kw 462
- #3 Asthenospermia or Teratospermia:ti,ab,kw 75
- #4 MeSH descriptor: [Spermatozoa] explode all trees 440
- #5 Sperm*:ti,ab,kw 3994
- #6 male subfertility:ti,ab,kw 197
- #7 male infertility:ti,ab,kw 1604
- #8 subfertile men:ti,ab,kw 48
- #9 infertile men:ti,ab,kw 265
- #10 semen:ti,ab,kw 1255
- #11 oligoasthenoteratozoospermia:ti,ab,kw 25
- #12 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 5016
- #13 MeSH descriptor: [Antioxidants] explode all trees 4250
- #14 antioxidant*:ti,ab,kw 8353
- #15 radical scavenger*:ti,ab,kw 687
- #16 MeSH descriptor: [Vitamins] explode all trees 2263
- #17 vitamin*:ti,ab,kw 19677
- #18 MeSH descriptor: [Zinc] explode all trees 1393
- #19 zinc:ti,ab,kw 4285
- #20 MeSH descriptor: [Selenium] explode all trees 584
- #21 Selenium:ti,ab,kw 1456
- #22 Glutathione or folate:ti,ab,kw 4279
- #23 ubiquin\$ or folic acid:ti,ab,kw 3446
- #24 coenzyme q10:ti,ab,kw 524

#25 MeSH descriptor: [Carnitine] explode all trees 559
 #26 carnitine\$ or carotenoid 1792
 #27 astaxanthin\$ or lycopene 564
 #28 menevit 3
 #29 multivitamin\$ 904
 #30 betacarotene\$ or beta carotene\$ 1694
 #31 ascorbic acid 3534
 #32 acetylcysteine 1587
 #33 MeSH descriptor: [Acetylcysteine] explode all trees 738
 #34 Acetylcysteine 1587
 #35 cysteine or ethylcysteine 1083
 #36 alpha-tocopherol\$ 2596
 #37 fish oil\$ 2286
 #38 omega\$ 4656
 #39 MeSH descriptor: [Fatty Acids] explode all trees 19683
 #40 fatty acid\$ 10373
 #41 arginine or flavonoid or carotenoid or riboflavin 5416
 #42 pycnogenol\$ or lutein\$ or lipoic acid\$ or Inositol 1626
 #43 MeSH descriptor: [Inositol] explode all trees 340
 #44 myoinositol or mesoinositol or melatonin 1767
 #45 cysteine or docosahexaenoic or magnesium 9176
 #46 nutritional supplement\$ 2441
 #47 nutraceutical\$ 383
 #48 #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30
 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 73432
 #49 #12 and #48 419

Appendix 3. MEDLINE search strategy

Searched 1946 to 1 February 2018

OID platform

- 1 exp male infertility/ (25443)
- 2 (asthenozoospermia or oligospermia or azoospermia).tw. (6718)
- 3 Asthenospermia.tw. (319)
- 4 Teratospermia.tw. (157)
- 5 exp Spermatozoa/ (61935)
- 6 Sperm\$.tw. (123530)
- 7 (male\$ adj2 subfertil\$).tw. (716)
- 8 (male\$ adj2 infertil\$).tw. (10031)
- 9 (subfertil\$ adj2 men).tw. (493)
- 10 (infertil\$ adj2 men).tw. (4006)
- 11 (male\$ adj2 fertility).tw. (5274)
- 12 semen.tw. (26643)
- 13 oligoasthenoteratozoospermi\$.tw. (360)
- 14 or/1-13 (153999)
- 15 exp antioxidants/ or free radical scavengers/ (411638)
- 16 (antioxidant\$ or radical scavengers).tw. (161958)
- 17 exp vitamins/ or exp ascorbic acid/ or exp dehydroascorbic acid/ or exp vitamin a/ or exp vitamin e/ or exp vitamin u/ or exp alpha-tocopherol/ or exp beta carotene/ or exp beta-tocopherol/ or exp gamma-tocopherol/ (318144)
- 18 vitamin\$.tw. (184483)
- 19 exp Zinc/ (55556)
- 20 exp Selenium/ (18842)

21 (Glutathione\$ or folate).tw. (134066)
 22 exp Glutathione Peroxidase/ or exp folic acid/ (52442)
 23 exp Ubiquinone/ (8226)
 24 (ubiquin\$ or folic acid).tw. (25733)
 25 coenzyme q10.tw. (2906)
 26 exp Carnitine/ (8935)
 27 (carnitine\$ or carotenoid\$).tw. (30261)
 28 (astaxanthin\$ or lycopene\$).tw. (5723)
 29 menevit.tw. (3)
 30 multivitamin\$.tw. (3391)
 31 (betacarotene\$ or beta carotene\$).tw. (12411)
 32 ascorbic acid.tw. (28266)
 33 n-acetylcysteine.tw. (9954)
 34 exp Acetylcysteine/ (11959)
 35 Acetylcysteine.tw. (10732)
 36 Acetyl cysteine.tw. (3094)
 37 Acetyl-carnitine.tw. (168)
 38 ethylcysteine.tw. (62)
 39 alpha-tocopherol\$.tw. (14639)
 40 (fish adj2 oil\$).tw. (9589)
 41 omega\$.tw. (44863)
 42 exp fatty acids/ or exp fish oils/ or exp cod liver oil/ or exp fatty acids, omega-3/ or exp plant oils/ (448639)
 43 fatty acid\$.tw. (185377)
 44 (plant adj4 oil\$).tw. (2449)
 45 arginine.tw. (88608)
 46 flavonoid\$.tw. (32547)
 47 carotenoid\$.tw. (17021)
 48 riboflavin\$.tw. (9284)
 49 pycnogenol\$.tw. (345)
 50 lutein\$.tw. (36115)
 51 lipoic acid\$.tw. (3967)
 52 exp Inositol/ (22263)
 53 (Inositol or myoinositol).tw. (35152)
 54 mesoinositol.tw. (36)
 55 melatonin.tw. (21226)
 56 n acetyl cysteine.tw. (3045)
 57 docosahexaenoic acid.tw. (10078)
 58 magnesium.tw. (51372)
 59 nutritional supplement\$.tw. (5235)
 60 (diet\$ adj3 supplement\$).tw. (36417)
 61 nutraceutical\$.tw. (4403)
 62 or/15-61 (1623704)
 63 randomized controlled trial.pt. (452080)
 64 controlled clinical trial.pt. (92108)
 65 randomized.ab. (400977)
 66 placebo.tw. (190947)
 67 clinical trials as topic.sh. (182333)
 68 randomly.ab. (283901)
 69 trial.ti. (176948)
 70 (crossover or cross-over or cross over).tw. (75086)
 71 or/63-70 (1155842)
 72 (animals not (humans and animals)).sh. (4385913)
 73 71 not 72 (1063162)

74 14 and 62 and 73 (559)

Appendix 4. Embase search strategy

Searched 1980 to 1 February 2018

OVID platform

- 1 exp male infertility/ (36830)
- 2 (asthenozoospermia or oligospermia or azoospermia).tw. (8576)
- 3 Asthenospermia.tw. (404)
- 4 Teratospermia.tw. (196)
- 5 exp Spermatozoa/ (40046)
- 6 Sperm\$.tw. (134402)
- 7 (male\$ adj2 subfertil\$.tw. (924)
- 8 (male\$ adj2 infertil\$.tw. (13888)
- 9 (subfertil\$ adj2 men).tw. (607)
- 10 (infertil\$ adj2 men).tw. (5561)
- 11 (male\$ adj2 fertility).tw. (6397)
- 12 semen.tw. (31205)
- 13 oligoasthenoteratozoospermi\$.tw. (501)
- 14 or/1-13 (168218)
- 15 vitamin\$.tw. (224591)
- 16 exp Zinc/ (96319)
- 17 exp Selenium/ (33745)
- 18 (zinc or selenium).tw. (136357)
- 19 (Glutathione\$ or folate).tw. (154128)
- 20 exp Ubiquinone/ (7428)
- 21 ubiquin\$.tw. (8388)
- 22 coenzyme q10.tw. (4117)
- 23 exp Carnitine/ (13571)
- 24 (carnitine\$ or carotenoid\$.tw. (34331)
- 25 (astaxanthin\$ or lycopene\$.tw. (6806)
- 26 menevit.tw. (12)
- 27 multivitamin\$.tw. (4547)
- 28 (betacarotene\$ or beta carotene\$.tw. (14287)
- 29 ascorbic acid.tw. (31008)
- 30 n-acetylcysteine.tw. (12585)
- 31 exp acetylcysteine/ (31271)
- 32 acetylcysteine.tw. (13657)
- 33 Acetyl cysteine.tw. (4153)
- 34 ethylcysteine.tw. (61)
- 35 alpha-tocopherol\$.tw. (15603)
- 36 (fish adj2 oil\$.tw. (12046)
- 37 omega\$.tw. (44717)
- 38 fatty acid\$.tw. (208396)
- 39 (plant adj4 oil\$.tw. (3474)
- 40 arginine.tw. (95239)
- 41 flavonoid\$.tw. (47169)
- 42 carotenoid\$.tw. (18326)
- 43 riboflavin\$.tw. (9563)
- 44 pycnogenol\$.tw. (439)
- 45 lutein\$.tw. (36273)
- 46 lipoic acid\$.tw. (4844)

47 exp antioxidant/ (165170)
48 free radical scavengers/ (20469)
49 (antioxidant\$ or radical scavengers).tw. (209843)
50 exp vitamin/ or exp ascorbic acid/ or exp carotenoid/ or exp multivitamin/ or vitamin b group/ (560638)
51 exp edible oil/ or exp castor oil/ or exp lyprinol/ or exp olive oil/ or exp safflower oil/ or exp essential fatty acid/ or exp arachidonic acid/ or exp linoleic acid/ or exp linolenic acid/ or exp gamma linolenic acid/ or exp unsaturated fatty acid/ or exp omega 6 fatty acid/ or exp polyunsaturated fatty acid/ (170403)
52 exp fatty acid/ (499866)
53 exp vegetable oil/ (71261)
54 exp fish oil/ (15511)
55 exp cod liver oil/ (1108)
56 exp omega 3 fatty acid/ (26841)
57 exp inositol/ (10949)
58 docosahexaenoic acid.tw. (12438)
59 magnesium.tw. (57498)
60 (Inositol or myoinositol).tw. (38014)
61 mesoinositol.tw. (10)
62 melatonin.tw. (25584)
63 nutritional supplement\$.tw. (7123)
64 nutraceutical\$.tw. (5817)
65 or/15-64 (1906582)
66 Clinical Trial/ (963424)
67 Randomized Controlled Trial/ (481441)
68 exp randomization/ (76750)
69 Single Blind Procedure/ (30162)
70 Double Blind Procedure/ (142753)
71 Crossover Procedure/ (53922)
72 Placebo/ (303506)
73 Randomi?ed controlled trial\$.tw. (170913)
74 Rct.tw. (26655)
75 random allocation.tw. (1715)
76 randomly allocated.tw. (28704)
77 allocated randomly.tw. (2277)
78 (allocated adj2 random).tw. (789)
79 Single blind\$.tw. (20147)
80 Double blind\$.tw. (177989)
81 ((treble or triple) adj blind\$.tw. (733)
82 placebo\$.tw. (259893)
83 prospective study/ (418782)
84 or/66-83 (1845002)
85 case study/ (51632)
86 case report.tw. (343900)
87 abstract report/ or letter/ (1015495)
88 or/85-87 (1402788)
89 84 not 88 (1798045)
90 14 and 65 and 89 (1401)

Appendix 5. CINAHL search strategy

Searched from 1961 to 1 February 2018

EBSCO platform

#	Query	Results
S43	S25 AND S42	100
S42	S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41	1,203,002
S41	TX allocat* random*	8,211
S40	(MH "Quantitative Studies")	18,214
S39	(MH "Placebos")	10,641
S38	TX placebo*	49,628
S37	TX random* allocat*	8,211
S36	(MH "Random Assignment")	45,438
S35	TX randomi* control* trial*	142,613
S34	TX ((singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*))	13,112
S33	TX ((doubl* n1 blind*) or (doubl* n1 mask*))	923,796
S32	TX ((tripl* n1 blind*) or (tripl* n1 mask*))	291
S31	TX ((trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*))	224
S30	TX ((trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*))	224
S29	"or TX ((trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*))"	224
S28	TX clinic* n1 trial*	219,940
S27	PT Clinical trial	85,642
S26	(MH "Clinical Trials+")	233,936
S25	S20 AND S24	373
S24	S21 OR S22 OR S23	4,567
S23	TX sperm*	4,329

(Continued)

S22	(MH "Sperm Motility") OR (MH "Spermatozoa") OR (MH "Sperm Count") OR "sperm"	3,066
S21	"male infertility"	500
S20	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19	108,659
S19	TX docosahexaenoic acid	2,993
S18	TX magnesium	6,027
S17	TX acetyl cysteine	351
S16	TX melatonin	2,528
S15	TX chiro inositol	42
S14	TX myoinositol	85
S13	TX Inositol	839
S12	TX fatty acid	22,457
S11	TX omega 3	7,555
S10	TX Pentoxifylline	504
S9	TX Acetylcysteine	1,656
S8	TX menevit	3
S7	TX coenzyme q10	579
S6	TX Selenium	2,579
S5	TX Zinc	6,947
S4	TX carnitine	1,529
S3	TX vitamin*	45,611
S2	TX antioxidant*	22,539
S1	(MH "Antioxidants+") or (MH "Berries+") or (MH "Chlorophyll") or (MH "Flavonoids+") or (MH "Lycopene") or (MH "Polyphenols+")	25,644

Appendix 6. PsycINFO search strategy

Searched from 1806 to 1 February 2018

OVID platform

- 1 exp Infertility/ (2007)
- 2 (asthenozoospermia or oligospermia or azoospermia).tw. (41)
- 3 exp Sperm/ (831)
- 4 Sperm\$.tw. (2981)
- 5 (male\$ adj2 subfertil\$).tw. (8)
- 6 (male\$ adj2 infertil\$).tw. (202)
- 7 (subfertil\$ adj2 men).tw. (1)
- 8 (infertil\$ adj2 men).tw. (94)
- 9 (male\$ adj2 fertility).tw. (143)
- 10 semen.tw. (439)
- 11 oligoasthenoteratozoospermi\$.tw. (2)
- 12 Asthenospermia.tw. (2)
- 13 Teratospermia.tw. (0)
- 14 or/1-13 (5309)
- 15 vitamin\$.tw. (6685)
- 16 exp Zinc/ (780)
- 17 exp Antioxidants/ (2458)
- 18 (zinc or selenium).tw. (2256)
- 19 (Glutathione\$ or folate).tw. (3469)
- 20 ubiquin\$.tw. (98)
- 21 coenzyme q10.tw. (195)
- 22 (carnitine\$ or carotenoid\$).tw. (745)
- 23 (astaxanthin\$ or lycopene\$).tw. (76)
- 24 menevit.tw. (0)
- 25 multivitamin\$.tw. (229)
- 26 (betacarotene\$ or beta carotene\$).tw. (139)
- 27 ascorbic acid.tw. (416)
- 28 n-acetylcysteine.tw. (347)
- 29 exp Cysteine/ (628)
- 30 acetylcysteine.tw. (357)
- 31 alpha-tocopherol\$.tw. (219)
- 32 (fish adj2 oil\$).tw. (278)
- 33 omega\$.tw. (2433)
- 34 fatty acid\$.tw. (4091)
- 35 (plant adj4 oil\$).tw. (40)
- 36 l-arginine\$.tw. (1068)
- 37 arginine\$.tw. (2842)
- 38 flavonoid\$.tw. (382)
- 39 carotenoid\$.tw. (352)
- 40 riboflavin\$.tw. (196)
- 41 pycnogenol\$.tw. (13)
- 42 lutein\$.tw. (1544)
- 43 lipoic acid\$.tw. (175)
- 44 (antioxidant\$ or radical scavengers).tw. (4920)
- 45 Inositol.tw. (1411)
- 46 myoinositol.tw. (130)
- 47 mesoinositol.tw. (0)
- 48 acetyl cysteine.tw. (146)

49 melatonin.tw. (4242)
50 or/15-49 (30905)
51 random.tw. (52089)
52 control.tw. (401965)
53 double-blind.tw. (21242)
54 clinical trials/ (10777)
55 placebo/ (5057)
56 exp Treatment/ (705267)
57 or/51-56 (1095872)
58 14 and 50 and 57 (34)

Appendix 7. 'The World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform' search portal

Searched 1 February 2018

Web platform

- 1) Antioxidant* AND men
- 2) Vitamins* AND men
- 3) Antioxidant* AND male
- 4) Vitamin* AND male
- 5) Infertility AND men
- 6) Infertility AND male

Appendix 8. 'ClinicalTrials.gov' trials register

Searched 1 February 2018

Web platform

- 1) Antioxidants (clinical condition: infertility)
- 2) Vitamins (clinical condition: infertility)

Appendix 9. OpenGrey

Searched 1 February 2018

Web platform

- 1) Antioxidant*
- 2) Vitamin*
- 3) Infertility AND Men
- 4) Antioxidant AND fertility

Appendix 10. ProQuest Dissertations & Theses database

Searched 1 February 2018

Web platform

- 1) Antioxidants AND sperm AND (men OR male) AND (fertility or infertility) AND random*
- 2) Antioxidants AND sperm AND (men OR male) AND (fertility or infertility)

Appendix II. Web of Science

Searched 1 February 2018

Web platform

1) Antioxidants AND sperm AND male AND (fertility OR infertil*) *limited by 'clinical trial'*

WHAT'S NEW

Date	Event	Description
4 December 2018	New search has been performed	Nineteen new studies were added in this update (Barekat 2016 ; Blomberg Jensen 2018 ; Boonyarangkul 2015 ; Busetto 2018 ; Cyrus 2015 ; Deng 2014 ; Ener 2016 ; Exposito 2016 ; Gamidov 2017 ; Gopinath 2013 ; Haghighian 2015 ; Haje 2015 ; Martinez 2015 ; Mehni 2014 ; Micic 2017 ; Pourmand 2014 ; Raigani 2014 ; Sharifzadeh 2016 ; Sofikitis 2016). There is one study placed in awaiting classification (Goswami 2015). All pentoxifylline studies were excluded. Two previously included studies were excluded for containing an ineligible study population
4 December 2018	New citation required and conclusions have changed	Pentoxifylline was removed from the review due to the fact that it is a prescription drug and not an 'over-the-counter' supplement Progressive sperm motility was added as a secondary outcome; this is an outcome with more clinical importance than total sperm motility

HISTORY

Protocol first published: Issue 4, 2008

Review first published: Issue 1, 2011

Date	Event	Description
10 February 2015	Amended	Correction of some analysis graph labels.
28 November 2014	New citation required and conclusions have changed	Comparisons were restructured into a more logical framework Clinical pregnancy rate data were used in this update rather than the undefined pregnancy rate data of the original review as this is more clinically meaningful when considering the evidence for use of antioxidants

(Continued)

28 November 2014	New search has been performed	14 new studies were added in this update (Attallah 2013 , Azizollahi 2013 , Dimitriadis 2010 , Eslamian 2013 , Kumamoto 1988 , Martinez-Soto 2010 , Morgante 2010 , Nadjarzadeh 2011 , Poveda 2013 , Pryor 1978 , Safarinejad 2011b , Safarinejad 2012 , Sivkov 2011 , Wang 2010). The search was updated in August 2014 and six studies were placed in awaiting classification (Anarte 2013a ; Gopinath 2013 ; Iacono 2014 ; Nadjarzadeh 2014 ; Nashivochnikova 2014a ; Nematollahi-Mahani 2014)
7 December 2011	Feedback has been incorporated	Change of emphasis to conclusions, additional sensitivity analysis performed, Risk of Bias, Summary of Findings Table and Discussion sections edited to increase this review's focus on clinical outcomes of pregnancy and live birth
3 May 2011	Amended	2.1 Analysis edited to fixed effect Peto. The conclusions remain the same
8 March 2011	Amended	Changed summary of findings table to reflect quality of studies
21 December 2010	Amended	Minor edits made - no changes to conclusions
4 May 2007	New citation required and major changes	Substantive amendment

CONTRIBUTIONS OF AUTHORS

RS: starting from the 2018 update: searched other sources, selected studies for inclusion, assessed quality, performed data extraction, entered data, updated and renewed the whole background text and wrote the final 2018 update review. Also provided clinical expertise.

RM-P: selected studies for inclusion in the 2014 and 2018 update, assessed quality, performed data extraction and commented on the final version of the update. In the 2014 update also assisted with background text updating and entered text into tables of characteristic.

AY: co-drafted the protocol and wrote the section concerning sperm DNA fragmentation for the background up to the 2014 update. Provided technical advice on all versions.

MS: co-drafted the protocol and provided technical advice on semen parameters. Commented on all versions.

VJ: starting from the 2018 update: provided technical advice and commented on the final version of the update.

MGS: initiated, conceptualised and wrote the protocol, performed the searches in all versions. Up to and including the 2014 update: selected studies for inclusion, assessed quality, performed data extraction, entered data and wrote the first review and the 2014 update. Commented on the final versions of the 2018 update.

DECLARATIONS OF INTEREST

The institution of first author Roos M Smits received an unrestricted grant for conducting the trial NCT03337360, to cover the salary of the trial co-ordinator Roos M Smits. This trial (NCT03337360) started in April 2018. No data have been extracted from this study. The trial NCT03337360 is submitted to 'Ongoing studies'. This matter was referred to Cochrane's Funding Arbiters who have confirmed that Dr Smits' declared interest does not constitute a COI under the current policy.

The following authors have reported financial activities outside the submitted work:

- AY is a member of the advisory board of MSD. He is a stockholder of Queensland Fertility Group and is director of research and development of that institution. The research foundation of Queensland Fertility Group has received research grants from Merck Serono, MSD and the AGES Society (unrestricted grant December 2018; research proposal for pragmatic trial on surgery vs IVF). AY has received travel and conference expenses from Merck Serono (February 2018) and Ferring (January 2016 and January 2018). AY advises that none of these companies manufacture or market any antioxidants.

- MS has received travel and conference expenses from Merck Serono (July 2018), Finox (April 2017) and Ferring (January 2016).

VJ, MGS and RM-P have no conflicts to declare.

SOURCES OF SUPPORT

Internal sources

- Cochrane Gynaecology and Fertility Group, Other.

External sources

- None, Other.

DIFFERENCES BETWEEN PROTOCOL AND REVIEW

In the 2011 full review, sperm outcomes of concentration and motility were added as these two sperm outcomes are thought to reflect the oxidative process. A study by El-Taieb ([El-Taieb 2009](#)) states that "increased ROS generation and reduced antioxidant capacity is negatively correlated with sperm concentration and motility in infertile men".

The comparisons 'antioxidant versus placebo' and 'antioxidants versus no treatment' were combined as the one comparison 'antioxidants versus control', and then it was stated in the sensitivity analysis whether exclusion of those that failed to use placebo would have altered the conclusions - as per statistical advice in the editorial comments.

Subgrouping and sensitivity analysis were performed on the outcomes of live birth and pregnancy in order to assess the potential of overestimation of benefit and reporting bias.

Subgroup analysis was performed on studies that enrolled couples undergoing IVF/ICSI and a sensitivity analysis was performed on those studies enrolling men undergoing IUI.

Sensitivity analysis was performed to consider whether conclusions were any different if eligibility was restricted to those studies without risk of bias.

A post hoc sensitivity analysis was conducted to examine the effect of excluding from the analysis those studies which reported remarkably low standard deviations as the review authors considered that these data were potentially erroneous.

In the 2014 update of the review 'pregnancy rate per couple' was redefined to be 'clinical pregnancy rate'. Stillbirth as an outcome was removed; this will be reported as an adverse event, as reported by the studies. The outcome 'level of sperm DNA damage after treatment' was reworded as 'level of sperm DNA fragmentation'.

In the 2018 update, we decided to remove pentoxifylline due to the fact that it is a prescription drug and not an 'over-the-counter' or overall free available supplement. In the future, there will be a new Cochrane Review solely on this item. We added a new secondary outcome: progressive sperm motility. In past versions of this review we already noticed that four studies only reported on progressive sperm motility and not on total sperm motility. In this 2018 update, we noticed that eight more studies (out of the 17 new included) report only on progressive sperm motility. We came to the conclusion that progressive sperm motility is the motility outcome with more clinical importance.

Furthermore, in the 2018 update we clarified that this review is (as the title implies) solely for subfertile men; men with abnormal semen parameters. In the previous updates it was said to include "men of a couple with male factor infertility or unexplained infertility". However, male factor infertility has always been the main focus of the search and the review. Broadening the focus of the review to also unexplained infertility would change the scope of the review. Therefore we changed the inclusion and exclusion criteria, which are now also more like those in the review '*Antioxidants for female subfertility*' (Showell 2017).

Other changes were made in regard with the 'Risk of bias' assessments of blinding: we decided to assess 'performance bias' and 'detection bias' separately.

INDEX TERMS

Medical Subject Headings (MeSH)

Abortion, Spontaneous [epidemiology]; Antioxidants [*therapeutic use]; DNA Damage; DNA Fragmentation; Infertility, Male [*drug therapy; etiology]; Live Birth; Oxidative Stress [*drug effects]; Pregnancy Rate; Randomized Controlled Trials as Topic; Sperm Count; Sperm Motility [drug effects]; Spermatozoa [drug effects]

MeSH check words

Female; Humans; Male; Pregnancy



**Кокрановская
библиотека**

Кокрановская база данных систематических обзоров

Применение антиоксидантов при мужской субфертильности (Обзор)

Смитс Р.М., Маккензи-Проктор Р., Яздани А., Станкевич М.Т., Джордан В., Шоуэлл М.Г.

Смитс Р.М., Маккензи-Проктор Р., Яздани А., Станкевич М.Т., Джордан В., Шоуэлл М.Г.
Применение антиоксидантов при мужской субфертильности.
Кокрановская база данных систематических обзоров, 2019 г., Выпуск 3. Статья №: CD007411.
DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.

www.cochranelibrary.com

СОДЕРЖАНИЕ

АННОТАЦИЯ.....	1
КРАТКИЙ ОБЗОР ПРОСТЫМИ СЛОВАМИ.....	3
КРАТКИЙ ОБЗОР ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ ОБЩЕГО СРАВНЕНИЯ [Пояснение]	5
ИСТОРИЯ ВОПРОСА.....	7
ЦЕЛИ	11
МЕТОДЫ.....	11
Рисунок 1. Схема организации исследования.	14
РЕЗУЛЬТАТЫ	17
Рисунок 2. График методологического риска систематической ошибки: обзор мнений авторов о каждом элементе методологического риска, выраженного в процентах, по всем включенным исследованиям.	23
Рисунок 3. Краткий обзор методологического риска систематической ошибки: обзор мнений авторов о каждом элементе методологического риска для каждого включенного исследования.....	24
Рисунок 4. Схема сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.1 Живорождение; тип антиоксиданта.	28
Рисунок 5. Схема сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.5 Клиническая беременность; тип антиоксиданта.....	31
Рисунок 6. Воронкообразный график сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.5 Клиническая беременность; тип антиоксиданта.	32
Рисунок 7. Схема сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.8 Нежелательные явления.....	34
Рисунок 8. Схема сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.9 Фрагментация ДНК сперматозоидов; тип антиоксиданта.	36
Рисунок 9. Схема сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.11 Общая подвижность сперматозоидов через три месяца или менее; тип антиоксиданта.....	37
Рисунок 10. Схема сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.17 Поступательная подвижность сперматозоидов через три месяца или менее; тип антиоксиданта.	42
Рисунок 11. Схема сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.23 Концентрация сперматозоидов через 3 месяца или менее; тип антиоксиданта.	45
ОБСУЖДЕНИЕ.....	54
ВЫВОДЫ АВТОРОВ.....	58
БЛАГОДАРНОСТЬ	58
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	60
ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ	71
ДАННЫЕ И АНАЛИЗЫ	166
Анализ 1.1. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 1 Живорождение; тип антиоксиданта.	177
Анализ 1.2. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 2 Живорождение; плацебо или отсутствие лечения.	179
Анализ 1.3. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 3 Живорождение; ЭКО/ИКСИ.	180
Анализ 1.4. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 4 Живорождение; анализ согласно полученному лечению.	181
Анализ 1.5. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 5 Клиническая беременность; тип антиоксиданта.....	183
Анализ 1.6. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 6 Клиническая беременность; плацебо или отсутствие лечения.....	186
Анализ 1.7. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 7 Клиническая беременность; ЭКО/ИКСИ.	187
Анализ 1.8. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 8	

Анализ 2.8. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 8 Поступательная подвижность сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта	235
Анализ 2.9. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 9 Поступательная подвижность сперматозоидов через 9 месяцев; тип антиоксиданта	236
Анализ 2.10. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 10 Концентрация сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта	237
Анализ 2.11. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 11 Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта	239
Анализ 2.12. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 12 Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе)	240
Анализ 2.13. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 13 Концентрация сперматозоидов через 9 месяцев	241
ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ТАБЛИЦЫ	242
ПРИЛОЖЕНИЯ	257
ЧТО НОВОГО	264
ИСТОРИЯ ИЗМЕНЕНИЙ	264
ВКЛАД АВТОРОВ	265

Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Рус М. Смитс¹, Ребекка Маккензи-Проктор², Ануш Яздани³, Марсэн Т. Станкевич⁴, Ванесса Джордан⁵, Мариан Г. Шоуэлл⁵

¹Отделение акушерства и гинекологии, Медицинский центр Университета им. Радбода, Неймеген, Нидерланды. ²Отделение акушерства и гинекологии, Оклендская городская больница, Окленд, Новая Зеландия. ³Исследовательский фонд Квинслендской группы по вопросам бесплодия, Брисбен, Австралия. ⁴Эшфордский специализированный центр, корпус 22, Аделаида, Австралия. ⁵Отделение акушерства и гинекологии, Оклендский университет, Окленд, Новая Зеландия

Контактный адрес: Рус М. Смитс, Отделение акушерства и гинекологии, Медицинский центр Университета им. Радбода, Неймеген, Нидерланды. Roos.Smits@radboudumc.nl.

Редакция: Кокрановская группа по вопросам гинекологии и лечения бесплодия.

Состояние и дата публикации: Новый поиск исследований и обновленный контент (изменены выводы), опубликовано в Выпуске 3, 2019 г.

Ссылка: Смитс Р.М., Маккензи-Проктор Р., Яздани А., Станкевич М.Т., Джордан В., Шоуэлл М.Г. Применение антиоксидантов при мужской субфертильности. *Кокрановская база данных систематических обзоров*, 2019 г., Выпуск 3. Статья №: CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.

Авторское право © 2019 «Кокран». Опубликовано «Джон Уайли энд Санз Лимитед»

АННОТАЦИЯ

История вопроса

От 10% до 15% супружеских пар во всем мире не могут иметь детей. По оценкам, мужское бесплодие составляет почти половину всех случаев. При этом считается, что в 25-87% случаев причиной нарушения репродуктивной функции у мужчин является воздействие окислительного стресса. Пероральные добавки с антиоксидантами призваны улучшить качество мужской семенной жидкости, уменьшая негативный окислительный эффект. Антиоксиданты являются широкодоступными и недорогими средствами, по сравнению с другими способами лечения бесплодия, однако, производство и продажа большинства антиоксидантов не контролируются законодательством, и нет точных доказательств их эффективности. Мы провели сравнительный анализ потенциальной пользы и рисков при применении различных антиоксидантов при мужской субфертильности. В данном обзоре не рассматривается использование антиоксидантов у мужчин с нормальным уровнем фертильности.

Цели

Оценка эффективности и безопасности применения пероральных добавок с антиоксидантами для мужчин, страдающих нарушением репродуктивной функции.

Методы поиска

Реестр исследований Кокрановской группы по вопросам гинекологии и лечения бесплодия (CGF), CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, и еще два реестра исследований были изучены 1 февраля 2018 года одновременно с проверкой ссылок и обращением к авторам исследований и экспертам в данной области для получения сведений о дополнительных испытаниях.

Критерий отбора

Мы включили в обзор рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в ходе которых происходило сравнение какого-либо вида, дозы или комбинации пероральных антиоксидантных добавок с плацебо, с отсутствием лечения или с лечением другим антиоксидантом среди субфертильных мужчин из пар, посещающих клинику репродуктивного здоровья. Мы исключили из обзора исследования, сравнивающие антиоксиданты только с препаратами для повышения фертильности, и исследования, в которых участвовали здоровые мужчины, посещающие клинику из-за бесплодия супруги.

Сбор и анализ данных

Мы использовали стандартные методологические процедуры, рекомендованные «Кокран». Основным результатом для нашего обзора было живорождение. Клиническая беременность, нежелательные явления и параметры сперматозоидов стали второстепенными результатами.

Главные результаты

Мы включили в обзор 61 исследование с общим числом участников 6264 - мужчин со сниженной фертильностью в возрасте от 18 до 65 лет из пар, которые ранее обращались в клинику репродуктивного здоровья, и часть из которых проходили лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Экспертами было проведено сравнение и группировка 18 различных пероральных антиоксидантов. Данные были от «низкого» до «очень низкого» качества: основным ограничением было то, что из 44 исследований, включенных в мета-анализ, только в 12 сообщалось о живорождении или клинической беременности. Данные актуальны до февраля 2018 года.

Живорождение: антиоксиданты могут способствовать увеличению коэффициента живорождения (ОВ 1,79, 95% ДИ от 1,20 до 2,67, $P = 0,005$, 7 РКИ, 750 мужчин, $I^2 = 40\%$, доказательства низкого качества). Результаты предполагают, что если в исследованиях, позволяющих провести анализ частоты живорождения, основная вероятность родить ребенка при использовании плацебо или отсутствии лечения оценивается на уровне 12%, то вероятность живорождения в результате применения антиоксидантов повышается до 14-26%. Однако, такой вывод основан только на 124 случаях живорождения из 750 пар, участвовавших в семи относительно небольших исследованиях. Когда из анализа были исключены исследования с высоким риском системной ошибки, свидетельств увеличения коэффициента живорождения получено не было (ОВ по методу Пето 1,38, 95% ДИ от 0,89 до 2,16; участники - 540 мужчин, 5 РКИ, $P = 0.15$, $I^2 = 0\%$).

Частота наступления клинической беременности: антиоксиданты могут привести к росту частоты наступления клинической беременности (ОВ 2,97, 95% ДИ от 1,91 до 4,63, $P < 0,0001$, 11 РКИ, 786 мужчин, $I^2 = 0\%$, доказательства низкого качества) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Это означает, что если в исследованиях, позволяющих провести анализ частоты наступления клинической беременности, основная вероятность наступления беременности при использовании плацебо или отсутствии лечения оценивается на уровне 7%, то вероятность наступления беременности в результате применения антиоксидантов повышается до 12-26%. Этот результат основан на 105 случаях наступления клинической беременности из 786 пар, участвовавших в 11 небольших исследованиях.

Нежелательные явления

Выкидыш: лишь в трех исследованиях было заявлено о таком результате, и коэффициент наступления события был очень низким. Различий в частоте выкидышей при приеме антиоксидантов и в случае использования плацебо или отсутствия лечения не наблюдалось (ОВ 1,74, 95% ДИ от 0,40 до 7,60, $P = 0,46$, 3 РКИ, 247 мужчин, $I^2 = 0\%$, доказательства очень низкого качества). Такие показатели означают, что в группе мужчин с недостаточной репродуктивной функцией, с предполагаемой частотой выкидышей равной 2%, риск непроизвольного прерывания беременности при использовании антиоксидантов составит от 1% до 13%.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: прием антиоксидантов может привести к увеличению случаев желудочно-кишечных расстройств слабой степени по сравнению с использованием плацебо или отсутствием лечения (ОВ 2,51, 95% ДИ от 1,25 до 5,03, $P = 0,010$, 11 РКИ, 948 мужчин, $I^2 = 50\%$, доказательства очень низкого качества). Это означает, что если вероятность наступления расстройства пищеварения в результате использования плацебо или отсутствия лечения принимается равной 2%, то вероятность таких событий при применении антиоксидантов оценивается в пределах от 2% до 9%. Однако, такой результат основывался на низкой частоте наступления события - 35 из 948 мужчин в 10 небольших или средних исследованиях, а качество доказательств было оценено как очень низкое и имело высокую неоднородность.

Мы не смогли сделать каких-либо выводов из сравнения разных видов антиоксидантов друг с другом из-за недостаточного количества исследований, в которых сравнивались одни и те же виды вмешательств.

Выводы авторов

В данном обзоре были получены доказательства низкого качества на основании семи небольших рандомизированных клинических исследований, которые позволили сделать вывод о том, что прием добавок с антиоксидантами мужчинами с низкой репродуктивной функцией может способствовать увеличению случаев живорождения среди пар, посещающих клиники репродуктивного здоровья. Доказательства низкого качества означают, что частота наступления клинической беременности также может возрасти. В целом, нет доказательств повышенного риска выкидыша, однако антиоксиданты могут вызывать более легкие желудочно-кишечные расстройства, но эти доказательства очень низкого качества. Субфертильные пары должны быть предупреждены о том, что в целом текущие данные не позволяют сделать окончательные выводы и связаны с серьезным риском системных ошибок из-за недостаточности сведений о методах рандомизации и отсутствия информации о частоте случаев живорождения и

наступления клинической беременности, из-за зачастую неизвестной или даже высокой степени выбытия участников, а также из-за неточности, связанной с низкой частотой наступления событий и небольших общих размеров выборки. По-прежнему существует необходимость в проведении дальнейших крупномасштабных хорошо продуманных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с сообщением о количестве случаев живорождения и наступления клинической беременности для точного определения роли антиоксидантов.

КРАТКИЙ ОБЗОР ПРОСТЫМИ СЛОВАМИ

Применение антиоксидантов при мужской субфертильности Вопрос обзора

Способны ли пероральные добавки с антиоксидантами улучшить репродуктивную функцию у субфертильных мужчин по сравнению с плацебо, отсутствием лечения или применением другого антиоксиданта?

История вопроса

Считается, что у пары имеются проблемы с фертильностью, если в течение более одного года попытки зачатия ребенка не приводят к успеху. Многие субфертильные мужчины проходят лечение от бесплодия, а также принимают пищевые добавки в надежде улучшить свою репродуктивную функцию. Период прохождения лечения от бесплодия может быть очень эмоционально напряженным для мужчин и их партнерш. Необходимо, чтобы такие пары имели доступ к высококачественным данным, которые позволят им принять обоснованное решение о приеме антиоксидантов. Это очень важно, поскольку производство и продажа большинства антиоксидантных добавок не контролируются законодательством. Целью данного обзора является оценка способности пероральных антиоксидантов, принимаемых субфертильными мужчинами, повысить шансы супружеской пары на наступление (клинической) беременности и, в последующем, рождение ребенка (живорождение). В данном обзоре не рассматривается использование антиоксидантов у мужчин с нормальным уровнем фертильности.

Характеристики исследования

Авторы «Кокран» провели обзор 61 рандомизированного контролируемого исследования, проведенного среди 6264 субфертильных мужчин, для сравнения действия 18 различных антиоксидантов с эффектом плацебо, с результатом при отсутствии лечения и с действием другого антиоксиданта. Возрастной интервал участников составил от 18 до 65 лет. Все они состояли в парах, которые ранее обращались в клинику репродуктивного здоровья или проходили лечение от бесплодия. Данные актуальны до февраля 2018 года.

Главные результаты

Антиоксиданты могут приводить к увеличению частоты наступления клинической беременности и случаев живорождения. На основании исследования случаев живорождения в группе участников мы можем ожидать, что из 100 пар, в которых есть проблемы с фертильностью у мужчин, только 12 смогут иметь ребенка без приема антиоксидантов и от 14 до 26 пар из ста — в случае приема антиоксидантов. Если исследования с высоким риском исключались из анализа, данных об увеличении числа случаев живорождения получено не было. На основании исследования частоты наступления клинической беременности можно ожидать, что из 100 пар, в которых имеются проблемы с фертильностью у мужчин, клиническая беременность наступит у семи пар без приема мужчиной антиоксидантов и у 12-26 пар из 100 — в случае приема антиоксидантов. Имеется очень мало сведений о возникновении нежелательных явлений. Однако, на основании трех исследований можно сделать вывод о том, что при приеме антиоксидантов частота выкидышей не увеличилась. Прием антиоксидантов может чаще приводить к желудочно-кишечным расстройствам, то есть, мы ожидаем, что из 100 субфертильных мужчин, не принимающих антиоксиданты, расстройства пищеварения будут наблюдаться только у двоих, тогда как при приеме антиоксидантов — у 2-9 мужчин.

Заключение авторов и качество данных

Прием добавок с антиоксидантами субфертильными мужчинами из пар, посещающих клинику репродуктивного здоровья, может повысить шанс рождения ребенка, однако, общее качество данных было низким, и получены они были на основании лишь семи рандомизированных контролируемых исследований. Доказательства низкого качества также означают, что частота наступления клинической беременности может возрасти. Кроме того, отсутствуют доказательства увеличения риска самопроизвольного выкидыша. Однако, доказательства очень низкого качества позволяют предположить, что антиоксиданты могут спровоцировать увеличение случаев желудочно-кишечных расстройств. Субфертильные пары должны быть предупреждены о том, что в целом текущие данные не позволяют сделать окончательные выводы из-за недостаточности сведений о методах исследования и отсутствия информации о частоте случаев живорождения и наступления клинической беременности, а также из-за неточности, связанной с низкой частотой наступления событий, высокой степенью выбытия участников и небольшими общими размерами выборки. По-прежнему существует необходимость в проведении дальнейших крупномасштабных хорошо

продуманных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с сообщением о количестве случаев живорождения и наступления клинической беременности для точного определения роли антиоксидантов.

КРАТКИЙ ОБЗОР ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДЛЯ ОБЩЕГО СРАВНЕНИЯ [Пояснение]

Действие антиоксидантов в сравнении с эффектом плацебо или результатом при отсутствии лечения у пациентов с мужской субфертильностью

Пациент или группа пациентов: пациенты с мужской субфертильностью

Условия: клинические

Тип вмешательства: применение антиоксидантов

Сравнение с: плацебо или отсутствием лечения

Результаты	Ожидаемый абсолютный эффект* (ДИ 95%)		Относительный эффект (ДИ 95%)	Кол-во участников (исследований)	Достоверность доказательств (СТЕПЕНЬ)	Примечания
	Риск при использовании плацебо или отсутствие риска при лечении антиоксидантами					
Частота случаев живорождения на рандомизированную пару	117 из 1000	192 из 1000 (от 138 до 262)	ОВ 1,79 (от 1,20 до 2,67)	750 (7 РКИ)	⊕⊕○○ НИЗКАЯ ¹	
Частота наступления клинической беременности на рандомизированную пару	69 из 1000	180 из 1000 (от 124 до 255)	ОВ 2,97 (от 1,91 до 4,63)	786 (11 РКИ)	⊕⊕○○ НИЗКАЯ ¹	
Нежелательные явления - Выкидыш	19 из 1000	33 из 1000 (от 8 до 129)	ОВ 1,74 (от 0,40 до 7,60)	247 (3 РКИ)	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКАЯ ¹²	
Нежелательные явления - Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	18 из 1000	45 из 1000 (от 23 до 86)	ОВ 2,51 (от 1,25 до 5,03)	948 (11 РКИ)	⊕○○○ ОЧЕНЬ НИЗКАЯ ¹³	

* **Уровень риска в группе, принимающей препараты** (и его 95% доверительный интервал), основан на степени риска, принятой в группе сравнения, и на относительном эффекте от вмешательства (и его 95% ДИ).

ДИ: Доверительный интервал; **ОВ:** Отношение шансов по методу Пето;

СТЕПЕНЬ Степень достоверности доказательств в Рабочей группе

Высокая степень достоверности: Мы глубоко убеждены в том, что истинный результат воздействия очень близок к оценочному результату

Средняя степень достоверности: Мы в умеренной степени доверяем оценке результата: Похоже, что истинный результат воздействия близок к оценочному результату, но есть вероятность того, что он существенно отличается

Низкая степень достоверности: Наша уверенность в оценке результата ограничена: Истинный результат воздействия может существенно отличаться от оценки результата

Очень низкая степень достоверности: Мы имеем очень низкий уровень доверия к оценочному результату: Истинный результат воздействия, вероятно, существенно отличается от оценки результата

- ¹ Понижение на два уровня из-за высокого риска системной ошибки: отсутствие сокрытия порядка распределения, отсутствие маскировки данных и неполный учет пациентов и результирующих событий
- ² Понижение на один уровень из-за серьезной неточности: пересечение линии отсутствия эффекта
- ³ Понижение на один уровень из-за серьезной неточности: неполный учет пациентов и результирующих событий

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Описание условий

Считается, что от 48,5 до 186 миллионов людей во всем мире не могут иметь детей (Boivin 2007; Inhorn 2015; Mascarenhas 2012), и от 10% до 15% пар, желающих родить ребенка, имеют проблемы с зачатием (Evers 2002). В Международном глоссарии по проблемам бесплодия и охране фертильности (Zegers-Hochschild 2017) «бесплодие» определяется как заболевание, характеризующееся невозможностью наступления клинической беременности после 12 месяцев регулярных незащищенных половых актов и используется параллельно с термином «субфертильность» (Zegers-Hochschild 2017). Под субфертильностью обычно понимают какую-либо форму или степень снижения способности к зачатию у пар, безуспешно пытающихся завести ребенка (Gnoth 2005).

В отчете Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2010 году (Mascarenhas 2012) говорилось, что по результатам исследований, проведенных в 190 странах мира, 1,9% женщин, желающих родить ребенка, были неспособны к первичному живорождению (первичное бесплодие) и 10,5% женщин, имеющих одного ребенка, не могли родить второго (вторичное бесплодие). Однако, соотношение количества мужчин и женщин, являющихся причиной бесплодия, не было определено. На основании многоцентрового исследования ВОЗ, проведенного в 1980-х годах, предполагается, что в 20% случаев причиной бесплодия является мужчина, в 38% случаев — женщина, в 27% случаев — оба партнера, и в 15% случаев причина точно не определена (Comhaire 1987). К удивлению, самые последние исследования относятся к 1990-м годам, то есть были проведены более двадцати лет назад. Однако, эти данные показывают одинаковые процентные соотношения, хотя основываются на национальных базах данных (Европейское сообщество по вопросам репродукции человека и эмбриологии, Основные положения 1996; Thonneau 1991).

В литературе предполагается, что мужской фактор занимает до 50% случаев бесплодия (Irvine 1998; Winters 2014). Однако, истинный процент мужского бесплодия, вероятно, недооценен в связи с недостаточностью оценки мужчин в бесплодных парах и неоднородностью исследований (Barratt 2017; Winters 2014). В последние десятилетия, окислительный стресс (ОС) повсеместно исследовался, и были сделаны выводы о том, что его роль в мужской субфертильности занимает от 25% до 87% (Aitken 1987; Aitken 1989; Aitken 1992; Iwasaki 1992; Mazzilli 1994; Shekarriz 1995; Zini 1993).

Во всех клетках, использующих для жизнедеятельности кислород, как следствие образуются токсины. Эти токсичные конечные продукты более известны как «свободные радикалы», атомы с непарными электронами. Некоторые

свободные радикалы имеют более высокую активность, чем молекулы кислорода, и поэтому называются активными формами кислорода (АФК). Активные формы кислорода могут выступать в качестве медиаторов и регуляторов клеточного метаболизма и апоптоза (Mironczuk-Chodakowska 2018). Тремя основными АФК являются супероксид-анион (O_2^-), гидроксильный радикал ($^{\circ}OH$), и перекись водорода (H_2O_2). Избыточная продукция АФК может привести к повреждению клеток. В связи с этим человеческий организм выработал систему защиты, в которой антиоксиданты играют важную роль. Антиоксиданты способны снижать выработку свободных радикалов, замедлять или предупреждать процессы окисления и восстанавливать поврежденные клетки (Mironczuk-Chodakowska 2018).

Считается, что повышение уровня АФК может быть связано как с экзогенными, так и с эндогенными факторами. Экзогенные факторы могут быть связаны с окружающей средой, например, высокие температуры, пестициды и загрязнение, но чаще они связаны с образом жизни, например, курение, употребление алкоголя, плохое питание и ожирение. Эндогенными факторами являются инфекции, хронические заболевания, аутоиммунные заболевания и появление более незрелых сперматозоидов и варикоцеле в мужских половых путях (Alvarez 2003; Tremellen 2008).

Таким образом, ОС возникает, когда выработка АФК превосходит антиоксидантные защитные механизмы, что ведет к повреждению клеток (Sikka 1995).

Описание вида вмешательства

Антиоксиданты представляют собой вещества, которые ингибируют или задерживают окисление биологически значимых молекул либо путем непосредственного удаления свободных радикалов, либо с помощью хелатирования окислительно-восстановительных металлов (Valko 2006). Однако, такое определение является слишком общим и не объясняет, как химическое соединение может действовать в качестве антиоксиданта (Huang 2018). В целом, ферментные антиоксиданты играют существенную роль в первоочередной защите, предотвращая образование АФК путем связывания ионов с ферментными антиоксидантами, которые регулируют экспрессию генов окислительных ферментов.

Основные антиоксидантные добавки, которые изучаются в ходе клинических исследований мужской субфертильности, — это витамин Е, витамин С, каротиноиды, карнитины, коэнзим Q10 (убихинол), цистеин и пищевые микроэлементы — фолиевая кислота, селен, цинк (Eskenzi 2005; Majzoub 2017). Антиоксиданты могут приниматься перорально в виде отдельной или комбинированной добавки. Они широко доступны и недороги по сравнению с другими препаратами от бесплодия. Однако, анализ

экономической выгоды не входит в рамки данного обзора.

В отличие от предыдущих версий данного обзора, пентоксифиллин больше не исследуется в нем, так как он является запатентованным лекарственным средством, которое относится к традиционной медицине, и не является пищевой добавкой.

Вещества с непосредственным антиоксидантным действием

Аргинин

Аргинин, или L-аргинин, это аминокислота, которая необходима для нормального сперматогенеза. Он играет важную роль в формировании воспалительной реакции и непосредственно защищает от оксидативного повреждения, являясь улавливателем свободных радикалов. Аргинин можно получить из мясных и молочных продуктов, орехов и семян. При его применении значительных нежелательных явлений не наблюдалось, однако аргинин противопоказан людям, имеющим в анамнезе оральные или генитальный герпес, астму или онкологические заболевания (Appleton 2002).

Карнитины

Карнитин — это антиоксидант, который имеет два наиболее важных изомера, называемых L-карнитин (LC) и L-ацетилкарнитин (LAC). В мужских половых путях карнитины присутствуют в эпидидимисе, семенной плазме и в сперматозоидах (Bohmer 1978). Карнитины участвуют в метаболизме сперматозоидов, позитивно влияя на их подвижность и созревание. Вероятно, существует взаимосвязь между концентрацией LAC и мужской фертильностью (Agarwal 2004a). Важнейшими источниками карнитина являются продукты животного происхождения, такие как мясо, рыба, курица и молочные продукты. Прием дозы свыше 3 грамм в день может привести к возникновению побочных эффектов со стороны пищеварения и появлению неприятного запаха (Хроники Нью-Йоркской Академии наук, 2004 г.).

Каротиноиды

Каротиноиды — это пигменты, которые содержатся в растениях. Одним из наиболее важных каротиноидов является β -каротин (Ross 2006), провитамин А, который способен непосредственно поглощать АФК. Другими каротиноидами, содержащимися в пищевых продуктах, являются ликопин, лютеин и зеаксантин, однако они не могут превращаться в витамин А. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что бета-каротин защищает изолированные липидные мембраны от перекисного окисления (Bendich 1989). У здоровых молодых мужчин, употребляющих большее количество каротиноидов, выше степень подвижности сперматозоидов, а более высокое употребление ликопина связано с лучшей морфологией спермы (Zareba 2013). Однако, в ходе исследования, проведенного Грюном и его коллегами (Grune 2010), было установлено, что имеются противоречивые результаты в отношении того, обладает ли β -каротин антиоксидантными свойствами. Каротиноиды содержатся в зеленых листовых овощах, фруктах и

некоторых видах растительного масла (Ross 2006). Избыточное употребление таблетированного витамина А может привести к интоксикации (гипервитаминоз А). Однако, избыточный прием провитаминов, таких как каротиноиды, не приводит к интоксикации витамином А, единственным побочным эффектом является каротинемия (желтый оттенок кожи).

Коэнзим Q10

Коэнзим Q10 (CoQ10) является жирорастворимым антиоксидантом, синтезируемым эндогенно, и основным компонентом митохондриального энергетического обмена. В своей восстановленной форме, CoQH₂, убихинол, он ингибирует окисление белка и ДНК и перекисное окисление жиров (Littarru 2007). Уровень CoQ10 в семенной жидкости оказывает значительное влияние на количество и подвижность сперматозоидов; исключение составляют мужчины с варикоцеле (Mancini 1994). Мясо, рыба, орехи и некоторые виды растительного масла являются важнейшими пищевыми источниками CoQ10 благодаря их относительно высокому уровню жиров и митохондрий (Pravst 2010). Сообщается о таких побочных эффектах как незначительные желудочно-кишечные симптомы (Bhagavan 2006).

Цистеин

Цистеин играет важную роль в синтезе глутатиона. N-ацетилцистеин (NAC) является предшественником аминокислоты цистеина и прямым поглотителем АФК. Глутатион истощается при наличии ОС, но это может быть обратимо путем добавления NAC (Atkuri 2007). NAC менее токсичен и менее подвержен окислению по сравнению с самим цистеином. Согласно исследованиям, пероральный прием NAC в дозе до 8000 мг в день не вызывает значительных нежелательных явлений (Atkuri 2007). Об этилцистеине известно меньше, однако в ходе исследований *in vivo* и исследований на животных были подтверждены его антиокислительные свойства (Hsia 2016).

Микроэлементы (фолиевая кислота, селен, цинк)

Фолиевая кислота, также известная как витамин B₉, является важным пищевым микроэлементом, необходимым для синтеза ДНК, трансфера РНК и аминокислот цистеина и метионина. Фолиевая кислота в синтетической форме способна поглощать окисляющие свободные радикалы, а также она ингибирует перекисное окисление липидов (Joshi 2001). Фолиевая кислота присутствует в зеленых листовых овощах, печени, хлебе, дрожжах и фруктах (Ebisch 2007). Прием фолиевой кислоты в дозе 5 мг в день и выше может являться причиной болей в животе, диареи и сыпи. Более высокие дозы могут привести к нарушению сна, раздражительности, спутанности сознания, тошноте, приступам эпилепсии (Rogovik 2009).

Цинк участвует в транскрипции ДНК и синтезе протеинов и обладает обширными антиоксидантными свойствами (Ebisch 2007). Цинк играет важную роль в развитии семенников, от него зависят физиологические функции сперматозоидов, а

недостаток цинка в семенной плазме может привести к ухудшению качества сперматозоидов (Colagar 2009a). Цинк, как и селен, поглощается растениями из почвы. Пищевые источники цинка — это мясные продукты, зерновая пшеница и семена.

Магний и селен отличаются от других пищевых антиоксидантов, потому что они участвуют в механизмах клеточной антиоксидантной защиты, повышая активность антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы, а не вступая в непосредственную реакцию с молекулами окислителя (Burk 2002; Yavuz 2013). Предполагается, что недостаток как магния, так и селена может сделать организм человека более восприимчивым к окислительному повреждению. Кроме того, селен необходим для нормального сперматогенеза (Boitani 2008). Селен можно получить из рыбы, мясных и молочных продуктов, он также поглощается растениями из почвы (Navarro-Alarcon 2008). Ранними симптомами передозировки являются запах чеснока при дыхании и металлический привкус во рту. Наиболее частыми клиническими признаками хронического избыточного потребления селена являются желудочно-кишечные расстройства, усталость, выпадение волос, боли в суставах и проблемы с ногтями (MacFarquhar 2010). Магний содержится в зеленых листовых овощах, орехах, бобах и злаках (McNeill 1985).

Витамин Е

Витамин Е, также известный как биологически активная форма альфа-токоферола, играет важную роль, являясь основным защитником клеточных мембран от повреждения, вызванного окислителем (Traber 2007). Витамин Е содержится в растительном масле, и существует определенный суточный лимит его потребления, связанный с возможным увеличением риска кровотечений (Институт медицины, 2000).

Витамин С

Витамин С, также известный как аскорбиновая кислота, способен снижать риск повреждения ДНК, непосредственно поглощая свободные радикалы и уменьшая образование гидропероксидов липидов (Padayatty 2003). Концентрации аскорбиновой кислоты в семенной плазме в 10 раз выше, чем в плазме крови. Низкий уровень аскорбиновой кислоты в семенной плазме напрямую связан со снижением количества сперматозоидов нормальной морфологии и повышенным риском повреждения их ДНК (Colagar 2009). Витамин С содержится главным образом в овощах и фруктах.

Вещества со свойствами антиоксидантов

Мио-инозитол

Инозитол — это многоатомный спирт, встречающийся в природе в виде девяти стереоизомеров, включая мио-инозитол (МИО). Мио-инозитол, «псевдовитамин», ранее известный как витамин В8, играет важную роль в формировании клеточной мембраны и синтезе липидов. Наибольшая концентрация в половых путях содержится в семенных канальцах. Мио-инозитол

вырабатывается клетками Сертоли в ответ на фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) (Lewin 1976). Мио-инозитол является предшественником фосфатидил-инозитола (PtdIns), компонента внутриклеточных сигнальных путей, и непосредственно участвует в регуляции подвижности, капацитации и акросомной реакции (Bevilacqua 2015). Мио-инозитол играет роль возможного антиоксиданта, повышая количество эндогенных антиоксидантных ферментов и непосредственно воздействуя на митохондрии, приводя к увеличению мембранного потенциала (Colone 2010; Condorelli 2017).

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК)

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) подразделяются на омега-3 (докозагексаеновая кислота, ДГК), омега-6 и омега-9. Омега-9 синтезируется животными, а омега-3 и омега-6 должны получаться из пищи. Их главными источниками являются овощи и рыбий жир (Wathes 2007). ПНЖК повышают текучесть сперматозоидов в семенной плазме. Однако, такая текучесть делает сперматозоиды восприимчивыми к АФК и перекисному окислению липидов, что может повредить сперматозоиды. Уотс пишет: «Похоже, что ПНЖК — это палка о двух концах, их небольшое количество необходимо, но их избыток может нанести вред» (Wathes 2007, стр. 198). Скорее всего ПНЖК действуют как ускорители окисления, нежели прямые антиоксиданты. Хотя предполагается, что омега-3 могут иметь потенциал поглощения свободных радикалов (Giordano 2014; Richard 2008).

Ресвератрол

Ресвератрол — это природный фитоалексин с антиоксидантными свойствами. Некоторые исследования, проведенные *in vitro* с замороженной спермой человека и исследования *in vivo* с участием животных показали, что ресвератрол повышает подвижность сперматозоидов и активирует антиоксидантную защиту (Branco 2010; Collodel 2011; Ourique 2013). В природе он встречается в таких пищевых продуктах, как виноград, ягоды, некоторые виды орехов и вино (Ourique 2013). Ресвератрол более известен по всему миру из исследования результатов ежедневного потребления красного вина при сердечно-сосудистых заболеваниях («Средиземноморская диета») (Bertelli 2009). Имеются сведения о возникновении побочных эффектов со стороны пищеварения, однако доказательства этого ограничены (Hausenblas 2014).

Витамин В (комплекс)

Витамин В — это водно-растворимый витамин, который включает в себя несколько веществ и коферментов, таких как тиамин (В1), рибофлавин (В2) и кобаламин (В12). Витамин В играет важную роль в метаболизме гомоцистеина. Считается, что наличие гомоцистеина в плазме может ускорять окислительные реакции и участвовать в высвобождении АФК (Hankey 1999). Повышенное потребление витамина В снижает количество гомоцистеина, хотя сильнейшим агентом, оказывающим такое же действие, является фолиевая

кислота. Но было доказано, что каждый из витаминов В6, В12, и В2 в отдельности способен воздействовать на количество гомоцистеина в плазме. Витамин В встречается, главным образом, в мясных продуктах, другими пищевыми источниками витамина В являются бобы, картофель, бананы и грибы.

Витамин D

Витамин D — это жирорастворимый витамин. Он, главным образом, синтезируется в коже под воздействием солнечного света. Активной формой витамина D является 1,25-дигидроксивитамин D, также известный как витамин D3. Группа исследователей под руководством Галицка предположили, что витамин D3 имеет антиоксидантную активность, главным образом, за счет индукции антиоксидантного белка супероксиддисмутазы (Halicka 2012). Однако, никаких других исследований антиоксидантных свойств витамина D при лечении мужского бесплодия не проводилось. Очевидно, что витамин D играет важную роль в повышении мужской фертильности, а уровень витамина D в сыворотке положительно влияет на качество семенной жидкости (de Angelis 2017). Однако, в большинстве исследований не упоминается об антиоксидантных свойствах витамина D, его действие чаще связывают с синтезом половых стероидов или с регуляцией обмена кальция.

Какое воздействие может оказать вмешательство

Во второй половине 20 века было обнаружено, что лейкоциты (белые кровяные тельца) в семенной жидкости и сперматозоиды, в основном незрелые, являются главными источниками выработки АФК в мужских половых путях (Aitken 1987; Aitken 1990; Iwasaki 1992). Кроме того, наличие варикоцеле провоцирует повышение температуры в мошонке, рефлюкс кровотока и нарушение микроциркуляции, что в целом ведет к гибели половых клеток и повышению уровня АФК. В конечном итоге, это снижает качество семенной жидкости и функции сперматозоидов (Zini 2011). Однако, выработка небольшого количества АФК является естественным физиологическим процессом и необходима для нормального функционирования сперматозоидов, способствуя их капацитации, созреванию и гиперактивации (Aitken 1994).

В большинстве клеток организма АФК непосредственно инактивируются, и их негативное воздействие нейтрализуется антиоксидантными ферментами цитоплазмы, такими как каталаза, супероксиддисмутазы или глутатион-пероксидаза (Aitken 1994; Ebisch 2007). Однако, сперматозоиды отличаются от других клеток тем, что значительная часть их цитоплазмы удаляется на последних стадиях сперматогенеза. Недостаток цитоплазмы и, как следствие, ферментативных антиоксидантов делает их очень уязвимыми. К тому же мембраны сперматозоидов богаты ПНЖК, что делает их чувствительными к перекисному окислению липидов. Это приводит к снижению гибкости сперматозоидной мембраны и уменьшению подвижности хвостика

(Jones 1973). В силу этих двух причин сперматозоиды зависят от семенной плазмы, богатой антиоксидантами (Smith 1996; Zini 1993). В целом, можно утверждать, что ОС может вызывать проблемы с фертильностью двумя способами: во-первых, повреждая мембрану сперматозоидов и таким образом нарушая их подвижность и способность проникнуть сквозь оболочку яйцеклетки, и во-вторых, путем апоптоза и непосредственного влияния на ДНК сперматозоидов (Kodama 1997; Lewis 2013). Таким образом, мужчины с поврежденной ДНК сперматозоидов не могут иметь нормальные характеристики семенной жидкости и имеют низкую вероятность естественного зачатия (Aktan 2013; Intasqui 2015). Степень повреждения ДНК сперматозоидов может быть измерена различными способами, прямыми и непрямые (Agarwal 2017). Наиболее часто используемыми тестами на фрагментацию ДНК сперматозоидов (SDF) являются введение концевой UTP-метки разорванной нити ДНК с использованием дезоксиинуклеотидилтрансферазы (TUNEL), метод ДНК-комет и анализ структуры хроматина сперматозоидов (SCSA). Другими вариантами являются измерение окисления побочного продукта ДНК, 8-гидроксидезоксигуанозина (8-OHdG), или хемолуминисцентные пробы с использованием люминола или люцигенина. Некоторые эксперты в данной области утверждают, что SDF-тестирование должно быть обязательным элементом стандартного обследования партнера-мужчины при жалобах пары на проблемы с зачатием (Agarwal 2016; Voe-Hansen 2006). Женщины, прошедшие процедуру внутриматочной инсеминации с индексом фрагментации ДНК сперматозоидов < 30%, измеренным методом SCSA, имели в семь раз больше шансов забеременеть, чем те пары, в которых партнер-мужчина имел более высокую степень повреждения ДНК сперматозоидов (Bungum 2004). Более того, многочисленные мета-анализы показывают связь между тестированием фрагментации ДНК сперматозоидов и количеством случаев живорождения или наступления клинической беременности после процедуры искусственного оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматического введения спермы (ICSI) (Collins 2008; Evenson 2006; Li 2006; Osman 2015; Zhang 2015; Zhao 2018). Однако, недавний мета-анализ показал, что взаимосвязь не подразумевает, что SDF-тесты имеют действительную прогностическую ценность (Cissen 2016). Низкая прогностическая ценность SDF-тестирования во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ) объясняется неоднородностью тестов. Большинство из них характеризуются высокой стоимостью, сложностью и отсутствием стандартизации и верификации (Borini 2017; Cissen 2016).

Многие исследования в прошлом показали, что мужчины из пар, страдающих субфертильностью, имеют более высокий уровень АФК и более низкий уровень антиоксидантов в семенной жидкости по сравнению со здоровыми мужчинами (Aktan 2013; Bykova 2007; Zini 1993). К тому же, есть

доказательства того, что сперматозоиды с высокой степенью фрагментации ДНК дают меньше шансов естественного зачатия, при этом уровень выше 30% считается пороговым значением (Evenson 1999; Spano 2000). Однако, когда происходит оплодотворение, сперматозоиды, высвобождающие АФК, могут поставить под удар яйцеклетки, что приведет к нарушению функции яйцеклеток, включая их способность к восстановлению фрагментации ДНК сперматозоидов после оплодотворения (Shimura 2002). Негативное воздействие поврежденной отцовской ДНК может проявляться в нарушении развития эмбриона. Также сообщается о связи нарушения целостности ДНК сперматозоидов с ранним выкидышем (Robinson 2012; Simon 2014). С другой стороны, есть также некоторые исследования, которые предполагают, что повреждение ДНК сперматозоидов и окислительный стресс не играют роли при мужском идиопатическом бесплодии (Hughes 1996; Verit 2006). Если окислительный стресс лежит в основе усиленного повреждения ДНК сперматозоидов и снижения числа случаев наступления беременности или живорождения, тогда поддержка антиоксидантной защитной системы внешними антиоксидантами выглядит логичной. Было доказано, что дополнительный прием пищевых антиоксидантов или здоровое питание в целом непосредственно связаны с качеством семенной жидкости у здоровых мужчин (Eskenzi 2005; Irvine 1998; Lewis 1997; Mendiola 2010; Pasqualotto 2001; Salas-Huetos 2017; Zareba 2013). В итоге, существует шапкое равновесие между предотвращением окислительного стресса антиоксидантами, удалением излишка АФК и поддержанием небольшого количества АФК для оказания ими физиологического воздействия на функции сперматозоидов. Поскольку имеются сведения об эффекте отмены, лучше избегать приема высоких доз антиоксидантов (Dattilo 2016; Ghyczy 2001).

Почему важно было провести данный обзор

В надежде повысить фертильность пары все чаще прибегают к вспомогательным репродуктивным технологиям. Однако, такие методы являются дорогостоящими и не устраняют причины субфертильности, а скорее преодолевают некоторые из ее барьеров. Поскольку целостность ДНК сперматозоидов является одним из основных условий нормального оплодотворения и развития эмбриона при естественном и вспомогательном зачатии (Agarwal 2003; Aitken 2010; Evenson 2006), применение антиоксидантной терапии является четко обоснованным.

Другой причиной составления данного обзора, кроме выяснения того, способна ли антиоксидантная терапия преодолеть некоторые барьеры субфертильности, является то, что мировой рынок витаминов и пищевых добавок резко увеличился за последние годы. Ожидается, что товарооборот на рынке достигнет 278

миллиардов долларов США к 2024 году (Grand View Research 2016). Низкая стоимость добавок и относительно низкий риск при их использовании привлекательны как для пациентов, так и для медицинских работников. Однако, производство и продажа большинства антиоксидантов не регулируются законодательством, а их эффективность не подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями. Витамины и добавки распространяются через различные розничные торговые точки, включая магазины здорового питания, интернет-магазины, центры здоровья, фитнес-клубы, супермаркеты и аптеки (Showell 2017).

Целью настоящего Кокрановского обзора является оценка эффективности и безопасности применения различных антиоксидантов и их доз, используемых мужчинами в субфертильных парах, за счет увеличения числа случаев живорождения и наступления клинической беременности, а также снижения нежелательных явлений. Данный обзор является обновленной редакцией исследования, впервые опубликованного в 2008 году (Showell 2008) и измененного и дополненного в 2014 году (Showell 2014).

ЦЕЛИ

Оценить эффективность и безопасность применения пероральных добавок с антиоксидантами у субфертильных мужчин по сравнению с плацебо, отсутствием лечения или применением другого антиоксиданта.

Методы поиска

МЕТОДЫ

Критерии отбора исследований для данного обзора

Типы исследований

Критерии включения

- Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)
- Перекрестные исследования также включались, однако, мы использовали в анализе лишь данные первого этапа. При достижении таких результатов, как наступление беременности или рождение ребенка, пара выбывала из участия в следующем этапе испытаний (Dias 2006)

Критерии исключения

- Любые псевдорандомизированные испытания

Типы участников

Критерии включения

• Исследования, в которых участвовали мужчины со сниженной репродуктивной функцией, состоящие в парах, которые ранее обращались в клинику репродуктивного здоровья и использовали или не использовали вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), такие как экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) и интрацитоплазматическое введение спермы (ICSI), или внутриматочная инсеминация (ВМИ)

В ситуациях, когда участники снова были выбраны случайным образом после нескольких неудачных циклов, данные не должны были использоваться в мета-анализе, кроме случаев, когда отдельные данные могли быть исключены.

Критерии исключения

• Исследования, охватывающие только мужчин, посещающих клинику репродуктивного здоровья исключительно из-за бесплодия партнерши или идиопатического бесплодия

• Исследования, охватывающие мужчин, принимающих какие-либо другие препараты для повышения фертильности

• Исследования, охватывающие мужчин, которые в прошлом подвергались химиотерапии

Виды вмешательств

Критерии включения

• Какой-либо вид или доза пероральной антиоксидантной добавки (индивидуальной или комбинированной), которая может быть куплена без рецепта и законодательно не является лекарственным препаратом, в сравнении с плацебо или отсутствием лечения

• Какой-либо вид или доза пероральной антиоксидантной добавки (индивидуальной или комбинированной) в сравнении с другим видом или дозой перорального антиоксиданта (один на один)

Вмешательства считались «комбинированными антиоксидантами», если они включали три или более антиоксидантов в группе вмешательства. Критерии исключения

• Вмешательства, которые включали экстракты растений (например, чеснок) или растительное сырье

Исследования, которые включали антиоксиданты совместно с растительными экстрактами (например, чеснок), включались в обзор, если антиокислительный агент был главным объектом исследования.

Определение антиоксиданта для мужской репродуктивной функции: вещество, способное защитить сперматозоиды от эндогенного

окислительного повреждения, непосредственно нейтрализуя гидроксильные, супероксидные и гидроген-пероксидные свободные радикалы, хелатируя окислительно-восстановительные металлы или функционируя в качестве компонента антиоксидантного фермента.

Способы оценки результатов

Основные результаты

• Число случаев живорождения на рандомизированную пару. Живорождение определяется как рождение живого плода после 20 полных недель беременности

Второстепенные результаты

• Частота наступления беременности на одну пару. Беременность определяется как наличие плодного яйца, подтвержденное ультразвуковым исследованием

• Любые нежелательные явления (включая выкидыш), о которых сообщается в исследовании

• Степень фрагментации ДНК сперматозоидов, определяемая как доля (%) сперматозоидов с нарушением целостности ДНК, оцениваемая либо с помощью окрашивания толуидина синего, анализа структуры хроматина сперматозоидов (SCSA) или метода введения концевой UTP-метки разорванной нити ДНК с использованием терминальной трансферазы (TUNEL)

• Общая подвижность сперматозоидов: любое движение сперматозоидов в любом направлении (поступательная, плюс движение вперед, плюс непоступательная подвижность), выраженное в процентах (%)

• Поступательная подвижность сперматозоидов: сперматозоиды с усиливающимся движением вперед, определены ВОЗ как категория А + В, выражается в процентах (%)

• Концентрация сперматозоидов: количество сперматозоидов (10^6)/мл

Методы поиска для идентификации исследований

Мы организовали поиск всех опубликованных и неопубликованных РКИ, исследующих пероральные антиоксиданты для мужчин с нарушением репродуктивной функции, без языковых ограничений и при поддержке специалистов службы информации Центра по вопросам гинекологии и лечения бесплодия (CGF).

Поиск с использованием электронных средств

Мы использовали следующие электронные базы данных для поиска необходимых исследований.

- Специализированный реестр контролируемых исследований Кокрановской группы по вопросам гинекологии и лечения бесплодия (CGF), платформа PROCITE (поиск осуществлен 1 февраля 2018 года) (Приложение 1)

- Кокрановский центральный реестр контролируемых исследований; посредством Кокрановского электронного реестра исследований (веб-платформа CRSO) (поиск осуществлен 1 февраля 2018 года) (Приложение 2)

- Платформа MEDLINE (Электронные публикации до выхода в печать, находящиеся в процессе обработки, и другие материалы, не внесенные в указатель) Ovid (поиск исследований, проведенных с 1946 года до 1 февраля 2018 года) (Приложение 3)

- Платформа Embase Ovid (поиск исследований, проведенных с 1980 года до 1 февраля 2018 года) (Приложение 4)

- Платформа CINAHL EBSCO (Сводный указатель литературы, связанной с сестринским и лечебным делом) (поиск исследований, проведенных с 1961 года до 1 февраля 2018 года) (Приложение 5)

- Платформа PsycINFO Ovid (поиск исследований, проведенных с 1806 года до 1 февраля 2018 года) (Приложение 6)

Поиск на платформе MEDLINE был ограничен Кокрановским высокочувствительным фильтром поисковых стратегий для идентификации рандомизированных исследований, которые появляются в *Кокрановском справочнике систематических обзоров вмешательств* (Издание 5.1.0, Глава 6, 6.4.11) (Higgins 2011). Поиск на платформах Embase, PsychINFO и CINAHL проходил с использованием фильтров исследований, разработанных Шотландской международной сетью по созданию клинических руководств (SIGN) (www.sign.ac.uk/mehodology/filters.html#random).

Поиск в других источниках

Также были исследованы следующие ресурсы (последний поиск проводился в феврале 2018 года).

- Международные реестры исследований: база данных ClinicalTrials («Клинические исследования»), сервис Национального института здравоохранения США (clinicaltrials.gov/ct2/home) и поисковый портал Международного реестра исследований ВОЗ (www.who.int/trialsearch/Default.aspx) (Приложение 7; Приложение 8)

- Поисковая система научных работ Google, с использованием ключевых слов «антиоксиданты мужское бесплодие» и «антиоксиданты сперматозоиды рандом»

- База данных резюме по исследованиям воздействий (DARE) — для поиска других обзоров по данной теме

- «Серая» литература (неопубликованная и не внесенная в указатель), посредством базы данных openGREY (www.opengrey.eu/) (Приложение 9)

- Также был исследован ресурс диссертаций и научных работ ProQuest (<http://search.proquest.com.ezproxy.auckland.ac.nz/pqdtft/advanced?accountid=8424>) (Приложение 10)

- Web of Knowledge («Сеть знаний») — для поиска протоколов конференций и опубликованных исследований (Приложение 11)

- Также вручную были изучены бумажные версии соответствующих журналов для поиска тезисов конференций об исследованиях в 2017 году (не включенные в поиск Кокрановской группы по вопросам гинекологии и лечения бесплодия). Среди таких журналов были *Human Reproduction* («Репродукция человека»), который содержит реферативные дополнения для Европейского сообщества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), и *Fertility and Sterility* («Фертильность и стерильность»), который содержит реферативные дополнения для «Американского сообщества репродуктивной медицины» (ASRM).

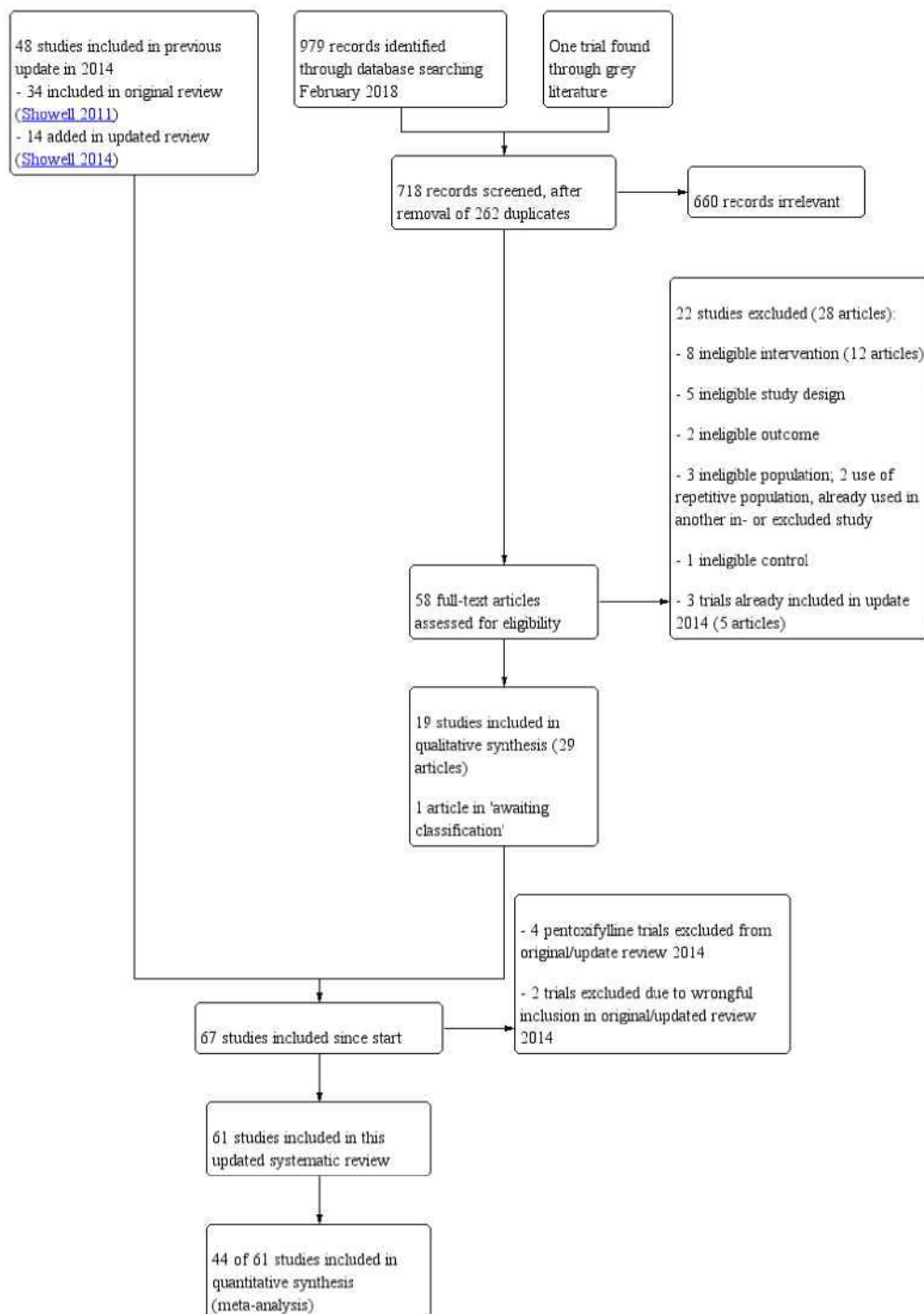
Мы вручную изучили найденные справочные списки соответствующих испытаний и систематических обзоров и обратились к экспертам в данной области для получения дополнительной информации.

Сбор и анализ данных

Отбор исследований

Авторы обзора RS и RM-P провели первоначальное изучение заголовков и тезисов, полученных в результате поиска. Поиск проводился специалистами по поиску информации. Мы получили полные тексты всех потенциально приемлемых исследований. Два автора обзора (RS и RM-P) независимо друг от друга проверили соответствие полных текстов этих статей критериям включения и отобрали подходящие исследования. Как и положено, мы связались с авторами исследований, чтобы проверить соответствие этих исследований требованиям. Разногласия решались путем обсуждения. Если для каких-либо отчетов требовался перевод, мы описывали процесс, использованный для сбора данных. Мы задокументировали процесс отбора с помощью схемы «ПРИЗМА» (см. Рисунок 1).

Рисунок 1. Схема организации исследования.



Извлечение данных и управление данными

Два автора обзора (RS и RM-P) независимо друг от друга выбрали данные из подходящих исследований с помощью формы извлечения данных, разработанной и протестированной авторами. Все разногласия решались путем обсуждения. Полученные данные включали характеристики и результаты исследований (подробности см. в таблицах [Характеристики включенных исследований](#) и [Характеристики исключенных исследований](#)). Если исследования имели несколько публикаций, авторы обзора объединяли несколько отчетов под одним идентификатором исследования с несколькими ссылками. Как и положено, мы связались с авторами исследований для получения дополнительных сведений о методах и/или результатах.

Оценка риска систематической ошибки в отобранных исследованиях

Два автора обзора (RS и RM-P) независимо друг от друга провели оценку риска систематической ошибки в отобранных исследованиях с помощью Кокрановского инструмента «Риск систематической ошибки», чтобы оценить: способ отбора (формирование случайной последовательности и сокрытие порядка распределения); исполнение (сокрытие данных от пациентов и персонала); выявление (сокрытие данных от оценщиков результатов); выбывание участников (неполная информация о результатах); предоставление сведений (выборочное предоставление сведений); и другие потенциальные источники систематических ошибок ([Higgins 2011](#)). Выводы были сделаны в соответствии с рекомендациями «Кокрановского руководства по систематическим обзорам вмешательств», Раздел 8.5 ([Higgins 2011](#)). Разногласия решались путем обсуждения; в случае необходимости, для достижения согласия мы консультировались с третьей стороной (специалист по поиску информации или виджей). Мы полностью описали наши суждения и представили выводы в таблице «Риск систематической ошибки» ([Характеристики включенных исследований](#)), которая включена в интерпретацию результатов обзора в виде анализа чувствительности (см. ниже). Мы осуществили поиск опубликованных протоколов. Мы позаботились о том, чтобы отыскать выборочную отчетность в рамках исследований, например, исследований, в которых не сообщалось о таких результатах, как живорождение, или сообщалось, но недостаточно подробно, чтобы включить их в обзор. Если имелись в наличии протоколы исследований, мы проводили сверку этих протоколов с опубликованными результатами.

В случаях, когда во включенных в обзор исследованиях не говорилось о главном результате — живорождении, но сообщалось о частоте наступления беременности, мы проводили неофициальный анализ, чтобы выяснить, было ли число случаев беременности

аналогичным тому, которое указывалось в исследованиях, сообщавших о живорождении.

Мы посчитали, что факт сокрытия информации от участников мог повлиять на такие результаты как живорождение, беременность и нежелательные явления, поскольку антиоксиданты легкодоступны, и участники могли сами принимать какие-либо из них. Но с другой стороны, если бы информация не скрывалась от участников или исследование не было плацебо-контролируемым, или же выполнялись оба этих условия, мы бы считали, что исследование имеет высокий риск систематической ошибки.

Методы оценки результатов лечения

Мы собрали дихотомические данные, такие как сведения о количестве случаев живорождения, наступления беременности, выкидышей и нежелательных явлений, а для непрерывных данных, таких как качество сперматозоидов, мы определили разность средних значений (РСЗ) и связанные стандартные отклонения (СО).

Параметры сперматозоидов были проанализированы через три, шесть и девять месяцев после рандомизации. Все исследования были проанализированы таким образом, независимо от того, проходили ли участники лечение в течение трех, шести или девяти месяцев.

Единицы оценки результатов анализа

Первичный анализ таких результатов как живорождение, беременность и нежелательные явления проводился на одну рандомизированную пару, при этом многоплодные роды учитывались как один случай живорождения. Анализ качества сперматозоидов проводился на одного рандомизированного мужчину. Из перекрестных исследований в анализ были включены только данные первого этапа.

Решение вопроса отсутствия данных

Мы проанализировали данные исходя из принципа «намерение лечиться», насколько это было возможно (то есть, включая всех пациентов, рандомизированных для анализа, в группы, в которые они были определены). Мы постарались получить недостающие данные, связавшись с авторами исследований. Результаты этого представлены в таблице [Характеристики включенных исследований](#). При невозможности получить сведения мы условно указали некоторые значения только для случаев живорождения: если о рождении ребенка не сообщалось, мы считали, что такого результата участники не достигли. Что касается других результатов, мы анализировали только имеющиеся данные. При любых условных указаниях данных проводился анализ чувствительности (см. ниже).

Если в исследовании содержалось достаточно сведений для подсчета разности средних значений, но

не было информации для определения связанного стандартного отклонения, мы условно принимали стандартное отклонение результата равным наибольшему стандартному отклонению из других исследований в рамках того же анализа.

Оценка неоднородности

Мы оценивали, являлись ли клинические и методологические характеристики включенных в обзор исследований достаточно схожими, для того чтобы можно было представить в мета-анализе клинически значимую сводную информацию. Мы оценивали статистическую неоднородность путем измерения I^2 . Если показатель I^2 был равен или выше 50%, мы считали неоднородность высокой и проводили анализ чувствительности. Высокий статистический показатель I^2 предполагает, что различия в оценках эффективности могут быть связаны скорее с различиями между исследованиями, чем только с вероятностью (Higgins 2011).

Оценка систематических ошибок, связанных с избирательностью в предоставлении данных

Ввиду сложности выявления и исправления систематических ошибок, связанных с предвзятостью публикаций и других систематических ошибок, связанных с избирательностью в предоставлении информации, мы постарались минимизировать их потенциальное влияние, обеспечив комплексный поиск подходящих исследований и будучи внимательными к дублированию данных. Если бы анализ включал 10 и более исследований, мы бы использовали воронкообразный график для изучения результатов небольших исследований (обычно оценки эффективности вмешательств более точны в небольших исследованиях).

Синтез данных

Мы провели статистический анализ данных с использованием программы Review Manager 5 (RevMan 2014). Мы выразили дихотомические данные по количеству случаев живорождения, наступления беременности, выкидышей и нежелательных явлений в виде отношения вероятностей по методу Пето (ОВ) с 95% доверительными интервалами (ДИ) и сгруппировали их для проведения мета-анализа с помощью программного обеспечения Review Manager 5, используя метод Пето и метод фиксированного эффекта (Higgins 2011). Для данных по качеству сперматозоидов мы использовали модель случайных эффектов, поскольку мы ожидали получить высокую разнородность этих результатов исходя из предыдущих версий обзора. Метод оценки вероятностей Пето является математически обоснованным, он подходит для оценки пользы и вреда и удобен для работы с небольшими выборками с малой частотой наступления событий. Такая оценка

эффективности является приемлемой, когда речь идет о нарушении репродуктивной функции. Для непрерывных данных (например, оценка качества сперматозоидов) разности средних значений между группами лечения были рассчитаны со связанными стандартными отклонениями и 95% ДИ. Результаты были представлены в виде диаграмм «форест-плот», где это было возможно.

Мы считали наступление беременности положительным результатом и более высокую частоту наступления беременности — достижением. Выкидыши и нежелательные явления мы считали отрицательными результатами, а рост их количества — недостатком. Мы сгруппировали данные для сравнения следующих ситуаций:

- Антиоксиданты / Плацебо или отсутствие лечения
- Антиоксиданты в сравнении с другими антиоксидантами (один против одного)

Если в исследованиях сообщалось о нежелательных явлениях, они включались в обе группы сравнения выше.

Показатели общей подвижности сперматозоидов, поступательной подвижности сперматозоидов и концентрации подразделялись на три группы: данные, измеренные через три, шесть и девять и более месяцев после начала лечения, указанные в исследованиях. Исследования анализировались вместе, если в них сообщалось о результатах, полученных в один и тот же момент времени, например, исследования, в которых лечение прекратилось через три месяца, но измерения производились через шесть или девять месяцев, анализировались вместе с исследованиями, в которых лечение продолжалось шесть или девять месяцев.

Увеличение вероятности наступления какого-либо результата, который может быть как положительным (например, живорождение), так и отрицательным (например, нежелательные явления), мы показали графически в мета-анализах справа от центральной линии, а уменьшение вероятности определенного результата — слева от центральной линии.

Цель заключалась в том, чтобы определить анализы, которые были бы всеобъемлющими и взаимоисключающими, чтобы мы могли объединить все подходящие результаты анализов в одну группу. Мы указали ситуации для сравнения, чтобы любые исследования, попадающие в каждую группу, могли быть объединены для мета-анализа. Разделение на группы позволило рассмотреть результаты в пределах каждой группы, а также или вместо общей оценки ситуации сравнения. Если какие-либо участники были случайным образом повторно назначены после неудачных циклов, мы не объединяли данные в мета-анализе.

Статистический анализ был выполнен с помощью программы Review Manager 5.3 (RevMan 2014).

Анализ в подгруппах и исследование неоднородности

При наличии данных мы проводили анализ по подгруппам для выявления отдельных доказательств в пределах следующих подгрупп.

- Исследования, которые включали различные виды антиоксидантов (для таких результатов, как живорождение и клиническая беременность)
- Исследования, в которых участвовали пары, получающие также следующие виды лечения: ЭКО и интрацитоплазматическая инъекция спермы (для таких результатов, как живорождение и клиническая беременность)
- Исследования с участием пар, не получающих никакого лечения, в качестве контрольной группы для сравнения с эффектом плацебо (для таких результатов, как живорождение и клиническая беременность)
- Анализ согласно полученному лечению
- Анализ показателей подвижности и концентрации сперматозоидов в динамике, через три, шесть и девять месяцев

Если мы обнаруживали существенную неоднородность, мы искали возможные объяснения в анализах по подгруппам (например, различия в количестве участников) и/или в анализах чувствительности (например, различный риск систематической ошибки). Мы учитывали любую статистическую неоднородность при интерпретации результатов, особенно если имелись какие-либо различия в направленности результата.

Анализ чувствительности

Мы проводили анализ чувствительности (используя модель случайных эффектов в программе RevMan) для основных результатов, если обнаруживали высокую степень неоднородности ($I^2 = 50\%$ или выше), исключая исследования для оценки наличия изменений в результате:

- с высоким риском систематической ошибки, или
- охватывающие мужчин из пар, которые прошли процедуру внутриматочной инсеминации, или
- охватывающие мужчин с варикоцеле, или
- для исследований, в которых сообщалось и о случаях живорождения, и о частоте наступления беременности, для выявления переоценки результата или сообщения о систематической ошибке, или
- для исследований, в которых результаты были указаны условно, или
- для исследований, в которых сообщалось о необычно низком уровне стандартного отклонения, поскольку авторы обзора сочли, что эти данные были потенциально ошибочными (анализ чувствительности после проведения).

Общее качество совокупности данных: таблица «Краткий обзор полученных результатов»

Мы подготовили таблицу «Краткий обзор полученных результатов» с помощью программы GRADEpro (GRADEpro GDT 2015) и Кокрановских методов (Higgins 2011). В этой таблице оценивается общее качество совокупности данных по главным результатам обзора (живорождение, клиническая беременность и нежелательные явления) для главного сравнения в рамках обзора (антиоксиданты по сравнению с плацебо или отсутствием лечения). Мы провели оценку качества данных, используя критерий GRADE: риск систематической ошибки, постоянство результата, неточность, косвенность, предвзятость публикаций). Выводы о качестве данных (высокое, среднее, низкое или очень низкое) были сделаны двумя авторами обзора (RS и RM-P), которые работали независимо друг от друга и при возникновении разногласий решали их путем обсуждения. Выводы были обоснованы, задокументированы и включены в отчеты по каждому результату.

Мы отобрали данные из исследований, представили наши сравнительные анализы в виде таблиц данных и подготовили «Краткий обзор полученных результатов» перед написанием выводов и заключений для нашего обзора.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Описание исследований

Результаты поиска

Версия обзора 2011 года

Мы изучили 590 резюме, начиная с заголовков и выдержек, найденных во время поиска с самого начала и до августа 2010 года, для оценки возможности включения их в наш обзор. В результате поиска на платформе MEDLINE мы обнаружили 406 резюме; также было найдено шесть выдержек на платформе CENTRAL, три — на CINAHL, 62 — на Embase, 107 — в базе данных Кокрановской группы по вопросам акушерства и лечения бесплодия и три — на PsycINFO. Два тезиса из конференций были найдены в результате изучения вручную протоколов конференций Европейского сообщества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Американского сообщества репродуктивной медицины (ASRM). Один заголовок был взят из справочных списков в обзорах. После отсеивания неподходящих и дублированных исследований мы получили полные тексты 53 исследований. Также были оценены на предмет возможности включения в обзор пять исследований на иностранных языках: два — на китайском, одно — на болгарском, одно — на японском и одно — на персидском. Два исследования на китайском языке ([Li](#)

2005; Li 2005a), исследование на японском языке (Akiyama 1999) и исследование на персидском языке (Peivandi 2010) были включены в анализ. Исследование на болгарском языке (Nikolova 2007) было исключено, поскольку в нем не использовался случайный порядок распределения участников (см. [Характеристики исключенных исследований](#)). Мы исключили 15 статей и нашли четыре исследования, ведущиеся в данный момент, в поисковых системах реестров клинических исследований. Всего в версию обзора 2011 года было включено 34 исследования (Showell 2011).

Обновление 2014 года

Мы изучили 483 резюме, начиная с заголовков и выдержек, найденных во время поиска с 1 августа 2010 года до 30 января 2014 года, для оценки возможности включения их в наш обзор. После отсеивания дубликатов, их осталось 338. Мы изучили 34 из этих документов в полном тексте.

Одиннадцать из таких полнотекстовых отчетов были составлены на иностранном языке (не английском) и нуждались в переводе. Пять из них были на китайском языке, два — на персидском, по одному — на японском, русском, итальянском и португальском языках (см. [Благодарность](#) тем, кто помог нам с переводом). Пять исследований на китайском языке были исключены: три из них (Chen 2012; Tang 2011; Wang 2010a) — в связи с несоответствующим вмешательством, одно не было рандомизированным (Wu 2012), и еще в одном был неподходящий состав участников (Lu 2010). Исследование на португальском языке (Verzeletti 2012) было исключено, поскольку в нем использовались препараты на основе трав.

Пять исследований на иностранных языках были включены в обзор: одно — на персидском языке (Eslamian 2013), одно — на японском (Kumamoto 1988), одно — на итальянском (Morgante 2010), одно — на русском (Sivkov 2011) и одно — на китайском (Wang 2010). Мы исключили 20 статей и включили 14 статей. Новый поиск был осуществлен в августе 2014 года, и шесть исследований (Anarte 2013; Gopinath 2013; Iacono 2014; Nadjarzadeh 2014; Nashivochnikova 2014; Nematollahi-Mahani 2014) были включены в список «Исследований, ожидающих оценки». В новом поиске были также обнаружены шесть исследований, которые проводились на тот момент.

Мы включили 14 новых исследований в обновленную редакцию 2014 года: Attallah 2013; Azizollahi 2013; Dimitriadis 2010; Eslamian 2013; Kumamoto 1988; Martinez-Soto 2010; Morgante 2010; Nadjarzadeh 2011; Poveda 2013; Pryor 1978; Safarinejad 2011; Safarinejad 2012; Sivkov 2011; Wang 2010.

Всего в версию обзора 2014 года было включено 48 исследований (Showell 2014).

Обновление 2018 года

Мы изучили 979 резюме, начиная с заголовков и выдержек, найденных во время поиска с января 2014 года до февраля 2018 года, для оценки возможности

включения их в наш обзор. Одно дополнительное исследование было найдено нами при изучении «серой» литературы. После отсеивания дубликатов, осталось 718 статей. Мы изучили 58 из этих документов в полном тексте. Одно из этих изученных полнотекстовых исследований было на китайском языке (Deng 2014) и одно — на русском (Gamidov 2017); оба нуждались в переводе. Мы исключили 22 исследования (28 статей) и включили 19 исследований (29 статей). См. схему «ПРИЗМА» ([Рисунок 1](#))

Из вновь включенных исследований, одно было взято из шести исследований, внесенных в список «ожидающих классификации» в редакции 2014 года этого обзора (Gopinath 2013). Все остальные исследования из списка «ожидающих классификации» были признаны неподходящими после просмотра заголовка и резюме или были исключены после прочтения всего текста.

Ни одно из восьми исследований, считавшихся ранее «ведущимися в данный момент», не были включены в текущую обновленную редакцию обзора. Пять из этих исследований были признаны неподходящими после просмотра заголовка и резюме или были исключены после прочтения всего текста. Три исследования так и остались «ведущимися» (CTRI/2013/02/003431; NCT00975115; NCT01828710) со статусом все еще набирающих участников. Мы добавили девять новых исследований, продолжающихся в настоящий момент (DRKS00011616; IRCT2016111830947N1; IRCT2017012432153N1; NCT01407432; NCT01846325; NCT02310087; NCT02421887; NCT03104998; NCT03337360).

В данной обновленной редакции 2018 года всего 12 исследований были классифицированы как «ведущиеся в настоящее время» ([Характеристики исследований, ведущихся в настоящее время](#)). Мы исключили и удалили четыре исследования пентоксифиллина, которые ранее были включены в первоначальный обзор и в редакцию 2014 года (Merino 1997; Micic 1988; Safarinejad 2011; Wang 1983). Кроме того, мы удалили два исследования, ранее включенные в обзор, из-за обнаружения несоответствия участников критериям включения: в исследованиях принимали участие мужчины с идиопатическим бесплодием, с нормальными параметрами сперматозоидов или мужчины из пар, в которых причиной бесплодия являлась женщина. (Ciftci 2009; Keskes-Ammar 2003).

Мы включили 19 новых исследований в эту обновленную редакцию: Barekat 2016; Blomberg Jensen 2018; Boonyarankul 2015; Busetto 2018; Cyrus 2015; Deng 2014; Ener2016; Exposito 2016; Gamidov 2017; Gopinath 2013; Haghghian 2015; Haje 2015; Martinez 2015; Mehni 2014; Micic 2017; Pourmand 2014; Raigani 2014; Sharifzadeh 2016; Sofikitis 2016.

Всего в данную обновленную версию было включено 61 исследование ([Характеристики включенных исследований](#)). В общей сложности 59 исследований были исключены из обзора ([Характеристики исключенных исследований](#)).

Включенные исследования

План и параметры исследований

Исследования проводились в 28 различных странах. Четырнадцать исследований проводились в Иране (Azizollahi 2013; Barekat 2016; Cyrus 2015; Eslamian 2013; Haghghian 2015; Mehni 2014; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Pourmand 2014; Raigani 2014; Safarinejad 2009; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012; Sharifzadeh 2016). Десять исследований проводились в Италии (Balercia 2005; Balercia 2009; Biagiotti 2003; Busetto 2018; Cavallini 2004; Galatioto 2008; Lenzi 2003; Lenzi 2004; Lombardo 2002; Morgante 2010). Четыре исследования были из Китая (Deng 2014; Li 2005; Li 2005a; Wang 2010), три — из Японии (Akiyama 1999; Dimitriadis 2010; Kumamoto 1988), и три — из Соединенного Королевства (Kessopoulou 1995; Pryor 1978; Scott 1998). По два исследования было получено из Кувейта (Omu 1998; Omu 2008), России (Гамидов 2017; Сивков 2011), Испании (Exposito 2016; Martinez-Soto 2010) и США (Dawson 1990; Sigman 2006). И по одному исследованию было проведено в следующих странах: Австралия (Tremellen 2007), Бельгия (Zalata 1998), Канада (Conquer 2000), Дания (Blomberg Jensen 2018), Египет (Attallah 2013), Франция (Greco 2005), Германия (Rolf 1999), Греция (Sofikitis 2016), Венгрия (Zavaczki 2003), Индия (Gopinath 2013), Ирак (Haje 2015), Мексика (Martinez 2015), Нидерланды (Wong 2002), Панама (Poveda 2013), Саудовская Аравия (Suleiman 1996), Сербия (Micic 2017), Таиланд (Boonyarankul 2015), Тунис (Nozha 2001) и Турция (Ener 2016).

Все включенные исследования были рандомизированными. Пять исследований имели рандомизированный перекрестный план (Akiyama 1999; Kessopoulou 1995; Lenzi 2003; Peivandi 2010; Pryor 1978). В мета-анализе использовались лишь данные первого этапа, поскольку во всех исследованиях о данных первого и второго этапа сообщалось отдельно. В остальных 56 исследованиях использовался план рандомизированных параллельных групп. В одном из исследований (Li 2005) имелось большое расхождение между количеством участников в экспериментальной и контрольной группах на этапе рандомизации; 150 мужчин были отобраны случайным образом, из них 90 попали в группу лечения и 60 — в контрольную группу. В данном случае соотношение распределения составило 3:2. В отчете не содержалось пояснений для такого способа рандомизации. Попытки связаться с автором исследования оказались безуспешными. Тринадцать исследований (Biagiotti 2003; Cavallini 2004; Conquer 2000; Dawson 1990; Gamidov 2017; Gopinath 2013; Kumamoto 1988; Martinez 2015; Mehni 2014; Raigani 2014; Scott 1998; Sofikitis 2016; Zalata 1998) проводились в тех группах, и восемь (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Boonyarankul 2015; Haje 2015; Omu 2008; Poveda 2013; Safarinejad 2009; Wong 2002) проводились в четырех группах.

Продолжительность периода лечения варьировалась от трех недель с последующим трехнедельным наблюдением (Dawson 1990) до 12 месяцев лечения (Ener 2016). Самые долгие периоды наблюдения были в исследованиях Бломберга Йенсена и Сафаринжада, с продолжительностью периода лечения соответственно пять месяцев (Blomberg Jensen 2018) и шесть с половиной месяцев (Safarinejad 2009a) и последующим наблюдением в обоих случаях в течение 14 месяцев. В семи исследованиях, в которых сообщалось либо о живорождении, либо о клинической беременности, упоминались только последующие консультации во время лечения, однако о продолжительности наблюдения после лечения не сообщалось (Azizollahi 2013; Attallah 2013; Barekat 2016; Busetto 2018; Kessopoulou 1995; Omu 1998; Suleiman 1996). Источники финансирования были указаны в 23 исследованиях (Barekat 2016; BlombergJensen 2018; Busetto 2018; Conquer2000; Deng 2014; Eslamian 2013; Haghghian 2015; Kessopoulou 1995; Lenzi 2003; Lombardo 2002; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Micic 2017; Nadjarzadeh 2011; Omu 1998; Peivandi 2010; Poveda 2013; Raigani 2014; Rolf 1999; Safarinejad 2012; Sharifzadeh 2016; Wang 2010; Zavaczki 2003). В пяти из этих исследований указывалось, что финансирование было получено из коммерческих источников (Busetto 2018; Conquer 2000; Martinez-Soto 2010; Micic 2017; Safarinejad 2012), а остальные 18 получили финансирование через некоммерческие каналы или университетские гранты. В пяти исследованиях сообщалось об отсутствии финансирования (Cyrus 2015; Gopinath 2013; Haje 2015; Lombardo 2002; Pourmand 2014). В тридцати трех исследованиях не упоминалось о каких-либо источниках финансирования.

Участники

В 61 исследовании участвовали 6264 мужчины с нарушениями репродуктивной функции, 3803 — в экспериментальной группе и 2461 — в контрольной группе. Возрастной диапазон участников составил от 18 до 65 лет. В исследованиях участвовали пары, которые посещали клинику репродуктивного здоровья, имея фертильного партнера, и пытались более года зачать ребенка при регулярных половых отношениях. Большинство мужчин, участвующих в отобранных исследованиях, имели низкий уровень сперматозоидов в семенной жидкости (олигоспермия) или низкую подвижность сперматозоидов в семенной жидкости (астеноспермия). В двух исследованиях также участвовали здоровые мужчины (Wong 2002) или мужчины с нормальными показателями сперматозоидов (Exposito 2016), при этом проводился анализ в подгруппах. В исследованиях не принимали участия мужчины, имеющие воспалительные заболевания, проблемы с иммунитетом или с хромосомами. В большинстве исследований указывалось, что они не охватывали курящих мужчин и мужчин, принимающих какие-либо другие

дополнительные медикаменты или алкоголь.

Два исследования охватывали мужчин с варикоцеле (Busetto 2018; Cavallini 2004), в шести исследованиях участвовали мужчины после варикоцелэктомии (Azizollahi 2013; Barekat 2016; Cyrus 2015; Ener 2016; Гамидов 2017; Pourmand 2014), и одно исследование охватывало мужчин, страдающих хроническим простатитом (Sivkov 2011). Четыре исследования (Exposito 2016; Kessopoulou 1995; Sigman 2006; Tremellen 2007) охватывали мужчин, состоящих в паре, которая проходила процедуру экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматической инъекции спермы (ICSI), и одно исследование (Attallah 2013) включало мужчин, состоящих в паре, которая проходила процедуру внутриматочной инсеминации (ВМИ).

Более подробная информация о критериях включения и исключения исследований представлена в разделе [Характеристики включенных исследований](#).

Вмешательства

Во включенных исследованиях использовался широкий спектр антиоксидантов. В исследованиях изучалось действие антиоксидантов в сравнении с эффектом плацебо или результатом при отсутствии лечения или сравнивались действия двух антиоксидантов. При сравнении антиоксидантов с плацебо или отсутствием лечения использовались следующие антиоксиданты: аргинин, карнитин (L-карнитин, L-ацетилкарнитин, L-карнитин плюс L-ацетилкарнитин), каротиноиды (β -каротин), коэнзим Q10 (CoQ10), цистеины (этилцистеин и N-ацетилцистеин (NAC)), фолиевая кислота, магний, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) (альфа-липовая кислота и докозагексаеновая кислота (ДГА)), ресвератрол, селен, витамин В, витамин С, витамин D с кальцием, витамин Е и цинк. В 10 исследованиях применялись комбинированные антиоксиданты. Они были маркированы как Proxeed Plus (Busetto 2018; Micic 2017), Menevit (Tremellen 2007), Selznic (Sivkov 2011), SpermActin-forte (Gamidov 2017) и Spermotrend (Poveda 2013). В четырех из 10 исследований использовались комбинированные антиоксиданты без каких-либо фирменных названий или маркировки; N-ацетилцистеин (NAC) с витаминами и микроэлементами (Galatioto 2008), селен плюс витамины А/С/Е (Scott 1998), комбинация фиксированных доз (FDC) коэнзима Q10, L-карнитина, ликопина и цинка (Gopinath 2013), смесь «незаменимых жирных кислот (EFA) в сочетании с α -токоферолом (витамин Е) и β -каротином, ацетилцистеином и другими антиоксидантами» (Zalata 1998).

Во вторую группу работ, связанных с прямыми сравнениями, входило семь исследований. Прямые сравнительные исследования были проведены для оценки эффективности одного антиоксиданта по сравнению с другим. Рассматривали эффективность этилцистеина по сравнению с витамином Е, цинка по

сравнению с фолиевой кислотой и с комбинацией цинк/фолиевая кислота, L-карнитина по сравнению с L-ацетилкарнитином и с комбинацией L-карнитина и L-ацетилкарнитина, комбинации витамин Е плюс селен по сравнению с витамином В, комбинации L-карнитин плюс ацетил-L-карнитин по сравнению с комбинацией витамина Е и витамина С, L-карнитина по сравнению с комбинацией витамина Е и витамина С, комбинации витамина D с кальцием по сравнению с комбинацией витаминов С и Е, комбинации L-карнитина с витамином Е по сравнению с витамином Е, ацетил-цистеина по сравнению с комбинацией незаменимой жирной кислоты (НЖК) плюс α -токоферол (витамин Е) плюс β -каротин и с комбинацией ацетилцистеина с НЖК и антиоксидантами.

В итоге:

- В 26 исследованиях из 61 было проведено сравнение действия антиоксидантов с эффектом плацебо;
- В 7 исследованиях из 61 сравнили действие антиоксидантов и результат при отсутствии лечения;
- В 7 исследованиях из 61 оценили эффективность одного антиоксиданта по сравнению с другим;
- 21 исследование из 61 было многогрупповым: в 16 из этих исследований было проведено сравнение эффектов от применения антиоксидантов и плацебо, а в пяти исследованиях сравнили эффект от использования антиоксидантов и эффект от отсутствия лечения.

Результаты

Главным результатом для данного обзора был следующий:

- Частота случаев живорождения на одну пару. В семи исследованиях представлены данные о случаях живорождения на фоне применения антиоксидантов, по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (Balercia 2005; Balercia 2009; Blomberg Jensen 2018; Kessopoulou 1995; Omu 1998; Suleiman 1996; Tremellen 2007). Одно из этих исследований также может быть включено в группу работ по сравнению действия разных антиоксидантов для оценки коэффициента живорождения (Balercia 2005).

Второстепенными результатами для данного обзора были следующие:

- Частота наступления клинической беременности на одну пару, согласно результатам 11 исследований, в которых сравнивали эффект антиоксидантов с эффектом плацебо или эффектом от отсутствия лечения (Attallah 2013; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Barekat 2016; Busetto 2018; Kessopoulou 1995; Omu 1998; Suleiman 1996; Tremellen 2007; Zavaczki 2003). Одно из этих исследований также могло быть включено в группу работ по сравнению действия разных антиоксидантов для оценки частоты наступления клинической беременности (Balercia 2005); еще в одном исследовании, сравнивающим

действие разных антиоксидантов, сообщалось о частоте наступления клинической беременности (Deng 2014). Данные по биохимической и неопределенной беременности приведены в таблице 1.

- Нежелательные явления (выкидыш, желудочно-кишечные расстройства, эйфория, внематочная беременность) были зарегистрированы в 13 исследованиях (Busetto 2018; Cavallini 2004; Gamidov 2017; Gopinath 2013; Kessopoulou 1995; Omu 1998; Pourmand 2014; Safarinejad 2009a; Sharifzadeh 2016; Sigman 2006; Suleiman 1996; Tremellen 2007; Zaczki 2003) при сравнении действия антиоксидантов с эффектом плацебо или результатом при отсутствии лечения. Нежелательные явления не были представлены в качестве результата ни в одном из исследований, сравнивающих действие разных антиоксидантов, за исключением одного исследования (Li 2005), в котором сообщалось, что побочных эффектов не было обнаружено ни в экспериментальной, ни в контрольной группе.

- О фрагментации ДНК сообщалось в шести исследованиях (Barekat 2016; Boonyarankul 2015; Gamidov 2017; Greco 2005; Martinez-Soto 2010; Raigani 2014), в которых сравнивали действие антиоксидантов с эффектом плацебо или эффектом от отсутствия лечения. Данные двух исследований были непригодны для использования из-за анализа COMET и длины хвоста ДНК (Boonyarankul 2015) или использования медиан с интерквартильными размахами (Gamidov 2017)(Анализ 1.10). Этот результат не был указан при сравнении действия разных антиоксидантов.

- Об общей подвижности сперматозоидов через три месяца или менее сообщалось в 16 исследованиях при сравнении действия антиоксидантов с эффектом плацебо или эффектом от отсутствия лечения (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Barekat 2016; Conquer 2000; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Gopinath 2013; Greco 2005; Martinez-Soto 2010; Morgante 2010; Nadjarzadeh 2011; Omu 2008; Peivandi 2010; Scott 1998; Sigman 2006; Zaczki 2003), и в восьми исследованиях, сравнивающих действие двух разных антиоксидантов (Akiyama 1999; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Conquer 2000; Dawson 1990; Li 2005; Omu 2008; Scott 1998).

- Об общей подвижности сперматозоидов через шесть месяцев сообщалось в 13 исследованиях, в которых сравнивали результат воздействия антиоксидантов с эффектом плацебо или эффектом от отсутствия лечения (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Blomberg Jensen 2018; Busetto 2018; Ener 2016; Gopinath 2013; Lenzi 2004; Safarinejad 2009; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012; Sigman 2006; Suleiman 1996). Также об этом сообщалось в трех исследованиях, сравнивающих действие двух разных антиоксидантов (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Safarinejad 2009).

- Об общей подвижности сперматозоидов через девять месяцев и более сообщалось в пяти

исследованиях, в которых оценивался эффект от антиоксидантов с эффектом плацебо или результатом при отсутствии лечения (Balercia 2005; Balercia 2009; Ener 2016; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012). В одном исследовании сообщалось о таком результате при сравнении действия двух антиоксидантов (Balercia 2005).

- О поступательной подвижности сперматозоидов через три месяца или менее сообщалось в 14 исследованиях, в которых оценивался эффект от применения антиоксидантов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (Attallah 2013; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Boonyarankul 2015; Cyrus 2015; Dawson 1990; Haghghian 2015; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Morgante 2010; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Rolf 1999; Sharifzadeh 2016). В пяти исследованиях сообщалось об этом при сравнении действия двух разных антиоксидантов (Balercia 2005; Deng 2014; Li 2005; Li 2005a; Wang 2010).

- О поступательной подвижности сперматозоидов через шесть месяцев сообщалось в пяти исследованиях, сравнивающих действие антиоксидантов с эффектом плацебо или эффектом от отсутствия лечения (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Blomberg Jensen 2018; Boonyarankul 2015). В одном исследовании сообщалось о таком результате при сравнении действия двух антиоксидантов (Balercia 2005).

- О поступательной подвижности сперматозоидов через девять месяцев и более сообщалось в двух исследованиях, в которых оценивался эффект от антиоксидантов по сравнению с эффектом плацебо или результатом при отсутствии лечения (Balercia 2005; Balercia 2009). В одном исследовании сообщалось о таком результате при сравнении действия двух антиоксидантов (Balercia 2005).

- О концентрации сперматозоидов через три месяца или менее сообщалось в 21 исследовании при сравнении эффекта от антиоксидантов с эффектом плацебо или эффектом от отсутствия лечения (Attallah 2013; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Barekat 2016; Boonyarankul 2015; Conquer 2000; Cyrus 2015; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Gopinath 2013; Greco 2005; Haghghian 2015; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Morgante 2010; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Rolf 1999; Scott 1998; Sharifzadeh 2016; Zaczki 2003), и в семи исследованиях при сравнении действия двух разных антиоксидантов (Akiyama 1999; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Conquer 2000; Li 2005a; Scott 1998; Wang 2010).

- О концентрации сперматозоидов через шесть месяцев сообщалось в результатах 11 исследований при сравнении действия антиоксидантов с эффектом плацебо или эффектом от отсутствия лечения (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Boonyarankul 2015; Busetto 2018; Ener 2016; Gopinath 2013; Lenzi 2004; Safarinejad 2009; Safarinejad

2009a; Safarinejad 2012), и в трех исследованиях при сравнении действия двух разных антиоксидантов (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Safarinejad 2009).

- О концентрации сперматозоидов через девять месяцев и более сообщалось в пяти исследованиях, которые изучали действие антиоксидантов в сравнении с эффектом плацебо или результатом при отсутствии лечения (Balercia 2005; Balercia 2009; Ener 2016; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012), и в одном исследовании, где сравнивалось действие двух разных антиоксидантов (Balercia 2005).

Данные были получены из 44 включенных исследований. В 17 остальных исследованиях либо не сообщалось никаких данных, либо непрерывные данные были представлены в виде медиан или диапазонов (Biagiotti 2003; Eslamian 2013; Exposito 2016; Galatioto 2008; Haje 2015; Kumamoto 1988; Lenzi 2003; Lombardo 2002; Martinez 2015; Micic 2017; Nozha 2001; Poveda 2013; Pryor 1978; Sivkov 2011; Sofikitis 2016; Wong 2002; Zalata 1998). Еще в одном исследовании была предоставлена информация о продолжительности лечения от трех до шести месяцев, без дополнительных уточнений, поэтому данные не могли быть использованы в мета-анализе (Haje 2015). См. [Характеристики включенных исследований](#) и анализы «Данные, непригодные для мета-анализа» (Анализ 1.10; Анализ 1.12; Анализ 1.14; Анализ 1.18; Анализ 1.20; Анализ 1.24; Анализ 1.26; Анализ 2.5; Анализ 2.12). В [таблице 2](#) также представлены результаты и выводы по всем включенным исследованиям. Были предприняты попытки связаться с авторами включенных исследований для получения более подобной информации и пояснений.

Исключенные исследования

Нам удалось получить полные тексты исследований, которые были оценены как потенциально подходящие (см. [Рисунок 1](#)). В данной редакции обзора мы исключили 22 исследования (28 полнотекстовых статей) и два ведущихся исследования. Всего было исключено 59 исследований. Наиболее частыми причинами исключения были неприемлемость исследования в связи с использованием разных видов вмешательства, планов исследования или участников. Более подробная информация представлена в разделе [Характеристики исключенных исследований](#). В итоге:

- 21 исследование из 59 было исключено из-за неприемлемости в связи с различными видами вмешательств, например, использована промывка спермы или растительный экстракт. Также были исключены исследования с использованием пентоксифиллина;
- 13 из 59 исследований были признаны неприемлемыми в связи с различными планами исследований, они не были рандомизированными;
- 15 из 59 исследований были признаны непригодными из-за разного состава групп участников. Либо в исследовании участвовали

мужчины с нормальными показателями сперматозоидов, либо в нем был точно такой же состав участников, как и в другом, уже включенном исследовании, при поиске для данной обновленной версии. Три исследования уже были включены в предыдущую версию 2014 года;

- 3 из 59 исследований не подошли по своим результатам;
- 5 из 59 исследований оказались неподходящими из-за контрольной группы, в которой участвовали мужчины с нормальной репродуктивной функцией, не получающие лечения;
- 2 ранее «ведущихся» исследования были отнесены к исключенным исследованиям, так как они были завершены из-за недостаточного набора участников (NCT01075334; NCT01520584).

Ведущиеся исследования

Восемь исследований являлись «ведущимися в данный момент» для версии 2014 года данного обзора. В текущую версию обзора было включено только одно из восьми ранее «ведущихся» исследований (Blomberg Jensen 2018). Исследование Righospitalet 2011, ранее считавшееся «ведущимся», оказалось дубликатом данного исследования. Бывшее «ведущееся» исследование AGUNCO 2012 (NCT01560065) стало статьей Gulino 2016, которая была исключена из-за использования неподходящего сравнения со здоровым мужчиной из субфертильной пары, которая проходила процедуру ЭКО. В прошлом «ведущееся» исследования Sadeghi 2008 и Sadeghi 2009 стали соответственно «уже включенным ранее исследованием» Nadjarzadeh 2011 и «исключенным исследованием» Nadjarzadeh 2014. Три исследования так и остались «ведущимися» (CTRI/2013/02/003431; NCT00975115; NCT01828710) со статусом все еще набирающих участников.

Мы добавили девять новых исследований, ведущихся в настоящий момент (DRKS00011616; IRCT2016111830947N1; IRCT2017012432153N1; NCT01407432; NCT01846325; NCT02310087; NCT02421887; NCT03104998; NCT03337360). В данной обновленной редакции 2019 года всего 12 исследований были классифицированы как «ведущиеся».

Исследования, ожидающие классификации

Шесть исследований считались «ожидающими классификации» в версии 2014 года данного обзора. Одно исследование было включено в обновленную редакцию 2018 года (Gopinath 2013). Все остальные исследования из списка «ожидающих классификации» были признаны неподходящими после просмотра заголовка и резюме или были исключены после прочтения всего текста. Бывшие тезисы доклада Anarte 2013a оказались тем же самым исследованием, что и тезисы доклада Anarte 2013, которые уже были исключены в редакции 2014 года. Исследование

[Nadjarzadeh 2014](#) было исключено из-за использования точно такого же состава участников, как и в уже включенном исследовании [Nadjarzadeh 2011](#). Статья [Нашивочниковой 2014](#) была исключена после быстрого перевода с русского языка раздела с методами из-за отсутствия элемента случайного выбора в плане исследования. Исследование [Nematollahi-Mahani 2014](#) было исключено в связи с тем, что результаты, которые в нем освещались, не были интересны для нашего обзора; в них сообщалось об уровне антиоксидантов в семенной жидкости и об уровне гормонов, но не было информации о параметрах семенной жидкости или о таких результатах как беременность. К тому же, в исследовании принимали участие те же лица, что и в уже включенном исследовании [Azizollahi 2013](#). Одна статья из поиска для версии 2018 года была отнесена к [Исследованиям, ожидающим классификации](#), поскольку мы ожидали ответа от автора после запроса полного текста ([Goswami 2015](#)).

Риск систематической ошибки во включенных исследованиях

Краткая информация о риске систематической ошибки в отдельных исследованиях представлена на [рисунке 2](#), а на [рисунке 3](#) дается краткий обзор элементов риска

систематической ошибки по всем включенным исследованиям.

Распределение

Создание последовательности

Все из 61 включенного исследования были рандомизированы, шесть из них являлись перекрестными исследованиями ([Akiyama 1999](#); [Kessopoulou 1995](#); [Lenzi 2003](#); [Lombardo 2002](#); [Peivandi 2010](#); [Pryor 1978](#)), а оставшиеся имели параллельный план.

Только в 27 исследованиях были описаны методы создания последовательности, поэтому они были отнесены к исследованиям с низким риском систематической ошибки ([Azizollahi 2013](#); [Balercia 2005](#); [Barekat 2016](#); [Biagiotti 2003](#); [Blomberg Jensen 2018](#); [Busetto 2018](#); [Cavallini 2004](#); [Cyrus 2015](#); [Eslamian 2013](#); [Exposito 2016](#); [Galatioto 2008](#); [Gamidov 2017](#); [Gopinath 2013](#); [Haghighian 2015](#); [Kessopoulou 1995](#); [Martinez-Soto 2010](#); [Micic 2017](#); [Nadjarzadeh 2011](#); [Rolf 1999](#); [Safarinejad 2009](#); [Safarinejad 2009a](#); [Safarinejad 2012](#); [Scott 1998](#); [Sharifzadeh 2016](#); [Sigman 2006](#); [Tremellen 2007](#); [Wong 2002](#)) (см. [Рисунок 2](#) и [Рисунок 3](#)).

Рисунок 2. График методологического риска систематической ошибки: обзор мнений авторов о каждом элементе методологического риска, выраженного в процентах, по всем включенным исследованиям.

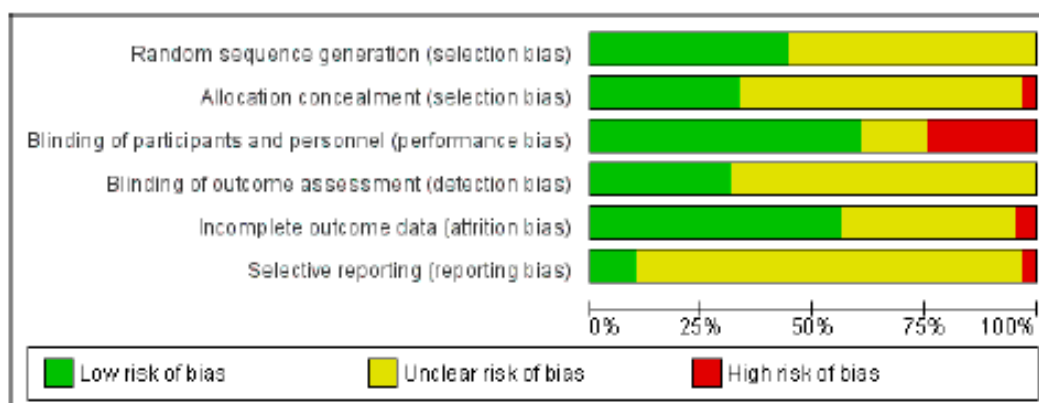


Рисунок 3. Краткий обзор методологического риска систематической ошибки: обзор мнений авторов о каждом элементе методологического риска для каждого включенного исследования.

	Random selection (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Atzema 1998	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Atzema 2013	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Azzalini 2013	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Baker 2005	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Bakker 2003	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Bakker 2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Begoff 2007	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Bloomfield-Jensen 2018	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Bloembergen 2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Buckley 2018	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Casella 2004	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Conquet 2000	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Cox 2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Davies 1980	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Deng 2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Dimitrakis 2018	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Eisen 2018	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Eklund 2013	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Expósito 2018	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Galassi 2008	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Gambino 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Gopferich 2013	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Groco 2005	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Haghighian 2018	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Hahn 2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Kleinbaum 1985	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Kuznetsov 1989	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Lera 2003	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Lera 2004	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Li 2005	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Li 2005a	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Lumbardi 2002	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Martini 2015	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Martinez-Solis 2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Mohr 2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Mori 2017	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Morgan 2018	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Neubert 2011	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Nishi 2001	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Onu 1998	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Ohta 2008	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Pekovic 2010	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Pourmand 2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Pypeda 2013	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Przyt 1978	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Ragani 2014	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Rust 1999	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Safarova 2009	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Safarova 2009a	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Safarova 2012	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Scott 1998	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Shattuck 2018	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Sharma 2008	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Shkiba 2011	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Sofkko 2016	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Suomenen 1998	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Thomson 2007	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Wang 2018	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Wang 2002	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Zalata 1998	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Zavitski 2003	Y	Y	Y	Y	Y	Y

Остальные 34 исследования были охарактеризованы как «исследования с неустановленной степенью риска» (Akiyama 1999; Attallah 2013; Balercia 2009; Boonyarangkul 2015; Conquer 2000; Dawson 1990; Deng 2014; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Greco 2005; Haje 2015; Kumamoto 1988; Lenzi 2003; Lenzi 2004; Li 2005; Li 2005a; Lombardo 2002; Martinez 2015; Mehni 2014; Morgante 2010; Nozha 2001; Omu 1998; Omu 2008; Peivandi 2010; Pourmand 2014; Poveda 2013; Pryor 1978; Raigani 2014; Sivkov 2011; Sofikitis 2016; Suleiman 1996; Wang 2010; Zalata 1998; Zavaczki 2003).

Превалирующим методом рандомизации было компьютерное формирование блоков. В исследовании Tremellen 2007 сообщается о схеме рандомизации с пропорцией 2:1, в исследовании Cyrus 2015 указывается схема рандомизации 3:2, в исследовании Li 2005 представлено распределение блоков в пропорции 3:2, и в исследовании Micic 2017 мы видим соотношение 5:2.

Соккрытие порядка распределения

Методы сокрытия порядка распределения в основном были недостаточно полно описаны во включенных исследованиях. В двадцати исследованиях описывались как методы рандомизации, так и методы сокрытия порядка распределения. Такие исследования были классифицированы как «исследования с низким риском» в данной области (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Blomberg Jensen 2018; Busetto 2018; Cavallini 2004; Cyrus 2015; Eslamian 2013; Exposito 2016; Galatioto 2008; Gopinath 2013; Haghghian 2015; Martinez-Soto 2010; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Safarinejad 2009; Safarinejad 2012; Sharifzadeh 2016; Sigman 2006; Tremellen 2007; Wong 2002).

Два исследования имели высокий уровень риска по сокрытию порядка распределения: одно - из-за использования таблицы рандомизации врачом (Barekat 2016); а другое - из-за сильного расхождения между исходными параметрами сперматозоидов у участников в экспериментальной и контрольной группах (Boonyarangkul 2015)

Остальные 39 исследований были охарактеризованы как «исследования с неустановленной степенью риска» (Akiyama 1999; Attallah 2013; Balercia 2009; Biagiotti 2003; Conquer 2000; Dawson 1990; Deng 2014; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Gamidov 2017; Greco 2005; Haje 2015; Kessopoulou 1995; Kumamoto 1988; Lenzi 2003; Lenzi 2004; Li 2005; Li 2005a; Lombardo 2002; Martinez 2015; Mehni 2014; Micic 2017; Morgante 2010; Nozha 2001; Omu 1998; Omu 2008; Pourmand 2014; Poveda 2013; Pryor 1978; Raigani 2014; Rolf 1999; Safarinejad 2009a; Scott 1998; Sivkov 2011; Sofikitis 2016; Suleiman 1996; Wang 2010; Zalata 1998; Zavaczki 2003). Методы сокрытия порядка распределения включали анонимные цветные коробки, непрозрачные запечатанные конверты и пронумерованные флаконы.

Обеспечение анонимности данных

Систематическая ошибка, связанная с ходом исследования

Тридцать четыре исследования были описаны как рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые испытания, в которых данные были скрыты и от участников, и от медицинских работников (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Blomberg Jensen 2018; Boonyarangkul 2015; Busetto 2018; Cavallini 2004; Cyrus 2015; Dawson 1990; Exposito 2016; Gopinath 2013; Greco 2005; Kessopoulou 1995; Kumamoto 1988; Lenzi 2003; Lenzi 2004; Lombardo 2002; Martinez 2015; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Micic 2017; Nadjarzadeh 2011; Poveda 2013; Pryor 1978; Raigani 2014; Rolf 1999; Safarinejad 2009; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012; Scott 1998; Sharifzadeh 2016; Sigman 2006; Tremellen 2007; Wong 2002). В двух исследованиях данные были анонимными для испытуемых, медицинских работников и исследователей (Eslamian 2013; Haghghian 2015). Всего тридцать шесть исследований были оценены как исследования с низкой степенью риска (см. Рисунок 2 и Рисунок 3). В одном из исследований с низкой степенью риска (Dawson 1990) было указано, что для контроля использовалось плацебо, но эта информация была скрыта только от испытуемых.

Пятнадцать других исследований были оценены как исследования с высокой степенью риска (Attallah 2013; Barekat 2016; Biagiotti 2003; Deng 2014; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Galatioto 2008; Gamidov 2017; Morgante 2010; Nozha 2001; Omu 1998; Omu 2008; Pourmand 2014; Sofikitis 2016; Suleiman 1996;). В 12 из этих исследований с высокой степенью риска в качестве сравнения использовалось «отсутствие лечения». В двух исследованиях проводилось сравнение эффекта от двух разных антиоксидантов, и эти исследования были открытыми (Deng 2014; Nozha 2001). Двойное слепое исследование Suleiman 1996 проводилось с использованием плацебо, однако в нем сообщалось, что при наступлении беременности «лечение пары прекращалось, в противном случае оно продолжалось 6 месяцев. Плацебо давали в течение 6 месяцев». По-видимому, они не прекращали давать плацебо. Это может означать, что исследователи знали о том, к какой группе относились испытуемые — к группе плацебо или к группе лечения антиоксидантами. Исходя из этого, данное исследование было оценено как исследование с высоким риском.

В девяти исследованиях не было предоставлено сведений об обеспечении анонимности данных, поэтому они были классифицированы как исследования с неустановленной степенью риска систематической ошибки (Akiyama 1999; Conquer 2000; Haje 2015; Li 2005; Li 2005a; Sivkov 2011; Wang 2010; Zalata 1998; Zavaczki 2003). В трех из этих исследований использовалось плацебо в контрольной

группе, но не было сведений об анонимизации участников (Conquer 2000; Zavaczki 2003; Sivkov 2011).

Систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода

Методы сокрытия способов оценки результатов в основном были недостаточно полно описаны во включенных исследованиях. Только в 19 исследованиях имелись сведения об этом аспекте обеспечения анонимности, поэтому они были классифицированы как исследования с низким уровнем риска (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Barekat 2016; Blomberg Jensen 2018; Busetto 2018; Cavallini 2004; Cyrus 2015; Eslamian 2013; Galatioto 2008; Gamidov 2017; Gopinath 2013; Haghghian 2015; Martinez 2015; Micic 2017; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Raigani 2014; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012). Остальные 42 исследования были оценены как исследования с неустановленной степенью риска в связи с отсутствием информации (Akiyama 1999; Attallah 2013; Balercia 2009; Biagiotti 2003; Boonyarankul 2015; Conquer 2000; Dawson 1990; Deng 2014; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Exposito 2016; Greco 2005; Haje 2015; Kessopoulou 1995; Kumamoto 1988; Lenzi 2003; Lenzi 2004; Li 2005; Li 2005a; Lombardo 2002; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Morgante 2010; Nozha 2001; Omu 1998; Omu 2008; Pourmand 2014; Poveda 2013; Pryor 1978; Rolf 1999; Safarinejad 2009; Scott 1998; Sharifzadeh 2016; Sigman 2006; Sivkov 2011; Sofikitis 2016; Suleiman 1996; Tremellen 2007; Wang 2010; Wong 2002; Zalata 1998; Zavaczki 2003).

Неполные данные о результатах

Тридцать четыре исследования были классифицированы как исследования с низкой степенью риска ошибки из-за неполных данных о результатах (Akiyama 1999; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Blomberg Jensen 2018; Busetto 2018; Conquer 2000; Cyrus 2015; Dawson 1990; Eslamian 2013; Exposito 2016; Gopinath 2013; Galatioto 2008; Gamidov 2017; Greco 2005; Haghghian 2015; Lenzi 2003; Lenzi 2004; Li 2005; Martinez 2015; Micic 2017; Nadjarzadeh 2011; Omu 2008; Pourmand 2014; Rolf 1999; Safarinejad 2009; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012; Scott 1998; Sharifzadeh 2016; Sigman 2006; Tremellen 2007; Wang 2010; Zavaczki 2003).

Двадцать четыре исследования были определены как исследования с неустановленной степенью риска, в большинстве из них сообщалось о количестве выбывших участников, но не указывались причины (Attallah 2013; Biagiotti 2003; Boonyarankul 2015; Deng 2014; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Haje 2015; Kessopoulou 1995; Kumamoto 1988; Li 2005a; Lombardo 2002; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Morgante 2010; Nozha 2001; Omu 1998; Peivandi 2010; Poveda 2013; Pryor 1978; Raigani 2014; Sivkov 2011; Sofikitis 2016; Wong 2002; Zalata 1998).

Три исследования были оценены как исследования с высоким риском систематической ошибки, связанной с выбытием участников, из-за отсутствия соответствия между процентом участников, получающих лечение, и высоким процентом выбытия (20% и 42%) (Barekat 2016; Cavallini 2004; Suleiman 1996). Только в пяти исследованиях (Balercia 2009; Blomberg Jensen 2018; Busetto 2018; Galatioto 2008; Pryor 1978) было указано, что в них использовался принцип «намерения лечиться» (ITT) при проведении анализа. Тем не менее, в исследовании Прайора Pryor 1978 указывалось, что они использовали принцип «намерения лечиться», но данные не были представлены. В большинстве остальных включенных исследований учитывалось количество выбывших участников, а затем проводился анализ в группах на основании принципа «намерение лечиться».

В трех исследованиях (Azizollahi 2013; Barekat 2016; Wang 2010) не использовался принцип «намерения лечиться», однако было указано количество выбывших участников для каждого вида вмешательства и для контрольной группы, поэтому мы смогли использовать принцип «намерения лечиться» при анализе данных, сделав предположение об отсутствии событий для бинарных результатов. Мы не делали никаких условных подстановок для непрерывных данных о результатах. Эти данные были проанализированы, поскольку о них сообщалось в исследованиях.

В шести исследованиях было более 20% выбывших участников. В исследовании Каваллини (Cavallini 2004) коэффициент выбытия составил 30%, а причины были указаны только для 53 из 55 случаев выбытия; к таким причинам относился отказ от участия в исследовании из-за вероятности получения плацебо и предпочтения использовать вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Также в данном исследовании осталась некоторая неопределенность в отношении общего количества рандомизированных участников и участников, данные которых были проанализированы. В исследовании Azizollahi 2013 коэффициент выбытия составил 30%; чуть более 20% участников выбыли из исследований Li 2005a; Suleiman 1996, Nadjarzadeh 2011 и Barekat 2016.

В одном исследовании (Suleiman 1996) имелось большое расхождение между количеством участников: 52 человека в группе лечения и 35 человек в группе плацебо. Это обнаружилось после того, как был взломан код в конце исследования. Также не было информации о том, как проходила рандомизация. Причины выбытия участников объяснялись лишь в общем смысле: многие пары покинули регион, а некоторые просто не стали продолжать исследование. Информации по индивидуальным причинам выбытия не было предоставлено (см. Рисунок 2 и Рисунок 3). Данные по количеству участников, которые первоначально были рандомизированы в каждую группу, отсутствовали, поэтому использование принципа «намерения лечиться» для дихотомических результатов было невозможно.

Выборочное освещение результатов

Лишь для шести из 61 включенного исследования имелись в наличии протоколы исследований (Azizollahi 2013; Blomberg Jensen 2018; Cyrus 2015; Exposito 2016; Raigani 2014; Sharifzadeh 2016).

Два исследования были классифицированы как исследования с высоким риском систематической ошибки, связанной с избирательностью при сообщении результатов; в исследовании Kumamoto 1988 был проведен анализ по подгруппам после прохождения лечения, а в исследовании Safarinejad 2012 не были предварительно указаны клинические результаты. Шесть исследований были охарактеризованы как исследования с неустановленной степенью риска, поскольку они являлись тезисами докладов (Attallah 2013; Biagiotti 2003; Lombardo 2002; Micic 2017; Sofikitis 2016; Zalata 1998), и еще два исследования были отнесены к исследованиям с неясным риском, потому что есть вероятность того, что это были две публикации одного и того же исследования, в которых сообщалось о различных группах вмешательства (Li 2005; Li 2005a). Даже получив помощь с переводом с китайского языка, мы не смогли прояснить этот вопрос, а попытки связаться с авторами не дали результатов. Для остальных 45 исследований степень риска в данной области не была определена, потому что отсутствовали публикации протоколов этих исследований.

Другие потенциальные источники систематической ошибки

В одном из исследований сообщалось о большом расхождении в исходных параметрах сперматозоидов у участников экспериментальной и контрольной групп (Boonyarangkul 2015).

Эффекты от вмешательств

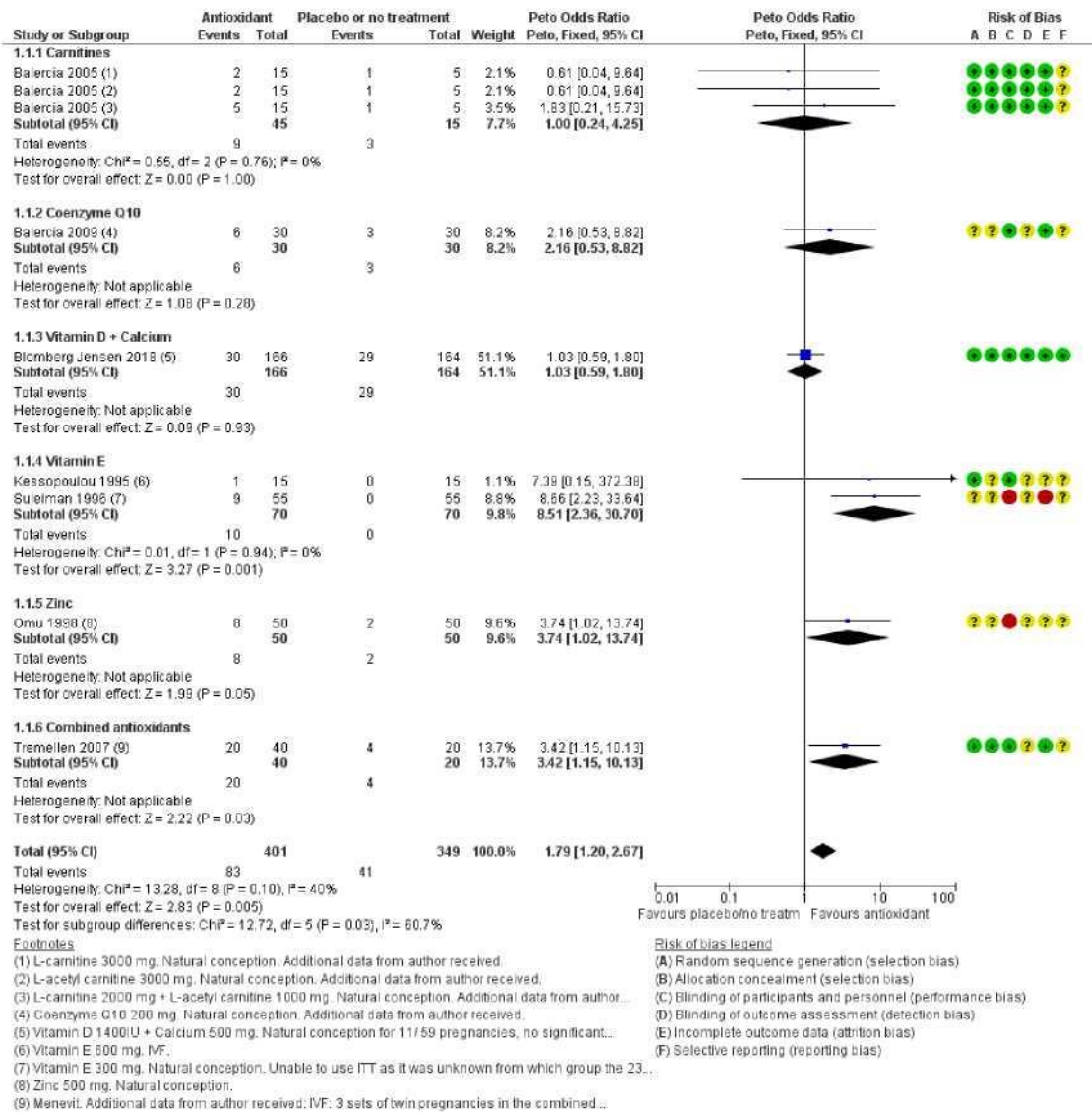
См.: [Краткий обзор полученных результатов для общего сравнения действия Антиоксидантов в сравнении с эффектом плацебо или эффектом от отсутствия лечения у пациентов-мужчин, имеющих нарушение репродуктивной функции](#)

1 Антиоксиданты в сравнении с плацебо или отсутствием лечения (естественное зачатие и прохождение лечения бесплодия)

1.1 Живорождение; тип антиоксиданта

См. [Анализ 1.1](#) и [Рисунок 4](#).

Рисунок 4. Схема сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.1 Живорождение; тип антиоксиданта.



Только в семи исследованиях сообщалось о живорождении; четыре из них имели методологические несоответствия, поскольку в них не описывались методы рандомизации или сокрытия порядка распределения. В трех исследованиях сообщалось, что все случаи клинической беременности закончились живорождением (Balercia 2005; Balercia 2009; Kessopoulou 1995). Мета-анализ семи исследований показал взаимосвязь между приемом антиоксидантов и увеличением числа случаев живорождения по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (отношение вероятностей по методу Пето (ОВ) 1,79, 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,20 до 2,67, 750 мужчин-участников, 7 РКИ, $P = 0,005$, $I^2 = 40\%$, доказательства низкого качества). Это означало, что в данной изучаемой группе субфертильных мужчин с первоначально ожидаемым коэффициентом живорождения 12% применение антиоксиданта привело к увеличению этого коэффициента до 14-26% (Краткий обзор полученных результатов для общего сравнения).

1.1.1 В одном исследовании сообщалось о таком результате при сравнении действия карнитинов с эффектом плацебо (Balercia 2005). Доказательств роста коэффициента живорождения получено не было (ОВ по Пето 1,00, 95% ДИ от 0,24 до 4,25; 60 участников, $P = 1,00$, $I^2 =$ не применимо).

1.1.2 В одном исследовании сообщалось о таком результате при сравнении действия коэнзима Q10 с эффектом плацебо (Balercia 2009). Доказательств роста коэффициента живорождения получено не было (ОВ по Пето 2,16, 95% ДИ от 0,53 до 8,82; 60 участников, $P = 0,28$, $I^2 =$ не применимо).

1.1.3 О таком результате сообщалось в одном исследовании при сравнении действия витамина D плюс кальций с эффектом плацебо (Blomberg Jensen 2018). Доказательств роста коэффициента живорождения получено не было (ОВ по Пето 1,03, 95% ДИ от 0,59 до 1,80, 330 участников; $P = 0,93$, $I^2 =$ не применимо).

1.1.4 Такой результат был получен в двух исследованиях, сравнивающих действие витамина Е с эффектом плацебо (Kessopoulou 1995; Suleiman 1996). Были получены доказательства увеличения коэффициента живорождения (ОВ по методу Пето 8,51, 95% ДИ от 2,36 до 30,70, 140 участников-мужчин, 2 РКИ $P = 0,001$, $I^2 = 0\%$).

1.1.5 В одном исследовании сообщалось о таком результате при сравнении действия цинка с эффектом от отсутствия лечения (Omu 1998). Доказательств роста коэффициента живорождения получено не было (ОВ по методу Пето 3,74, 95% ДИ от 1,02 до 13,74, 100 участников-мужчин, $P = 0,05$, $I^2 =$ не применимо).

1.1.6 В одном исследовании сообщалось о таком результате при сравнении действия комбинированных антиоксидантов с эффектом плацебо (Tremellen 2007). Были получены доказательства увеличения коэффициента живорождения (ОВ по методу Пето 3,42, 95% ДИ от 1,15 до 10,13, 60 участников-мужчин, $P = 0,03$, $I^2 =$ не применимо). Среди результатов этого

исследования также было рождение трех пар близнецов в группе участников, принимающих комбинированные антиоксиданты, и нулевой результат в группе плацебо. Каждое рождение близнецов учитывалось как одно событие в соответствии с условиями, описанными в методологическом разделе протокола обзора. Были получены доказательства того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: $\text{Chi}^2 = 12,72$, $P = 0,03$).

1.2 Живорождение; плацебо или отсутствие лечения

Только в одном исследовании (Omu 1998) использовалось «отсутствие лечения» в контрольной группе. После того как это исследование было исключено из анализа, доказательства роста процента живорождения по сравнению с плацебо сохранились (ОВ по методу Пето 1,65, 95% ДИ от 1,08 до 2,52, 650 мужчин, 6 РКИ, $P = 0,02$, $I^2 = 41\%$).

Не было найдено доказательств того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: $\text{Chi}^2 = 1,05$, $P = 0,31$).

1.3 Живорождение; экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)/интрацитоплазматическое введение спермы (ICSI)

См. Анализ 1.3.

Только в двух исследованиях с участием женщин, прошедших процедуру ЭКО или интрацитоплазматической инъекции спермы, сообщалось о живорождении (Kessopoulou 1995; Tremellen 2007). Были получены доказательства увеличения числа случаев живорождения в парах, прошедших процедуру ЭКО/интрацитоплазматической инъекции спермы, при использовании антиоксидантов по сравнению с плацебо (ОВ по методу Пето 3,61, 95% ДИ от 1,27 до 10,29, 2 РКИ, 90 мужчин, $P = 0,02$, $I^2 = 0\%$).

Анализ чувствительности для исследований, в которых сообщалось о живорождении или клинической беременности

В семи исследованиях, сообщавших о живорождении, отношение вероятностей живорождения составило 1,79, а ОВ наступления клинической беременности в тех же исследованиях составило 2,96. Когда мы объединили в одну группу все 11 исследований, в которых сообщалось о частоте наступления клинической беременности, ОВ составило 2,97. Это означает, что вероятность живорождения не была переоценена. Однако, истинный эффект был бы известен только в том случае, если бы во всех исследованиях, сообщавших о частоте наступления беременности, сообщалось также и о числе случаев живорождения.

Анализ чувствительности для исследований с высоким риском систематической ошибки

Когда оба исследования (Omu 1998; Suleiman 1996), определенные как исследования с высоким риском систематической ошибки, были исключены из анализа, доказательства взаимосвязи между приемом антиоксидантов и увеличением количества случаев живорождения по сравнению с плацебо получено не было (ОВ по методу Пето 1,38, 95% ДИ от 0,89 до 2,16; участники = 540 мужчин, 5 РКИ, $P = 0,15$, $I^2 = 0\%$).

1.4 Живорождение; анализ согласно полученному лечению

См. [Анализ 1.4](#).

После проведения анализа согласно полученному лечению были получены доказательства увеличения количества случаев живорождения при применении антиоксидантов по сравнению с плацебо (ОВ по методу Пето 1,71, 95% ДИ от 1,13 до 2,58, 649 мужчин, 7 РКИ, $P = 0,01$, $I^2 = 26\%$).

1.5 Клиническая беременность; тип антиоксиданта

См. [Анализ 1.5](#) и [Рисунок 5](#) и [Рисунок 6](#).

Рисунок 5. Схема сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.5 Клиническая беременность; тип антиоксиданта.

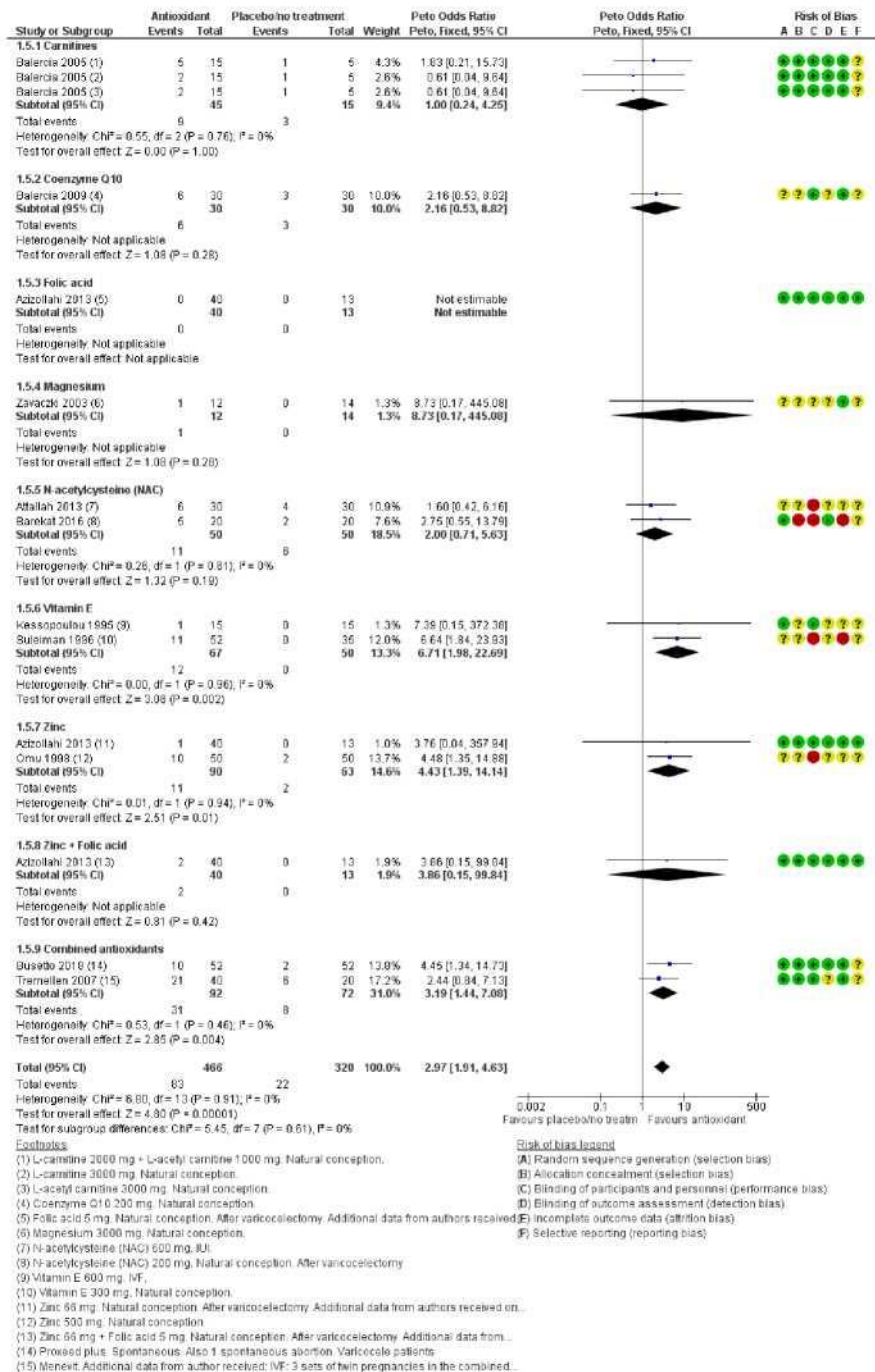
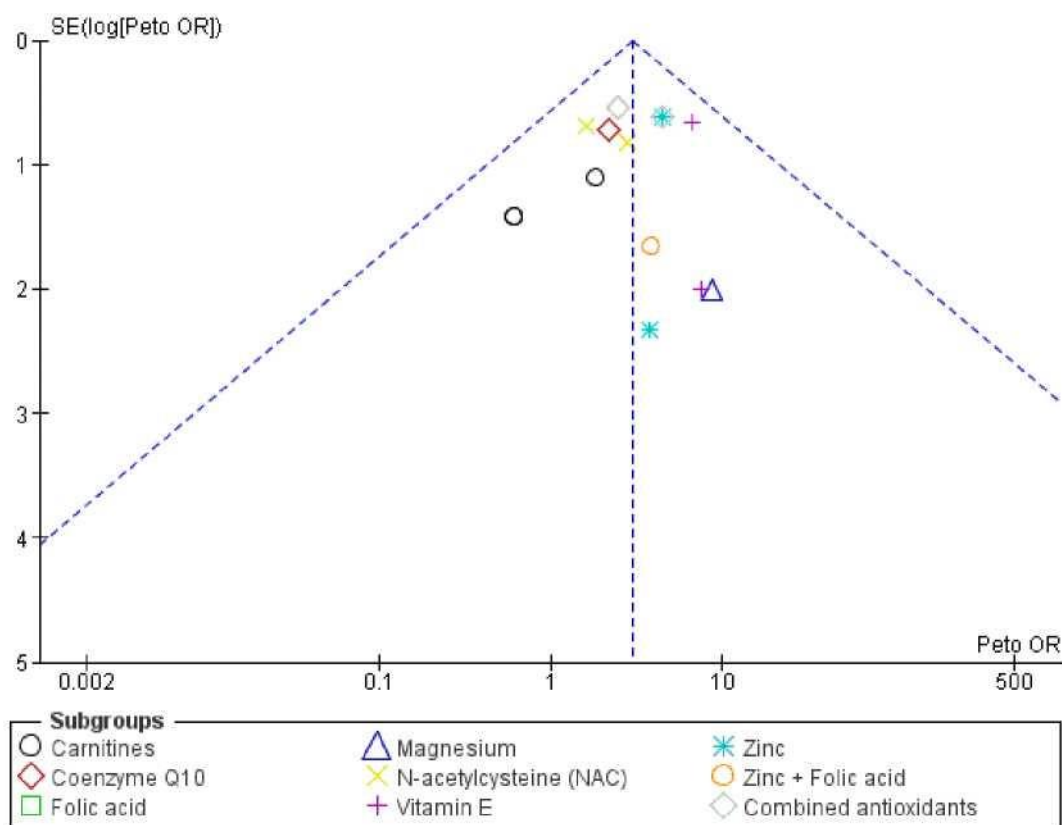


Рисунок 6. Воронкообразный график сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.5 Клиническая беременность; тип антиоксиданта.



Только в 11 исследованиях (с участием 15 экспериментальных групп) сообщалось о частоте наступления беременности; четыре из них имели методологические несоответствия с высоким риском систематической ошибки, связанной с методами рандомизации, сокрытия порядка распределения или обеспечения анонимности данных. Мета-анализ этих исследований показал взаимосвязь применения антиоксидантов с увеличением частоты наступления клинической беременности по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (ОВ по методу Пето 2,97, 95% ДИ от 1,91 до 4,63, 786 мужчин-участников, 15 РКИ, $P = 0,001$, $I^2 = 0\%$, доказательства низкого качества). Это означало, что в данной группе субфертильных мужчин с ожидаемой частотой наступления клинической беременности 7% применение антиоксиданта привело к увеличению этого показателя до 12-26% (Краткий обзор полученных результатов для общего сравнения).

1.5.1 В одном исследовании сообщалось о таком результате при сравнении действия карнитинов с эффектом плацебо (Balercia 2005). Доказательств увеличения частоты наступления клинической беременности получено не было (ОВ по методу Пето 1,00, 95% ДИ от 0,24 до 4,25, 60 участников-мужчин, 3 РКИ, $P = 0,76$, $I^2 =$ не применимо).

1.5.2 В одном исследовании сообщалось о таком результате при сравнении действия коэнзима Q10 с эффектом плацебо (Balercia 2009). Доказательств увеличения частоты наступления клинической беременности получено не было (ОВ по методу Пето 2,16, 95% ДИ от 0,53 до 8,82, 60 участников-мужчин, 1 РКИ, $P = 0,28$, $I^2 =$ не применимо).

1.5.3 В одном исследовании сообщалось о таком результате при сравнении действия фолиевой кислоты с эффектом плацебо (Azizollahi 2013). Отношение вероятностей не было оценено в связи с отсутствием случаев наступления беременности в обеих группах.

1.5.4 В одном исследовании сообщалось о таком результате при сравнении действия магния с эффектом плацебо (Zavaczki 2003). Доказательств увеличения частоты наступления клинической беременности получено не было (ОВ по методу Пето 8,73, 95% ДИ от 0,17 до 445,08, 26 участников-мужчин, 1 РКИ, $P = 0,28$, $I^2 =$ не применимо).

1.5.5 В двух исследованиях сообщалось о таком результате при сравнении действия N-ацетилцистеина с эффектом плацебо или отсутствием лечения (Attallah 2013; Barekat 2016). Доказательств увеличения частоты наступления клинической беременности получено не было (ОВ по методу Пето 2,00, 95% ДИ от

0,71 до 5,63, 100 участников-мужчин, 2 РКИ, $P = 0,19$, $I^2 = 0\%$).

1.5.6 Следующий результат был получен в двух исследованиях, сравнивающих действие витамина Е с эффектом плацебо (Kessopoulou 1995; Suleiman 1996). Было отмечено увеличение частоты наступления клинической беременности (ОВ по методу Пето 6,71, 95% ДИ от 1,98 до 22,69, 117 участников-мужчин, 2 РКИ, $P = 0,002$, $I^2 = 0\%$).

1.5.7 В двух исследованиях сообщалось о таком результате при сравнении действия цинка с эффектом плацебо или отсутствием лечения (Azizollahi 2013; Omu 1998). Было отмечено увеличение частоты наступления клинической беременности (ОВ по методу Пето 4,43, 95% ДИ от 1,39 до 14,14, 153 участника, 2 РКИ, $P = 0,01$, $I^2 = 0\%$).

1.5.8 В одном исследовании сообщалось о таком результате при сравнении действия цинка и фолиевой кислоты с эффектом плацебо (Azizollahi 2013). Доказательств увеличения частоты наступления клинической беременности получено не было (ОВ по методу Пето 3,86, 95% ДИ от 0,15 до 99,84, 53 мужчины, 1 РКИ, $P = 0,42$, $I^2 =$ не применимо).

1.5.9 В двух исследованиях сообщалось о таком результате при сравнении действия комбинированных антиоксидантов с эффектом плацебо (Busetto 2018; Tremellen 2007). Было отмечено увеличение частоты наступления клинической беременности (ОВ по методу Пето 3,19, 95% ДИ от 1,44 до 7,08, 164 участника, 2 РКИ, $P = 0,004$, $I^2 = 0\%$).

Не было найдено доказательств того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: $\text{Chi}^2 = 5,45$, $P = 0,61$).

Анализ чувствительности для исследований с высоким риском систематической ошибки

Когда четыре исследования с высокой степенью риска систематической ошибки были исключены из анализа, были вновь получены доказательства того, что прием антиоксидантов связан с увеличением частоты наступления клинической беременности (ОВ по методу Пето 2,57, 95% ДИ от 1,42 до 4,67, 499 мужчин, 7 РКИ, $P = 0,002$, $I^2 = 0\%$) (Attallah 2013; Barekat 2016; Omu 1998; Suleiman 1996).

Анализ чувствительности для исследований, охватывающих мужчин с варикоцеле

Когда из анализа были исключены исследования, в которых участвовали мужчины с варикоцеле или мужчины, перенесшие варикоцелэктомия, вновь были получены доказательства того, что прием антиоксидантов положительно влияет на частоту наступления беременности по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (ОВ по методу Пето 2,76, 95% ДИ от 1,65 до 4,59, 483 мужчины, 15 РКИ, $P < 0,0001$, $I^2 = 0\%$) (Azizollahi 2013; Barekat 2016; Busetto 2018).

Анализ чувствительности для исследований, охватывающих мужчин из пар, проходящих процедуру внутриматочной инсеминации (ВМИ)

Только в одном исследовании Attallah 2013 сообщалось об участии мужчин из пар, проходящих процедуру ВМИ. После исключения этого исследования из анализа снова были получены доказательства взаимосвязи применения антиоксидантов с увеличением частоты наступления беременности по сравнению с группой, где лечение не применялось (ОВ 3,20, 95% ДИ от 2,00 до 5,13, 726 мужчин, 15 РКИ, $P < 0,0001$, $I^2 = 0\%$).

1.6 Клиническая беременность: плацебо или отсутствие лечения

См. Анализ 1.6.

Была установлена взаимосвязь между использованием антиоксидантов и частотой наступления клинической беременности в исследованиях, в которых сравнивалось действие антиоксидантов с эффектом плацебо (ОВ по методу Пето 3,01, 95% ДИ от 1,81 до 5,03, 626 мужчин, 9 РКИ, 13 групп вмешательства, $P < 0,001$, $I^2 = 0\%$) (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Barekat 2016; Busetto 2018; Kessopoulou 1995; Suleiman 1996; Tremellen 2007; Zavaczki 2003). Также была установлена взаимосвязь между приемом антиоксидантов и увеличением частоты наступления клинической беременности в исследованиях, сравнивающих действие антиоксидантов с эффектом при отсутствии лечения (ОВ по методу Пето 2,84, 95% ДИ от 1,16 до 6,96, 160 мужчин, 2 РКИ, $P = 0,02$, $I^2 = 20\%$) (Attallah 2013; Omu 1998).

Не было найдено доказательств того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: $\text{Chi}^2 = 0,01$, $P = 0,91$).

1.7 Клиническая беременность; ЭКО/интрацитоплазматическое введение спермы

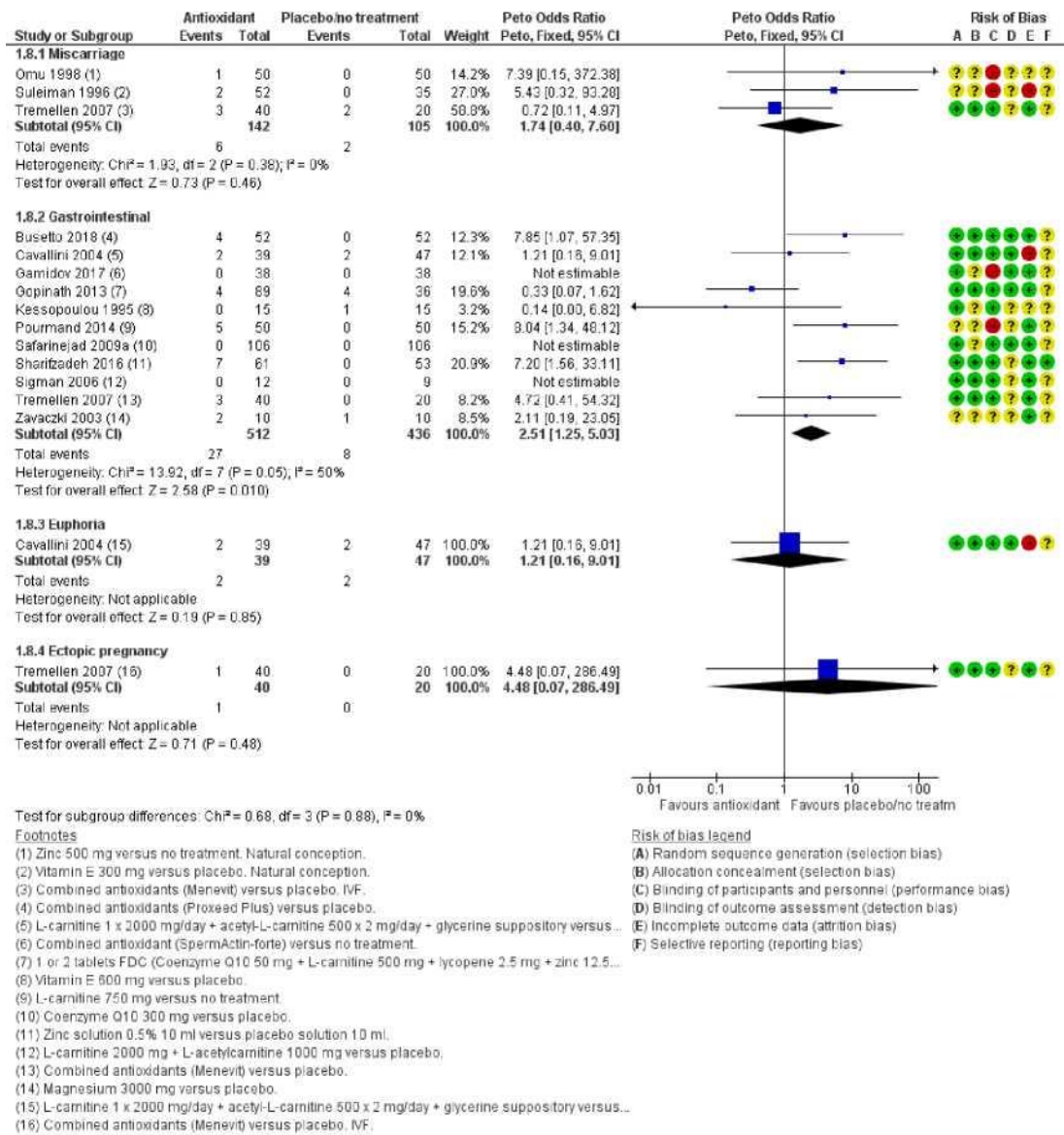
См. Анализ 1.7.

Только в двух исследованиях с участием женщин, прошедших процедуру ЭКО или интрацитоплазматического введения спермы, сообщалось о частоте наступления клинической беременности (Kessopoulou 1995; Tremellen 2007). Не было получено доказательств увеличения частоты наступления клинической беременности в парах, прошедших процедуру ЭКО/интрацитоплазматического введения спермы, при использовании антиоксидантов по сравнению с плацебо (ОВ по методу Пето 2,64, 95% ДИ от 0,94 до 7,41, 2 РКИ, 90 мужчин, $P = 0,07$, $I^2 = 0\%$).

1.8 Нежелательные явления

См. Анализ 1.8 и Рисунок 7.

Рисунок 7. Схема сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.8 Нежелательные явления.



Единственными нежелательными явлениями, о которых сообщалось в исследованиях, были выкидыш, желудочно-кишечные расстройства, эйфория и внематочная беременность.

1.8.1 Выкидыш. Только в трех исследованиях сообщалось о выкидышах, и частота наступления события была очень низкой (восемь выкидышей на 247 пар) (Omu 1998; Suleiman 1996; Tremellen 2007). При анализе этих трех исследований не было обнаружено доказательств увеличения числа выкидышей при использовании антиоксидантов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (ОВ по методу Пето 1,74, 95% ДИ от 0,40 до 7,60, 3 РКИ, 247 мужчин, $P = 0,46$, $I^2 = 0\%$, доказательства очень низкого качества). Это означало, что в данной группе субфертильных мужчин с ожидаемым коэффициентом выкидышей 2%, вероятность выкидыша составила от 1% до 13% при использовании антиоксиданта (Краткий обзор полученных результатов для общего сравнения).

1.8.2 Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Анализ 11 исследований показал увеличение числа случаев желудочно-кишечных расстройств при приеме антиоксидантов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (ОВ по методу Пето 2,51, 95% ДИ от 1,25 до 5,03, 948 мужчин, 11 РКИ, $P=0,010$, $I^2 = 50\%$, доказательства очень низкого качества) (Busetto 2018; Cavallini 2004; Gamidov 2017; Gopinath 2013; Kessopoulou 1995; Pourmand 2014; Safarinejad 2009a; Sharifzadeh 2016; Sigman 2006; Tremellen 2007; Zaczki 2003). Однако, частота наступления события была очень низкой, поэтому мы не могли быть уверены в этих результатах. В трех из этих 11 исследований сообщалось об отсутствии событий, поэтому отношение вероятностей по методу Пето не могло быть рассчитано и воронкообразный график не был построен.

1.8.3 Эйфория. Только в одном исследовании (Cavallini 2004) сообщалось о возникновении этого нежелательного явления, и не было получено доказательств увеличения числа случаев эйфории при приеме антиоксидантов по сравнению с плацебо (ОВ по методу Пето 1,21, 95% ДИ от 0,16 до 9,01, 1 РКИ, 86 мужчин, $P = 0,85$, $I^2 =$ не применимо).

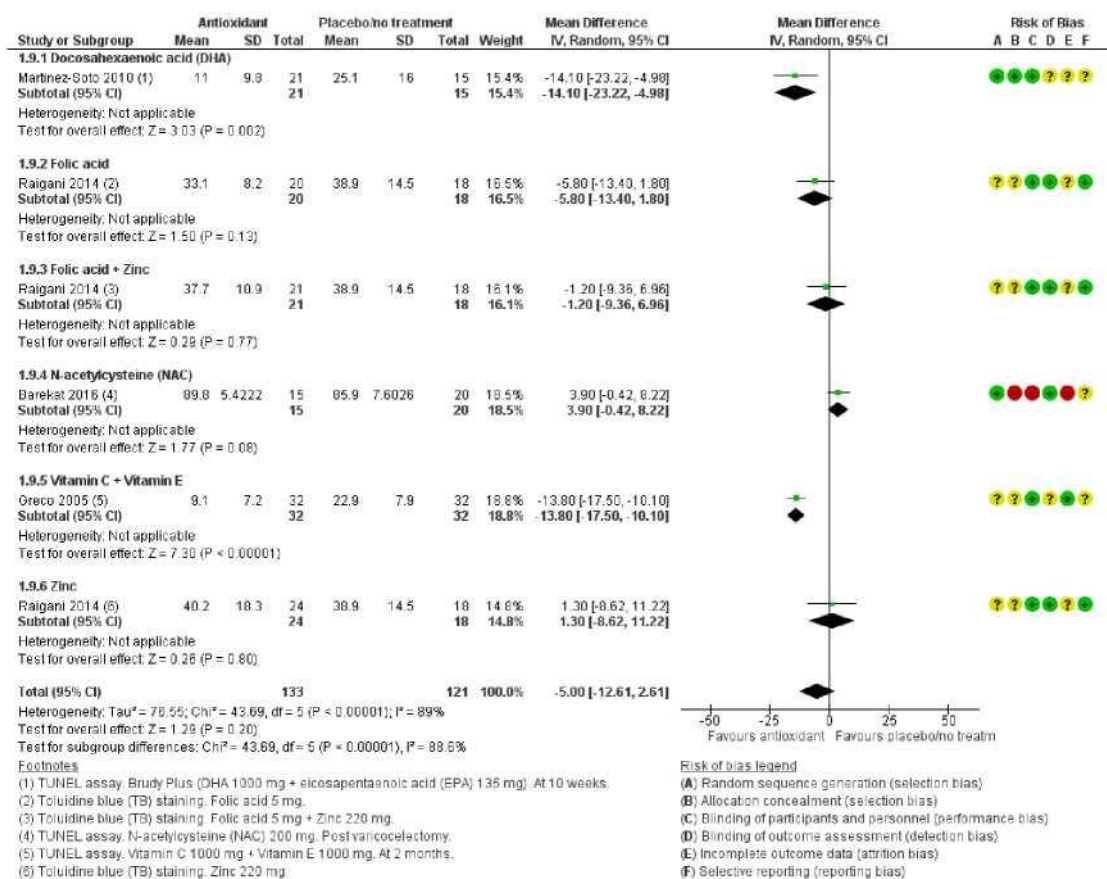
1.8.4 Внематочная беременность. Только в одном исследовании (Tremellen 2007) сообщалось о возникновении этого нежелательного явления, и не было получено доказательств увеличения числа случаев внематочной беременности при приеме антиоксидантов по сравнению с плацебо (ОВ по методу Пето 4,48, 95% ДИ от 0,07 до 286,49, 1 РКИ, 60 мужчин, $P = 0,48$, $I^2 =$ не применимо).

Вероятнее всего, возникновение этих двух последних нежелательных явлений, эйфории и внематочной беременности, не было связано с приемом антиоксидантов, тем более что частота наступления этих событий была крайне низкой. В связи с этим данные явления не были включены в таблицу «Краткий обзор полученных результатов».

1.9 Фрагментация ДНК сперматозоидов; тип антиоксиданта

См. Анализ 1.9, Анализ 1.10 и Рисунок 8

Рисунок 8. Схема сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.9 Фрагментация ДНК сперматозоидов; тип антиоксиданта.



О фрагментации ДНК сообщалось в четырех исследованиях, и было обнаружено, что при приеме антиоксидантов степень фрагментации ДНК ниже, чем при использовании плацебо или отсутствии лечения (разность средних значений (РСЗ) -5,00, 95% ДИ от -12,61 до 2,61, 254 участника, 4 РКИ, шесть групп вмешательства, P<0,0001, I² = 89%) (Barekat 2016; Greco 2005; Martinez-Soto 2010; Raigani 2014).

Были получены доказательства того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: Chi² = 43,69, P < 0,00001).

Анализ чувствительности для исследований, охватывающих мужчин с варикоцеле

В литературных источниках имеются сведения о том, что мужчины с варикоцеле имеют более высокий уровень фрагментации ДНК. Только в одном исследовании сообщалось об участии мужчин с варикоцеле. После того, как это исследование было исключено из анализа, снова были получены доказательства наличия взаимосвязи между применением антиоксидантов и более низким уровнем фрагментации ДНК, чем при отсутствии лечения (РСЗ -10,05, 95% ДИ от -12,86 до -7,25, 219 мужчин, 6 РКИ, P < 0,001, I² = 74%) (Barekat 2016).

1.10 Данные, непригодные для мета-анализа

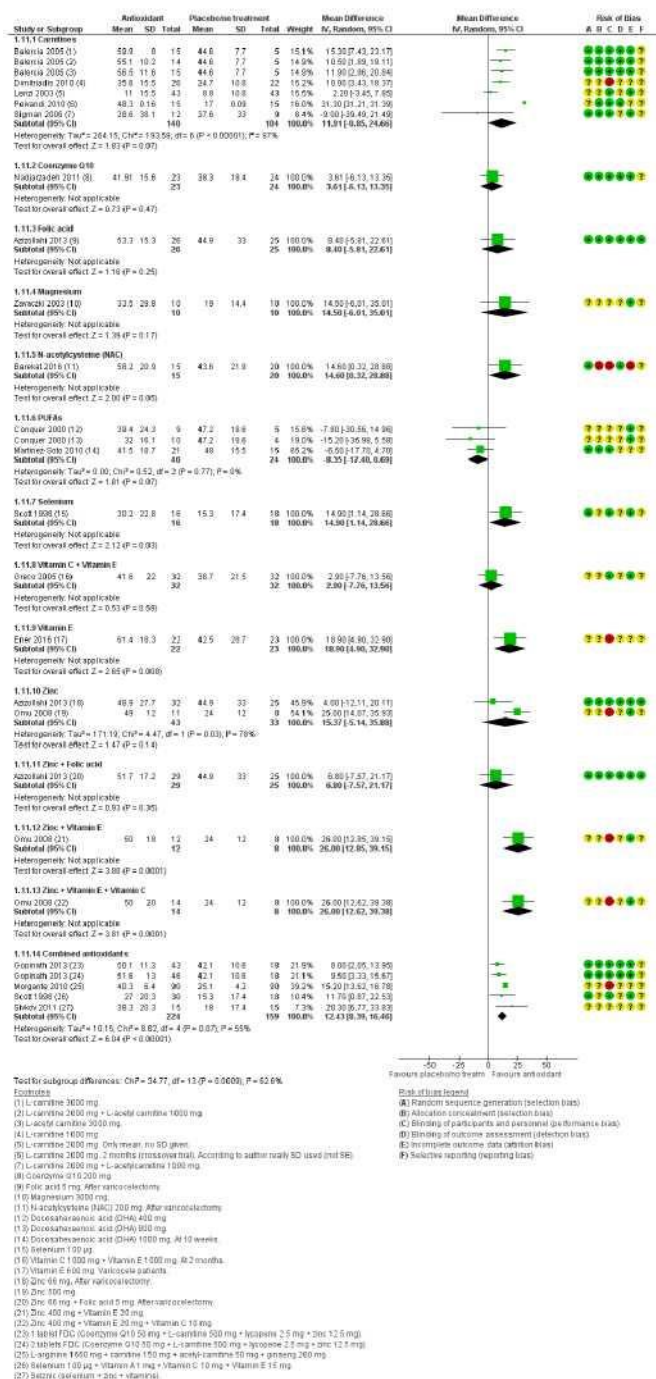
Два исследования, в которых содержалась информация о фрагментации ДНК, не могли быть включены в

график «форест-плот» мета-анализа. Исследование Boonyarangkul 2015 — из-за использования анализа СОМЕТ, и исследование Гамидова 2017, поскольку в нем сообщалось только о медианах и интерквартильных размахах (Анализ 1.10). Оба исследования показали снижение степени фрагментации ДНК после применения антиоксидантов. Однако, в исследовании Boonyarangkul 2015 такой результат был получен только в группе, принимающей фолиевую кислоту плюс тамоксифен (исключена).

1.11 Общая подвижность сперматозоидов через три месяца или менее; тип антиоксиданта

См. Анализ 1.11 и Рисунок 9

Рисунок 9. Схема сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.11 Общая подвижность сперматозоидов через три месяца или менее; тип антиоксиданта.



Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов и использовали промежуточные итоги, поскольку объединение было невозможным.

1.11.1 Пять исследований (в семи группах вмешательства), сравнивающих действие карнитинов с эффектом плацебо или эффектом при отсутствии лечения, не показали увеличения общей подвижности сперматозоидов (Balercia 2005; Dimitriadis 2010; Lenzi 2003; Peivandi 2010; Sigman 2006) (разность средних значений 11,91, 95% ДИ от -0,85 до 24,66, 244 участника, 5 РКИ, 7 групп вмешательства, $P = 0,07$, $I^2 = 97\%$). В одном из исследований (Lenzi 2003) не было указано стандартных отклонений (СО); мы условно приняли стандартное отклонение результата равным наибольшему стандартному отклонению из других исследований, входящих в данный анализ. Неоднородность была крайне высокой в связи с тем, что одно исследование (Peivandi 2010) имело очень маленькие стандартные отклонения по сравнению с данными других исследований, но их авторы, с которыми мы связались, подтвердили, что это действительно стандартные отклонения, а не стандартные ошибки. Когда эти два исследования были исключены из анализа, мы получили подтверждение того, что карнитины способствуют увеличению общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, с низкой степенью неоднородности (РСЗ 11,83, 95% ДИ от 7,78 до 15,87, 128 мужчин, 3 РКИ, 5 групп вмешательства, $P < 0,00001$, $I^2 = 0\%$).

1.11.2 Применение коэнзима Q10 не показало увеличения общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Nadjarzadeh 2011) (РСЗ 3,61, 95% ДИ от -6,13 до 13,35, 47 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,47$, $I^2 =$ не применимо).

1.11.3 Применение фолиевой кислоты не привело к увеличению общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Azizollahi 2013) (РСЗ 8,40, 95% ДИ от -5,81 до 22,61, 51 участник, 1 РКИ, $P = 0,25$, $I^2 =$ не применимо).

1.11.4 Применение магния не показало увеличения общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Zavaczki 2003) (РСЗ 14,50, 95% ДИ от -6,01 до 35,01, 20 участников, 1 РКИ, $P = 0,17$, $I^2 =$ не применимо).

1.11.5 Применение N-ацетилцистеина (НАС) не привело к увеличению общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Barekat 2016) (РСЗ 14,60, 95% ДИ от 0,32 до 28,88, 35 участников, $P = 0,05$, $I^2 =$ не применимо).

1.11.6 В двух исследованиях (три группы вмешательства) проводилось сравнение эффекта от использования полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с эффектом плацебо; данных об увеличении общей подвижности сперматозоидов получено не было (Conquer 2000; Martinez-Soto 2010) (РСЗ -8,35, 95% ДИ от -17,40 до 0,69, 64 мужчины, 3 РКИ, $P = 0,07$, $I^2 = 0\%$).

1.11.7 При использовании селена было отмечено

увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Scott 1998) (РСЗ 14,90, 95% ДИ от 1,14 до 28,66, 34 участника-мужчины, 1 РКИ, $P = 0,03$, $I^2 =$ не применимо).

1.11.8 Применение витаминов Е и С не показало увеличения общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Greco 2005) (РСЗ 2,90, 95% ДИ от -7,76 до 13,56, 64 мужчины, 1 РКИ, $P = 0,59$, $I^2 =$ не применимо).

1.11.9 При приеме витамина Е наблюдалось увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с отсутствием лечения (Ener 2016) (РСЗ 18,90, 95% ДИ от 4,90 до 32,90, 45 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,08$, $I^2 =$ не применимо).

1.11.10 В двух исследованиях сравнивалось действие цинка с эффектом плацебо или эффектом от отсутствия лечения; данных об увеличении общей подвижности сперматозоидов получено не было (Azizollahi 2013; Omu 2008). Поскольку степень неоднородности была высокой (78%), мы не сообщили результаты совокупного анализа; результаты отдельных анализов были таковы:

- Исследование Azizollahi 2013 не показало увеличения общей подвижности сперматозоидов через три месяца по сравнению с плацебо (РСЗ 4,00, 95% ДИ от -12,11 до 20,11, 57 участников);

- Исследование Omu 2008 показало увеличение общей подвижности сперматозоидов через три месяца по сравнению с результатом при отсутствии лечения (РСЗ 25,00, 95% ДИ от 14,07 до 35,93, 19 участников).

1.11.11 Применение фолиевой кислоты с цинком не привело к увеличению общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Azizollahi 2013) (РСЗ 6,80, 95% ДИ от -7,57 до 21,17, 54 участника, 1 РКИ, $P = 0,93$, $I^2 =$ не применимо).

1.11.12 При применении цинка с витамином Е наблюдалось увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с эффектом при отсутствии лечения (Omu 2008) (РСЗ 26,00, 95% ДИ от 12,85 до 39,15, 20 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,0001$, $I^2 =$ не применимо).

1.11.13 При приеме цинка с витаминами Е и С было отмечено увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с отсутствием лечения (Omu 2008) (РСЗ 26,00, 95% ДИ от 12,62 до 39,38, 22 мужчины, 1 РКИ, $P = 0,0001$, $I^2 =$ не применимо).

1.11.14 В четырех исследованиях (пять групп вмешательства) сравнивалось действие комбинированных антиоксидантов с эффектом плацебо или эффектом при отсутствии лечения (Gopinath 2013; Morgante 2010; Scott 1998; Sivkov 2011). Было отмечено увеличение общей подвижности сперматозоидов (РСЗ 12,43, 95% ДИ от 8,39 до 16,46, 383 мужчины, 4 РКИ, $P < 0,00001$, $I^2 = 55\%$). Однако, степень неоднородности была высокой — 55%. В одном исследовании (Morgante 2010) не описывался метод рандомизации, а его вес в анализе составлял

40,8%; анализ чувствительности на выявление степени риска систематической ошибки также показал увеличение общей подвижности сперматозоидов, однако, теперь — с низкой степенью неоднородности (РСЗ 10,02, 95% ДИ от 6,20 до 13,84, 203 мужчины, 3 РКИ, $P < 0,00001$, $I^2 = 0\%$).

Были получены доказательства того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: $\text{Chi}^2 = 853,44$, $P < 0,00001$).

1.12 Данные, непригодные для мета-анализа

Анализ 1.12

В четырех исследованиях (Cavallini 2004; Galatioto 2008; Kessopoulou 1995; Raigani 2014) содержались такие данные как медианы и процентные соотношения, поэтому они не могли быть использованы при построении графика «форест-плот». В трех из этих исследований (Galatioto 2008; Kessopoulou 1995; Raigani 2014) не было найдено различий между группой вмешательства и контрольной группой (или группой с отсутствием лечения) по этому результату. В двух исследованиях (Cavallini 2004; Lenzi 2003) указывалось, что в группе вмешательства могло быть некоторое улучшение подвижности сперматозоидов при оценке через три месяца, однако, эти данные были неточными, и мы не смогли сделать выводы на их основании.

1.13 Общая подвижность сперматозоидов через шесть месяцев или менее; тип антиоксиданта

См. Анализ 1.13.

Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов и использовали промежуточные итоги, поскольку объединение было невозможным.

1.13.1 В трех исследованиях сравнивалось действие карнитинов с плацебо (Balercia 2005; Lenzi 2004; Sigman 2006). Поскольку степень неоднородности была высокой (78%), мы не приводим результаты совокупного анализа этих исследований; результаты отдельных анализов были таковы:

- Исследование Balercia 2005 (три группы) показало увеличение общей подвижности сперматозоидов через шесть месяцев по сравнению с плацебо (РСЗ 21,13, 95% ДИ от 14,58 до 27,68, 30 участников, $P = < 0,00001$);

- В исследовании Lenzi 2004 не было получено доказательств увеличения подвижности сперматозоидов через шесть месяцев по сравнению с плацебо (РСЗ 1,50, 95% ДИ от -4,56 до 7,56, 56 мужчин, $P = 0,63$);

- В исследовании Sigman 2006 не было получено доказательств увеличения общей подвижности сперматозоидов через шесть месяцев по сравнению с плацебо (РСЗ -7,70, 95% ДИ от -33,24 до 17,84, 21 мужчина, $P = 0,55$).

1.13.2 В трех исследованиях проводилось сравнение действия коэнзима Q10 с плацебо (Balercia 2009; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012). Поскольку степень неоднородности была крайне высокой (99%), мы не

сообщили результаты совокупного анализа; результаты отдельных анализов были таковы:

- Исследование Balercia 2009 показало увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 4,50, 95% ДИ от 0,74 до 8,26, 60 участников, $P = 0,02$);

- Исследование Safarinejad 2009a показало увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 4,50, 95% ДИ от 3,89 до 5,11, 194 мужчины, $P < 0,000001$);

- Исследование Safarinejad 2012 показало увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 10,40 95% ДИ от 9,77 до 11,03, 225 мужчин, $P < 0,000001$).

1.13.3 Применение фолиевой кислоты не показало увеличения общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Azizollahi 2013) (РСЗ 1,70, 95% ДИ от -8,49 до 11,89, 51 участник, $P = 0,74$, $I^2 =$ не применимо).

1.13.4 При применении N-ацетилцистеина (НАС) было отмечено увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 1,90, 95% ДИ от 1,20 до 2,60, 211 мужчин, $P < 0,0001$, $I^2 =$ не применимо) (Safarinejad 2009).

1.13.5 При применении селена было отмечено увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 3,20, 95% ДИ от 2,50 до 3,90, 211 мужчин, $P < 0,00001$, $I^2 =$ не применимо) (Safarinejad 2009).

1.13.6 При совместном использовании селена и N-ацетилцистеина было отмечено увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 6,30, 95% ДИ от 5,60 до 7,00, 210 мужчин, $P < 0,00001$, $I^2 =$ не применимо) (Safarinejad 2009).

1.13.7 Прием витамина D с кальцием не дал доказательств увеличения общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ - 4,00, 95% ДИ от -9,57 до 1,57, 260 мужчин, $P = 0,16$, $I^2 =$ не применимо) (Blomberg Jensen 2018).

1.13.8 Применение витамина E привело к увеличению общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (РСЗ 11,20, 95% ДИ от 4,70

до 17,70, 132 мужчины, 2 РКИ, $P = 0,0007$, $I^2 = 16\%$) (Ener 2016; Suleiman 1996).

1.13.9 Использование цинка не привело к увеличению общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 0,00, 95% ДИ от -10,19 до 10,19, 57 мужчин, $P = 1,00$, $I^2 =$ не применимо) (Azizollahi 2013).

1.13.10 Совместное применение цинка и фолиевой кислоты не показало увеличения общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Azizollahi 2013) (РСЗ 2,60, 95% ДИ от -8,82 до 14,02, 54 участника, $P = 0,66$, $I^2 =$ не применимо).

1.13.11 Использование комбинированных антиоксидантов не привело к увеличению общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (Busetto 2018; Gopinath 2013). Поскольку степень неоднородности была высокой

(80%), мы не сообщили результаты совокупного анализа; результаты отдельных анализов таковы:

- Исследование [Busetto 2018](#) показало увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 4,40 95% ДИ от 1,49 до 7,31, 104 мужчины, $P = 0,003$);

- Исследование [Gopinath 2013](#) с участием трех групп показало увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 12,44 95% ДИ от 8,29 до 16,59, 125 мужчин, $P < 0,00001$).

Были получены доказательства того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: $\text{Chi}^2 = 239,07$, $P < 0,00001$).

1.14 Данные, непригодные для мета-анализа

См. Анализ 1.14.

В трех исследованиях ([Cavallini 2004](#); [Micic 2017](#); [Wong 2002](#)) содержались такие данные как медианы, но не были указаны стандартные отклонения или процентные соотношения, поэтому мы не смогли использовать их при построении графика «форест-плот». Во всех исследованиях указывалось, что в группе вмешательства могло быть некоторое улучшение подвижности сперматозоидов при оценке результатов через шесть месяцев, однако, эти данные были неточными, и мы не смогли сделать выводы на их основании.

1.15 Общая подвижность сперматозоидов через девять месяцев или более; тип антиоксиданта

См. Анализ 1.15.

Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов и использовали промежуточные итоги, поскольку объединение было невозможным.

1.15.1 В одном исследовании сообщалось о применении карнитина, после которого было отмечено увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо ([Balercia 2005](#)):

- Применение L-карнитина показало увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 11,54, 95% ДИ от 1,66 до 21,42, 19 мужчин, $P = 0,02$);

- Применение L-ацетилкарнитина не привело к увеличению общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 7,84, 95% ДИ от 1,41 до 17,09, 20 мужчин, $P = 0,10$);

- Совместное применение L-карнитина и L-ацетилкарнитина не показало увеличения общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 6,27, 95% ДИ от -3,36 до 15,90, 20 мужчин, $P = 0,20$).

1.15.2 В трех исследованиях сообщалось о применении коэнзима Q10 ([Balercia 2009](#); [Safarinejad 2009a](#); [Safarinejad 2012](#)). Поскольку степень неоднородности была крайне высокой (98%), мы не приводим результаты совокупного анализа; результаты отдельных анализов были таковы:

- Исследование [Balercia 2009](#) не дало доказательств увеличения общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ -2,30, 95% ДИ от -5,94 до 1,34, 60 мужчин, $P = 0,22$);

- Исследование [Safarinejad 2009a](#) показало увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 1,40, 95% ДИ от 0,79 до 2,01, 194 мужчины, $P < 0,00001$);

- Исследование [Safarinejad 2012](#) показало увеличение общей подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 5,40 95% ДИ от 4,80 до 6,00, 225 мужчин, $P < 0,00001$).

1.15.4 При применении витамина E не было отмечено увеличения общей подвижности сперматозоидов по сравнению с результатом при отсутствии лечения ([Ener 2016](#)) (РСЗ 2,20, 95% ДИ от -8,48 до 12,88, 45 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,69$, $I^2 =$ не применимо).

Не было найдено доказательств того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: $\text{Chi}^2 = 3,42$, $P = 0,18$).

1.16 Общая подвижность сперматозоидов в динамике

См. Анализ 1.16.

Этот анализ был применим только для непосредственного сравнения одних и тех же исследований, сообщающих о результатах, оцененных через три определенных интервала времени. Он не использовался для сравнения результатов мета-анализов, которые включали различные подгруппы исследований.

1.16.1 Общая подвижность сперматозоидов через три месяца или менее. Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов (РСЗ 10,19, 95% ДИ от 4,35 до 16,04, 1105 мужчин, 18 РКИ, 27 групп вмешательства, $P = 0,006$, $I^2 = 97\%$) и использовали промежуточные итоги ([Attallah 2013](#); [Azizollahi 2013](#); [Balercia 2005](#); [Barekat 2016](#); [Conquer 2000](#); [Dimitriadis 2010](#); [Ener 2016](#); [Gopinath 2013](#); [Greco 2005](#); [Lenzi 2003](#); [Martinez-Soto 2010](#); [Morgante 2010](#); [Nadjarzadeh 2011](#); [Omu 2008](#); [Peivandi 2010](#); [Scott 1998](#); [Sigman 2006](#); [Zavaczki 2003](#)).

1.16.2 Общая подвижность сперматозоидов через шесть месяцев. Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов (РСЗ 6,00, 95% ДИ от 3,92 до

8,09, 1768 мужчин, 13 РКИ, 20 групп вмешательства, $P < 0,000001$, $I^2 = 95\%$) и использовали промежуточные итоги ([Azizollahi 2013](#); [Balercia 2005](#); [Balercia 2009](#); [Blomberg Jensen 2018](#); [Busetto 2018](#); [Ener 2016](#); [Gopinath 2013](#); [Lenzi 2004](#); [Safarinejad 2009](#); [Safarinejad 2009a](#); [Safarinejad 2012](#); [Sigman 2006](#); [Suleiman 1996](#)).

1.16.3 Общая подвижность сперматозоидов через девять месяцев или более. Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов (РСЗ 3,29, 95% ДИ от 0,36 до 6,23, 583 мужчины, 5 РКИ, семь групп вмешательства, $P = 0,03$, $I^2 = 94\%$) и использовали промежуточные итоги ([Balercia 2005](#);

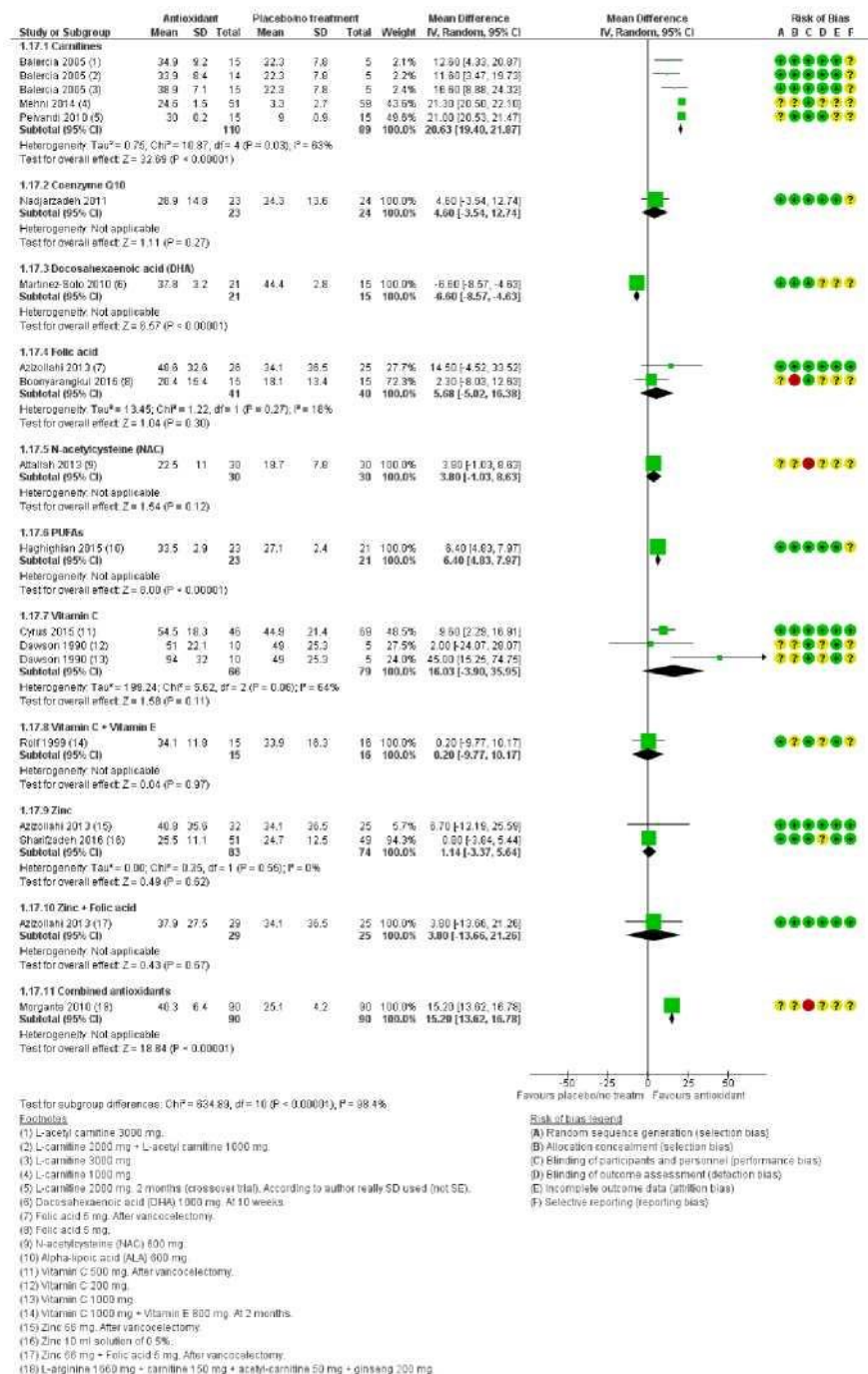
[Balercia 2009](#); [Ener 2016](#); [Safarinejad 2009a](#); [Safarinejad 2012](#)).

В двух из исследований, включенных в анализ параметров спермы ([Safarinejad 2009](#); [Safarinejad 2009a](#)), постоянно указывались стандартные отклонения, намного ниже, чем в большинстве других включенных исследований. Авторы обзора посчитали, что они могли быть ошибочными, но попытка выяснить это у авторов исследования не увенчалась успехом. Еще одно исследование ([Peivandi 2010](#)) тоже имело очень маленькие стандартные отклонения по сравнению с данными других исследований, но их авторы, с которыми мы связались, подтвердили, что это действительно стандартные отклонения, а не стандартные ошибки. Мы попытались обработать эти анализы двумя разными способами: во-первых, мы условно приняли стандартное отклонение результата равным наибольшему стандартному отклонению из других исследований в рамках того же анализа, а во-вторых, мы обработали данные как стандартные отклонения и преобразовали их обратно в стандартные отклонения, однако неоднородность осталась высокой в обеих ситуациях, поэтому для окончательного анализа мы вернулись к СО, которые указывались в исследованиях. Низкие стандартные отклонения могут быть обусловлены строгими критериями включения и исключения, указывающими на однородность исследования, однако мы не смогли провести анализ чувствительности для этих исследований, так как объединение было невозможно из-за высокой гетерогенности.

1.17 Поступательная подвижность сперматозоидов через три месяца или менее; тип антиоксиданта

См. [Анализ 1.17](#) и [Рисунок 10](#).

Рисунок 10. Схема сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.17 Поступательная подвижность сперматозоидов через три месяца или менее; тип антиоксиданта.



Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов и использовали промежуточные итоги, поскольку объединение было невозможным.

1.17.1 В трех исследованиях с использованием карнитинов сообщалось об увеличении поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Balercia 2005; Mehni 2014; Peivandi 2010). Поскольку степень неоднородности была умеренно высокой (63%), мы не приводим результаты совокупного анализа; результаты отдельных анализов были таковы:

- Исследование Balercia 2005 показало увеличение поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 13,72 95% ДИ от 9,08 до 18,35, 59 мужчин, $P < 0,00001$);

- Исследование Mehni 2014 показало увеличение поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 21,30 95% ДИ от 20,50 до 22,10, 110 мужчин, $P < 0,00001$);

- Исследование Peivandi 2010 показало увеличение поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 21,00 95% ДИ от 20,53 до 21,47, 30 мужчин, $P < 0,00001$).

1.17.2 При применении коэнзима Q10 не наблюдалось увеличения поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Nadjarzadeh 2011) (РСЗ 4,60, 95% ДИ от -3,54 до 12,74, 47 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,27$, $I^2 =$ не применимо).

1.17.3 При применении докозагексаеновой кислоты (DHA) было отмечено увеличение поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Martinez-Soto 2010) (РСЗ -6,60, 95% ДИ от -8,57 до -4,63, 36 мужчин, 1 РКИ, $P < 0,00001$, $I^2 =$ не применимо).

1.17.4 В двух исследованиях с применением фолиевой кислоты не было получено доказательств увеличения поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Azizollahi 2013; Boonyarangkul 2015) (РСЗ 5,68, 95% ДИ от -5,02 до 16,38, 81 мужчина, 2 РКИ, $P = 0,3$, $I^2 = 18\%$).

1.17.5 Использование N-ацетилцистеина (NAC) не привело к увеличению поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с отсутствием лечения (Attallah 2013) (РСЗ 3,80, 95% ДИ от -1,03 до 8,63, 60 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,12$, $I^2 =$ не применимо).

1.17.6 При использовании ПНЖК не было получено доказательств увеличения поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Haghighian 2015) (РСЗ 6,40, 95% ДИ от 4,83 до 7,97, 44 мужчины, 1 РКИ, $P < 0,00001$, $I^2 =$ не применимо).

1.17.7 Два исследования с применением витамина С показали увеличение поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Cyrus 2015; Dawson 1990). Поскольку степень неоднородности была высокой (64%), мы не приводим результаты совокупного анализа; по отдельности их результаты были таковы:

- Исследование Cyrus 2015 показало увеличение поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 9,60 95% ДИ от 2,29 до 16,91, 115 мужчин, $P = 0,01$);

- Исследование Dawson 1990 показало увеличение поступательной подвижности сперматозоидов при приеме 1000 мг витамина С по сравнению с плацебо (РСЗ 45,00, 95% ДИ от 15,25 до 74,75, 15 мужчин, $P = 0,03$);

- Исследование Dawson 1990 не показало увеличения поступательной подвижности сперматозоидов при приеме 200 мг витамина С по сравнению с плацебо (РСЗ 2,00, 95% ДИ от -24,07 до 28,07, 15 мужчин, $P = 0,88$).

1.17.8 При использовании комбинации витаминов С и Е не было получено доказательств увеличения поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Rolf 1999) (РСЗ 0,20, 95% ДИ от -9,77 до 10,17, 31 мужчина, 1 РКИ, $P = 0,97$, $I^2 =$ не применимо).

1.17.9 В двух исследованиях с применением цинка не было получено доказательств увеличения поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Azizollahi 2013; Sharifzadeh 2016) (РСЗ 1,14, 95% ДИ от -3,37 до 5,64, 157 мужчин, 2 РКИ, $P = 0,62$, $I^2 = 0\%$).

1.17.10 Применение комбинации цинка с фолиевой кислотой не привело к увеличению поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Azizollahi 2013) (РСЗ 3,80, 95% ДИ от -13,66 до 21,26, 54 мужчины, 1 РКИ, $P = 0,67$, $I^2 =$ не применимо).

1.17.11 При использовании комбинированных антиоксидантов не было получено доказательств увеличения поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Morgante 2010) (РСЗ 15,20, 95% ДИ от 13,62 до 16,78, 180 мужчин, 1 РКИ, $P < 0,00001$, $I^2 =$ не применимо).

Были получены доказательства того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: $\chi^2 = 1152,65$, $P < 0,00001$).

1.18 Данные, непригодные для мета-анализа

См. Анализ 1.18.

В двух исследованиях содержались такие данные как медианы с интерквартильными размахами, поэтому они не могли использоваться в графике «форест-плот» (Gamidov 2017; Micic 2017). Эти данные неточные, и мы не смогли сделать выводы на их основании.

1.19 Поступательная подвижность сперматозоидов через шесть месяцев; тип антиоксиданта

См. Анализ 1.19.

Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов и использовали промежуточные итоги, поскольку объединение было невозможным.

1.19.1 При использовании карнитинов наблюдалось увеличение поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Balercia

2005) (РСЗ 15,94, 95% ДИ от 11,01 до 20,87, 59 мужчин, 1 РКИ, 3 группы вмешательства, $P < 0,00001$, $I^2 =$ не применимо).

1.19.2 При применении коэнзима Q10 было отмечено увеличение поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Balercia 2009) (РСЗ 5,00, 95% ДИ от 2,13 до 7,87, 60 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,0006$, $I^2 =$ не применимо).

1.19.3 В двух исследованиях с применением фолиевой кислоты не было получено доказательств увеличения поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Azizollahi 2013; Boonyarangkul 2015) (РСЗ -1,77, 95% ДИ от -10,21 до 6,67, 81 мужчина, 2 РКИ, $P = 0,68$, $I^2 = 0\%$).

1.19.4 Применение витамина D с кальцием не привело к увеличению поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Blomberg Jensen 2018) (РСЗ -4,00, 95% ДИ от -9,59 до 1,59, 260 мужчин, $P = 0,16$, $I^2 =$ не применимо).

1.19.5 Применение цинка не показало увеличения поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Azizollahi 2013) (РСЗ 2,00, 95% ДИ от -13,56 до 17,56, 57 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,80$, $I^2 =$ не применимо).

1.19.6 Применение комбинации цинка с фолиевой кислотой не привело к увеличению поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Azizollahi

2013) (РСЗ 2,70, 95% ДИ от -14,58 до 19,98, 54 мужчины, 1 РКИ, $P = 0,76$, $I^2 =$ не применимо).

Были получены доказательства того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: $\text{Chi}^2 = 31,49$, $P < 0,000001$).

1.20 Данные, непригодные для мета-анализа

См. Анализ 1.20.

В одном исследовании содержались такие данные как медианы с интерквартильным размахом, поэтому оно не могло использоваться в графике «форест-плот» (Micic 2017). Результаты указывали на то, что в группе вмешательства могло быть улучшение поступательной подвижности сперматозоидов при оценке через шесть месяцев, однако, эти данные были неточными, и мы не смогли сделать выводы на их основании.

1.21 Поступательная подвижность сперматозоидов через девять месяцев или более; тип антиоксиданта

См. Анализ 1.21.

Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов и использовали промежуточные итоги, поскольку объединение было невозможным.

1.21.1 При использовании карнитинов наблюдалось увеличение поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Balercia 2005) (РСЗ 7,77, 95% ДИ от 2,68 до 12,87, 59 мужчин, 1 РКИ, 3 группы вмешательства, $P = 0,003$, $I^2 =$ не применимо).

1.21.2 При применении коэнзима Q10 не наблюдалось увеличения поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо (Balercia 2009) (РСЗ -0,90, 95% ДИ от -2,68 до 0,88, 60 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,32$, $I^2 =$ не применимо).

Были получены доказательства того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: $\text{Chi}^2 = 9,93$, $P = 0,002$).

1.22 Поступательная подвижность сперматозоидов в динамике

См. Анализ 1.22.

Этот анализ был применим только для непосредственного сравнения одних и тех же исследований, сообщающих о результатах, оцененных через три определенных интервала времени. Он не использовался для сравнения результатов мета-анализов, которые включали различные подгруппы исследований.

1.22.1 Поступательная подвижность сперматозоидов через три месяца или менее. Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов и использовали промежуточные итоги (Attallah 2013; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Boonyarangkul 2015; Cyrus 2015; Dawson 1990; Haghghian 2015; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Morgante 2010; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Rolf 1999).

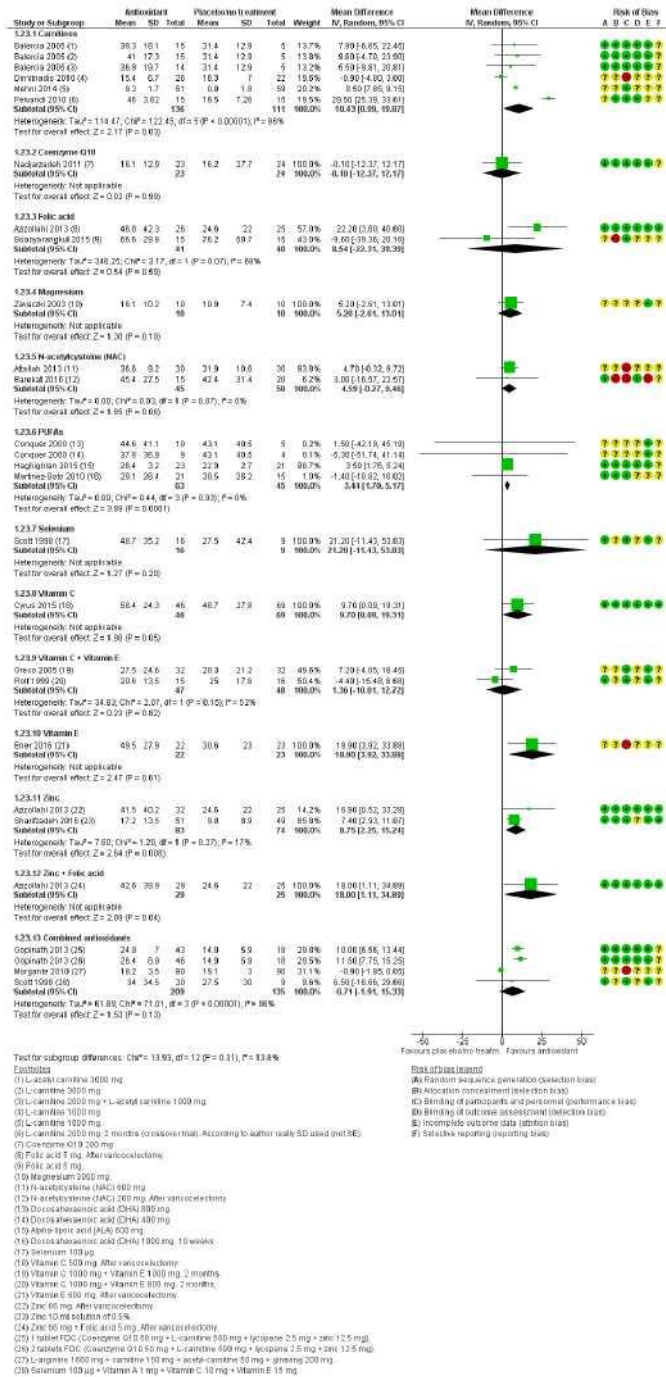
1.22.2 Поступательная подвижность сперматозоидов через шесть месяцев. Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов (РСЗ 6,11, 95% ДИ от 0,57 до 11,66, 521 мужчина, 5 РКИ, 9 групп вмешательства, $P = 0,03$, $I^2 = 76\%$) и использовали промежуточные итоги (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Blomberg Jensen 2018; Boonyarangkul 2015).

1.22.3 Поступательная подвижность сперматозоидов через девять или более месяцев. Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов (РСЗ 4,64, 95% ДИ от -1,67 до 10,95, 119 мужчин, 2 РКИ, 4 группы вмешательства, $P = 0,15$) и использовали промежуточные итоги (Balercia 2005; Balercia 2009).

1.23 Концентрация сперматозоидов через три месяца или менее; тип антиоксиданта

См. Анализ 1.23 и Рисунок 11.

Рисунок 11. Схема сравнения: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, результат: 1.23 Концентрация сперматозоидов через 3 месяца или менее; тип антиоксиданта.



Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов. Мы использовали только промежуточные итоги в этом анализе.

1.23.1 Четыре исследования (в шести группах вмешательства), в ходе которых сравнивалось действие карнитинов с эффектом плацебо или результатом при отсутствии лечения, показали увеличение концентрации сперматозоидов (Balercia 2005; Dimitriadis 2010; Mehni 2014; Peivandi 2010). Поскольку степень неоднородности была крайне высокой (96%), мы не приводим результаты совокупного анализа; их отдельные результаты были таковы:

- Исследование Balercia 2005 не дало доказательств увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 7,76, 95% ДИ от -0,73 до 16,25, 59 мужчин, $P = 0,07$);

- Исследование Dimitriadis 2010 не показало увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с отсутствием лечения (РСЗ -0,90, 95% ДИ от -4,80 до 3,00, 48 мужчин, $P = 0,65$);

- Исследование Mehni 2014 подтвердило увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 8,50 95% ДИ от 7,85 до 9,15, 110 мужчин, $P < 0,00001$);

- Исследование Peivandi 2010 показало увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 29,50 95% ДИ от 25,39 до 33,61, 30 мужчин, $P < 0,00001$).

1.23.2 При применении коэнзима Q10 не наблюдалось увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (Nadjarzadeh 2011) (РСЗ -0,10, 95% ДИ от -12,37 до 12,17, 47 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,99$, $I^2 =$ не применимо).

1.23.3 В двух исследованиях сравнивалось действие фолиевой кислоты с эффектом плацебо (Azizollahi 2013; Boonyarangkul 2015). Доказательств увеличения концентрации сперматозоидов получено не было. Поскольку степень неоднородности была высокой (68%), мы не приводим результаты совокупного анализа; по отдельности их результаты были таковы:

- Исследование Azizollahi 2013 показало увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 22,20 95% ДИ от 3,80 до 40,60, 51 мужчин, $P = 0,02$);

- Исследование Boonyarangkul 2015 не показало увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ -9,60, 95% ДИ от -39,36 до 20,16, 30 мужчин, $P = 0,53$). Однако, в этом исследовании имелось большое расхождение в исходных параметрах сперматозоидов у участников группы вмешательства и контрольной группы.

1.23.4 При применении магния не наблюдалось увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (Zavaczki 2003) (РСЗ 5,20, 95% ДИ от -2,61 до 13,01, 20 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,19$, $I^2 =$ не применимо).

1.23.5 В двух исследованиях не было получено доказательств увеличения концентрации

сперматозоидов при приеме N-ацетилцистеина (НАС) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (Attallah 2013; Barekat 2016) (РСЗ 4,59, 95% ДИ от -0,27 до 9,46, 95 мужчин, 2 РКИ, $P = 0,06$, $I^2 = 0\%$).

1.23.6 Три исследования показали увеличение концентрации сперматозоидов при использовании ПНЖК по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (Conquer 2000; Haghghian 2015; Martinez-Soto 2010) (РСЗ 3,44, 95% ДИ от 1,70 до 5,17, 108 мужчин, $P = 0,0001$, $I^2 = 0\%$).

1.23.7 При применении селена не наблюдалось увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (Scott 1998) (РСЗ 21,20, 95% ДИ от -11,43 до 53,83, 25 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,20$, $I^2 =$ не применимо).

1.23.8 При использовании витамина С не было отмечено увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (Cyrus 2015) (РСЗ 9,70, 95% ДИ от 0,09 до 19,31, 115 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,05$, $I^2 =$ не применимо).

1.23.9 В двух исследованиях не было получено доказательств увеличения концентрации сперматозоидов при приеме комбинации витаминов С и Е по сравнению с плацебо (Greco 2005; Rolf 1999). Поскольку степень неоднородности была высокой (52%), мы не приводим результаты совокупного анализа; по отдельности их результаты были таковы:

- Исследование Greco 2005 не дало доказательств увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 7,20, 95% ДИ от -4,05 до 18,45, 64 мужчины, $P = 0,21$);

- Исследование Rolf 1999 не показало увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ -4,40, 95% ДИ от -15,48 до 6,68, 31 мужчина, $P = 0,44$).

1.23.10 При приеме витамина Е наблюдалось увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с отсутствием лечения (Ener 2016) (РСЗ 18,90, 95% ДИ от 3,92 до 33,88, 45 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,01$, $I^2 =$ не применимо).

1.23.11 В двух исследованиях было отмечено увеличение концентрации сперматозоидов при применении цинка по сравнению с плацебо (Azizollahi 2013; Sharifzadeh 2016) (РСЗ 8,75, 95% ДИ от 2,25 до 15,24, 157 мужчин, 2 РКИ, $P = 0,008$, $I^2 = 17\%$).

1.23.12 При применении комбинации цинка и фолиевой кислоты наблюдалось увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (Azizollahi 2013) (РСЗ 18,00, 95% ДИ от 1,11 до 34,89, 54 мужчины, 1 РКИ, $P = 0,04$, $I^2 =$ не применимо).

1.23.13 В ходе трех исследований (четыре группы вмешательства) были получены доказательства увеличения концентрации сперматозоидов при применении комбинированных антиоксидантов по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (Gopinath 2013; Morgante 2010; Scott 1998). Поскольку степень неоднородности была крайне высокой (96%), мы не приводим результаты совокупного анализа; их отдельные результаты были таковы:

- Исследование [Gopinath 2013](#) показало увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 10,69 95% ДИ от 8,15 до 13,22, 125 мужчин, $P < 0,00001$);
- Исследование [Morgante 2010](#) показало увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с отсутствием лечения (РСЗ -0,90 95% ДИ от -1,85 до 0,05, 180 мужчин, $P = 0,06$);
- Исследование [Scott 1998](#) не показало увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 6,50, 95% ДИ от -16,66 до 29,66, 39 мужчин, $P = 0,58$).

Были получены доказательства того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: $\chi^2 = 236,53$, $P < 0,00001$).

Данные, непригодные для мета-анализа

См. Анализ 1.24.

В четырех исследованиях ([Cavallini 2004](#); [Gamidov 2017](#); [Kessopoulou 1995](#); [Raigani 2014](#)) содержались такие данные как медианы и интерквартильные размахи или процентильные эквиваленты, поэтому они не могли быть использованы при построении графика «форест-плот». В трех исследованиях указывалось, что в группе вмешательства могло быть некоторое улучшение концентрации сперматозоидов при измерении через три месяца, однако, эти данные были неточными, и мы не смогли сделать выводы на их основании. В одном исследовании ([Lenzi 2003](#)) были представлены данные в виде среднего значения без указания стандартного отклонения, значение P было равным 0,03, что означало возможную взаимосвязь между приемом L-карнитина и улучшением концентрации сперматозоидов через три месяца.

1.25 Концентрация сперматозоидов через шесть месяцев; тип антиоксиданта

См. Анализ 1.25.

Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов. Мы использовали только промежуточные итоги в этом анализе.

1.25.1 В двух исследованиях (четыре группы вмешательства) не было получено подтверждения увеличения концентрации сперматозоидов при применении карнитина по сравнению с плацебо ([Balercia 2005](#); [Lenzi 2004](#)) (РСЗ 2,60, 95% ДИ от -3,13 до 8,33, 115 мужчин, 2 РКИ, 4 группы вмешательства, $P = 0,37$, $I^2 = 0\%$).

1.25.2 В ходе трех исследований было отмечено увеличение концентрации сперматозоидов при применении коэнзима Q10 по сравнению с плацебо ([Balercia 2009](#); [Safarinejad 2009a](#); [Safarinejad 2012](#)). Поскольку степень неоднородности была крайне высокой (96%), мы не приводим результаты совокупного анализа; их отдельные результаты были таковы:

- Исследование [Balercia 2009](#) не дало доказательств увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ -1,50,

95% ДИ от -11,39 до 8,39, 60 мужчин, $P = 0,77$);

- Исследование [Safarinejad 2009a](#) показало увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 5,60, 95% ДИ от 4,38 до 6,82, 194 мужчины, $P < 0,00001$);

• Исследование [Safarinejad 2012](#) подтвердило увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 11,90, 95% ДИ от 10,72 до 13,08, 225 мужчин, $P < 0,00001$).

1.25.3 В двух исследованиях сравнивалось действие фолиевой кислоты с эффектом плацебо ([Azizollahi 2013](#); [Boonyarangkul 2015](#)). Доказательств увеличения концентрации сперматозоидов получено не было. Поскольку степень неоднородности была высокой (78%), мы не сообщили результаты совокупного анализа; результаты отдельных анализов были таковы:

- Исследование [Azizollahi 2013](#) показало увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 19,20 95% ДИ от 12,24 до 26,16, 51 мужчина, $P < 0,00001$);

• Исследование [Boonyarangkul 2015](#) не показало увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ -22,80, 95% ДИ от -60,44 до 14,84, 30 мужчин, $P = 0,24$). Однако, в этом исследовании имелось большое расхождение в исходных параметрах сперматозоидов у участников группы вмешательства и контрольной группы.

1.25.4 При применении N-ацетилцистеина (НАС) наблюдалось увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо ([Safarinejad 2009](#)) (РСЗ 3,30, 95% ДИ от 1,80 до 4,80, 211 мужчин, 1 РКИ, $P < 0,0001$, $I^2 =$ не применимо).

1.25.5 При применении селена было отмечено увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо ([Safarinejad 2009](#)) (РСЗ 4,10, 95% ДИ от 2,45 до 5,75, 211 мужчин, 1 РКИ, $P < 0,0001$, $I^2 =$ не применимо).

1.25.6 При использовании комбинации селена и N-ацетилцистеина (НАС) наблюдалось увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо ([Safarinejad 2009](#)) (РСЗ 8,60, 95% ДИ от 6,89 до 10,31, 210 мужчин, 1 РКИ, $P < 0,0001$, $I^2 =$ не применимо).

1.25.7 При применении витамина E не было отмечено увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с результатом при отсутствии лечения ([Ener 2016](#)) (РСЗ 5,90, 95% ДИ от -10,83 до 22,63, 45 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,49$, $I^2 =$ не применимо).

1.25.8 Использование цинка не привело к увеличению концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо ([Azizollahi 2013](#)) (РСЗ 9,70, 95% ДИ от -7,00 до 26,40, 57 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,26$, $I^2 =$ не применимо).

1.25.9 При применении комбинации цинка и фолиевой кислоты не наблюдалось увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо ([Azizollahi 2013](#)) (РСЗ 17,70, 95% ДИ от -1,88 до 37,28, 54 мужчины, 1 РКИ, $P = 0,08$, $I^2 =$ не применимо).

1.25.10 В двух исследованиях (три группы

вмешательства) не было получено доказательств увеличения концентрации сперматозоидов при применении комбинированных антиоксидантов по сравнению с плацебо (Busetto 2018; Gopinath 2013). Поскольку степень неоднородности была высокой (74%), мы не приводим результаты совокупного анализа; по отдельности их результаты были таковы:

- Исследование Busetto 2018 показало увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 7,70 95% ДИ от 2,41 до 12,99, 104 мужчины, $P = 0,004$);

- Исследование Gopinath 2013 показало увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 16,48 95% ДИ от 13,08 до 19,87, 125 мужчин, $P < 0,00001$).

Были получены доказательства того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: $\text{Chi}^2 = 82,87$, $P < 0,00001$)

Данные, непригодные для мета-анализа

Анализ 1.26

В трех исследованиях (Blomberg Jensen 2018; Cavallini 2004; Wong 2002) были представлены такие данные как медианы с интерквартильными размахами или процентными соотношениями, без указания стандартных отклонений, поэтому мы не смогли использовать их при построении графика «форест-плот». В последних двух из вышеперечисленных исследований указывалось, что в группе вмешательства могло быть некоторое улучшение концентрации сперматозоидов при оценке через шесть месяцев.

1.27 Концентрация сперматозоидов через девять месяцев; тип антиоксиданта

См. Анализ 1.27.

Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов. Мы использовали только промежуточные итоги в этом анализе.

1.27.1 При применении карнитинов (три группы вмешательства) не было получено подтверждения увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (Balercia 2005) (РСЗ 4,17, 95% ДИ от -1,71 до 10,06, 59 мужчин, 1 РКИ, 3 группы вмешательства, $P = 0,16$, $I^2 =$ не применимо).

1.27.2 В ходе трех исследований было отмечено увеличение концентрации сперматозоидов при применении коэнзима Q10 по сравнению с плацебо (Balercia 2009; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012). Поскольку степень неоднородности была крайне высокой (95%), мы не приводим результаты совокупного анализа; их отдельные результаты были таковы:

- Исследование Balercia 2009 не дало доказательств увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ -5,40, 95% ДИ от -15,75 до 4,95, 60 мужчин, $P = 0,31$);

- Исследование Safarinejad 2009a показало увеличение концентрации сперматозоидов по

сравнению с плацебо (РСЗ 1,60, 95% ДИ от 0,53 до 2,67, 194 мужчины, $P = 0,003$);

- Исследование Safarinejad 2012 подтвердило увеличение концентрации сперматозоидов по сравнению с плацебо (РСЗ 6,20, 95% ДИ от 5,17 до 7,23, 225 мужчин, $P < 0,00001$).

1.27.3 При применении витамина Е не было отмечено увеличения концентрации сперматозоидов по сравнению с результатом при отсутствии лечения (Ener 2016) (РСЗ 11,40, 95% ДИ от -2,56 до 25,36, 45 мужчин, 1 РКИ, $P = 0,11$, $I^2 =$ не применимо).

Не было найдено доказательств того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: $\text{Chi}^2 = 1,10$, $P = 0,58$).

1.28 Концентрация сперматозоидов в динамике

См. Анализ 1.28.

Этот анализ был применим только для непосредственного сравнения одних и тех же исследований, сообщающих о результатах, оцененных через три определенных интервала времени. Он не использовался для сравнения результатов мета-анализов, которые включали различные подгруппы исследований.

1.28.1 Общая концентрация сперматозоидов через три месяца или менее. Мы проанализировали этот результат с помощью модели случайных эффектов (РСЗ 7,51, 95% ДИ от 4,23 до 10,79, 1244 мужчины, 20 РКИ, $P < 0,000001$, $I^2 = 95\%$) и использовали промежуточные итоги (Attallah 2013; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Baret 2016; Boonyarangkul 2015; Conquer 2000; Cyrus 2015; Dimitriadis 2010; Ener 2016; Gopinath 2013; Greco 2005; Haghghian 2015; Martinez-Soto 2010; Mehni 2014; Morgante 2010; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Rolf 1999; Scott 1998; Zavadzki 2003).

1.28.2 Общая концентрация сперматозоидов (шесть месяцев). Мы получили данный результат с помощью модели случайных эффектов (РСЗ 7,49, 95% ДИ от 4,76 до 10,23, 1430 мужчин, 11 РКИ, $P < 0,0001$, $I^2 = 87\%$) и использовали промежуточные результаты (Azizollahi 2013; Balercia 2005; Balercia 2009; Busetto 2018; Boonyarangkul 2015; Ener 2016; Gopinath 2013; Lenzi 2004; Safarinejad 2009; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012).

1.28.3 Общая концентрация сперматозоидов (девять месяцев). Мы получили данный результат с помощью модели случайных эффектов (РСЗ 3,61, 95% ДИ от 0,17 до 7,06, 583 мужчины, 5 РКИ, семь групп вмешательства, $P = 0,04$, $I^2 = 86\%$) и использовали промежуточные результаты (Balercia 2005; Balercia 2009; Ener 2016; Safarinejad 2009a; Safarinejad 2012).

2 Антиоксиданты (естественное зачатие и прохождение лечения бесплодия)

В исследованиях, включенных в данный сравнительный анализ, не сообщалось о

нежелательных явлениях или фрагментации ДНК сперматозоидов.

2.1 Живорождение; тип антиоксиданта

См. Анализ 2.1.

Итоговые данные не использовались в данном анализе, поскольку в каждой подгруппе имелись данные только по одному исследованию, поэтому объединение таких данных было невозможно.

2.1.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином. Не было получено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением уровня рождаемости по сравнению с L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (ОВ по методу Пето 1,00, 95% ДИ от 0,13 до 7,92, 30 мужчин, 1 РКИ, P = 1,00).

2.1.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Имеются доказательства связи между применением L-карнитина и увеличением количества рождаемости по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (ОВ по методу Пето 0,34, 95% ДИ от 0,06 до 1,79, 30 мужчин, 1 РКИ, P = 0,20).

2.1.3 L-ацетилкарнитин в сравнении с L-карнитином плюс L-ацетилкарнитин. Не было получено доказательств связи использования L-ацетилкарнитина и увеличения уровня рождаемости по сравнению с эффектом от терапии L-карнитином плюс L-ацетилкарнитин (Balercia 2005) (ОВ по методу Пето 0,34, 95% ДИ от 0,06 до 1,79, 30 мужчин, 1 РКИ, P = 0,20).

Не было найдено доказательств того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: Chi2 = 0,79, P = 0,67)

2.2 Клиническая беременность; тип антиоксиданта

См. Анализ 2.2.

Итоговые данные не использовались в данном анализе, поскольку в каждой подгруппе имелись данные только по одному исследованию, поэтому объединение таких данных было невозможно. 2.2.1. L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином. Не было получено доказательств использования L-карнитина и увеличения уровня рождаемости по сравнению с L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (ОВ по методу Пето 1,00, 95% ДИ от 0,13 до 7,92, 30 мужчин, 1 РКИ, P = 1,00).

2.2.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином плюс L-ацетилкарнитин. Не было получено доказательств использования L-карнитина и увеличения уровня рождаемости по сравнению с L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (ОВ по методу Пето 0,34, 95% ДИ от 0,06 до 1,79, 30 мужчин, 1 РКИ, P = 0,20).

2.2.3 L-ацетилкарнитин в сравнении с L-карнитином плюс L-ацетилкарнитин. Не было получено доказательств использования L-карнитина и увеличения уровня рождаемости по сравнению с L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (ОВ по методу Пето

0,34, 95% ДИ от 0,06 до 1,79, 30 мужчин, 1 РКИ, P = 0,20).

2.2.4 Витамин D плюс кальций в сравнении с витамином E плюс витамин C. Была обнаружена связь между использованием витамина D с кальцием и увеличением частоты клинической беременности по сравнению с витамином E и витамином C (Deng 2014) (ОВ по методу Пето 5,13, 95% ДИ от 1,21 до 21,79, 86 мужчин, P = 0,03)

Были получены доказательства того, что различные антиоксиданты оказывают разный эффект (тест на различия в подгруппах: Chi2 = 8,15, P = 0,04)

2.3 Общая подвижность сперматозоидов (3 месяца или менее); тип антиоксиданта

См. Анализ 2.3.

Итоговые данные не использовались в данном анализе, поскольку в каждой подгруппе имелись данные только по одному исследованию, поэтому объединение таких данных было невозможно.

2.3.1 Докозагексаеновая кислота (ДГК) 400 мг в сравнении с ДГК 800 мг. Не было получено доказательств связи между применением ДНА 400 г/день и увеличением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с ДНА800 мг/день (Conquer 2000) (PC3 7,40, 95% ДИ от -11,35 до 26,15, 19 мужчин, P = 0,44).

2.3.2 Этилцистеин в сравнении с витамином E. Не было обнаружено доказательств связи между применением этилцистеина и повышением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с витамином E (Akiyama 1999) (PC3 -1,90, 95% ДИ от -41,97 до 38,17, 10 мужчин, P = 0,93).

2.3.3 L-ацетилкарнитин плюс L-карнитин в сравнении с витамином E и витамином C. Была обнаружена ассоциация между применением L-ацетилкарнитина + L-карнитина и увеличением подвижности сперматозоидов по сравнению с витамином E и витамином C (Li 2005) (PC3 23,10, 95% ДИ от 20,14 до 26,06, 138 мужчин, P < 0,00001).

2.3.4 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином. Не было обнаружено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением подвижности сперматозоидов по сравнению с L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 3,40, 95% ДИ от 3,73 до 10,53, 30 мужчин, P = 0,35).

2.3.5 L-карнитин в сравнении с L-карнитином плюс L-ацетилкарнитин. Не было обнаружено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением подвижности сперматозоидов по сравнению с L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 4,80, 95% ДИ от -1,76 до 11,36, 30 мужчин, P = 0,15).

2.3.6 L-карнитин в сравнении с L-карнитином плюс L-ацетилкарнитин. Не было обнаружено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением подвижности сперматозоидов по сравнению с L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 1,40, 95% ДИ от -6,42 до 9,22, 30 мужчин, P = 0,73).

2.3.7 Селен в сравнении с комбинированными антиоксидантами. Не было обнаружено доказательств связи между использованием селена и увеличением подвижности сперматозоидов по сравнению с комбинированными антиоксидантами (Scott 1998) (PC3 3,20, 95% ДИ от -10,13 до 16,53, 46 мужчин, P = 0,64).

2.3.8 Витамин С 200 мг/день в сравнении с витамином С 1000 мг/день. Была обнаружена связь между применением аскорбиновой кислоты 200 мг/день и снижением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с аскорбиновой кислотой 1000 мг/день (Dawson 1990) (PC3 -43,00, 95% ДИ от -67,10 до -18,90, 20 мужчин, P = 0,0005).

2.3.9 Цинк в сравнении с фолиевой кислотой. Не было получено доказательств связи между применением цинка и увеличением подвижности сперматозоидов по сравнению с фолиевой кислотой (Azizollahi 2013) (PC3 -4,40, 95% ДИ от -14,21 до 5,41, 80 мужчин, P = 0,38).

2.3.10 Цинк в сравнении с фолиевой кислотой. Не было получено доказательств связи между применением цинка и увеличением подвижности сперматозоидов по сравнению с фолиевой кислотой (Azizollahi 2013) (PC3 -2,80, 95% ДИ от -12,91 до 7,31, 80 мужчин, P = 0,59).

2.3.11 Цинк плюс фолиевая кислота в сравнении с фолиевой кислотой. Не было получено доказательств связи между применением цинка с фолиевой кислотой и увеличением подвижности сперматозоидов, в сравнении с фолиевой кислотой (Azizollahi 2013) (PC3 -0,60, 95% ДИ от -7,74 до 6,54, 80 мужчин, P = 0,87).

2.3.12 Цинк в сравнении с цинком и витамином Е. Не было получено доказательств связи между использованием цинка и повышением подвижности сперматозоидов в сравнении с цинком и витамином Е (Omu 2008) (PC3 -1,00, 95% ДИ от -15,00 до 13,00, 18 мужчин, P = 0,89).

2.3.13 Цинк в сравнении с цинком и витамином Е с витамином С. Не было получено доказательств использования цинка и повышения подвижности сперматозоидов в сравнении с цинком с витамином Е и витамином С (Omu 2008) (PC3 -1,00, 95% ДИ от -19,66 до 17,66, 12 мужчин, P = 0,89).

2.3.14 Цинк в сравнении с цинком и витамином Е с витамином С. Не было получено доказательств использования цинка и повышения подвижности сперматозоидов в сравнении с цинком с витамином Е и витамином С (Omu 2008) (PC3 -0,00, 95% ДИ от -18,97 до 18,97, 18 мужчин, P = 1,00).

2.4 Общая подвижность сперматозоидов (шесть месяцев или менее); тип антиоксиданта

См. Анализ 2.4.

Объединение данных в данном анализе было невозможно, так как из четырех исследований, включенных в данный анализ, имелись данные лишь по одному исследованию на подгруппу.

2.4.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином. Не было обнаружено доказательств связи между

применением L-карнитина и увеличением подвижности сперматозоидов по сравнению с L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 4,10, 95% ДИ от -2,70 до 10,90, 30 мужчин, P = 0,2).

2.4.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Не было обнаружено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением подвижности сперматозоидов по сравнению с L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 3,40, 95% ДИ от -2,87 до 9,67, 30 мужчин, P = 0,29).

2.4.3 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Не было получено доказательств связи между применением L-ацетилкарнитина и увеличением подвижности сперматозоидов по сравнению с L-карнитином плюс L-ацетилкарнитин (Balercia 2005) (PC3 -0,70, 95% ДИ от -7,73 до 6,33, 30 мужчин, P = 0,85).

2.4.4 N-ацетилцистеин в сравнении с селеном и N-ацетилцистеином. Была обнаружена связь между применением N-ацетилцистеина и снижением подвижности сперматозоидов по сравнению с селеном и N-ацетилцистеином (Safarinejad 2009) (PC3 -4,40, 95% ДИ от -5,14 до -3,66, 234 мужчины, P < 0,00001).

2.4.5 Селен в сравнении с N-ацетилцистеином (NAC). Была обнаружена связь между применением селена и увеличением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с NAC (Safarinejad 2009) (PC3 1,30, 95% ДИ от 0,56 до 2,04, 234 мужчины, P = 0,0006).

2.4.6 N-ацетилцистеин в сравнении с селеном и N-ацетилцистеином. Была обнаружена связь между применением селена и снижением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с селеном и N-ацетилцистеином (Safarinejad 2009) (PC3 -3,10, 95% ДИ от -3,85 до -2,35, 232 мужчины, P < 0,00001).

2.4.7 Цинк в сравнении с фолиевой кислотой. Не было получено доказательств связи между применением цинка и увеличением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с фолиевой кислотой (Azizollahi 2013) (PC3 -1,70, 95% ДИ от -6,42 до 3,02, 80 мужчин, P = 0,48).

2.4.8 Цинк плюс фолиевая кислота в сравнении с фолиевой кислотой. Не было получено доказательств связи между применением цинка и фолиевой кислоты и увеличением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с фолиевой кислотой (Azizollahi 2013) (PC3 0,90, 95% ДИ от -5,45 до 7,25, 80 мужчин, P = 0,78).

2.4.9 Цинк в сравнении с фолиевой кислотой и цинком. Не было получено доказательств связи между применением цинка и увеличением подвижности сперматозоидов по сравнению с фолиевой кислотой и цинком (Azizollahi 2013) (PC3 -2,60, 95% ДИ от -9,13 до 3,93, 80 мужчин, P = 0,44).

Данные, непригодные для мета-анализа

См. Анализ 2.5.

Цинк в сравнении с фолиевой кислотой, цинк в сравнении с цинком и фолиевой кислотой, фолиевая кислота в сравнении с цинком и фолиевой кислотой. Исследование Wong 2002 представило данные в виде медианы и диапазона для этих трех подгрупп. Не было

обнаружено никаких признаков различий в эффекте общей подвижности сперматозоидов через шесть месяцев между группами вмешательства и контроля, однако эти данные не были строгими, и никаких выводов сделано быть не могло.

2.6 Общая подвижность сперматозоидов (9 месяцев или более); тип антиоксиданта

См. [Анализ 2.6](#).

Объединение данных в данном анализе было невозможно, поскольку он включал только одно исследование.

2.6.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином. Не было получено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с L-ацетилкарнитином ([Balercia 2005](#)) (PC3 3,70, 95% ДИ от -1,69 до 9,09, 30 мужчин, P = 0,18).

2.6.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Не было получено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином ([Balercia 2005](#)) (PC3 5,30, 95% ДИ от -0,73 до 11,33, 30 мужчин, P = 0,08).

2.6.3 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Не было получено доказательств связи между применением L-ацетилкарнитина и увеличением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином ([Balercia 2005](#)) (PC3 1,60, 95% ДИ от -3,29 до 6,49, 30 мужчин, P = 0,52).

2.7 Общая подвижность сперматозоидов (3 месяца или менее); тип антиоксиданта

См. [Анализ 2.7](#).

Объединение данных в данном анализе было невозможно, так как из четырех исследований, включенных в данный анализ, имелись данные лишь по одному исследованию на подгруппу.

2.7.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином. Не было получено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с L-ацетилкарнитином ([Balercia 2005](#)) (PC3 4,00, 95% ДИ от -1,88 до 9,88, 30 мужчин, P = 0,18).

2.7.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Не было получено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином ([Balercia 2005](#)) (PC3 5,00, 95% ДИ от -0,68 до 10,68, 29 мужчин, P = 0,08).

2.7.3 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Не было обнаружено доказательств связи между применением L-ацетилкарнитина и увеличением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и L-

ацетилкарнитином ([Balercia 2005](#)) (PC3 1,00, 95% ДИ от -5,41 до 7,41, 29 мужчин, P = 0,76).

2.7.4 L-ацетилкарнитин в сравнении с L-карнитином и витамином E и C. Была обнаружена связь между применением L-ацетилкарнитина и увеличением поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и витамином E и C ([Li 2005](#)) (PC3 13,30, 95% ДИ от 11,21 до 15,39, 138 мужчин, P < 0,00001).

2.7.5 L-карнитин по сравнению с витамином E и C. Наблюдалась связь между применением L-карнитина и увеличением поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с витамином E и C ([Li 2005a](#)) (PC3 30,50, 95% ДИ от 27,70 до 33,30, 63 мужчины, P < 0,00001).

2.7.6 L-карнитин и витамин E в сравнении с витамином E. Была обнаружена связь между применением L-карнитина и витамина E и увеличением подвижности сперматозоидов по сравнению с витамином E ([Wang 2010](#)) (PC3 14,10, 95% ДИ от 10,11 до 18,09, 113 мужчин, P < 0,00001).

2.7.7 Витамин D и кальций по сравнению с витамином E и витамином C. Была обнаружена связь между использованием витамина D и кальция и увеличением поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с витамином E и C ([Deng 2014](#)) (PC3 6,90, 95% ДИ от 5,38 до 8,42, 86 мужчин, P < 0,000001).

2.8 Общая подвижность сперматозоидов (шесть месяцев); тип антиоксиданта

См. [Анализ 2.8](#).

Объединение данных в данном анализе было невозможно, поскольку он включал только одно исследование.

2.8.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином. Была обнаружена связь между применением L-карнитина и увеличением поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с L-ацетилкарнитином ([Balercia 2005](#)) (PC3 6,30, 95% CI ДИ от 0,42 до 12,18, 30 мужчин, P = 0,04).

2.8.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Была обнаружена связь между применением L-карнитина и увеличением поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином ([Balercia2005](#)) (PC3 5,70, 95% ДИ от 0,10 до 11,30, 29 мужчин, P = 0,05).

2.8.3 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Не было обнаружено доказательств связи между применением L-ацетилкарнитина и увеличением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином ([Balercia 2005](#)) (PC3 -0,60, 95% ДИ от -6,93 до 5,73, 29 мужчин, P = 0,85).

2.9 Общая подвижность сперматозоидов (9 месяцев или более); тип антиоксиданта

См. Анализ 2.9.

Объединение данных в данном анализе было невозможно, поскольку он включал только одно исследование.

2.9.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином. Не было обнаружено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 3,80, 95% ДИ от -1,50 до 9,10, 30 мужчин, P = 0,16).

2.9.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Не было обнаружено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 5,50, 95% ДИ от -0,11 до 11,11, 29 мужчин, P = 0,05).

2.9.3 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Не было обнаружено доказательств связи между применением L-ацетилкарнитина и увеличением уровня подвижности сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 1,70, 95% ДИ от -4,17 до 7,57, 29 мужчин, P = 0,57).

2.10 Общая подвижность сперматозоидов (3 месяца или менее); тип антиоксиданта

См. Анализ 2.10

Объединение данных в данном анализе было невозможно, поскольку в шести исследованиях, включенных в этот анализ, были представлены данные по отдельным подгруппам.

2.10.1 Докозагексаеновая кислота (ДГК) 400 мг в сравнении с ДГК 800 мг. Не было обнаружено доказательств связи между применением ДГК 400 мг и увеличением концентрации спермы по сравнению с ДГК 800 мг (Conquer 2000) (PC3 -6,80, 95% ДИ от -41,87 до 28,27, 19 мужчин, P = 0,70).

2.10.2 Этилцистеин в сравнении с витамином Е. Не было обнаружено доказательств связи между применением этилцистеина и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с витамином Е (Akiyama 1999) (PC3 2,20, 95% ДИ от -16,65 до 21,05, 10 мужчин, P = 0,82).

2.10.3 L-карнитин по сравнению с витамином Е и С. Наблюдалась связь между применением L-карнитина и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с витамином Е и С (Li 2005a) (PC3 15,50, 95% ДИ от 12,49 до 18,51, 63 мужчины, P < 0,00001).

2.10.4 L-карнитин и витамин Е в сравнении с витамином Е. Не было получено доказательств связи между применением L-карнитина и витамина Е и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с витамином Е (Wang 2010) (PC3 1,90, 95% ДИ от -10,52 до 14,32, 113 мужчин, P = 0,76).

2.10.5 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином. Не было получено доказательств связи между

применением L-карнитина и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 1,70, 95% ДИ от -10,97 до 14,37, 30 мужчин, P = 0,79).

2.11.6 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Не было обнаружено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 4,10, 95% ДИ от -9,17 до 17,37, 30 мужчин, P = 0,54).

2.10.7 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Не было обнаружено доказательств связи между применением L-ацетилкарнитина и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 2,40, 95% ДИ от -11,14 до 15,94, 30 мужчин, P = 0,73).

2.10.8 Селен в сравнении с комбинированными антиоксидантами. Не было обнаружено доказательств связи между применением селена и увеличением уровня концентрации спермы по сравнению с комбинированными антиоксидантами (Scott 1998) (PC3 14,70, 95% ДИ от -6,51 до 35,91, 46 мужчин, P = 0,17).

2.10.9 Цинк в сравнении с фолиевой кислотой. Не было получено доказательств связи между применением цинка и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с фолиевой кислотой (Azizollahi 2013) (PC3 -5,30, 95% ДИ от -23,38 до 12,78, 80 мужчин, P = 0,57).

2.10.10 Цинк плюс фолиевая кислота в сравнении с фолиевой кислотой. Не было обнаружено доказательств связи между применением цинка и фолиевой кислоты и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с фолиевой кислотой (Azizollahi 2013) (PC3 -4,20, 95% ДИ от -22,21 до 13,81, 80 мужчин, P = 0,65).

2.10.11 Цинк в сравнении с фолиевой кислотой и цинком. Не было получено доказательств связи между применением цинка и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с цинком и фолиевой кислотой (Azizollahi 2013) (PC3 -1,10, 95% ДИ от -18,63 до 16,43, 80 мужчин, P = 0,90)

2.11 Общая подвижность сперматозоидов (6 месяцев или менее); тип антиоксиданта

См. Анализ 2.11.

Объединение данных в данном анализе было невозможно, так как из трех исследований, включенных в данный анализ, имелись данные лишь по одному исследованию на подгруппу.

2.11.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином. Не было получено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 5,90, 95% ДИ от -8,92 до 20,72, 30 мужчин, P = 0,44).

2.11.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-

ацетилкарнитином. Не было получено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 8,10, 95% ДИ от -5,54 до 21,74, 30 мужчин, P = 0,24).

2.11.3 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Не было получено доказательств связи между применением L-ацетилкарнитина и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 2,20, 95% ДИ от -10,89 до 15,29, 30 мужчин, P = 0,74).

2.11.4 N-ацетилцистеин в сравнении с селеном и N-ацетилцистеином. Была обнаружена связь между применением N-ацетилцистеина и снижением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с селеном и N-ацетилцистеином (Safarinejad 2009) (PC3 -5,30, 95% ДИ от -6,86 до -3,74, 234 мужчины, P < 0,00001).

2.11.5 Селен в сравнении с N-ацетилцистеином (НАС). Не было обнаружено доказательств связи между применением селена и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с N-ацетилцистеином (Safarinejad 2009) (PC3 0,80, 95% ДИ от -0,71 до 2,31, 234 мужчин, P = 0,30).

2.11.6 N-ацетилцистеин в сравнении с селеном и N-ацетилцистеином. Была обнаружена связь между применением селена и снижением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с селеном и N-ацетилцистеином (Safarinejad 2009) (PC3 -4,50, 95% ДИ от -6,20 до -2,80, 232 мужчины, P < 0,00001).

2.11.7 Цинк в сравнении с фолиевой кислотой. Не было получено доказательств связи между применением цинка и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с фолиевой кислотой (Azizollahi 2013) (PC3 -9,50, 95% ДИ от -20,31 до 1,31, 80 мужчин, P = 0,08).

2.11.8 Цинк плюс фолиевая кислота в сравнении с фолиевой кислотой. Не было обнаружено доказательств связи между применением цинка и фолиевой кислоты и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с фолиевой кислотой (Azizollahi 2013) (PC3 -1,50, 95% ДИ от -15,06 до 12,06, 80 мужчин, P = 0,83).

2.11.9 Цинк в сравнении с фолиевой кислотой и цинком. Не было получено доказательств связи между применением цинка и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с цинком и фолиевой кислотой (Azizollahi 2013) (PC3 -8,00, 95% ДИ от -23,69 до 7,69, 80 мужчин, P = 0,32).

Данные, непригодные для мета-анализа

См. Анализ 2.12.

Исследование Wong 2002 представило данные в виде медианы и диапазона для этих трех подгрупп. Возможно, имела место связь с повышением уровня концентрации сперматозоидов через шесть месяцев в группах пациентов, получавших лечение по сравнению с контрольными группами, однако эти

данные не были тщательно проверены, и никаких выводов сделано быть не может.

2.13 Общая подвижность сперматозоидов (9 месяцев или более); тип антиоксиданта

См. Анализ 2.13.

Объединение данных в данном анализе было невозможно, так как только в одном исследовании сообщалось о двух подгруппах.

2.13.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином. Не было получено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 8,20, 95% ДИ от -0,07 до 16,47, 30 мужчин, P = 0,05).

2.13.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Не было получено доказательств связи между применением L-карнитина и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 6,10, 95% ДИ от -3,74 до 15,94, 30 мужчин, P = 0,22).

2.13.3 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином. Не было получено доказательств связи между применением L-ацетилкарнитина и увеличением уровня концентрации сперматозоидов по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином (Balercia 2005) (PC3 -2,10, 95% ДИ от -10,24 до 6,04, 30 мужчин, P = 0,61).

Воронкообразный график

Мы представили наличие систематических ошибок в публикациях с помощью воронкообразной диаграммы. Только по клиническим беременностям было проведено 10 исследований. Явных доказательств наличия систематических ошибок в публикациях не было. У нас не было достаточного количества исследований, чтобы рассмотреть каждую из подгрупп на предмет систематических ошибок в публикациях (Рисунок 6). Однако в большинстве других исследований (33), включенных в данный обзор, сообщалось только о параметрах сперматозоидов. Только в 30 из 61 исследованиях сообщалось о беременности. Только шесть исследований сообщили о живорождении (Balercia 2005; Blomberg Jensen 2018; Kessopoulou 1995; Omu 1998; Suleiman 1996; Tremellen 2007). Автор статьи Balercia 2005 предоставил данные об уровне живорождения для этого обновления. Ни в одном из новых исследований, включенных в обновленную версию, не сообщалось о живорождении. В двенадцати исследованиях сообщалось о клинической беременности (Attallah 2013; Azizollahi 2013; Balercia 2005; Barekat 2016; Busetto 2018; Deng 2014; Haje 2015; Kessopoulou 1995; Omu 1998; Suleiman 1996; Tremellen 2007; Zavaczki 2003). В 17 исследованиях сообщалось о биохимической беременности или неопределенной беременности (Balercia 2009; Cavallini 2004; Ener 2016; Exposito 2016;

Galatioto 2008; Gopinath 2013; Lenzi 2003; Lenzi 2004; Li 2005; Nadjarzadeh 2011; Peivandi 2010; Pryor 1978; Rolf 1999; Safarinejad 2009a; Scott 1998; Sigman 2006; Wang 2010) (Таблица 1). Шесть из этих исследований сообщили о частоте наступления беременности, хотя это не было указано априори в методических разделах работ (Balercia 2005; Balercia 2009; Barekat 2016; Kessopoulou 1995; Lenzi 2004; Omu 1998) (Таблица 2). Шесть исследований были включены как в анализ клинической беременности, так и в анализ живорождения (Balercia 2005; Balercia 2009; Kessopoulou 1995; Omu 1998; Suleiman 1996; Tremellen 2007). Невозможность сообщить о родах или беременности является распространенным явлением и большой потерей, поскольку в конечном итоге для пар это наиболее значимые результаты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обзор основных моментов

Эффективность антиоксидантов в сравнении с плацебо или отсутствием лечения

Живорождение

Результаты этого обзора позволяют предположить, что для мужчин с субфертильностью применение антиоксидантов может быть эффективным для повышения шансов пары на живорождение по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Было установлено, что в исследованиях, которые участвовали в анализе уровня рождаемости, выборка субфертильных мужчин имела исходный или ожидаемый уровень живорождения 12%, а при использовании антиоксидантов этот показатель увеличится до 14-26%. Однако было проведено всего семь исследований с общим количеством 750 пар, в которых сообщалось о живорождении, и качество этих данных было признано низким ([Краткий обзор результатов для общего сравнения](#)). В двух из семи исследований методы не были хорошо объяснены, в [Suleiman 1996](#) значительное число участников выбыло из исследования, а [Omu 1998](#) использовал «отсутствие лечения» в качестве контроля, что внесло определенную степень систематической ошибки, связанной с ходом исследования. Мы не знали, сколько участников выбыло из контрольной группы или группы пациентов, получавших лечение. Когда эти исследования с высоким риском были исключены из анализа, не было обнаружено доказательств связи между использованием антиоксидантов и увеличением числа живорождений.

Очевидная польза от антиоксидантов сохранилась, когда анализ был ограничен исследованиями плацебо и исследованиями, включающими мужчин, проходящих вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) (экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) / интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида).

Клиническая беременность

Результаты данного обзора также позволяют предположить, что для субфертильных мужчин применение антиоксидантов может быть эффективным в повышении шансов пары на наступление клинической беременности по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. В рамках исследований, которые легли в основу анализа клинической беременности, было установлено, что среди выборки субфертильных мужчин исходный или ожидаемый уровень клинической беременности партнерш составлял 7%, а при использовании антиоксидантов этот показатель увеличивался до 12-26%. Однако только в 11 исследованиях с общим количеством 786 мужчин сообщалось о клинической беременности, и качество этих доказательств было признано низким ([Краткий обзор результатов для общего сравнения](#)). В четырех из 11 исследований методы были недостаточно хорошо объяснены, причем в двух из них значительное число участников выбыло из исследования ([Barekat 2016](#); [Suleiman 1996](#)). Более того, в четырех из 15 анализов (в одном исследовании было три группы) наблюдался переход границы отсутствия выраженного эффекта к широким доверительными интервалами.

Говорить об очевидной пользе от антиоксидантов можно было, ограничив анализ исследованиями с более низким риском систематической ошибки, исследованиями среди мужчин, не проходящих АРТ, и исследованиями среди мужчин после варикоцелектомии. Положительного эффекта среди мужчин, подвергшихся ЭКО/ИКСИ, не наблюдалось.

Нежелательные явления

Нет никаких доказательств того, что антиоксиданты, принимаемые субфертильным мужчиной, приводят к повышению риска выкидыша у партнерши по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Было установлено, что в данной выборке субфертильных мужчин с ожидаемым уровнем выкидышей у партнерши в 2%, прием антиоксидантов повышает риск выкидыша от 1% до 13%. Однако только в трех исследованиях с участием 247 мужчин говорилось о выкидышах у партнерш, и качество этих доказательств было очень низким ([Краткий обзор результатов для общего сравнения](#)). Уровень нежелательных явлений в рамках данного анализа был очень низким: в трех исследованиях было зарегистрировано всего восемь выкидышей, кроме того, в данных исследованиях существовал высокий риск систематической ошибки.

Прием антиоксидантов субфертильными мужчинами может увеличить частоту возникновения легких нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Было установлено, что в данной выборке субфертильных мужчин, где ожидаемая частота легких нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта составляет 2%, прием антиоксидантов повышает вероятность возникновения нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта от 2% до 9%. Однако только в 11 исследованиях с участием 948 мужчин сообщалось о жалобах на желудочно-кишечный тракт,

и качество этих доказательств было очень низким ([Краткий обзор результатов для общего сравнения](#)). Уровень нежелательных явлений в рамках данного анализа был очень низким — всего 35; кроме того, в данных исследованиях существовал высокий риск систематической ошибки. Не было доказательств того, что риск других нежелательных явлений, таких как эйфория и внематочная беременность, различался в группе принимавшей антиоксиданты и контрольной группе.

Фрагментация ДНК сперматозоидов

Только в четырех исследованиях (254 мужчины) сообщалось о фрагментации ДНК сперматозоидов. Прием антиоксидантов показал снижение фрагментации ДНК сперматозоидов по сравнению с плацебо. В одном из исследований сообщалось о значительно более высоких показателях фрагментации ДНК (> 80%), что можно объяснить включением в исследование участников после варикоцелэктомии ([Barekat 2016](#)).

Параметры сперматозоидов

Результаты по общей подвижности сперматозоидов, поступательной подвижности сперматозоидов и их концентрации через три, шесть и девять месяцев были ненадежными, так как гетерогенность была чрезвычайно высокой в каждом анализе. В анализах с низкой гетерогенностью были выделены следующие подгруппы.

- Применение карнитинов (три исследования, пять групп вмешательства, 128 мужчин) продемонстрировало доказательство увеличения общей подвижности сперматозоидов через три месяца по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

- Применение ПНЖК (два исследования, три группы вмешательства, 64 мужчины) не продемонстрировало доказательств увеличения общей подвижности сперматозоидов через три месяца по сравнению с плацебо

- Применение комбинированных антиоксидантов (три исследования, четыре группы вмешательства, 203 мужчины) продемонстрировало доказательства увеличения общей подвижности сперматозоидов через три месяца по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

- Применение цинка (два исследования, 157 мужчин) не продемонстрировало доказательств увеличения поступательной подвижности сперматозоидов через три месяца по сравнению с плацебо

- Применение фолиевой кислоты (два исследования, 81 мужчина) не продемонстрировало доказательств увеличения поступательной подвижности сперматозоидов по сравнению с плацебо

- Применение N-ацетилцистеина (два исследования, 95 мужчин) не продемонстрировало доказательств увеличения концентрации сперматозоидов через три месяца по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

- Применение ПНЖК (три исследования, 108 мужчин) продемонстрировало доказательства

увеличения концентрации сперматозоидов через три месяца по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

- Применение цинка (два исследования, 157 мужчин) продемонстрировало доказательства увеличения концентрации сперматозоидов через три месяца по сравнению с плацебо

- Применение карнитинов (два исследования, четыре группы вмешательства, 115 мужчин) не продемонстрировало доказательств увеличения концентрации сперматозоидов через шесть месяцев по сравнению с плацебо

Сравнение параметров с течением времени показало улучшение после применения антиоксидантов, особенно после трех и шести месяцев применения. Небольшое снижение данного положительного эффекта после девяти месяцев применения можно объяснить возможным несоблюдением предписанного режима терапии или меньшим сопротивлением факторам, влияющим на образ жизни, таким как курение и употребление алкоголя.

Эффективность одних антиоксидантов в сравнении с другими (прямое сравнительное исследование). Только в двух прямых сравнительных исследованиях сообщалось о живорождении и/или клинической беременности, проводилось одно исследование с различными видами карнитинов в нескольких группах (в сравнении с плацебо) и одно исследование, сравнивающее витамин D плюс кальций с витамином E и C. Только применение витамина D в сочетании с кальцием показало положительные результаты. Однако ограниченный масштаб исследования не позволяет сделать прямых выводов. В исследованиях не сообщалось о нежелательных явлениях.

Общая полнота и применимость доказательств

Из 61 исследования, включенного в данный обзор, только в семи сообщалось о первичном результате — живорождении, и только в 12 — о частоте наступления клинической беременности. Показатели живорождения и частоты наступления клинической беременности представляют наибольший интерес для субфертильных пар, и до тех пор, пока эти показатели не будут достоверно представлены во всех исследованиях по субфертильности, мы не сможем сделать четкие выводы о применении антиоксидантов для субфертильных мужчин. Мы считаем, что более низкая исходная частота наступления клинической беременности по сравнению с исходным показателем живорождения может быть обусловлена различиями в включенных выборках. В анализе клинической беременности (11 исследований) было три исследования, включавших мужчин с варикоцеле; в данных исследованиях не сообщалось о живорождении, поэтому они не были включены в анализ живорождения (семь исследований). О таких нежелательных явлениях, как выкидыш, внематочная беременность, эйфория и побочные эффекты со

стороны желудочно-кишечного тракта, сообщается мало. Высокая степень гетерогенности может быть обусловлена тем, что в некоторых исследованиях сообщалось об очень малых и потенциально ошибочных стандартных отклонениях (SD). Это снижает доверие к данным.

В двух из исследований, включенных в анализ результатов по параметрам спермы (Safarinejad 2009; Safarinejad 2009a), постоянно сообщалось, что СО намного меньше, чем в большинстве других включенных исследований. Авторы обзора посчитали, что они могли быть ошибочными, но попытка выяснить это у авторов исследования не увенчалась успехом. Еще одно исследование (Peivandi 2010) также имело очень маленькие СО по сравнению с данными других исследований, но авторы подтвердили, когда с ними связались, что это действительно СО, а не стандартные ошибки (СО). Мы попытались обработать эти анализы двумя разными способами: в первую очередь, путем отнесения СО из исследований аналогичного масштаба, а во-вторых, мы обработали данные как стандартные отклонения и преобразовали их обратно в стандартные отклонения, однако неоднородность осталась высокой в обеих ситуациях, поэтому для окончательного анализа мы вернулись к СО, которые указывались в исследованиях. Низкие стандартные отклонения могут быть обусловлены строгими критериями включения и исключения, указывающими на однородность исследования, однако мы не смогли провести анализ чувствительности для этих исследований, так как объединение было невозможно из-за высокой гетерогенности.

Шестнадцать из 61 включенного исследования были очень малы по масштабу (рандомизация < 50 мужчин), 25 из 61 включенного исследования были малы по масштабу (рандомизация от 50 до 100 мужчин) и только 20 из 61 включенного исследования включали более 100 мужчин. Оценки эффекта вмешательства, как правило, более достоверны в рамках небольших исследований. Кроме того, в небольших исследованиях методика их проведения может соблюдаться не столь строго, как в более крупных исследованиях. (Higgins 2011).

Мы попытались оценить, какой тип антиоксидантов может оказывать благоприятное воздействие на интересующие нас результаты в данном обзоре, однако только три исследования могли быть объединены в какую-либо антиоксидантную подгруппу. В пяти исследованиях (Busetto 2018; Gopinath 2013; Morgante 2010; Scott 1998; Tremellen 2007) использовались комбинированные антиоксиданты в сравнении с плацебо или отсутствием лечения, но только в исследовании Tremellen 2007 сообщалось о количестве живорождений и клинических беременностей. В других исследованиях сообщалось об общей или поступательной подвижности и концентрации сперматозоидов. Прямое сравнение не дает объективной картины, поскольку мы не смогли воспользоваться методом прямого сопоставления. Разбивку антиоксидантов или различных доз

антиоксидантов на подгруппы невозможно было провести в группах лечения в сравнении с другими группами лечения, поскольку анализ данных различий проводился лишь в единичных исследованиях. Таким образом, данный обзор не позволил показать разницу эффектов между разными антиоксидантами или разными дозами одного и того же антиоксиданта.

В 24 исследованиях содержались данные, либо частично, либо полностью непригодные для анализа. (Biagiotti 2003; Boonyarangkul 2015; Cavallini 2004; Eslamian 2013; Exposito 2016; Gamidov 2017; Galatioto 2008; Haje 2015; Kessopoulou 1995; Kumamoto 1988; Lenzi 2003; Lombardo 2002; Martinez 2015; Micic 2017; Nozha 2001; Omu 1998; Pourmand 2014; Poveda 2013; Pryor 1978; Raigani 2014; Sivkov 2011; Sofikitis 2016; Wong 2002; Zalata 1998). Причинами этого были дисбаланс исходных данных, представление медиан, процентов или диапазонов, а в некоторых случаях не были указаны СО или стандартные ошибки (Анализ 1.10; Анализ 1.12; Анализ 1.14; Анализ 1.18; Анализ 1.20; Анализ 1.24; Анализ 1.26; Анализ 2.5; Анализ 2.12). Были предприняты попытки связаться с этими авторами по поводу данных. Явных доказательств наличия систематических ошибок в публикациях не было

Достоверность доказательств

Качество доказательств было оценено как низкое или очень низкое. Основным ограничением данного обзора было то, что из 44 включенных в мета-анализ исследований, только в 13 исследованиях сообщалось о живорождении или клинической беременности. Другие ограничения включали плохое освещение методов исследования, неточности, количество небольших исследований, систематические ошибки в предоставлении информации и отсутствие данных о нежелательных явлениях. Явных доказательств наличия систематических ошибок в публикациях не было.

На Рисунке 2 показаны суждения авторов обзора о риске систематических ошибок в исследованиях, включенных в данный обзор. Все включенные исследования были описаны как рандомизированные, однако только в менее 50% из них была дана информация о том, как проводилась рандомизация. Скрытие порядка распределения было описано только в 31% исследований. Слепой метод был описан лучше, поскольку более 56% исследований проводились двойным слепым методом или иногда односторонне слепым методом; в 8% исследований было указано, что слепого метода не было, а в 21% включенных исследований в контрольной группе не проводилось никакое лечение. В некоторых исследованиях показатели выкидыша были высокими, данные показатели, как правило, были выше в контрольных группах, что послужило потенциальной возможностью для дифференцированного последующего наблюдения с более точными отчетами о наступлении клинических беременностей в группах

вмешательства. Систематическая ошибка предоставления информации была неясна в 87% исследований.

Потенциальные систематические ошибки при подготовке обзора

В процессе подготовки обзора могли возникнуть систематические ошибки, поскольку после составления протокола были внесены некоторые изменения. Изменения включали дополнения к критериям исключения и удаление некоторых из них, например, исключение пентоксифиллина и добавление нового результата — поступательной подвижности сперматозоидов. Некоторые систематические ошибки в процессе подготовки обзора могли возникнуть из-за включения исследований, в которых отсеив участников составлял > 20%, с последующим нарушением баланса количества участников между лечебной и контрольной группами.

Согласия и несогласия с другими исследованиями или обзорами

Результаты нашего обзора согласуются с результатами других опубликованных систематических обзоров. Два других обзора описывают влияние L-карнитина и L-ацетилкарнитина на субфертильных мужчин. В систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном Чжоу совместно с коллегами (Zhou 2007), сравнивалась терапия L-карнитином и L-ацетилкарнитином с плацебо, при этом показатели частоты наступления беременности и общей подвижности сперматозоидов повысились. Наш обзор не смог объединить результаты исследований по карнитину из-за несоответствий между исследованиями. В описательном обзоре Пателя и Сигмана (Patel 2008) обсуждается повышение частоты наступления беременности при пероральном приеме антиоксидантов, однако Патель утверждает, что рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) не показали влияния на подвижность сперматозоидов и что необходимо провести больше РКИ среди мужчин с окислительным стрессом. Кроме того, в обзоре Garg 2016 обсуждается эффект антиоксидантов у мужчин с варикоцеле. Они пришли к выводу, что антиоксидантная терапия является потенциальным вариантом основного или дополнительного лечения после хирургического лечения варикоцеле.

Агарвал совместно с коллегами рассмотрели эффективность антиоксидантов в обзоре литературы (Agarwal 2004) и систематическом обзоре (Majzoub 2018). В обзоре 2004 года Агарвал отмечает, что витамин Е и сочетание витамина Е с другими антиоксидантами, такими как N-ацетилцистеин, витамин А и жирные кислоты, повышают частоту наступления беременности в парах с мужчинами, страдающими астенозооспермией. Это согласуется с результатами нашего обзора. Однако их вывод о том,

что карнитины также влияют на частоту наступления беременности, не был подтвержден. В систематический обзор Majzoub 2018 было включено 29 исследований, из них 19 — РКИ и 10 проспективных. В 26 исследованиях они обнаружили значительное положительное влияние на основные параметры спермы, расширенные функциональные тесты спермы, результаты ВРТ или количество живорождений. В частности, при приеме витамина Е, витамина С, карнитина, коэнзима Q10 и цинка наблюдалось положительное влияние на количество живорождений и оплодотворений. Разница между отдельными антиоксидантами в нашем исследовании не наблюдалась.

В другом обзоре (Ross 2010) рассматривалось повышение частоты наступления беременности и качества спермы после антиоксидантной терапии. Это согласуется с результатами нашего обзора, хотя мы не уверены в результатах по параметрам спермы из-за крайней неоднородности. Систематический обзор (Lafuente 2013), посвященный изучению влияния коэнзима Q10 на мужскую субфертильность, обнаружил связь между этим антиоксидантом и повышением частоты наступления беременности, улучшением концентрации и подвижности сперматозоидов. Мы сошлись во мнении о влиянии коэнзима Q10 на подвижность и концентрацию сперматозоидов при его шестимесячном приеме, однако не смогли сделать четких выводов из-за неоднородности данных анализов. В более позднем систематическом обзоре с мета-анализом изучалась эффективность фолатов и фолатов в сочетании с цинком на параметры сперматозоидов у субфертильных мужчин (Irani 2017). Авторы пришли к выводу, что прием исключительно фолата эффективен только в отношении концентрации сперматозоидов, а прием фолата в сочетании с цинком — только в отношении концентрации и морфологии сперматозоидов. Оба вмешательства не оказали никакого влияния на подвижность сперматозоидов. Данные о таком эффекте цинка в сочетании с фолиевой кислотой или только фолиевой кислоты можно подтвердить с помощью нашего обзора.

В вышеупомянутых систематических обзорах в основном сообщалось об общей частоте наступления беременности, в то время как в данном обновленном Кокрановском обзоре сообщалось именно о частоте наступления клинической беременности (подтвержденной выявлением гестационного мешка на УЗИ), поэтому для анализа было доступно меньшее количество исследований.

В опубликованном обзоре антиоксидантов для лечения женского бесплодия Кокрана (Showell 2017), говорилось об отсутствии выраженного благоприятного эффекта антиоксидантов на женщин с бесплодием. Кроме того, недавний систематический обзор и мета-анализ, посвященный изучению влияния приема микроэлементов как мужчинами, так и женщинами на результаты ЭКО, показал положительное влияние на клинические результаты в

плане частоты наступления беременности и/или количества живорождений (Kofi Arhin 2017). Однако в исследовании удалось включить только пять РКИ, причем характер вмешательств и дизайн исследований были существенно неоднородны.

ВЫВОДЫ АВТОРОВ

Значение для практики

В данном обзоре были получены доказательства низкого качества на основании семи небольших рандомизированных клинических исследований, которые позволили сделать вывод о том, что прием добавок с антиоксидантами мужчинами с низкой репродуктивной функцией может способствовать увеличению случаев живорождения среди пар, посещающих клиники репродуктивного здоровья. Доказательства низкого качества означают, что частота наступления клинической беременности также может возрасти. В целом, нет доказательств повышенного риска выкидыша, однако антиоксиданты могут вызывать более легкие желудочно-кишечные расстройства, но эти доказательства очень низкого качества. Субфертильным парам следует иметь в виду, что в целом имеющиеся данные являются спорными из-за серьезного риска систематических ошибок вследствие отсутствия четких сведений о методах рандомизации, отсутствия отчетности о клинических результатах — живорождениях и клинической беременности, часто неясном или даже высоком уровне систематических ошибок, связанных с выбыванием участников, а также неточности из-за часто низкой частоты нежелательных явлений и небольшого общего размера выборки. По-прежнему существует необходимость в проведении дальнейших крупномасштабных хорошо продуманных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с сообщением о количестве случаев живорождения и наступления клинической беременности для точного определения роли антиоксидантов.

Значение для дальнейших исследований

В этом обзоре было всего семь небольших исследований, в которых сообщалось о живорождении — наиболее важном результате с точки зрения пары, испытывающей трудности с зачатием, и количество нежелательных явлений было очень небольшим. Примечательно, что большинство исследований из нашего метаанализа, в которых сообщалось о живорождении, были проведены до 2008 года. Несмотря на наши рекомендации в оригинальном обзоре и обновлении 2014 года по этой теме, главные исследователи клинических испытаний, похоже, не учитывают результаты, что приводит к большому пробелу в доказательствах. Только в четырех исследованиях сообщалось о фрагментации ДНК. Считается, что низкая степень фрагментации ДНК

повышает вероятность наступления беременности. Необходимы дальнейшие крупные хорошо спланированные плацебо-контролируемые рандомизированные исследования с живорождением в качестве первичного результата.

В пяти исследованиях (Busetto 2018; Gopinath 2013; Morgante 2010; Scott 1998; Tremellen 2007) использовались комбинированные антиоксиданты (три или более антиоксидантов) в сравнении с контрольным препаратом, но в них сообщалось о разных результатах. Результаты в целом показали больший положительный эффект в группе принимавших антиоксидант по сравнению с контрольной группой. Однако необходимо провести больше рандомизированных контролируемых исследований, чтобы сделать какие-либо выводы о том, будет ли комбинация антиоксидантов иметь статистически значимое преимущество перед приемом только антиоксиданта в сравнении с плацебо.

Если в результате плацебо-контролируемых рандомизированных исследований будут получены доказательства того, что антиоксидантные добавки улучшают клинические результаты (беременность и живорождение), тогда необходимо будет провести рандомизированные прямые исследования, чтобы оценить, является ли один антиоксидант более эффективным, чем другой, с точки зрения размера объема положительного эффекта. Интерес может представлять сетевой метаанализ.

Существует также недостаток доказательств того, оказывают ли разные дозы антиоксидантов разное действие. В данный обзор были включены только единичные исследования с измерением различных доз, поэтому мета-анализ этого сравнения был невозможен.

Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, лишь в нескольких исследованиях сообщалось о побочных эффектах. Согласно результатам исследований, о которых сообщалось, побочные эффекты антиоксидантов были незначительными и легкими. Однако для полной оценки любых нежелательных явлений и профиля побочных эффектов этих добавок требуется больше данных.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Кокрановская группа по вопросам гинекологии и репродуктивной медицины. Я хотел бы особо отметить редакторов, которые были очень внимательны и услужливы при редактировании этого обзора.

Большое спасибо переводчикам неанглоязычных исследований: Ичиро Омори, Шаофу Ли, Иван Сола, Павел Кантурски, доктор Певинди, Шаофу Ли, Фархад Шокранех, Тайсян Ву, Джулиана Рид, Роберто Д'Амиго, Василий Влассов, Лю Цинь, Цзяньпин Лю, Гоян Ян, Густаво Порфи, Вальтер Сильва, Майра Парра, доктор Томоко Кумага, Тан Ваньтао и Андрей Дубовый. Особая благодарность Джулиане Рид и

Хелен Нагельс за то, что они помогли нам связаться со многими нашими переводчиками.

Спасибо также Стивену Бонтеке, который любезно помог с некоторыми текстами в оригинальной рецензии.

Мы признательны за комментарии, присланные Тиной Колд Йенсен, Нильсом Эриком Скаккебеком, Нильсом Йоргенсеном, Мартином Бломбергом Йенсенем, Андерсом

Юлем, Питером Гетше, Отделением развития и репродукции, а также Северный Кокрановский центр, Rigshospitalet, Дания. Наш официальный ответ был опубликован в декабре 2011 года, и высказанные замечания были учтены.

Авторы обзора 2018 года благодарят профессора Роджера Харта за его вклад во все предыдущие версии этого обзора.

Дальнейшая информация для исследований была получена от:

Доктор Н Адель ([Adel 2015](#))

Д-р Овчинников ([Gamidov 2017](#))

Доктор Завари ([Gopinath 2013](#))

Доктор Кабир ([Cyrus 2015](#))

Профессор Маторрас ([Exposito 2016](#))

Доктор Балерчия ([Balercia 2005](#); [Balercia 2009](#))

Доктор Бусетто ([Busetto 2018](#))

Доктор Наср-Эсфехани ([Barekat 2016](#))

Доктор Ирге ([NCT01520584](#))

Доктор Димитриадис ([Sofikitis 2016](#))

Д-р Агарвал и г-жа Мицич ([Micic 2017](#))

Доктор Норузи ([Sharifzadeh 2016](#))

Доктор Хекматдуст ([NCT01846325](#))

Доктор Матье-д'Аржан ([NCT01407432](#))

Д-р Каматх ([CTRI/2013/02/003431](#))

Доктор Пинтер ([NCT02310087](#))

Д-р Нематоллахи-махани ([Azizollahi 2013](#)),

Доцент Келтон Треллен ([Tremellen 2007](#)).

Д-р Каматх ([CTRI/2013/02/003431](#))

Доктор Пейванди ([Peivandi 2010](#))

Доктор Эль Гинди ([Elgindy 2008](#))

Доктор М Сигман ([Sigman 2006](#))

Профессор Нившлаг ([Rolf 1999](#))

Доктор Каваллини ([Cavallini 2004](#))

Доктор Ванг ([Wang 1983](#))

Доктор Мартинес-Сото ([Martinez-Soto 2010](#))

Доктор Морганте ([Morgante 2010](#))

Доктор Наджарзаде ([Nadjarzadeh 2011](#))

Доктор Сафаринежад ([Safarinejad 2009](#); [Safarinejad 2009a](#)).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Ссылки на исследования, включенные в данный обзор

Akiyama 1999 {published data only}

Akiyama M. In vivo scavenging effect of ethylcysteine on reactive oxygen species in human semen. *Japanese Journal of Urology* 1999;**90**(3):421-8.

Attallah 2013 {published data only}

Attallah D, El Nashar IH, Mahmoud R, Shaaban OM, Salman SA. N-acetylcysteine prior to intrauterine insemination in couples with isolated athenozoospermia: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility* 2013;**100** (3 Suppl):S462.

Azizollahi 2013 {published data only}

* Azizollahi G, Azizollahi S, Babaei H, Kianinejad M, Baneshi MR, Nematollahi-mahani SN. Effects of supplement therapy on sperm parameters, protamine content and acrosomal integrity of varicocelectomized subjects. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2013; **30**(4):593-9.

Azizollahi G, Azizollahi S, Babaei H, Kianinejad MA, Baneshi MR, Nematollahi-Mahani SN. Effects of zinc sulfate and folic acid coadministration on sperm parameters, protamine content and acrosomal integrity of varicocelectomized patients. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2013;**1**:37.

Azizollahi S, Azizollahi G, Nematollahi SN, Babaei H, Rastegari A, Maghsudi S. The effect of folic acid administration on protamine deficiency, acrosomal activity and semen parameters in varicocelectomized patients. *Human Reproduction* 2011;**26** Suppl 1 Abstract no: P-57: i340.

Azizollahi S, Nematollahi-Mahani SN, Azizollahi G, Baneshi MR, Safari Z. The effect of folic acid and zinc sulfate on endocrine parameters and seminal antioxidant level, after varicocelectomy. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2013;**1**:36.

Balercia 2005 {published data only}

Balercia G, Regoli F, Armeni T, Koverech A, Mantero F, Boscaro M. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia. *Fertility and Sterility* 2005; **84**(3):662-71.

Balercia 2009 {published data only}

Balercia G, Buldreghini E, Vignini A, Tiano L, Paggi F, Amoroso S, et al. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. *Fertility and Sterility* 2009; **91** (5): 1785-92.

Barekat 2016 {published data only}

Barekat F, Tavalae M, Deemeh MR, Bahreinian M, Azadi L, Abbasi H, et al. A Preliminary Study: N-acetyl-L-cysteine Improves Semen Quality following Varicocelectomy. *International Journal of Fertility & Sterility* 2016;**10**(1): 120-6.

Biagiotti 2003 {published data only}

Biagiotti G, Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Magli C, Ferraretti A. Prostaglandins pulsed down-regulation enhances carnitine therapy performance in severe idiopathic oligoasthenospermia. *Human Reproduction* 2003;**18** Suppl 1:202.

Blomberg Jensen 2018 {published data only}

* Blomberg Jensen M, Gerner Lawaetz J, Andersson A, Petersen JH, Nordkap L, Bang AK, et al. Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men. *Human Reproduction* 2016;**31**(8):1875-85.

* Blomberg Jensen M, Lawaetz JG, Petersen JH, Juul A, Jorgensen N. Effects of vitamin D supplementation on semen quality, reproductive hormones, and live birth rate: a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018;**103**(3):870-81.

Boonyarangkul 2015 {published data only}

Boonyarangkul A, Vinayanuvattikhun N, Chiamchanya C, Visutakul P. Comparative study of the effects of tamoxifen citrate and folate on semen quality of the infertile male with semen

abnormality. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2015;**98**(11): 1057-63.

Busetto 2018 {published data only}

Busetto G, Virmani A, Del Giudice F, Micic S, Agarwal A, De Berardinis E. Varicocele and oligoasthenoteratozoospermia: Evaluation of antioxidant supplementation effect on pregnancy rate and sperm quality. *Fertility and Sterility* 2017;**108** (3 Supplement 1):e133.

Busetto G, Virmani MA, Antonini G, Ragonesi G, De Berardinis E, Agarwal A, et al. Effect of antioxidant supplementation on sperm parameters in oligoasthenoteratozoospermia, with and without varicocele: A DBPC study. *Fertility and Sterility* 2016; **106** (Supplement 3):e46.

* Busetto GM, Agarwal A, Virmani A, Antonini G, Ragonesi G, Del Giudice F, et al. Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligoasthenoteratozoospermia, with and without varicocele: a double-blind placebo-controlled study. *Andrologia* 2018;**07**: 07.

Busetto GM, Virmani A, Antonini G, Ragonesi G, Del Giudice F, Agarwal A, et al. Effect of antioxidant supplementation on sperm parameters in oligoasthenoteratozoospermia, with and without varicocele: A double blind placebo controlled (DBPC) study. *Human Reproduction* 2017;**32** (Supplement 1):i142-3.

Cavallini 2004 {published data only}

* Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Biagiotti G, Vitali G. Cinnocicam and L-carnitine/acetyl-L-carnitine treatment for idiopathic and varicocele associated oligoasthenospermia [see comment]. *Journal of Andrology* 2004; Vol. 25, issue 5:761-70.

Cavallini G, Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, Biagiotti G, Vitali G. Cinnocicam + carnitines for idiopathic dyspermia. The 20th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. *Human Reproduction* 2004:i23-4.

Conquer 2000 {published data only}

Conquer JA, Martin JB, Tummon I, Watson L, Tekpetey F. Effect of DHA supplementation on DHA status and sperm motility in asthenozoospermic males. *Lipids* 2000;**35**(2): 149-54.

Cyrus 2015 {published data only}

Cyrus A, Kabir A, Goodarzi D, Moghimi M. The effect of adjuvant vitamin C after varicocele surgery on sperm quality and quantity in infertile men: a double blind placebo controlled clinical trial. *International Brazilian Journal of Urology* 2015; Vol. 41, issue 2:230-8.

Dawson 1990 {published data only}

Dawson EB, Harris WA, Powell LC. Relationship between ascorbic acid and male fertility. *World Review of Nutrition and Dietetics* 1990; Vol. 62:1-26.

Deng 2014 {published data only}

* Deng XL, Li YM, Yang XY, Huang JR, Guo SL, Song LM. Efficacy and safety of vitamin D in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia. [Chinese]. *Zhonghua nan ke xue = National Journal of Andrology* 2014; Vol. 20, issue 12:1082-5.

Deng XL, Li YM, Yang XY, Huang JR, Guo SL, Song LM. [Efficacy and safety of vitamin D in the treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia]. *Zhong Hua Nan Ke Xue* 2014; Vol. 20, issue 12:1082-5.

Dimitriadis 2010 {published data only}

Dimitriadis F, Tsambalas S, Tsounapi P, Kawamura H, Vlachopoulou E, Haliasos N, et al. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on Leydig cell secretory function in oligoasthenospermic infertile men: A randomized trial. *BJU International* 2010;**106**(8):1181-5.

Ener 2016 {published data only}

Ener K, Aldemir M, Isik E, Okulu E, Ozcan MF, Ugurlu 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): 829-34.

Eslamian 2013 *[published data only]*

* Eslamian G, Amirjannati N, Sadeghi MR, Rashidkhani B, Pahlavan S, Hooshangi A, et al. The effects of combined supplementation of docosahexaenoic acid and vitamin E on fatty acid changes in sperm membrane in asthenozoospermic men. *Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology* 2013;**8**(1):23-37.

Hekmatdoost A. The effects of administration of combined docosahexaenoic acid and vitamin E supplements on spermatogram and seminal plasma oxidative stress in infertile men with asthenozoospermia. www.clinicaltrials.gov. ClinicalTrials.gov: NCT01846325]

Exposito 2016 *[published data only]*

* Exposito A, Perez-Sanz J, Crisol L, Aspichueta F, Quevedo S, Diaz-Nunez M, et al. A prospective double-blind randomized placebo-controlled study of the effect of vitamin E on semen parameters in infertile men. *Human Reproduction* 2016; Vol. 31 (Supplement 1):i137-8. Exposito A, Perez-Sanz J, Crisol L, Aspichueta F, Quevedo S, Diaz-Nunez M, et al. A prospective double-blind randomized placebo-controlled study of the effect of vitamin E on semen parameters in infertile men. *Human Reproduction* 2016; Vol. 31 (Supp 1):i137-138 Abstract no: P-018.

Galatioto 2008 *[published data only]*

Galatioto GP, Gravina GL, Angelozzi G, Sacchetti A, Innominato PF, Pace G, et al. May antioxidant therapy improve sperm parameters of men with persistent oligospermia after retrograde embolization for varicocele?. *World Journal of Urology* 2008; Vol. 26, issue 1:97-102.

Gamidov 2017 *[published data only]*

* Gamidov SI, Ovchinnikov RI, Popova AY, Avakyan AY, Sukhikh GT. Adjuvant antioxidant therapy in varicocele infertility. [Russian]. *Urologiia* 2017; Vol. 2:64-72. Gamidov SI, Ovchinnikov RI, Popova AY, Avakyan AY, Sukhikh GT. [Adjuvant antioxidant therapy in varicocele infertility]. *Urologiia (Moscow, Russia)* 2017, issue 2 (supplement):64-72.

Gopinath 2013 *[published data only]*

Gopinath PM, Kalra B, Saxena A, Malik S, Kochhar K, Kalra S, et al. Fixed dose combination therapy of antioxidants in treatment of idiopathic oligoasthenozoospermia: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine* 2013; Vol. 4, issue 1:6-13.

Greco 2005 *[published data only]*

Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. *Journal of Andrology* 2005; Vol. 26, issue 3:349-53.

Haghighian 2015 *[published data only]*

Haghighian HK, Haidari F, Mohammadi-Asl J, Dadfar M. Randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial examining the effects of alpha-lipoic acid supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men. *Fertility & Sterility* 2015; Vol. 104, issue 2:318-24.

Haje 2015 *[published data only]*

Haje M, Naom K. Combined tamoxifen and L-carnitine therapies for the treatment of idiopathic male infertility attending intracytoplasmic sperm injection: A randomized controlled trial. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine* 2015; Vol. 6, issue 1:20-4.

Kessopoulou 1995 *[published data only]*

Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russell JM, Cooke ID, et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertility and Sterility* 1995; Vol. 64, issue 4: 825-31.

Kumamoto 1988 *[published data only]*

Kumamoto Y, Maruta H, Ishigami J, Kamidono S, Orikasa S, Kimura M, et al. Clinical efficacy of mecobalamin in the treatment

of oligozoospermia--results of double-blind comparative clinical study. *Hinyokika Kyo. Acta Urologica Japonica* 1988;**34**:1109-32.

Lenzi 2003 *[published data only]*

Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, et al. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial [see comment]. *Fertility and Sterility* 2003; Vol. 79, issue 2: 292-300.

Lenzi 2004 *[published data only]*

Lenzi A, Sgro P, Salacone P, Paoli D, Gilio B, Lombardo F, et al. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the use of combined L-carnitine and L-acetyl-carnitine treatment in men with asthenozoospermia [see comment]. *Fertility and Sterility* 2004; Vol. 81, issue 6:1578-84.

Li 2005 *[published data only]*

Li Z, Chen GW, Shang XJ, Bai WJ, Han YF, Chen B, et al. A controlled randomized trial of the use of combined L-carnitine and acetyl-L-carnitine treatment in men with oligoasthenozoospermia. *Zhong Hua Nan Ke Xue* 2005; Vol. 11, issue 10:761-4.

Li 2005a *[published data only]*

Li Z, Gu R, Liu Y, Xiang Z, Cao X, Han Y, et al. Curative effect of L-carnitine supplementation in the treatment of male infertility. *Academic Journal of Shanghai Second Medical University* 2005; Vol. 25, issue 3:292-4.

Lombardo 2002 *[published data only]*

Lombardo F, Gandini L, Agarwal A, Sgro P, Dondero F, Lenzi A. A prospective double blind placebo controlled cross over trial of carnitine therapy in selected cases of male infertility. *Fertility and Sterility* 2002; Vol. 78 Suppl 1: 68-9.

Martinez 2015 *[published data only]*

Martinez AM, Sordia-Hernandez LH, Morales JA, Merino M, Vidal O, Garcia Garza MR, et al. A randomized clinical study assessing the effects of the antioxidants, resveratrol or SC1002, a hydrogen sulfide prodrug, on idiopathic oligoasthenozoospermia. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 2015; Vol. 4, issue 2:106-11.

Martinez-Soto 2010 *[published data only]*

Martinez-Soto JC, Domingo JC, Cardobilla LP, Pellicer A, Landera J. Effect of dietary DHA supplementation on sperm DNA integrity. *Fertility and Sterility* September 2010;**94**(4):S235-6.

Mehni 2014 *[published data only]*

Mehni NM, Ketabchi AA, Hosseini E. Combination effect of pentoxifylline and L-carnitine on idiopathic oligoasthenozoospermia. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2014; Vol. 12, issue 12:817-24.

Micic 2017 *[published data only]*

Micic S, Lalic N, Bojanic N, Djordjevic D, Virmani A, Agarwal A. Assessment of sperm motility in oligoasthenospermic men, treated with metabolic and essential nutrients, in a randomized, double blind, placebo study. *Human Reproduction* 2016; Vol. 31 (Supplement 1):i151-2.

Micic S, Lalic N, Bojanic N, Djordjevic D, Virmani A, Agarwal A. DBPC study in oligoasthenospermic men treated with metabolic and essential nutrients showed that progressive sperm motility was correlated to seminal carnitine levels. *Andrology* 2016; Vol. 4 (Supplement 2): 56.

* Micic S, Lalic N, Bojanic N, Djordjevic D, Virmani A, Agarwal A. DBPC study showed significant correlation of DNA fragmentation index (DFI) and seminal carnitine with progressive sperm motility in oligospermic men treated with metabolic and essential nutrients. *Fertility and Sterility* 2017; Vol. 108 (3 Supplement 1):e307-8.

Micic S, Lalic N, Bojanic N, Djordjevic D, Virmani A, Agarwal A. Oligoasthenospermic men treated with proxeed plus showed correlation between sperm motility and seminal carnitine. *Fertility and Sterility* 2016; Vol. 106 (Supplement 3):e298-9.

Micic S, Lalic N, Djordjevic D, Bogavac-Stanojevic N, Virmani A, Agarwal A. Seminal carnitine and DNA fragmentation index (DFI) impact progressive sperm motility in oligoasthenospermic men treated with metabolic and essential nutrients, with moderate accuracy. *Human Reproduction* 2017; Vol. 32 (Supplement 1):i 132.

- Morgante 2010** {published data only}
Morgante G, Scolaro V, Tosti C, Di Sabatino A, Piomboni P, De Leo V. Treatment with carnitine, acetyl carnitine, L- arginine and ginseng improves sperm motility and sexual health in men with asthenopermia. *Minerva Urologica e Nefrologica* 2010;**62**(3):213-8.
- Nadjarzadeh 2011** {published data only}
Nadjarzadeh A, Shidfar F, Amirjannati N, Vafa MR, Motevalian SA, Gohari MR, et al. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: A randomized double- blind placebo controlled trial. *Journal of Endocrinological Investigation* 2011 ;**34**:e224-8.
- Nozha 2001** {published data only}
Nozha CF, Leila AK, Zouhir S, Hanen G, Khled Z, Tarek R. Oxidative stress and male infertility: comparative study of combined vitamin E/selenium treatment versus vitamin B. *Human Reproduction* 2001; Vol. 17, issue Abstract book 1:111-2.
- Omu 1998** {published data only}
Omu AE, Dashti H, Al-Othman S. Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological, immunological and obstetric outcome. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 1998; Vol. 79, issue 2:179-84.
- Omu 2008** {published data only}
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; Vol. 17, issue 2:108-16.
- Peivandi 2010** {published data only}
Peivandi S, Abasali K, Narges M. Effects of L-carnitine on infertile men's spermogram; a randomised clinical trial. *Journal of Reproduction and Infertility* 2010;**10**(4):331.
- Pourmand 2014** {published data only}
* Pourmand G, Movahedin M, Dehghani S, Mehraei A, Ahmadi A, Pourhosein M, et al. Does L-carnitine therapy add any extra benefit to standard inguinal varicocelectomy in terms of deoxyribonucleic acid damage or sperm quality factor indices: a randomized study. *Urology* 2014; Vol. 84, issue 4:821-5.
Pourmand GH, Movahedin M, Dehghan S, Mehraei A, Ahmadi A, Pourhosein M. Does L-carnitine therapy add any extra benefit to standard inguinal varicocelectomy in terms of deoxyribonucleic acid damage or sperm quality factor indices: a randomized study. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2015, issue 4 suppl. 1:67.
- Poveda 2013** {published data only}
Poveda C, Rodriguez R, Chu EE, Aparicio LE, Gonzales IG, Moreno CJ. A placebo-controlled double-blind randomized trial of the effect of oral supplementation with spermatrend, maca extract (lepidium meyenii) or L-carnitine in semen parameters of infertile men. *Fertility and Sterility* 2013; Vol. 100, issue 3 Suppl:S440.
- Pryor 1978** {published data only}
Pryor JP, Blandy JP, Evans P, Chaput de Saintonge DM, Usherwood M. Controlled clinical trial of arginine for infertile men with oligozoospermia. *British Journal of Urology* 1978;**50**:47-50.
- Raigani 2014** {published data only}
Raigani M, Yaghmaei B, Amirjannati N, Lakpour N, Akhondi MM, Zeraati H, et al. The micronutrient supplements, zinc sulphate and folic acid, did not ameliorate sperm functional parameters in oligoasthenoteratozoospermic men. *Andrologia* 2014; Vol. 46, issue 9:956-62.
- Rolf 1999** {published data only}
* Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Human Reproduction* 1999;**14**(4):1028-33.
Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study [see comment]. *Human Reproduction* 1999;**14**(4): 1028-33.
- Safarinejad 2009** {published data only}
Safarinejad MR, Safarinejad S. Efficacy of selenium and/ or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *Journal of Urology* 2009;**181**(2):741-51.
- Safarinejad 2009a** {published data only}
Safarinejad ME. Efficacy of coenzyme Q10 on semen parameters, sperm function and reproductive hormones in infertile men. *Journal of Urology* 2009;**182**(1):237-48.
- Safarinejad 2012** {published data only}
Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: A double-blind, placebo controlled, randomized study. *Journal of Urology* 2012;**188**(2):526-31.
- Scott 1998** {published data only}
Scott R, MacPherson A, Yates RW, Hussain B, Dixon J. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *British Journal of Urology* 1998; Vol. 82, issue 1: 76-80.
- Sharifzadeh 2016** {published data only}
Sharifzadeh F, Norouzi S, Ashrafi M, Aminimoghaddam S, Koohpayezadeh J. Effects of zinc sulfate on subfertility related to male factors: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research* 2016; Vol. 1, issue 2:e7242. 2476-5848]
- Sigman 2006** {published data only}
Pryor JL, Stacy L, Glass S, Campagnone J, Sigman M. Randomized double blind placebo controlled trial of carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia. *Fertility and Sterility* 2003;**80** Suppl 3:48.
* Sigman M, Glass S, Campagnone J, Pryor JL. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility* 2006;**85**(5):1409-14.
- Sivkov 2011** {published data only}
Sivkov AV, Oshchepkov VN, Evdokimov VV, Keshishev NG, Skabko OV. Selzink plus study in patients with chronic non-infectious prostatitis and abnormal fertility. [Russian]. *Urologii* 2011; Vol. 5:27-33.
- Sofikitis 2016** {published data only}
Sofikitis N, Dimitriadis F, Skouros S, Stavrou S, Seminis G, Giannakis I, et al. Effects of avanafil on semen quality and sperm cytoskeleton in oligoasthenospermic infertile men: A randomized controlled trial. *Journal of Sexual Medicine* 2016; Vol. 2:S164-5.
- Suleiman 1996** {published data only}
Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el-Malik EM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *Journal of Andrology* 1996; Vol. 17, issue 5:530-7.
- Tremellen 2007** {published data only}
Tremellen K, Froiland D, Miari G, Thompson J. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant on sperm function pregnancy outcome during IVF treatment. The Fertility Society of Australia 25th Annual scientific meeting. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2006;**46** Suppl 2:A.2.
* Tremellen K, Miari G, Froiland D, Thompson J. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF- ICSI treatment. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2007;**47**:216-21.
- Wang 2010** {published data only}
Wang YX, Yang SW, Qu CB, Huo HX, Li W, Li JD, et al. L-carnitine: safe and effective for asthenozoospermia. *Zhonghua nan ke xue - National Journal of Andrology* 2010; **16**(5):420-2.

Wong 2002 {published data only}

Ebisch IM, Pierik FH, De Jong FH, Thomas CM, Steegers-Theunissen RP. Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men?. *International Journal of Andrology* 2006;**29**(2):339–45.

* Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility* 2002; Vol. 77, issue 3:491–8.

Zalata 1998 {published data only}

* Zalata A, Christophe A, Horrbjn D, Dhooge W, Comhaire F. Protection of sperm function and DNA by essential fatty acids and antioxidants dietary supplementation. *Fertility and Sterility* 1998;**70**:287.

Zalata A, Christophe A, Horrobin D, Dhooge W, Comhaire F. Effect of essential fatty acids and antioxidants dietary supplementation on the oxidative DNA damage of the human spermatozoa. ESHRE 14th annual meeting. Goteborg, 1998:270–1.

Zavaczki 2003 {published data only}

Zavaczki Z, Szollosi J, Kiss S, Koloszar S, Fejes I, Kovacs L, Pal A. Magnesium-orate supplementation for idiopathic infertile male patients: a randomized, placebo-controlled clinical pilot study. *Magnesium Research* 2003;**16**(2):131–6.

References to studies excluded from this review**Adel 2015 {published data only}**

Adel N, El Maghraby H, Ghareeb D, Elmahdy M. Vitamin e and berberine counteract the adverse effects of ros on sperm and seminal parameters. *Human Reproduction* 2015; **30 Suppl 1**:i171 Abstract no: P-113.

Alahmar 2017 {published data only}

Alahmar AT. Effect of vitamin C, vitamin E, zinc, selenium, and coenzyme Q10 in infertile men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine* 2017;**8**(2):45–9.

Alizadeh 2018 {published data only}

Alizadeh F, Javadi M, Karami AA, Gholaminejad F, Kavianpour M, Haghhighian HK. Curcumin nanomicelle improves semen parameters, oxidative stress, inflammatory biomarkers, and reproductive hormones in infertile men: A randomized clinical trial. *Phytotherapy Research* 2018;**32**(3): 514–21.

Als Salman 2018 {published data only}

Als Salman AR, Almashhedy LA, Hadwan MH. Effect of oral zinc supplementation on the thiol oxido-reductive index and thiol-related enzymes in seminal plasma and spermatozoa of Iraqi asthenospermic patients. *Biological Trace Element Research* 2018; **184** (2):340–9.

Anarte 2012 {published data only}

Anarte C, Calvo I, Domingo A, Presilla N, Aleman M, Bou R, et al. Effect of DHA supplementation on fatty acid composition of sperm and its relation to semen quality. Human Reproduction - Abstract book of the 28th ESHRE Annual Meeting, Turkey 1–4 July 2012. 2012; Vol. 27, issue 2:ii121–ii50.

Anarte 2013 {published data only}

Anarte C, Domingo A, Agirreagoikoa JA, De Pablo J, Barrenetxea G. Regular consumption of docosahexaenoic acid (DHA) improves semen quality. *Fertility and Sterility* 2013;**100 Suppl 3**:S443.

Azizollahi 2013a {published data only}

Azizollahi S, Nematollahi-Mahani SN, Azizollahi G, Baneshi MR, Safari Z. The effect of folic acid and zinc sulfate on endocrine parameters and seminal antioxidant level, after varicocelelectomy. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2013;**1**:36.

Cai 2012 {published data only}

Cai T, Wagenlehner F, Mazzoli S, Meacci F, Mondaini N, Nesi G, et al. Semen quality in patients with Chlamydia trachomatis genital infection treated concurrently with prulifloxacin and a phytotherapeutic agent. *Journal of Andrology* 2012;**33**(4):615–23.

Calogero 2015 {published data only}

Calogero AE, Gullo G, La Vignera S, Condorelli RA, Vaiarelli A. Myo-inositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: a prospective double-blind randomized placebo- controlled study. *Andrology* 2015;**3**(3):491–5.

Capecce 2017 {published data only}

* Capecce M, Romeo G, Ruffo A, Romis L, Mordente S, Di Lauro G. A phytotherapeutic approach to reduce sperm DNA fragmentation in patients with male infertility. *Urologia (Treviso)* 2017;**84**(2):79–82.

Capecce M, Romeo G, Ruffo A, Romis L, Mordente S, Di Lauro G. Alga Ecklonia Bicyclis, tribulus terrestris, myo-inositol and biovism reduce sperm DNA fragmentation in patients with oligo-asthenoterato-zoospermia (OAT) syndrome. *Journal of Sexual Medicine* 2015;**12 (Supplement 5)**:365.

Chattopadhyay 2016 {published data only}

Chattopadhyay R, Yasmin S, Chakravarty BN. Effect of continuous 6 months oral antioxidant combination with universally recommended dosage in idiopathic male infertility. *International Journal of Infertility and Fetal Medicine* 2016;**7**(1):1–6.

Chen 2012 {published data only}

Chen XF, Li Z, Ping P, Dai JC, Zhang FB, Shang XJ, et al. Efficacy of natural vitamin E on oligospermia and asthenospermia: a prospective multi-centered randomized controlled study of 106 cases. *Zhong Hua Nan Ke Xue* 2012; **18**(5):428–31.

Ciftci 2009 {published data only}

Ciftci H, Verit A, Savas M, Yeni E, Erel O. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/ antioxidant status. *Urology* 2009;**74**(1):73–6.

Comhaire 2005 {published data only}

Comhaire FH, El Garem Y, Mahmoud A, Eertmans F, Schoonjans F. Combined conventional/antioxidant “Astaxanthin” treatment for male infertility: a double blind, randomized trial. *Asian Journal of Andrology* 2005;**7**(3): 257–62.

Ebisch 2003 {published data only}

Ebisch IM, van Heerde WL, Thomas CM, van der Put N, Wong WY, Steegers-Theunissen RP. C677T methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism interferes with the effects of folic acid and zinc sulfate on sperm concentration. *Fertility and Sterility* 2003;**80**(5): 1190–4.

Elgindy 2008 {published data only}

Elgindy EA, El-Huseiny AM, Mostafa MI, Gaballah AM, Amed TA. N-Acetylcysteine: Could it be an effective adjuvant therapy in ICSI cycles. *Fertility and Sterility* 2008;**90 Suppl 1** (American Society for Reproductive Medicine 64th Annual Meeting, 8–12 November 2008, San Francisco, CA):356 Abstract no: P738.

Ghafarizadeh 2018 {published data only}

Ghafarizadeh AA, Vaezi G, Shariatzadeh MA, Malekiran AA. Effect of in vitro selenium supplementation on sperm quality in asthenoteratozoospermic men. *Andrologia* 2018; **50**(2):e12869.

Ghanem 2010 {published data only}

Ghanem H, Shaer O, El-Segini A. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility* 2010;**93**(7):2232–5.

Gulati 2015 {published data only}

Gulati S, Chattopadhyay R, Ghosh B, Yasmin S, Ghosh S, Bose G, et al. Treatment with combined antioxidant formulation before ICSI improves pregnancy rate in couples with obstructive azoospermia. *Fertility and Sterility* 2015; **1**:e241.

Gulino 2016 {unpublished data only}

AGUNCO Obstetrics and Gynecology Centre (PI unknown). Effect of treatment with myo-inositol on human semen parameters in patients undergoing in vitro fertilization cycles. <https://clinicaltrials.gov>.

* Gulino FA, Leonardi E, Marilli I, Musmeci G, Vitale SG, Leanza V, et al. Effect of treatment with myo-inositol on semen

parameters of patients undergoing an IVF cycle: in vivo study. *Gynecological Endocrinology* 2016;**32**(1):65-8.

Hafeez 2011 {published data only}

Hafeez M, Ahmed A, Usmanghani K, Mohiuddin E, Asif HM, Akram M, et al. Clinical evaluation of herbal medicine for oligospermia. *Pakistan Journal of Nutrition* 2011;**10**(3): 238-40.

Iacono 2014 {published data only}

Iacono F, Ruffo A, Prezioso D, Illiano E, Romeo G, Romis L, et al. Combination therapy with antiestrogen and a natural composite containing tribulus terrestris, alga ecklonia bicyclis, biovis and myo-inositol in the treatment of male idiopathic infertility. *Journal of Sexual Medicine* 2014;**1**:92.

Jawad 2013 {published data only}

Jawad HM. Zinc sulfate treatment of secondary male infertility associated with positive serum and seminal plasma anti-sperm antibody test. *Middle East Fertility Society Journal* 2013;**18**(1):24-30.

Kanta Goswami 2017 {published data only}

Kanta Goswami S, Chattopadhyay R, Ghosh S, Ghosh B, Yasmin S, Goswami M, et al. Exogenous oral combination antioxidants in idiopathic infertile males, having higher DNA fragmentation index, before ICSI cycle may improve live birth rate. *Human Reproduction* 2017;**32** (Supplement 1):i160.

Keskes-Ammar 2003 {published data only}

Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, Sahnoun Z, Ghazzi H, Hammami S, et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Archives of Andrology* 2003; **49**(2):83-94.

Kim 2010 {published data only}

Kim C-H, Yoon J-W, Ahn J-W, Kang H-J, Lee J-W, Kang B-M. The effect of supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids in intracytoplasmic sperm injection cycles for infertile patients with a history of unexplained total fertilization failure. *Fertility and Sterility* 2010;**94**(4 Suppl 1):S242.

Korosi 2017 {published data only}

Korosi T, Barta C, Rokob K, Torok T. Physiological IntraCytoplasmic Sperm Injection (PICSI) outcomes after oral pretreatment and semen incubation with myo-inositol in oligoasthenoteratozoospermic men: results from a prospective, randomized controlled trial. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences* 2017;**21** (2 Suppl): 66-72.

Kumar 2011 {published data only}

Kumar R, Saxena V, Shamsi M, Venkatesh S, Dada R. Herbo-mineral supplementation in men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: A double blind randomized placebo-controlled trial. *Indian Journal of Urology* 2011; **27**(3):357-62.

Lenzi 1993 {published data only}

Lenzi A, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Human Reproduction* 1993;**8**(10): 1657-62.

Lu 2010 {published data only}

Lu SM, Li X, Zhang HB, Hu JM, Yan JH, Liu JL, et al. [Use of L-carnitine before percutaneous epididymal sperm aspiration-intracytoplasmic sperm injection for obstructive azoospermia]. *Zhonghua nan ke xue - National Journal of Andrology* 2010;**16**(10):919-21.

Martinez-Soto 2016 {published data only}

Martinez-Soto JC, Domingo JC, Cordobilla B, Nicolas M, Fernandez L, Albero P, et al. Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation. *Systems Biology in Reproductive Medicine* 2016;**62**(6):387-95.

Merino 1997 {published data only}

Merino G, Martinez Chequer JC, Barahona E, Bermudez JA, Moran C, Carranza-Lira S. Effects of pentoxifylline on sperm motility in normogonadotropic asthenozoospermic men. *Archives of Andrology* 1997;**39**(1):65-9.

Micic 1988 {published data only}

Micic S, Hadzi-Djokic J, Dotlic R, Tulic C. Pentoxifyllin treatment of oligoasthenospermic men. *Acta Europaea Fertilitatis* 1988;**19**(3):135-7.

Micic 2001 {published data only}

Micic S, Lalic N, Bojanic N, Nale DJ. Oligospermic men treated by carnitine. 17th World Congress on Fertility and Sterility. Melbourne, 2001:38.

Movahedin 2014 {published data only}

Movahedin M, Mehrsai A, Noori M, Dehghani S, Pourmand G, Ahmadi A, et al. Does anti-oxidant therapy add any extra benefit to standard inguinal varicocelectomy in terms of DNA damage or sperm quality factor indices: a randomized study. *Urology* 2014;**4**(suppl. 1):S252.

Nadjarzadeh 2014 {published data only}

Nadjarzadeh A, Shidfar F, Amirjannati N, Vafa MR, Motevalian SA, Gohari MR, et al. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. *Andrologia* 2014;**46**(2):177-83.

Nashivochnikova 2014 {published data only}

Nashivochnikova NA, Krupin VN, Selivanova SA. [Efficiency of spermatozoa in male infertility]. *Urologiia (Moscow, Russia: 1999)* 2014;**2**:52-4. PUBMED: 24956674

NCT01075334 {unpublished data only}

Tsafir A. Is a carnitine based food supplement (Porimore™) for infertile men superior to folate and zinc with regard to pregnancy rates in intrauterine insemination cycles?. <https://clinicaltrials.gov>.

NCT01520584 {unpublished data only}

Irge D. Supplement intake in infertile men; the effect on sperm parameters, fertilization rate and embryo quality. <https://clinicaltrials.gov>.

Nematollahi-Mahani 2014 {published data only}

Nematollahi-Mahani SN, Azizollahi GH, Baneshi MR, Safari Z, Azizollahi S. Effect of folic acid and zinc sulphate on endocrine parameters and seminal antioxidant level after varicocelectomy. *Andrologia* 2014;**46**(3):240-5.

Niederberger 2011 {published data only}

Niederberger C. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Journal of Urology* 2011; **185** (1):252.

Nikolova 2007 {published data only}

Nikolova V, Stanislavov R, Vatev I, Nalbanski B, Punevska M. Sperm parameters in male idiopathic infertility after treatment with prelox. *Akusherstvo i Ginekologija* 2007;**46** (5):7-12.

Pawlowicz 2001 {published data only}

Pawlowicz P, Stachowiak G, Bielak A, Wilczynski J. Administration of natural anthocyanins derived from chokeberry (aronia melanocarpa) extract in the treatment of oligospermia in males with enhanced autoantibodies to oxidized low density lipoproteins (oLAB). The impact on fructose levels. *Ginekologia Polska* 2001;**72**(12):983-8.

Polak 2013 {published data only}

Polak de Fried E, Bossi NM, Notrica JA, Vazquez Levin MH. Vitamin-d treatment does not improve pregnancy rates in patients undergoing art: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Fertility and Sterility* 2013;**100** Suppl 3:S493-4.

Raigani 2010 {published data only}

Raigani M, Sadeghi MR, Akhondi MA, Amir Jannati N, Soleimani Badia M. Impacts of MTHFR polymorphism on the effects of folic acid and zinc sulfate supplementations in OAT men. *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 2010; **1**:46.

Safarinejad 2011 {published data only}

Safarinejad MR. Effect of pentoxifylline on semen parameters, reproductive hormones and seminal plasma antioxidant capacity in men with idiopathic infertility: a randomized double-blind placebo-

controlled study. *International Urology and Nephrology* 2011;**43**:315-28.

Safarinejad 2011a {published data only}

Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. A prospective double-blind randomized placebo-controlled study of the effect of saffron (*Crocus sativus* Linn.) on semen parameters and seminal plasma antioxidant capacity in infertile men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Phytotherapy research: PTR* 2011;**25**(4):508–16.

Singh 2016 {published data only}

Singh AK, Deshpande SB. Role of nutraceuticals in treatment of azoospermia due to maturation arrest. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* 2016;**60** (5 Supplement 1):6–7.

Soylemez 2012 {published data only}

Soylemez H, Kilic S, Atar M, Penbegul N, Sancaktutar AA, Bozkurt Y. Effects of micronised purified flavonoid fraction on pain, semen analysis and scrotal color Doppler parameters in patients with painful varicocele; results of a randomized placebo-controlled study. *International Urology and Nephrology* 2012;**44**(2):401–8.

Stanislavov 2009 {published data only}

Stanislavov R, Nikolova V, Rohdewald P. Improvement of seminal parameters with Prelox®: a randomized, doubleblind, placebo controlled, cross over trial. *Phytotherapy Research* 2009;**23**:297–302. DOI: 10.1002

Stanislavov 2014 {published data only}

Stanislavov R, Rohdewald P. Sperm quality in men is improved by supplementation with a combination of L- arginine, L-citrullin, roburins and Pycnogenol. *Minerva Urologica e Nefrologica* 2014;**66**(4):217–23.

Stanislavov R, Rohdewald P. Sperm quality in men is improved by supplementation with a combination of L- arginine, L-citrulline, roburins and Pycnogenol. *Minerva Urologica e Nefrologica* 2014;**66**(4):217–23.

* Stanislavov R, Rohdewald P. Sperm quality in men is improved by supplementation with a combination of L- arginine, L-citrulline, roburins and Pycnogenol. *Minerva Urologica e Nefrologica* 2014;**66**(4):217–23.

Tang 2011 {published data only}

Tang KF, Xing Y, Wu CY, Liu RZ, Wang XY, Xing JP. [Tamoxifen combined with coenzyme Q10 for idiopathic oligoasthenospermia]. *ZhongHua Nan KeXue* 2011;**17**(7): 615-8.

Verzeletti 2012 {published data only}

Verzeletti FB, Poletto RS, Bertolin TE, Fornari F. Evaluation of sperm quality in adults after use spirulina platensis and resveratrol. *Jornal Brasileiro de ReproducaoAssistida* 2012;**16**(5):271-7.

Vicari 2001 {published data only}

Vicari E, Calogero AE. Effects of treatment with carnitines in infertile patients with prostatovesiculopididymitis and elevated sperm oxidative stress. ESHRE 17th Annual Meeting. Lausanne: Human Reproduction, 2001; Vol. 16 Suppl 1:106-7.

Vicari 2001a {published data only}

Vicari E, Rubino C, De Palma A, Longo G, Lauretta M, Consoli S, et al. Antioxidant therapeutic efficiency after the use of carnitine in infertile patients with bacterial or non bacterial prostato-vesiculopididymitis. *Archivio Italiano di Urologia, Andrologia* 2001;**73**(1): 15–25.

Vicari 2002 {published data only}

Vicari E, La Vignera S, Calogero AE. Antioxidant treatment with carnitines is effective in infertile patients with prostatovesiculopididymitis and elevated seminal leukocyte concentrations after treatment with nonsteroidal antiinflammatory compounds. *Fertility and Sterility* 2002;**78**(6):1203–8.

Wang 1983 {published data only}

Wang C, Chan CW, Wong KK, Yeung KK. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertility and Sterility* 1983;**40**(3):358–65.

Wang 2010a {published data only}

Wang Y, Yang S, Cai W, Qu C, Li J, Chang X, et al. [Clinical efficacy of L-carnitine combined with tamoxifen in treatment of oligoasthenozoospermia] LA: Chi. *Zhonghua nan ke xue - National Journal of Andrology* 2010;**16**(5): 420–2.

Wu 2012 {published data only}

Wu ZM, Lu X, Wang YW, Sun J, Tao JW, Yin FH, et al. Short-term medication of L-carnitine before intracytoplasmic sperm injection for infertile men with oligoasthenozoospermia. *Zhong Hua Nan Ke Xue* 2012;**18** (3):253–6.

Ссылки на исследования, ожидающие оценки

Goswami 2015 {published data only}

Goswami SK, Yasmin S, Chakraborty P, Chattopadhyay R, Ghosh S, Goswami M, et al. Role of dietary antioxidant supplementation in treatment of idiopathic male infertility: Promising evidence from a sub-continental study. *Fertility and Sterility* 2015;**1**:e288.

Ссылки на текущие исследования

CTRI/2013/02/003431 {unpublished data only}

Kamath MS. To compare the effectiveness of antioxidants versus no treatment for male partner for improving pregnancy rates in couples undergoing In vitro fertilization (IVF) for abnormal semen analysis. www.who.int/trialsearch.

DRKS00011616 {unpublished data only}

Baumgraß H. Randomized, placebo-controlled, doubleblind, multi-centre pilot study to investigate the effect of AM019016 on male spermatogenesis in subjects with diagnosed unspecific (idiopathic) subfertility. www.who.int/trialsearch.

IRCT2016111830947N1 {unpublished data only}

Talebi A, Amini L. The effect of oral vitamin D3 supplementation on spermogram quantitative and qualitative indicators in infertile male. www.who.int/trialsearch.

IRCT2017012432153N1 {unpublished data only}

Azima S. The effects of folic acid, vitamin E, selenium on semen parameters in infertile men [Effect of folic acid, vitamin E, selenium on semen parameters]. www.who.int/trialsearch.

NCT00975115 {unpublished data only}

Aguilar MM. Assessment of the efficacy of dietary supplement spermotrend in the treatment of male infertility. ClinicalTrials.gov.

NCT01407432 {unpublished data only}

Mathieu-d'Argent E. Impact of folates in the care of the male infertility (FOLFIV). <https://clinicaltrials.gov>.

NCT01828710 {unpublished data only}

Palumbo M. Myo-inositol on human semen parameters [Effect of treatment with Myo-inositol on human semen parameters in patients undergoing IVF cycles]. <https://clinicaltrials.gov>.

NCT01846325 {unpublished data only}

Hekmatdoost A. The effects of administration of combined docosahexaenoic acid and vitamin e supplements on spermatogram and seminal plasma oxidative stress in infertile men with asthenozoospermia. <https://clinicaltrials.gov>.

NCT02310087 {unpublished data only}

Pinter B, Imamovic Kumalic S. Oral Astaxanthin and semen quality, fertilization and embryo development in Assisted Reproduction Techniques procedures. <https://clinicaltrials.gov>.

NCT02421887 {unpublished data only}

Eisenberg E, Steiner AZ. Males, antioxidants, and infertility trial (MOXI). <https://clinicaltrials.gov>.

NCT03104998 {unpublished data only}

Jawaid M. Neotility trial: Effect of coenzyme Q10 on semen parameters in men with idiopathic infertility (neotility). <https://clinicaltrials.gov>.

NCT03337360 {unpublished data only}

Smits RM, Fleischer K, Braat DDM. The impact of a nutritional supplement (Impryl®) on male fertility. <https://clinicaltrials.gov>.

Дополнительные ссылки

Agarwal 2003

Agarwal A, Said T. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Human Reproduction Update* 2003;**9**(4):331-45.

Agarwal 2004

Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni S, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reproductive Biomedicine Online* 2004;**8**(6): 616-27.

Agarwal 2004a

Agarwal A, Said TM. Carnitines and male infertility. *Reproductive BioMedicine Online (Reproductive Healthcare Limited)*. Reproductive Healthcare Limited, 2004; Vol. 8, issue 4:376-84.

Agarwal 2016

Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC, Ko EY, Ramasamy R, Zini A. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Translational Andrology and Urology* 2016;**5**(6): 935-50.

Agarwal 2017

Agarwal A, Majzoub A. Laboratory tests for oxidative stress. *Indian Journal of Urology* 2017;**33**(3):199-206. [0970-1591: (Print)]

Aitken 1987

Aitken RJ, Clarkson JS. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *Journal of Reproduction and Fertility* 1987;**81**(2):459-69. [0022-4251: (Print)]

Aitken 1989

Aitken RJ, Clarkson JS, Hargreave TB, Irvine DS, Wu FC. Analysis of the relationship between defective sperm function and the generation of reactive oxygen species in cases of oligozoospermia. *Journal of Andrology* 1989;**10**(3): 214-20. [0196-3635: (Print)]

Aitken 1990

Aitken RJ, West KM. Analysis of the relationship between reactive oxygen species production and leucocyte infiltration in fractions of human semen separated on Percoll gradients. *International Journal of Andrology*. Blackwell Publishing Ltd, 1990; Vol. 13, issue 6:433-51.

Aitken 1992

Aitken RJ, Buckingham D, West K, Wu FC, Zikopoulos K, Richardson DW. Differential contribution of leucocytes and spermatozoa to the generation of reactive oxygen species in the ejaculates of oligozoospermic patients and fertile donors. *Journal of Reproduction and Fertility* 1992;**94**(2):451-62. [0022-4251: (Print)]

Aitken 1994

Aitken J, Fisher H. Reactive oxygen species generation and human spermatozoa: the balance of benefit and risk. *Bioessays* 1994;**16**(4):259-67. [0265-9247: (Print)]

Aitken 2010

Aitken RJ, De Iuliis GN, Finnie JM, Hedges A, McLachlan RI. Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria. *Human Reproduction* 2010;**25** (10):2415-26.

Aktan 2013

Aktan G, Dogru-Abbasoglu S, Kucukgergin C, Kadioglu A, Ozdemirler-Erata G, Kocak-Toker N. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk?. *Fertility and Sterility* 2013;**99**(5): 1211 - 5.

Alvarez 2003

Alvarez 2003. Nature vs nature: How can we optimise sperm quality?. *Journal of Andrology* 2003;**24**(5):640-8.

Annals of the New York Academy of Science 2004

Annals of the New York Academy of Science. Preface: Carnitine: Lessons from One Hundred Years of Research. Annals of the New York Academy of Science. Blackwell Publishing Ltd, 2004; Vol. 1033, issue 1:ix-xi.

Appleton 2002

Appleton J. Arginine: clinical potential of a semi-essential amino acid. *Alternative Medicine Review* 2002;**7**(6):512-22. [10895159]

Atkuri 2007

Atkuri KR, Mantovani JJ, Herzenberg LA, Herzenberg LA. N-Acetylcysteine-a safe antidote for cysteine/glutathione deficiency. *Cancer/Immunomodulation* 2007;**7**(4):355-9.

Barratt 2017

Barratt CLR, Bjorndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Human Reproduction Update* 2017;**23**(6):660-80. [1460-2369: (Electronic)]

Bendich 1989

Bendich A, Olson JA. Biological actions of carotenoids. *The FASEB Journal* 1989;**3**(8):1927-32.

Bertelli 2009

Bertelli AA, Das DK. Grapes, wines, resveratrol, and heart health. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2009;**54**(6): 468-76.

Bevilacqua 2015

Bevilacqua A, Carlomagno G, Gerli S, Montanino Oliva M, Devroey P, Lanzone A, et al. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology - assisted reproduction technology. *Gynecological Endocrinology* 2015;**31** (6):441-6.

Bhagavan 2006

Bhagavan HN, Chopra RK. Coenzyme Q10: Absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics. *Free Radical Research* 2006;**40**(5):445-53.

Boe-Hansen 2006

Boe-Hansen GB, Fedder J, Ersboll AK, Christensen P The sperm chromatin structure assay as a diagnostic tool in the human fertility clinic. *Human Reproduction* 2006;**21**(6): 1576-82.

Boitani 2008

Boitani C, Puglisi R. Selenium, a key element in spermatogenesis and male fertility. *Molecular Mechanisms in Spermatogenesis*. New York, NY: Springer New York, 2008: 65-73.

Boivin 2007

Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human Reproduction* 2007;**22**(6): 1506-12. [0268-1161]

Borini 2017

Borini A, Tarozzi N, Nadalini M. Sperm DNA fragmentation testing in male infertility work-up: are we ready?. *Translational Andrology and Urology* 2017;**6**(Suppl 4):S580-2.

Branco 2010

Branco CS, Garcez ME, Pasqualotto FF, Erdtman B, Salvador M. Resveratrol and ascorbic acid prevent DNA damage induced by cryopreservation in human semen. *Cryobiology* 2010;**60**(2):235-7.

Bungum 2004

Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A. The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI. *Human Reproduction* 2004;**19**(6):1401-8.

Burk 2002

Burk RF. Selenium, an antioxidant nutrient. *Nutrition in Clinical Care* 2002;**5**(2):75-9.

- Bykova 2007**
Bykova M, Athayde K, Sharma R, Jha R, Sabanegh E, Agarwal A. Defining the reference value of seminal reactive oxygen species in a population of infertile men and normal healthy volunteers. *Fertility and Sterility* 2007;**88 Suppl 1** (P-597):305.
- Bohmer 1978**
Bohmer T, Hoel P, Purvis K, Hansson V. Carnitine levels in human accessory sex organs. *Archives of Andrology* 1978; **1** (1):53–9.
- Cissen 2016**
Cissen M, Wely M, Scholten I, Mansell S, Bruin JP, Mol BW, et al. Measuring sperm DNA fragmentation and clinical outcomes of medically assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2016;**11** (11):e0165125.
- Colagar 2009**
Colagar AH, Marzony ET. Ascorbic acid in human seminal plasma: determination and its relationship to sperm quality. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* 2009;**45**(2):144–9.
- Colagar 2009a**
Colagar AH, Marzony ET, Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutrition Research* 2009; Vol. 29, issue 2:82–8.
- Collins 2008**
Collins JA, Barnhart KT, Schlegel PN. Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization?. *Fertility and Sterility* 2008;**89**(4):823–31.
- Collodel 2011**
Collodel G, Federico MG, Geminiani M, Martini S, Bonechi C, Rossi C, et al. Effect of trans-resveratrol on induced oxidative stress in human sperm and in rat germinal cells. *Reproductive Toxicology* 2011;**31**(2):239–46.
- Colone 2010**
Colone M, Marelli G, Unfer V, Bozzuto G, Molinari A, Stringaro A. Inositol activity in oligoasthenoteratospermia- -an in vitro study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2010;**14**(10):891–6. [1128–3602: (Print)]
- Comhaire 1987**
Comhaire FH. Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *International Journal of Andrology*. Supplement. Oxford; Melbourne: Blackwell Scientific, 1987; Vol. 7.
- Condorelli 2017**
Condorelli RA, La Vignera S, Mongioi LM, Vitale SG, Lagana AS, Cimino L, et al. Myo-inositol as a male fertility molecule: speed them up!. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2017;**21** (2 Suppl):30–5. [2284–0729: (Electronic)]
- Dattilo 2016**
Dattilo M, Giuseppe D, Ettore C, Menezo Y. Improvement of gamete quality by stimulating and feeding the endogenous antioxidant system: mechanisms, clinical results, insights on gene-environment interactions and the role of diet. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2016;**33**(12): 1633–48.
- de Angelis 2017**
de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Garifalos F, Menafra D, Cariati F, et al. The role of vitamin D in male fertility: A focus on the testis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2017;**18**(3):285-305.
- Dias 2006**
Dias S, McNamee R, Vail A. Evidence of improving quality of reporting of randomised controlled trials in subfertility. *Human Reproduction* 2006;**21**(10):2617-27.
- Ebisch 2007**
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. *Human Reproduction Update* 2007;**13**(2): 163-74.
- El-Taieb 2009**
El-Taieb MA, Herwig R, Nada EA, Greilberger J, Marberger M. Oxidative stress and epididymal sperm transport, motility and morphological defects. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2009; **144 Suppl 1**:199-203.
- ESHRE Guidelines 1996**
The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Guidelines to the prevalence, diagnosis, treatment and management of infertility, 1996. *Human Reproduction* 1996; **11** (8): 1775.
- Eskenazi 2005**
Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR, Sloter E, Block G, Wyrobeck AJ. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Human Reproduction* 2005;**20**(4): 1006-12.
- Evenson 1999**
Evenson DP, Jost LK, Marshall D, Zinaman MJ, Clegg E, Purvis K, et al. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Human Reproduction* 1999;**14**(4):1039-49.
- Evenson 2006**
Evenson D, Wixon R. Meta-analysis of sperm DNA fragmentation using the sperm chromatin structure assay. *Reproductive Biomedicine Online* 2006;**12**(4):466-72.
- Evers 2002**
Evers JL. Female subfertility. *Lancet* 2002;**360**(9327): 151-9. [0140-6736: (Print)]
- Garg 2016**
Garg H, Kumar R. An update on the role of medical treatment including antioxidant therapy in varicocele. *Asian Journal of Andrology* 2016;**18**(2):222-8.
- Ghyczy 2001**
Ghyczy M, Boros M. Electrophilic methyl groups present in the diet ameliorate pathological states induced by reductive and oxidative stress: a hypothesis. *British Journal of Nutrition* 2001;**85**(4):409-14.
- Giordano 2014**
Giordano E, Visioli F. Long-chain omega 3 fatty acids: Molecular bases of potential antioxidant actions. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2014;**90** (1): 1-4.
- Gnoth 2005**
Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Human Reproduction* 2005;**20**(5):1144-7.
- GRADEpro GDT 2015 [Computer program]**
GRADEpro. GRADEpro Guideline Development Tool. McMaster University: developed by Evidence Prime, Inc., 2015.
- Grand View Research 2016**
Grand View Research. Dietary Supplements Market Analysis By Ingredient (Botanicals, Vitamins, Minerals, Amino Acids, Enzymes), By Product (Tablets, Capsules, Powder, Liquids, Soft Gels, Gel Caps), By Application (Additional Supplement, Medicinal Supplement, Sports Nutrition), By End-Use (Infant, Children, Adults, Pregnant Women, Old-Aged) And Segment Forecasts To 2024. <https://www.grandviewresearch.com> 2016:0-200.
- Grune 2010**
Grune T, Lietz G, Palou A, Ross AC, Stahl W, Tang G, et al. β -Carotene Is an Important Vitamin A Source for Humans 1-3. *Journal of Nutrition* 2010;**140**(12): 2268S-85S.
- Halicka 2012**
Halicka HD, Zhao H, Li J, Traganos F, Studzinski GP, Darzynkiewicz Z. Attenuation of constitutive DNA damage signaling by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Aging. Impact Journals, LLC*, 2012; Vol. 4, issue 4:270-8.
- Hankey 1999**
Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; Vol. 354, issue 9176:407-13.

Hausenblas 2014

Hausenblas HA, Schoulda JA, Smoliga JM. Resveratrol treatment as an adjunct to pharmacological management in type 2 diabetes mellitus-systematic review and metaanalysis. *Molecular Nutrition & Food Research* 2014;**59**(1): 147-59.

Higgins 2011

Higgins JP, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration 2011. Available from www.cochrane-handbook.org. Chichester UK: John Wiley and Sons Ltd.

Hsia 2016

Hsia T, Yin M. Post-intake of S-Ethyl Cysteine and S- Methyl Cysteine improved LPS-induced acute lung injury in mice. *Nutrients* 2016;**8**(8):507.

Huang 2018

Huang D, Tocmo R. Assays based on competitive measurement of the scavenging ability of reactive oxygen/ nitrogen species. In: Apak R, Capanoglu E, Shahidi F editor(s). *Measurement of Antioxidant Activity and Capacity: Recent Trends and Applications*. Chichester, West Sussex, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2018.

Hughes 1996

Hughes CM, Lewis SE, McKelvey-Martin VJ, Thompson W. A comparison of baseline and induced DNA damage in human spermatozoa from fertile and infertile men, using a modified comet assay. *Molecular Human Reproduction* 1996;**2**(8):613-9. [1360-9947: (Print)]

Inhorn 2015

Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update* 2015;**21**(4):41 1-26. [1460-2369: (Electronic)]

Institute of Medicine 2000

Institute of Medicine. Vitamin E. *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington, DC: The National Academies Press, 2000.

Intasqui 2015

Intasqui P, Antoniassi M, Camargo M, Nichi M, Carvalho VM, Cardozo KHM, et al. Differences in the seminal plasma proteome are associated with oxidative stress levels in men with normal semen parameters. *Fertility and Sterility* 2015;**104**(2):292-301.

Irani 2017

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 subfertile men: a systematic review and meta-analysis. *Urology Journal* August 29 2017;**14**(5):4069-78.

Irvine 1998

Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. *Human Reproduction* 1998;**13 Suppl 1**:33-44. [0268-1161: (Print)]

Iwasaki 1992

Iwasaki A, Gagnon C. Formation of reactive oxygen species in spermatozoa of infertile patients. *Fertility and Sterility* 1992;**57**(2):409-16. [0015-0282: (Print)]

Jones 1973

Jones R, Mann T. Lipid peroxidation in spermatozoa. *Proceedings of the Royal Society Series B-Biological Sciences* 1973; **184**(1074):103-7. [0080-4649]

Joshi 2001

Joshi R, Adhikari S, Patro BS, Chattopadhyay S, Mukherjee T. Free radical scavenging behavior of folic acid: evidence for possible antioxidant activity. *Free Radical Biology & Medicine* 2001;**30**(12):1390-9.

Kodama 1997

Kodama H, Yamaguchi R, Fukuda J, Kasai H, Tanaka T. Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertility and Sterility* 1997;**68**(3):519-24. [0015-0282: (Print)]

Kofi Arhin 2017

Kofi Arhin S, Zhao Y, Lu XS, Chetry M, Lu JQ. Effect of micronutrient supplementation on IVF outcomes: a systematic review of the literature. *Reproductive BioMedicine Online* 2017;**35**(6):715-22.

Lafuente 2013

Lafuente R, Gonzalez-Comadran M, Sola I, Lopez G, Brassesco M, Carreras R, et al. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2013;**30**(9):1147-56.

Lewin 1976

Lewin LM, Yannai Y, Sulimovici S, Kraicer PF. Studies on the metabolic role of myo-inositol. Distribution of radioactive myo-inositol in the male rat. *Biochemical Journal* 1976;**156**(2):375-80.

Lewis 1997

Lewis SE, Sterling ES, Young IS, Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertility and Sterility* 1997;**67**(1): 142-7.

Lewis 2013

Lewis SEM, Aitken RJ, Conner SJ, Iulius GD, Evenson DP, Henkel R, et al. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: recent advances in diagnosis and treatment. *Reproductive BioMedicine Online* 2013; Vol. 27, issue 4:325-37.

Li 2006

Li Z, Wang L, Cai J, Huang H. Correlation of sperm DNA damage with IVF and ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2006;**23**(9-10):367-76.

Littarru 2007

Littarru GP, Tiano L. Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments. *Molecular Biotechnology* 2007;**37**(1):31-7.

MacFarquhar 2010

MacFarquhar JK, Broussard DL, Melstrom P, Hutchinson R, Wolkin A, Martin C, et al. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement. *Archives of Internal Medicine* 2010;**170**(3):256-61.

Majzoub 2017

Majzoub A, Agarwal A. Antioxidant therapy in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Indian Journal of Urology* 2017;**33**(3):207-14.

Majzoub 2018

Majzoub A, Agarwal A. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: Benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate. *Arab Journal of Urology* 2 January 2018; **16**(1): 113-24.

Mascarenhas 2012

Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLOS Medicine* 2012;**9**(12):e1001356. [1549-1676: (Electronic)]

Mazzilli 1994

Mazzilli F, Rossi T, Marchesini M, Ronconi C, Dondero F. Superoxide anion in human semen related to seminal parameters and clinical aspects. *Fertility and Sterility* 1994; **62**(4):862-8. [0015-0282: (Print)]

McNeill 1985

McNeill DA, Ali PS, Song YS. Mineral analyses of vegetarian, health, and conventional foods: magnesium, zinc, copper, and manganese content. *Journal of the American Dietetic Association* 1985;**85**(5):569-72. [0002-8223: (Print)]

Mendiola 2010

Mendiola J, Torres-Cantero AM, Vioque J, Moreno-Grau JM, Ten J, Roca M, et al. A low intake of antioxidant nutrients is associated with poor semen quality in patients attending fertility clinics. *Fertility and Sterility* 2010;**93**(4): 1128-33.

Miron czuk-Chodakowska 2018

Miron czuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in Medical Sciences* 2018;**63**(1):68-78.

Navarro-Alarcon 2008

Navarro-Alarcon M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: A review. *Science of The Total Environment* 2008;**400**(1):115-41.

Osman 2015

Osman A, Alsomait H, Seshadri S, El-Toukhy T, Khalaf Y. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online* 2015;**30**(2):120-7.

Ourique 2013

Ourique GM, Finamor IA, Saccol EM, Riffel AP, Pes TS, Gutierrez K, et al. Resveratrol improves sperm motility, prevents lipid peroxidation and enhances antioxidant defences in the testes of hyperthyroid rats. *Reproductive Toxicology* 2013;**37**:31-9.

Padayatty 2003

Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *Journal of the American College of Nutrition* 2003;**22**(1):18-35.

Pasqualotto 2001

Pasqualotto FF, Sharma RK, Kobayashi H, Nelson DR, Jr AJT, Agarwal A. Oxidative stress in normospermic men undergoing infertility evaluation. *Journal of Andrology* 2001;**22**(2):316-22.

Patel 2008

Patel SR, Sigman M. Antioxidant therapy in male infertility. *Urologic Clinics of North America*. 2008;**35**(2):319-30. MEDLINE: 18423251

Pravst 2010

Pravst I, ž mitek K, ž mitek J. Coenzyme Q10 contents in foods and fortification strategies. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2010;**50**(4):269-80.

RevMan 2014 [Computer program]

Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration. Review Manager 5 (RevMan 5). Version 5.3. Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014.

Richard 2008

Richard D, Kefi K, Barbe U, Bausero P, Visioli F. Polyunsaturated fatty acids as antioxidants. *Pharmacological Research* 2008;**57**(6):451-5.

Robinson 2012

Robinson L, Gallos ID, Conner SJ, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. [Review]. *Human Reproduction* 2012;**27**(10):2908-17.

Rogovik 2009

Rogovik AL, Vohra S, Goldman RD. Safety considerations and potential interactions of vitamins: should vitamins be considered drugs?. *Annals of Pharmacotherapy* 2009;**44**(2): 311-24.

Ross 2006

Ross AC. Vitamin A and Carotenoids. In: Shils ME SM, Ross AC, Caballero B, Cousins R editor(s). *Modern Nutrition in Health and Disease*. Vol. **10th edition**, Lippincott Williams & Wilkins, 2006:351-75.

Ross 2010

Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, El-Toukhy T. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reproductive Biomedicine Online* 2010;**20**(6):711-23. [PUBMED: 20378409]

Salas-Huetos 2017

Salas-Huetos A, Bullo M, Salas-Salvado J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Human Reproduction Update* 1 July 2017;**23**(4):371-89.

Shekarriz 1995

Shekarriz M, Thomas AJ Jr, Agarwal A. Incidence and level of seminal reactive oxygen species in normal men. *Urology* 1995;**45**(1): 103-7. [0090-4295: (Print)]

Shimura 2002

Shimura T, Toyoshima M, Taga M, Shiraishi K, Uematsu N, Inoue M, et al. The novel surveillance mechanism of the Trp53-dependent s-phase checkpoint ensures chromosome damage repair and preimplantation-stage development of mouse embryos fertilized with x-irradiated sperm. *Radiation Research* 2002;**158**(6):735-42.

Showell 2017

Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD007807.pub3

Sikka 1995

Sikka S, Rajasekaran M, Hellstrom W. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *Journal of Andrology* 1995;**16**(6):464-8.

Simon 2014

Simon L, Murphy K, Shamsi MB, Liu L, Emery B, Aston KI, et al. Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development. *Human Reproduction* 2014;**29**(11):2402-12.

Smith 1996

Smith R, Vantman D, Ponce J, Escobar J, Lissi E. Total antioxidant capacity of human seminal plasma. *Human Reproduction* 1996;**11**(8): 1655-60.

Spanò 2000

Spanò M, Bonde JP, Hjöllund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Fertility and Sterility* 2000;**73**(1):43-50.

Thonneau 1991

Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial M, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988-1989)*. *Human Reproduction* 1991;**6**(6):811-6.

Traber 2007

Traber MG, Atkinson J. Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radical Biology and Medicine* 2007;**43**(1):4-15.

Tremellen 2008

Tremellen K. Oxidative stress and male infertility - a clinical perspective. *Human Reproduction Update* 2008;**14**(3): 243-58.

Valko 2006

Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions* 2006;**160**(1):1-40.

Verit 2006

Verit FF, Verit A, Kocyigit A, Ciftci H, Celik H, Koksall M. No increase in sperm DNA damage and seminal oxidative stress in patients with idiopathic infertility. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2006;**274**(6):339-44.

Wathes 2007

Wathes DC, Abayasekara DR, Aitken RJ. Polyunsaturated fatty acids in male and female reproduction. *Biology of Reproduction* 2007;**77**(2): 190-201.

Winters 2014

Winters BR, Walsh TJ. The epidemiology of male infertility. *Urologic Clinics of North America* 2014;**41**(1):195-204. [1558-318X: (Electronic)]

Yavuz 2013

Yavuz Y, Mollaoglu H, Yurumez Y, Ucok K, Duran L, Tunay K, et al. Therapeutic effect of magnesium sulphate on carbon monoxide toxicity-mediated brain lipid peroxidation. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013;**17 Suppl 1**:28-33. [1128-3602: (Print)]

Zareba 2013

Zareba P, Colaci DS, Afeiche M, Gaskins AJ, Jorgensen N, Mendiola J, et al. Semen quality in relation to antioxidant intake in a healthy male population. *Fertility and Sterility* 2013;**100**(6): 1572–9.

Zegers-Hochschild 2017

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Human Reproduction* 2017;**32**(9):1786–1801. [1556–5653: (Electronic)]

Zhang 2015

Zhang Z, Zhu L, Jiang H, Chen H, Chen Y, Dai Y. Sperm DNA fragmentation index and pregnancy outcome after IVF or ICSI: a meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2015;**32**(1): 17–26.

Zhao 2018

Zhao J, Huang X, Xu B, Yan Y, Zhang Q, Li Y. Whether vitamin D was associated with clinical outcome after IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2018;**16**(1):13.

Zhou 2007

Zhou X, Liu F, Zhai S. Effect of L-carnitine and/or L- acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 2007;**16** Suppl 1:383–90. MEDLINE: 17392136

Zini 1993

Zini A, de Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species in semen of infertile patients: levels of superoxide dismutase- and catalase-like activities in seminal plasma and spermatozoa. *International Journal of Andrology* 1993; Vol. 16, issue 3:183–8. [0105–6263: (Print)]

Zini 2011

Zini A, Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? [Review]. *Fertility and Sterility* 2011;**96**(6): 1283–7.

Ссылки на другие опубликованные версии данного обзора**Showell 2008**

Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. DOI: 10.1002/ 14651858.CD007411

Showell 2011

Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. DOI: 10.1002/ 14651858.CD007411.pub2

Showell 2014

Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub3

* Indicates the major publication for the study

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристики включенных исследований [упорядочены по ID исследования]

Аkiyama 1999

Методология	Рандомизированное одноцентровое перекрестное исследование Продолжительность исследования: 8 месяцев
Участники	Страна: Япония Выборка: бесплодные мужчины, N = 10 Средний возраст: 36 лет (возрастной диапазон группы лечения — от 24 до 49 лет, возрастной диапазон контрольной группы — от 30 до 37 лет) Критерии включения: мужское бесплодие (ROS > 5 x 10 000 кол-во/10 000 000 жизнеспособных сперматозоидов) Критерии исключения: азооспермия, пиоспермия
Вмешательства	Этилцистеин 600 мг (n = 5) в сравнении с Витамин Е 600 мг (n = 5) Продолжительность лечения: 3 месяца, с вымыванием в течение одного месяца, затем перекрестный переход в течение еще 3 месяцев При анализе данных использовались только данные первого этапа
Результаты	Параметры сперматозоидов, уровень этилцистеина и витамина Е в сыворотке крови и семенной плазме
Примечания	На японском. Полученные данные переведены Ичиро, коллегой Саманты Роберте, 29.01.2009 г. Автор сообщил, что «дополнительной информации нет»

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Цитата: «Пациенты были распределены случайным образом»
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Нет неполных данных о результатах
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Сообщается о параметрах сперматозоидов. Протокол отсутствует.

Методология	Рандомизированное контролируемое открытое исследование Продолжительность исследования: неизвестно
Участники	Страна: Египет Выборка: мужчины с изолированной идиопатической атерозооспермией, до внутриматочной инсеминации (ВМИ), N = 60 Средний возраст: неизвестен, цитата: «обе группы лечения были однородны на момент рандомизации в отношении типа и продолжительности бесплодия» Критерии включения: пары с идиопатической атерозооспермией (поступательная подвижность < 32%) с нормальными другими критериями спермы и нормальными показателями обследования на бесплодие у женщины-партнера Критерии исключения: неизвестны
Вмешательства	N-ацетилцистеин (NAC) 600 мг (n=30) в сравнении с Отсутствие лечения (n = 30) Продолжительность лечения: 12 недель
Результаты	Концентрация сперматозоидов, поступательная подвижность сперматозоидов, частота клинической беременности
Примечания	Тезисы конференции, полный текст отсутствует. Попытка связаться с авторами 04.02.2014, не удалось найти адрес электронной почты. Письмо опубликовано 12.02.2014

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Цитата: «Пары были рандомизированы» Не упоминается
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Высокий уровень риска	Цитата: «Открытая маркировка»
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Неизвестно — тезисы конференции

Методология	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: с мая 2008 года по ноябрь 2010 года
Участники	Страна: Иран Выборка: бесплодные мужчины с варикоцеле III степени, N = 160 (только 112 завершили исследование) Средний возраст: возраст варьировался от 20 до 43 лет (среднее \pm CO: 29,07 \pm 6,8) лет Критерии включения: наличие варикоцеле III степени, оцененное по клиническим параметрам и подтвержденное доплеровским ультразвуковым сканированием Критерии исключения: признаки лейкоцитоспермии, низкий объем яичек <15 мл, врожденные аномалии мочеполовой системы и урогенитальные инфекции
Вмешательства	Цинк 66 мг (n = 32) в сравнении с Фолиевая кислота 5 мг (n = 26) в сравнении с Цинк 66 мг + Фолиевая кислота 5 мг (n = 29) в сравнении с Плацебо (n=25) Продолжительность лечения: 6 месяцев после варикоцелэктомии
Результаты	Параметры сперматозоидов; количество, морфология, скорость образования ореолов, подвижность, поступательная подвижность, позитивность хромомицина А3
Примечания	Регистрация исследования: IRCT138802261910N1 Автору было направлено письмо по электронной почте (nematollahimahani@yahoo.com / nnematollahi@kmu.ac.ir) 03.03.2014 г. Автор ответил 06.03.2014 и предоставил информацию, включенную в таблицу «Риск систематической ошибки». Автору снова отправлено письмо с вопросом о данных о беременности и о том, в какой группе были выбывшие. Автор сообщил нам, что Азизоллахи 2011 участвовал в этом испытании, и привел данные о беременности и выбытии (первоначально в каждой группе было по 40 человек). Цитата: «В то время мы наблюдали 2 беременности в группе цинка/фолиевой кислоты, 1 беременность в группе цинка и ни одной беременности в группе плацебо и фолиевой кислоты. Эти данные были получены всего через 6 месяцев после начала исследования».

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Для рандомизации мы использовали таблицу с 200 номерами (от 1 до 200). Перед началом испытания мы присвоили каждой группе номер от 1 до 4 и распределили группы по таблице. По этому методу первый, пятый, девятый, 13-й и ... пациенты были распределены в группу 1, и таким же образом были сформированы остальные группы»
Скрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Мы использовали запечатанные контейнеры с нанесенным на них номером рандомизации. Препараты или

		плацебо были в непрозрачных капсулах»
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Наше исследование было двойным слепым. Ни уролог, ни пациент, ни эксперт в лаборатории не знали об организации исследования»
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Наше исследование было двойным слепым. Ни уролог, ни пациент, ни эксперт в лаборатории не знали об организации исследования»
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Информация, полученная в результате общения с автором, объяснила количество выбывших
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Низкий уровень риска	Данные о частоте наступления беременности получены из переписки с автором по электронной почте. Протокол присутствует

Balercia 2005

Методология	Продолжительность рандомизированного двойного слепого исследования Продолжительность исследования: 9 месяцев, последующее наблюдение 3 месяца
Участники	Страна: Италия Выборка: бесплодные мужчины с идиопатической астенозооспермией, N = 60 Средний возраст: 30 (диапазон от 24 до 38) лет Критерии включения: первичное бесплодие > 2 лет после регулярной половой жизни с фертильной женщиной, возраст от 20 до 40 лет, нормальные реологические характеристики, количество сперматозоидов >20x 10 ⁶ / мл, подвижность сперматозоидов < 50%, нормальные морфологические особенности сперматозоидов > 30%, количество лейкоцитов в сперме < 1 x 10 ⁶ /мл, отрицательная культура спермы, хламидий и микоплазмы, нормальный уровень гонадотропинов, Т, Е ² и ПРЛ в сыворотке крови, отсутствие инфекционных или генитальных заболеваний, отсутствие анатомических аномалий половых путей, отсутствие системных заболеваний или лечения другими препаратами в течение 3 месяцев до включения в исследование, отсутствие курения, употребления алкоголя или рекреационных наркотиков или профессионального химического воздействия
Вмешательства	L-карнитин 3 г (n=15) в сравнении с L-ацетилкарнитин 3 мг (n = 15) в сравнении с L-карнитин 2 г + L-ацетилкарнитин 1 г (n = 14) в сравнении с Плацебо (n=15) Продолжительность лечения: 6 месяцев
Результаты	Параметры сперматозоидов
Примечания	2018: 07.03.2018 г. автору Balercia (g.balercia@aoumbertoprime.marche.it: ошибка, обнаружен новый адрес электронной почты: g.balercia@univpm.it) было направлено электронное письмо с вопросом, были ли беременности клиническими, как проходило зачатие, методы рандомизации и анонимизации Ответ от автора был получен 12.03.2018: Цитата:

	«Беременности были клиническими спонтанными беременностями. В то время у меня не было данных о недельной прогрессии, но результатом всех беременностей были новорожденные дети».	
	В таблицу «Риск систематической ошибки» добавлена новая информация. Добавлены данные в мета-анализ по клинической беременности, живорождению и поступательной подвижности («антиоксиданты в сравнении с плацебо/отсутствием лечения»)	
Риск систематической ошибки		
Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Рандомизация проводилась слепым методом»
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «запечатанные непрозрачные конверты, предоставленные наблюдателем» (ответ по электронной почте)
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Рандомизация проводилась слепым методом, с запечатанными непрозрачными конвертами, предоставленными наблюдателем, без какого-либо доступа для исследователей (за исключением предположений о нежелательных явлениях). Метод рандомизации описывался только в конце исследования». (ответ по электронной почте)
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	1 выбытие из группы L-карнитин 2 г/день + L-ацетилкарнитин 1 г/день Цитата (из электронного письма): «что касается вашего последнего вопроса, я могу подтвердить, что результаты, касающиеся выбытия, не учитывались при анализе данных» (ответ по электронной почте) Заключение: нет ТТИ
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Balercia 2009

Методология	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: 10 месяцев, последующее наблюдение 3 месяца
Участники	Страна: Италия Выборка: бесплодные мужчины с идиопатической астенозооспермией, N = 60 Средний возраст: 32 (диапазон от 27 до 32) лет

	<p>Критерии включения: возраст от 20 до 40 лет, бесплодие > 2 лет, регулярная половая жизнь с потенциально фертильной женщиной, нормальные реологические характеристики (внешний вид, консистенция и разжижаемость) спермы, объем и pH в нормальном диапазоне, количество сперматозоидов > 20 x 10⁶ / мл, подвижность сперматозоидов < 50% (ВОЗ 1999), нормальная морфология > 30%, количество лейкоцитов в сперме < 1 x 10⁶ /мл и отрицательная культура спермы, отсутствие хламидий и микоплазмы, нормальный уровень гонадотропинов, отсутствие заболеваний половых органов и анатомических аномалий полового тракта, включая варикоэлемент и антитела, отсутствие системных заболеваний или лечения другими препаратами в течение 3 месяцев после включения в исследование, отсутствие курения, алкогольной и наркотической зависимости и воздействия профессиональных химикатов</p> <p>Критерии исключения: преходящее снижение качества спермы во время подготовительного периода и участники, у которых было внезапное улучшение параметров спермы во время подготовительного периода</p>
Вмешательства	<p>Коэнзим Q10 200 мг (n = 30) в сравнении с Плацебо (n = 30) Продолжительность лечения: 6 месяцев</p>
Результаты	<p>Первичные: параметры сперматозоидов, изменения концентраций коэнзима Q10 и убикинола в семенной плазме и сперматозоидах Вторичные: частота наступления беременности</p>
Примечания	<p>2018: добавлены данные о поступательной подвижности сперматозоидов Электронное письмо отправлено автору (g.balercia@staff.univpm.it) с вопросом, были ли беременности клиническими и есть ли у него данные о живорождении Ответ автора Балерсия от 29.03.2018: Цитата: «Как и в другом исследовании, я могу подтвердить, что беременности были клиническими, спонтанно зачатыми, но у меня не было данных о недельном прогрессировании (наш результат был другим, и мы просто сообщили о беременностях как о «сопутствующих» данных). Все беременности оканчивались рождением детей (пациент/родитель связался с нами, чтобы разделить радостный момент)». Дата указана</p>

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	В конце исследования в статье упоминается - цитата: «после раскрытия списка рандомизации» стр. 1789
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Цитата: «Качество спермы оценивалось тем же биологом» Анонимизация не упоминается.
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «5 пациентов выбыли из исследования», 2 из группы лечения и 3 из группы плацебо; это было обнаружено после открытия списка

		рандомизации в конце исследования. Был проведен ТТИ
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Barekat 2016

Методология	Рандомизированное клиническое исследование Продолжительность исследования: с 2011 г. по 2013 г.	
Участники	Страна: Иран Выборка: субфертильные мужчины с варикоцеле 2-3 степени, N = 40 Средний возраст: 30,1 ± 4,4 (диапазон: 22-45) года Критерии включения: возраст < 45 лет, первичное бесплодие, левостороннее варикоцеле (2-3 степень), диагностированное при пальпации и доплеровском дуплексном ультразвуковом исследовании. Женщина-партнер в возрасте <35 лет, с нормальными овуляторными циклами и проходимыми трубами (подтверждено гистеросальпингографией или лапароскопией) Критерии исключения: варикоцеле I степени, азооспермия, рецидивирующее варикоцеле, лейкоцитоспермия, урогенитальные инфекции, несоответствие размеров яичек, аномальный гормональный профиль, анатомические нарушения, синдром Клайнфельтера, рак, лихорадка в течение 90 дней до операции, антиспермальные антитела, чрезмерное употребление алкоголя и наркотиков, предыдущая история травмы мошонки или операции на ней, воздействие, связанное с родом занятий. Женщина-партнер с эндометриозом, нарушением цикла или грубыми анатомическими аномалиями	
Вмешательства	N-ацетилцистеин (NAC) 200 мг (n=20) в сравнении с Отсутствие лечения (n = 20) Продолжительность лечения: 3 месяца после варикоцелэктомии	
Результаты	Параметры сперматозоидов, фрагментация ДНК (TUNEL), дефицит протамина, уровень ROS	
Примечания	Электронное письмо, отправленное последнему автору Nasr-Esfahani (mh.nasr-esfahani@royaninstitute.org) 06. 03.2018 г., содержало вопрос о сокрытии порядка распределения, создании последовательности и определении беременностей и метода зачатия. Ответ был получен от автора в тот же день (06.03. 2018): Цитата: «Клинические, спонтанные беременности, подтвержденные сердцебиением ⁴ Остальная информация содержится в разделе «Риск систематической ошибки» Авторы ответили 04.04.18, сообщив, что данные были представлены со стандартными ошибками среднего	

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата (из электронной почты): «Рандомизация проводится по таблице. Мы использовали ПО для компьютерного или случайного распределения с одним блоком»
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Высокий уровень риска	Цитата (из электронной почты): «Врач назначил бы N-ацетилцистеин на основании таблицы рандомизации»

Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Высокий уровень риска	Отсутствие анонимизации участников или медицинских работников (контрольная группа: отсутствие лечения)
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Все параметры, оцениваемые в данном исследовании, проводились одним обученным человеком, не знающим о назначении лечения». «Лаборатория собирала образец на основании таблицы распределения и передавала образец исследователю, который проводил анализ спермы и функциональные тесты сперматозоидов и не знал о рандомизации». С пациентами связались через третье лицо и спросили о беременности и о том, подтверждена ли она сердцебиением. Наконец, данные, собранные и проанализированные независимо от докторов или исследователей»
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Высокий уровень риска	Цитата: «В этом исследовании пять человек были исключены из группы лечения из-за несоблюдения режима приема N-ацетилцистеина, согласно протоколу исследования» Недостаточная комплаентность напрямую связана с лечением, кроме того, процент выбывания составляет 25%. ТТИ (тест на толерантность к инсулину) не проводился
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Сообщалось обо всех результатах, исходя из цели исследования и методов. Протокол отсутствует

Biagiotti 2003

Методология	Рандомизированное исследование Продолжительность исследования: неизвестно
Участники	Страна: Италия Выборка: мужчины с тяжелой идиопатической олигоастеноспермией (концентрация сперматозоидов < 5000 /мкл), N = 42 Средний возраст: группа А и В 35 (диапазон от 30 до 40) лет, группа С 31 (диапазон от 24 до 34) лет Критерии включения: тяжелая идиопатическая олигоастеноспермия (концентрация сперматозоидов < 5000 /мкл) Критерии исключения: геномные, гормональные или воспалительные заболевания
Вмешательства	Ацетилкарнитин 1 г + L-карнитин 2 г + цинноксикам (n = 14) в сравнении с Ацетилкарнитин 1 г + L-карнитин 2 г (n = 14) в сравнении с Отсутствием лечения (n = 14) Продолжительность лечения: неизвестно
Результаты	Параметры сперматозоидов
Примечания	Тезисы для конференции. Полный текст или данные не приводятся. Связались с авторами, но ответа не получили

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «рандомизированный (1 пациент = 1 блок) дисперсионный анализ» Было ли это во время создания последовательности или во время анализа данных?
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Высокий уровень риска	Контрольная группа: отсутствие лечения.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано.
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Неясная аннотация к конференции

Blomberg Jensen 2018

Методология	Рандомизированное одноцентровое, тройное слепое клиническое исследование Продолжительность исследования: с января 2011 года по август 2014 года, наблюдение 14 месяцев
Участники	Страна: Дания Выборка: мужчины из бесплодной пары с ухудшенным качеством спермы, N = 307 Средний возраст: 34,8 ± 6,6 лет Критерии включения: ухудшенное качество спермы (определенное по критериям ВОЗ) и недостаток витамина D (уровень 25 ОНД #50 нмоль/л) Критерии исключения: серьезные сопутствующие заболевания
Вмешательства	Витамин D 1400 МЕ, кальций 500 мг (n = 151) плюс витамин D 300 000 МЕ (масло) однократно перорально в сравнении с Плацебо (n = 156) плюс плацебо (масло) однократно перорально Продолжительность лечения: 150 дней (5 месяцев)
Результаты	Параметры сперматозоидов, репродуктивные гормоны, коэффициент живорождения
Примечания	Выполнен расчет статистической погрешности данных исследования.

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
------------------------	--------------------	--------------------

Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Бесплодные мужчины были рандомизированы по принципу 1:1 (в блоках по 10 человек) по группам плацебо или...»
		«Включенным в исследование мужчинам был присвоен конкретный идентификационный номер исследования, определенный путем минимизации с помощью компьютерной программы Minim (21). Минимизация была проведена с использованием четырех групп на основе сывороточного 25OHD, концентрации сперматозоидов, индекса массы тела (ИМТ) и сывороточного ингибина В»
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Рандомизация и производство высокой начальной дозы витамина D и плацебо были проведены компанией Glostrup Apotek».
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «тройное слепое». Чтобы избежать деанонимизации, главный исследователь передавал необходимую клиническую информацию спонсору, у которого был список номеров, возглавляемых X или Y. Это гарантировало, что и главный исследователь, и спонсор не знали, был ли пациент распределен в группу витамина D плюс кальций (активную) или в группу плацебо (т.е. имело место двойное слепое исследование)».
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: Исследование оставалось анонимизированным до завершения всех биохимических анализов, обработки данных и статистических анализов независимым статистиком (т.е. имела место тройная анонимизация)».
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двадцать мужчин в группе плацебо и 18 в группе витамин D плюс кальций выбыли для последующего наблюдения. В целом, 269 из 307 мужчин (87,6%) участвовали в исследовании до конца (Рис. 1). Подсчет возвращенных таблеток показал, что один мужчина в группе витамина D и три в группе плацебо не соответствовали требованиям; однако все данные этих четырех мужчин были включены во все анализы». Цитата: «Двадцать девять из 269 мужчин, участвовавших в исследовании до конца, сообщили, что их партнерша была беременна»

		до начала вмешательства, в то время как пять мужчин расстались со своей партнершей в период исследования, то есть в парах с 235 участниками могла наступить беременность».
		Тест на лояльность к инсулину Не дано объяснения, почему не было продолжено наблюдение? Таким образом, риск неясен
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Низкий уровень риска	Все результаты, указанные в протоколе, были отражены в отчетах

Boonyarangkul 2015

Методология	Двойное слепое рандомизированное исследование с плацебо-контролем Продолжительность исследования: с мая 2013 года по октябрь 2014 года	
Участники	Страна: Таиланд Выборка: мужчины с аномальным анализом спермы, N = 68 Средний возраст: группа пациентов, получавших лечение (только фолаты) 26,08 ± 0,76 лет, контрольная группа 24,7 ± 10,84 лет Критерии включения: аномальный анализ спермы хотя бы по одному параметру в соответствии с критериями ВОЗ 2010(13) (концентрация < 15 млн/мл, подвижность < 40%, или морфология < 4%), неспособность женщины-партнера зачать ребенка после одного года регулярных незащищенных половых контактов, отсутствие в анамнезе аллергии на тамоксифен и фолаты Критерии исключения: применение тамоксифена и фолатов в течение трех месяцев до участия в исследовании, применение других лекарств или витаминов в период исследования	
Вмешательства	Плацебо (n=15) в сравнении с Тамоксифен цитрат 20 мг (n = 15) в сравнении с Фолат 5 мг (n = 15) в сравнении с Тамоксифен цитрат 20 мг + фолат 5 мг (n = 15) Продолжительность лечения: 3 месяца	
Результаты	Параметры сперматозоидов, анализ связывания гиалуронана, тест на гипоосмотическое набухание и повреждение ДНК (анализ Комета, длина хвоста)	
Примечания	Включены только фолаты и плацебо. Электронное письмо, отправленное автором 06.03.2018 г. по адресу Boonyarangkul (doctor_artit@yahoo.co.th), содержит вопросы о процессе рандомизации, анонимизации при оценке результатов, уровне выбытия и финансировании исследования. Напоминание авторам Boonyarangkul и Chiamchanya (doctor_artit@yahoo.co.th; charoenchai2@hotmail.com) отправлено 22.03.2018 г. На (19.04.2018) ответа нет Данные использовались в мета-анализе, однако был проведен анализ чувствительности к смещениям из-за большого дисбаланса исходных данных между этими двумя группами, особенно концентрации сперматозоидов	

Риск систематической ошибки		
Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Высокий уровень риска	Дисбаланс исходного уровня концентрации в контрольной группе по сравнению с группой, принимавшей фолиевую кислоту
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Цитата: «Восемь пациентов были исключены из исследования (три пациента отказались от участия и пять пациентов прекратили прием лекарств до завершения исследования)» Неизвестно, в каких группах они участвовали. Анализ данных авторами проводился без учета 8 выбывших участников
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Сообщалось обо всех результатах, исходя из цели исследования и методов. Протокол отсутствует

Busetto 2018

Методология	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: с декабря 2014 года по июнь 2015 года, последующее наблюдение не упоминается
Участники	Страна: Италия Выборка: бесплодные мужчины с олиго- и/или астено- и/или гетератозооспермией, N = 104, разделенные на два кластера, 52 пациента с варикоцеле I-III степени и 52 пациента без варикоцеле Средний возраст: 32,5 ± 6,7 лет Критерии включения: возраст 18-50 лет, олиго-, астено- и/или тератозооспермия, с варикоцеле или без него, наличие бесплодия в анамнезе более 12 месяцев, пациенты с варикоцеле не подвергались хирургическому лечению до и во время лечения, пациенты без варикоцеле страдали идиопатическим мужским бесплодием, в анамнезе не было других заболеваний, влияющих на фертильность. Требовались фертильные женщины-партнеры с регулярным менструальным циклом, возрастом <40 лет и пары, не планирующие проведение процедур, связанных с фертильностью (ЭКО/ИКСИ/ИУИ) в течение следующих 90 дней Критерии исключения: известная гиперчувствительность к любому из компонентов лекарства, крипторхизм или рак в анамнезе, эндокринные нарушения, постпубертатный паротит, операции на мочеполовой системе, обструктивная азооспермия или обструктивная патология мочеполовой системы, аутоиммунные заболевания, муковисцидоз в анамнезе, прием

любой терапии, влияющей на фертильность в течение последних 3 месяцев, в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя или регулярное употребление запрещенных или «рекреационных» наркотиков, положительная серология на ВИЧ, участники, соблюдающие любую специальную диету, любое состояние, которое, по мнению исследователя, может подвергнуть участника риску при участии в данном исследовании, участники, участвующие в любых других клинических исследованиях

Вмешательства	Проксид Плюс 2 пакетика (n = 52) (l-карнитин 1000 мг, фумарат 725 мг, ацетил-l-карнитин 500 мг, фруктоза 1000 мг, CoQ10 20 мг, витамин С 90 мг, цинк 10 мг, фолиевая кислота 200 мкг и витамин В12 1,5 мкг) в сравнении с Плацебо 2 пакетика (n = 52) Продолжительность лечения: 6 месяцев
Результаты	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности
Примечания	Выполнен расчет статистической погрешности данных исследования. Электронное письмо, отправленное автору Busetto (gianmaria.busetto@uniroma1.it) 07.03.2018, с вопросом о сокрытии порядка распределения, анонимизации при оценке результатов и о том, были ли беременности клиническими и спонтанными. Ответ автора от 07.03.2018: Цитата: «Все беременности естественные, спонтанные, подтвержденные УЗИ, и был всего один аборт». См. PCC

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Метод блочной рандомизации был использован для рандомизации испытуемых на группы, что привело к равным размерам выборки для обеспечения баланса между группами в динамике». Цитата (из электронного письма): «График рандомизации (программа nQuery Advisor nTerim 2.0 (2012))»
Сокрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Рандомизация была проведена независимой компанией (не фармацевтической)»
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Мы использовали двойной слепой метод, поэтому исследователи ничего не знали о рандомизации». Использовалось плацебо
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Все оценивал независимый статистик»
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	«Десять пациентов выбыли из исследования, оставив 45 пациентов с варикоцеле и 49 без варикоцеле». "Что касается ANCOVA, значения P относятся к выборке тех, кто намерен лечиться (ТТИ). Для замены недостающих данных использовался метод замены пропущенных данных последним значением (LOCF)» Причины выбывания не называются.

Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Сообщалось обо всех результатах, исходя из цели исследования и методов. Протокол отсутствует
--	--------------	--

Cavallini 2004

Методология	Рандомизированное контролируемое исследование Продолжительность исследования: последующее наблюдение в течение 9 месяцев	
Участники	<p>Страна: Италия</p> <p>Выборка: мужчины с идиопатическим варикоцеле или идиопатической олигоастеноспермией (ОАТ), N = 325</p> <p>Средний возраст: 34 (диапазон от 27 до 40) лет</p> <p>Критерии включения: мужчины с ОАТ и дефицитом по всем показателям сперматозоидов, основной жалобой которых было первичное бесплодие пары >12 месяцев при регулярной половой жизни. Нормальный внешний вид спермы, консистенция, разжижаемость, объем, pH. Женщина-партнер без проблем с фертильностью. Варикоцеле</p> <p>Критерии исключения: азооспермия, концентрация лейкоцитов в сперме более 1 000 000/мл, положительный анализ мазка из уретры на хламидии, олигоспермия < 5 000 000 /мл, гормональные изменения, возраст > 40 лет, наличие антиспермальных антител, злоупотребление наркотиками, табаком или алкоголем, текущее медицинское лечение, наличие гидроцеле, диабет, гипертония, рентгеновское облучение в предыдущие 8 месяцев, язвенная болезнь, необъяснимая желудочная боль, повышенная чувствительность к НПВС или карнитинам, дефицит карнитинового обмена, двустороннее варикоцеле, аномалии предстательной железы, предыдущая или текущая патология яичек, эхографические аномалии яичек</p>	
Вмешательства	<p>Плацебо крахмальные таблетки 2 раза в день + глицериновый суппозиторий (1 раз в 4 дня) (n = 118) по сравнению с</p> <p>L-карнитин 1x2 г/день + ацетил-L-карнитин 500 x 2 мг/день + глицериновые суппозитории (n = 101)</p> <p>в сравнении с</p> <p>L-карнитин 1 x 2 г/день + ацетил-L-карнитин 500 x 2 мг/день + глицерин суппозитории + цинноксикам суппозитории 1 x 30 мг (каждые 4 дня) (n = 106)</p> <p>Продолжительность лечения: 6 месяцев</p>	
Результаты	<p>Первично: параметры сперматозоидов</p> <p>Вторично: беременность, побочные эффекты</p>	
Примечания	<p>Цинноксикам является НПВС, поэтому третья группа не была включена в мета-анализ в соответствии с протоколом</p> <p>Непрерывные данные взяты из Cavallini 2004a «исключенные тезисы конференции» нет данных для группы плацебо</p> <p>Единица анализа переменная, поэтому невозможно извлечь данные, которые были представлены в виде медианы (интерквартильного размаха)</p> <p>Направлено письмо автору по поводу неравномерного количества и отсутствия плацебо и непрерывных данных Автор ответил, что исходные данные недоступны из-за сбоя компьютера</p>	

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: “производные таблицы”
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитирую: «идентичные по внешнему виду лекарственные плацебо», «анонимизированные контейнеры»

		для суппозиторий с карнитином и цинноксикамом и глицерином; заполненные и запечатанные анонимные коробки с цветовой маркировкой», «цветовой код был раскрыт врачам фармацевтами и ЭСО в конце исследования»
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Весь персонал исследования и участники были анонимизированы в отношении назначения лечения в течение всего исследования»
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Весь персонал исследования и участники были анонимизированы в отношении назначения лечения в течение всего исследования»
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Высокий уровень риска	325 рандомизированных, но только 185 учтены; 55 человек выбыли из 185 (42%), для 53 причины выбытия были указаны
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Показатели спермограммы как первичный результат. Намерение собрать биохимические данные о беременности в качестве вторичного результата зафиксировано в методике. Протокол отсутствует

Conquer 2000

Методология	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: неизвестно
Участники	Страна: Канада Выборка: здоровые мужчины с астенозооспермией, которые были пациентами клиники по лечению бесплодия, N = 28 Средний возраст: группа плацебо — 35,2 лет, группа лечения 400 мг — 38,3 лет и группа лечения 800 мг — 34,4 года Критерии включения: астенозооспермия, подвижность сперматозоидов < 50% от общего количества сперматозоидов Критерии исключения: неясно
Вмешательства	Докозагексаеновая кислота (ДГК) 400 мг (n = 9) в сравнении с Докозагексаеновая кислота (ДГК) 800 мг (n = 10) в сравнении с Плацебо (n = 9) Продолжительность лечения: 3 месяца
Результаты	Параметры сперматозоидов
Примечания	Данные со стандартными ошибками пересчитаны в СО. Разделение групп с плацебо

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Цитата: «28 испытуемых были случайным образом распределены по...»

Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	В анализ были включены все рандомизированные мужчины, выбывших не было.
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Cyrus 2015

Методология	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: с февраля 2010 года по май 2011 года
Участники	<p>Страна: Иран</p> <p>Выборка: бесплодные мужчины с пальпируемым варикоцеле 2-3 степени, N = 115 Средний возраст: 27,6 ± 5,3 лет</p> <p>Критерии включения: пальпируемое варикоцеле при физическом обследовании и сопутствующие отклонения в количестве, подвижности или морфологии сперматозоидов в двух отдельных анализах спермы (согласно критериям ВОЗ 1999 года), возраст от 18 до 50 лет, вес от 50 кг до 100 кг, официальный брак</p> <p>Отрицательные критерии включения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • отсутствие азооспермии, • сахарный диабет, • гормональные нарушения (по данным анамнеза и клинического обследования), • табакокурение, зависимость от опиума или рекреационных наркотиков, • регулярный прием витаминов или пищевых добавок, • активная или хроническая инфекция мочеполовой системы (по данным анамнеза, физического обследования, анализа спермы и мочи), • язвенная болезнь в анамнезе, • предшествующая реакция на витамин С или его непереносимость. <p>Критерии исключения: отсутствие последующего наблюдения, неправильное применение капсул, проявление побочных эффектов, вызванных витамином С, начало курения или опиоидная зависимость в период наблюдения, отсроченные осложнения варикоцелэктомии, такие как: гидроцеле, рецидив варикоцеле и атрофия яичек</p>
Вмешательства	<p>Витамин С 500 мг (n = 46)</p> <p>в сравнении с</p> <p>Плацебо (n = 69)</p> <p>Продолжительность лечения: 3 месяца после варикоцелэктомии</p>

Результаты	Первичные: среднее количество сперматозоидов, их подвижность (средний процент типа А плюс тип В, деленный на все типы подвижности), индекс морфологии (до и после операции) Вторичные: осложнения после операции, степень варикоцеле, возраст и вес
Примечания	Регистрация исследования: IRCT201103042134N2 06.03.2018 г. было направлено электронное письмо автору - доктору Кабиру (aikabir@yahoo.com) с вопросом о финансировании и о том, были ли новые сопоставленные случаи рандомизированы Ответ получен 23.03.2018 г. с ответами на все вопросы (см. «Риск систематической ошибки»)

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Метод простой рандомизации с использованием программы Excel 2010 (Microsoft Corporation, Вашингтон, США) с помощью функции RANDBETWEEN(0;1000000)». Цитата: «Пять пациентов из группы вмешательства и восемь пациентов из контрольной группы не явились на последующие визиты и были заменены новыми подходящими участниками» Ответ авторов по электронной почте: новые случаи были рандомизированы
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Порядок распределения был подготовлен нашим статистиком и передан нашему фармацевту. Участники были зарегистрированы двумя ответственными урологами, которые не знали о результатах в таблице распределения. Затем на основании четного или нечетного номера в последовательности каждый новый пациент после операции варикоцеле был отнесен к группе вмешательства или группе плацебо нашим фармацевтом, который предоставлял препараты. Соотношение плацебо и группы вмешательства составило 1,5»
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Проанализирован в референс-лаборатории (Лаборатория Сина в Араке) опытным специалистом в области патологии и клинической лабораторной медицины. Были определены осложнения после операции, степень варикоцеле, возраст и вес» Ответ авторов по электронной почте: оценка результатов проводилась анонимно

Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Пять пациентов из группы вмешательства и восемь пациентов из контрольной группы не явились на последующие контрольные визиты и были заменены новыми подходящими участниками» Цитата (из электронного письма): «Мы смогли получить доступ к некоторым из этих случаев выбывания. Ни в одном из них причиной утраты последующего контакта не были болезнь, медикамент или само исследование. Среди некоторых причин — переезд из города, смена решения относительно участия в исследовании сразу после согласия на него, личные тайные причины и т.д.»
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Низкий уровень риска	Цитата: «Вторичные осложнения были редкими, и они были исключены из исследования, а для окончательного анализа были отобраны только пациенты с клинически излеченным варикоцеле. Если бы существовал какой-либо другой неучтенный фактор из метода Иваниссевича, который мог бы повлиять на результаты, то поскольку в обеих группах был один и тот же тип операции, он был бы уравновешен в двух группах» Все результаты с учетом цели исследования и методов были представлены в отчетах

Dawson 1990

Методология	Рандомизированное контролируемое исследование Продолжительность исследования: 4 недели
Участники	Страна: США Выборка: мужчины с агглютинацией спермы, N = 30 Средний возраст: от 25 до 45 лет Критерии включения: агглютинация сперматозоидов более 25%, отрицательные антитела к сперматозоидам, физическое состояние нормальное, отсутствие воспалительных заболеваний Критерии исключения: неизвестны
Вмешательства	Аскорбиновая кислота (витамин С) 1000 мг (n = 10) в сравнении с Аскорбиновая кислота (витамин С) 200 мг (n = 10) в сравнении с Плацебо (n = 10) Продолжительность лечения: 3 недели
Результаты	Параметры спермы
Примечания	Количество плацебо делилось на 2. Данные приведены со стандартными ошибками в пересчете на СО Новый комментарий от 2018 года: поступательная подвижность вместо общей подвижности, данные общей подвижности сперматозоидов перенесены в результаты поступательной подвижности сперматозоидов

Риск систематической ошибки		
Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Цитата: «Путем случайного отбора три группы по 10 субъектов мужского пола в каждой...»
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Каждому субъекту мужского пола объяснили, что он принимает АА и что ожидается улучшение качества спермы»
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Без отсева
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Все указанные результаты были представлены. Протокол отсутствует.

Deng 2014

Методология	Рандомизированное контролируемое исследование Продолжительность исследования: с января 2013 года по февраль 2014 года
Участники	Страна: Китай Выборка: мужчины с идиопатической олигоастенозооспермией (N = 86) Средний возраст: группа лечения — 31,5 ± 3,7 год, контрольная группа — 32,0 ± 4,1 года Критерии включения: Пациенты с бесплодием от 18 до 45 лет мужского пола, отсутствие контрацепции после брака и бесплодие более 12 месяцев, нормальная половая жизнь, отсутствие аномальной фертильности у женщин. Согласно требованиям ВОЗ 5 x 10 ⁶ /мл < концентрация сперматозоидов < 20 x 10 ⁶ /мл, 10% < процент подвижных сперматозоидов < 50% Критерии исключения: тяжелая олигозооспермия; болезнь мертвых сперматозоидов вследствие эректильной дисфункции (ЭД) или ретроградной эякуляции или неэякуляции; наркотики, неконтролируемый бактериальный простатит, лихорадка и другие факторы, влияющие на фертильность; прием препаратов, которые могут повлиять на функцию сперматозоидов; врожденные пороки развития, обструкция тонкого тракта, атрофия яичек; туберкулез, тяжелые первичные заболевания печени, почек и кровеносной системы, психические заболевания
Вмешательства	Витамин D 200 МЕ + кальций 600 мг жевательная таблетка один раз в день (n = 43) в сравнении с Витамин E 100 мг + витамин C 100 мг три раза в день (n = 43) Продолжительность лечения: 3 месяца
Результаты	Параметры сперматозоидов, побочные эффекты, частота наступления беременности

Примечания	Электронное письмо, отправленное 23.07.2018 доктору Денгу (dengxiaolin@hsc.pku.edu.cn) с вопросами относительно рандомизации, анонимизации, оценки результатов. К настоящему времени ответа не получено
------------	---

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Цитата: «86 пациентов были случайным образом разделены на группу лечения и контрольную группу»
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Высокий уровень риска	Не анонимизированы: лечение А — жевательные таблетки один раз в день, лечение В — таблетки три раза в день
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Сообщалось обо всех результатах, исходя из цели исследования и методов. Протокол отсутствует

Dimitriadis 2010

Методология	Рандомизированное контролируемое исследование Продолжительность исследования: неизвестно
Участники	Страна: Япония Выборка: бесплодные мужчины с олигоастеноспермией, N = 96 Средний возраст: неизвестно Критерии включения: неизвестны Критерии исключения: неизвестны
Вмешательства	Варденафил 10 мг (n = 23) в сравнении с Силденафил 50 мг (n = 25) в сравнении с L-карнитин 1000 мг (n = 26) в сравнении с Отсутствие лечения (n = 22) Продолжительность лечения: 12 недель
Результаты	Параметры спермы
Примечания	Исключение составили варденафил (n = 23) и силденафил (n = 25) Многочисленные попытки связаться с авторами для получения информации о рандомизации и методах. Нет ответа. Последний раз обращались в феврале

2014 года. Адреса электронной почты, на которые были отправлены письма: saitomo@kochi-u.ac.jp, akrosnin@hotmail.com

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Генерация случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Высокий уровень риска	Контрольная группа: отсутствие лечения.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Выбывшие участники и участники, с которыми был утрачен контакт для последующего наблюдения, не были упомянуты.
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Все точки данных учтены. Протокол отсутствует.

Ener 2016

Методология	Рандомизированное контролируемое исследование Продолжительность исследования: неизвестно
Участники	Страна: Турция Выборка: бесплодные мужчины с левосторонним клиническим варикоцеле, N = 56 Средний возраст: 25,8 ± 4,6 лет Критерии включения: мужчины с диагнозом левостороннего клинического варикоцеле в урологической поликлинике, которым была запланирована субингинальная варикоцелэктомия Критерии исключения: употребление алкоголя, табака или любых лекарств, включая витамины
Вмешательства	Витамин Е 600 мг (n = 22) в сравнении с Отсутствие лечения (n = 23) Продолжительность лечения: 12 месяцев после варикоцелэктомии
Результаты	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности
Примечания	Выполнен расчет статистической погрешности данных исследования Электронное письмо, отправленное автору, доктору Энеру, 06.03.2018 г. (kemalener75@yahoo.com), содержит вопросы о финансировании, процессе рандомизации, анонимизации при оценке результатов и о том, были ли зарегистрированные беременности клиническими беременностями и как происходило зачатие. 22.03.2018 было направлено напоминание Энеру и Озаяру (eozayar@yahoo.com.tr) Ответ не был получен до настоящего

времени (19.04.2018), данные о беременности не использованы, неизвестно, клинические ли это данные

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Высокий уровень риска	Контрольная группа: отсутствие лечения
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Цитата: «Всего в исследование было включено 45 пациентов». Цитата: «Следует отметить, что наша когорта имела ограничения. В ходе подготовки исследования численность выборки была рассчитана как 56 человек. Однако 11 пациентов, которые не могли регулярно использовать витамин Е или не приходили на прием в контрольные периоды, были исключены из исследования». Неясно, к каким группам относились выбывшие участники
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Сообщалось обо всех результатах, исходя из цели исследования и методов. Протокол отсутствует

Eslamian 2013

Методология	Рандомизированное контролируемое тройное слепое исследование Продолжительность исследования: 12 недель
Участники	Страна: Иран Выборка: бесплодные мужчины с астенозооспермией, N = 50 Средний возраст: неизвестно Критерии включения: пациенты, заинтересованные в сотрудничестве, в возрасте 20-45 лет, у которых прошло не менее года с момента принятия решения о рождении ребенка, не использующие методы предохранения от беременности, страдающие идиопатической астенозооспермией по критериям ВОЗ, с нормальными показателями гонадотропина, тестостерона и пролактина в сыворотке крови Критерии исключения: наличие инфекции половой системы или прием препаратов для лечения инфекции в течение последних трех месяцев, наличие анатомических аномалий половой системы, таких как варикоцеле, хирургическое вмешательство на яичках и семявыносящем протоке

Вмешательства	Докозагексаеновая кислота (ДГК) 465 мг + витамин Е 600 МЕ (n = 25) в сравнении с Плацебо (n=25) Продолжительность лечения: 12 недель
Результаты	Параметры сперматозоидов, концентрация жирных кислот в сыворотке крови и концентрация жирных кислот в мембране сперматозоида
Примечания	На арабском языке, перевод. Многократные попытки связаться с авторами для уточнения деталей исследования, ответа не последовало. Последняя попытка связаться была в феврале 2014 года: janati@avicenna.ac.ir

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Стратифицированная блокированная рандомизация
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Емкости, содержащие капсулы, помеченные как А1, А2, В1, В2; пациенты, исследователи и врачи не знали о типах лекарств
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Емкости с капсулами, помеченные как А1, А2, В1, В2; пациенты, исследователи и врачи не знали о типах лекарств»
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Тройная анонимизация» «Емкости, содержащие капсулы, помеченные как А1, А2, В1, В2; пациенты, исследователи и врач не знали о типах лекарств»
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Выбывания и исключения: Группа вмешательства (3 выбытия): один мужчина не смог обратиться в клинику на шестой неделе, жена другого забеременела, и еще один был исключен, так как принял лишь 10% капсул Контрольная группа (6 выбывших): двое мужчин не смогли обратиться в клинику на шестой неделе, один мужчина не смог обратиться в клинику на 12-й неделе. Один мужчина использовал дополнительный коэнзим Q 10, а другой был исключен, так как принял лишь 10% капсул
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Сообщается о параметрах сперматозоидов. Протокол отсутствует.

Exposito 2016

Методология	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: цитата: «с января 2010 года по июль 2014 года» (информация из электронной почты)
-------------	--

Участники	<p>Страна: Испания</p> <p>Выборка: мужчины из бесплодных пар, участвующих в программе ЭКО/ИКСИ, N = 113 по данным окончательной рукописи и авторов, разделенные на три категории: нормозооспермики, олигозооспермики и астенозооспермики Средний возраст: 37,6 ± 3,8 лет</p> <p>Критерии включения: длительность бесплодия не менее 12 месяцев и возраст женщины менее 40 лет, так как это обязательный критерий во всех государственных больницах Испании</p> <p>Критерии исключения: цитата: «пациент не подписывает информированное согласие» (информация из электронного письма)</p>
Вмешательства	<p>Витамин Е (α-токоферол) 400 мг (n = 55, n = 50 закончили лечение) в сравнении с</p> <p>Плацебо (n = 59, n = 51 завершено лечение)</p> <p>Продолжительность лечения: 3 месяца</p>
Результаты	Концентрация спермы, количество сперматозоидов, поступательная подвижность (A+B%), частота наступления беременности
Примечания	<p>Тезисы для конференции. Регистрация исследования: EudraCT 2007-000960-25</p> <p>Электронное письмо, отправленное авторам Экспозито (antonia.expositonavarro@osakidetza.eus;) и Маторрас (JOSEROBERTO.MATORRASWEINIG@osakidetza.eus) 20.02.2018 г. и 07.03.2018 г. с просьбой предоставить полный текст или данные, касающиеся результатов в группе ОАТ/азооспермия Ответ от автора Маторраса пришел 13.03.2018 г., был получен черновик рукописи («мы надеемся, что сможем представить ее к публикации через два месяца») и заданы дополнительные вопросы о дизайне/методах и данных (средние значения с СО) по подгруппе мужчин с бесплодием по мужскому фактору (без мужчин с нормоспермией). Ответ от 24.03.2018, см. «Риск систематической ошибки»</p> <p>Данные не могут быть использованы в мета-анализе из-за того, что данные по всем 3 категориям (нормозооспермия, олигозооспермия и астенозооспермия) собраны вместе</p>

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Чтобы сохранить анонимизацию для исследователя и испытуемого, исследователь получает информацию о номере распределения лечения через компьютерную систему». Компьютерная рандомизация
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Чтобы сохранить анонимность для исследователя и испытуемого, исследователь получает информацию о номере распределения из компьютерной системы. Субъект мужского пола получает свой набор лекарств от центра проведения исследования, находящегося в учреждении». Исследователь получает номер набора лекарств, используемых в исследовании

Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо. Цитата (из электронного письма): «Все капсулы с активным веществом и капсулы плацебо идентичны по внешнему виду, форме, запаху и вкусу»
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «В конечном итоге 101 пара завершила лечение (группа плацебо N=51 и группа витамина E N=50). Девять пар выбыли из исследования до завершения 3 месяцев лечения из-за отмены цикла ЭКО или отсутствия постоянного интереса (8%) (пятеро из группы плацебо и четверо из группы витамина E) (N=104). Среди трех пар наступила беременность на 50, 60 и 90 день лечения; две из них принадлежали к группе плацебо, а другая — к группе витамина E (2,7%)» Цитата (из электронного письма): «Анализ данных проводился по людям, участвовавшим в исследовании до его завершения (n=101)» ТТИ (тест на толерантность к инсулину) не проводился. Причины выбывания были основательно аргументированы и взвешены.
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Низкий уровень риска	Все результаты с учетом цели исследования и методов были представлены в отчетах

Galatioto 2008

Методология	Рандомизированное контролируемое одноцентровое исследование по принципу «намерения лечиться» Продолжительность исследования: 12 месяцев, с января 2003 года по июнь 2005 года
Участники	Страна: Италия Выборка: мужчины со стойкой олигоспермией (от 5 до 20 м/мл), N = 42 Средний возраст: группа лечения 32 (от 27,5 до 35,5) года, контрольная группа 33 (от 23 до 36) года Критерии включения: проведение ретроградной эмболизации с сопутствующей олигоспермией, стойкой олигоспермией и бесплодием >12 месяцев Критерии исключения: курение, употребление алкоголя, прием любых препаратов для лечения бесплодия в течение 3 месяцев до начала исследования, серьезное заболевание или психическое расстройство, аномальный гормональный профиль, инфекция спермы
Вмешательства	N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг + витамины-минералы (витамин С, витамин E, витамин А, тиамин, рибофлавин, пиридоксин, никотинамид, пантотенат,

	<p>биотин, цианокобаламин, эргокальциферол, кальций, магний, фосфат, железо, марганец, медь, цинк) (n = 20)</p> <p>в сравнении с</p> <p>Отсутствие лечения (n = 22)</p> <p>Продолжительность лечения: 90 дней</p>
Результаты	<p>Основные: показатели спермы</p> <p>Вторичные: беременность (неопределенная) и побочные эффекты</p>
Примечания	<p>Выполнен расчет статистической погрешности данных исследования.</p> <p>Были попытки связаться с автором по поводу медианных данных. Нет ответа (2014)</p> <p>2018: подвижность представлена как подвижные сперматозоиды класса А по ВОЗ вместо общей подвижности, добавлено в таблицу «данные, непригодные для мета-анализа»</p>

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Субъекты мужского пола были случайным образом направлены либо на антиоксидантную терапию, либо на отсутствие медицинской терапии. Номер рандомизации присваивался с помощью программным обеспечением для случайного распределения с использованием рандомизации с перестановкой блоков»
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Все этапы процесса рандомизации проводились анонимно в аптеке нашей больницы»
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Высокий уровень риска	Контрольная группа - отсутствие лечения
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Все данные по эякуляту анализировались анонимно по отношению к группам лечения»
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «планируется лечение»
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Протокол отсутствует.

Gamidov 2017

Методология	<p>Открытое перспективное рандомизированное исследование</p> <p>Продолжительность исследования: неизвестно</p>
Участники	<p>Страна: Россия</p> <p>Выборка: мужчины с варикоцеле, N = 114</p> <p>Средний возраст: 34,1 ± 12,1 года</p>

	<p>Критерии включения: возраст 25-45 лет, жены участников не были беременны в течение последних 12 месяцев и более, несмотря на регулярные незащищенные половые контакты между партнерами; олиго-, астено- и/или тератозооспермия, варикоцеле, обнаруженное при пальпации, подтвержденное доплеровским ультразвуковым исследованием сосудов мошонки, нормальное конституциональное развитие, определенное при физикальном обследовании</p> <p>Критерии исключения: ранее установленные генетические причины бесплодия (синдром Клайнфельтера, микроделеции AZF, CFTR), азооспермия, клинические и лабораторные признаки воспалительных изменений половых желез, пиоспермия, избыточная продукция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), иммунологическое бесплодие (MAR-тест IgG > 10%), выраженная соматическая патология, психосексуальная или эякуляторная дисфункция</p>
Вмешательства	<p>СпермаАктин форте (ацетил-L-карнитин, L-карнитина фумарат и альфа-липоевая кислота) (n = 38)</p> <p>в сравнении с</p> <p>Спермактин-форте + комплекс витаминов 'Man's formula' (n = 38)</p> <p>в сравнении с</p> <p>Отсутствие лечения (n = 38)</p> <p>Продолжительность лечения: 3 месяца после микрохирургической варикоцелэктомии (MVE)</p>
Результаты	Параметры сперматозоидов, фрагментация ДНК, побочные эффекты
Примечания	<p>Статья на русском языке, переведена Андреем Дубовым. Этическое одобрение и получение информированного согласия в тексте не упоминаются</p> <p>Электронное письмо, отправленное автору Овчинникову (r_ovchinnikov@oparina4.ru) 29.03.2018 г., содержало вопрос о процессе рандомизации, процедуре анонимизации лиц, оценивающих результаты, выбытии и о том, на какие побочные эффекты они ориентировались («Никаких побочных эффектов, связанных с фармакологическим лечением, не наблюдалось»). Ответ от 11.04.18, см. «Риск систематической ошибки»</p> <p>Использованы данные о нежелательных явлениях. Другие данные не использовались из-за срединных значений и интерквартильного размаха</p>

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	<p>Цитата: «С помощью адаптивной динамической рандомизации со стратификацией пациенты были распределены в одну из трех групп по 38 человек»</p> <p>Цитата (из электронного письма): «Это была блоковая рандомизация, сформированная компьютером»</p>
Скрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Цитата (из электронного письма): «Рандомизация была проведена исследователями»
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая)	Высокий уровень риска	Контрольная группа — это отсутствие лечения, кроме того, группа А принимает 1 таблетку,

ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты		группа В — 2 таблетки Цитата (из электронной почты): «Исследование не было слепым»
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): вопрос состоял в том, был ли анонимизирован человек, который оценивал результаты? «Да»
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Не было исключенных для последующего наблюдения участников (выборка была небольшой)»
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Сообщалось обо всех результатах, исходя из цели исследования и методов. Протокол отсутствует Цитата (из электронной почты) на вопрос о том, какие нежелательные явления наблюдались во время исследований: «Мы не зарегистрировали никаких побочных эффектов, включая желудочно-кишечные, урологические, неврологические осложнения и т.д.»

Gopinath 2013

Методология	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое параллельное трехстороннее многоцентровое исследование Продолжительность исследования: последующее наблюдение 6 месяцев
Участники	Страна: Индия Выборка: Мужчины с идиопатической олигоастенозооспермией, N = 138 (N = 125 завершили исследование) Средний возраст: 30,74 (диапазон от 24 до 45) лет Критерии включения: возраст 21-50 лет, бесплодие > 1 года, количество сперматозоидов менее 15 млн/мл, общая подвижность сперматозоидов < 40%, отсутствие в анамнезе приема терапии по поводу бесплодия, отсутствие в анамнезе ОАТ, регулярная половая жизнь с потенциально здоровой фертильной женщиной, готовность подписать информированное согласие и возможность осуществления всех визитов в течение периода наблюдения Критерии исключения: первичное заболевание яичек, любая органическая причина бесплодия, включая варикоцеле, простато-везикуло-эпидидимит, инфекционные заболевания половых органов, планирование любой другой ВРТ в период исследования, фолликулостимулирующий гормон ФСГ в сыворотке крови >15 мМЕ/мл, аномальные уровни ЛГ, тестостерона, эстрадиола и пролактина в сыворотке крови, наличие антисперматозоидных антител, тяжелая олигоспермия (< 2 млн. сперматозоидов/мл), азооспермия, количество лейкоцитов в семенной жидкости более 1×10^6 мл, тяжелые печеночные и почечные заболевания, миопатия, аллергия на любой ингредиент препарата, отсутствие возможности участия в последующем наблюдении, участие в другом клиническом исследовании в течение последних 3 месяцев, женщины-партнеры с анатомическими или физиологическими изменениями, вызывающими субфертильность

Вмешательства	Комбинация фиксированных доз (КФД) 2 таблетки (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг) (n = 46) в сравнении с Комбинация фиксированных доз (КФД) 1 таблетка + 1 таблетка плацебо (n = 43) в сравнении с Плацебо 2 таблетки (n = 36) Продолжительность лечения: 180 дней
Результаты	Первичные: улучшение количества сперматозоидов, общей подвижности сперматозоидов (90 и 180 дней) Вторичные: частота наступления беременности, побочные эффекты
Примечания	Электронное письмо, отправленное 06.03.2018 г. доктору Завери (drhemantzaveri@gmail.com) с вопросом о беременности (клинической? Как произошло зачатие?), процесс рандомизации, анонимизация при оценке результатов и распределение 13 выбывших. Напоминание отправлено по электронной почте 27.03.2018. Ответ от автора от 30.03.2018; см. «Риск систематической ошибки» Данные о беременности не используются, метод распределения по группам неизвестен, есть только ответ автора, цитата: «Ни одна беременность не была прослежена до срока 12 недель. Таким образом, ни одна из беременностей не была клинической. 9 беременностей наступили с применением ВРТ 3 беременности были спонтанными» Цифры по тексту: 6 в КФД 2, 7 в КФД 1, 2 в плацебо. Данные о беременности, использованные в Таблице 1

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Процедуры осуществлялись с помощью компьютера»
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Централизованно рандомизированы в одну из трех групп лечения (группы 1-3) в соотношении 1:1:1» Централизованная рандомизация
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Да, оценка результатов проводилась анонимно»
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	13 участников, с которыми был утрачен контакт для последующего наблюдения (выбывших), цитата: «на разных этапах в ходе исследования» Направили вопросы по электронной почте относительно групп и причин. Цитата (ответ по электронной почте): «5 в группе с Патернией 2 раза в день, 6 в группе с плацебо, 2 в группе с Патернией 2 раза в день» Анализ данных проводился только по 125 пациентам, участвовавшим в

		исследовании до его завершения. Низкий уровень риска, поскольку отсев составил
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Сообщалось обо всех результатах, исходя из цели исследования и методов. Протокол отсутствует

Greco 2005

Методология	Рандомизированное контролируемое двойное слепое исследование Продолжительность исследования: неизвестно	
Участники	Страна: Франция Выборка: бесплодные мужчины, N = 64 Средний возраст: неизвестно Критерии включения: Анализ по методу TUNEL показал наличие фрагментированной ДНК у > 15% эякулированных сперматозоидов Критерии исключения: варикоцеле, воспаление мочеполовой системы, инфекция, курение	
Вмешательства	Витамин С 1000 мг + Витамин Е 1000 мг (n = 32) в сравнении с Плацебо (n = 32) Продолжительность лечения: 2 месяца	
Результаты	Параметры сперматозоидов	
Примечания		

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Исследование было двойным слепым, и его авторы и пациенты не знали, кто из пациентов находится в группе, получавшей лечение, или контрольной группе исследования».
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Без отсева
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Протокол отсутствует.

Haghighian 2015

Методология	Рандомизированное тройное слепое плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: неясно, в 2014 году	
-------------	---	--

Участники	<p>Страна: Иран</p> <p>Выборка: бесплодные мужчины с идиопатической астенозооспермией, N = 48 Средний возраст: 33,56 ± 5,07 года</p> <p>Критерии включения: вынужденная бездетность продолжительностью не менее 24 месяцев у женщины-партнера, отсутствие медицинских заболеваний, которые могли бы объяснить бесплодие, нормальная фертильность женщины-партнера по данным исследований, все пациенты должны были прекратить всю медицинскую терапию за 12 недель до начала исследования.</p> <p>Критерии исключения: наличие в анамнезе эпидидимоорхита, простатита, травмы половых органов, перекрута яичка, паховой или генитальной операции, инфекции мочевых путей или предшествующей гормональной терапии, другого заболевания половых органов (крипторхизм, текущее воспаление половых органов или варикоцеле), тяжелого общего заболевания или заболевания центральной нервной системы и эндокринопатии, применение цитотоксических препаратов, иммунодепрессантов, противосудорожных препаратов, андрогенных гормонов или антиандрогенных гормонов, недавняя инфекция, передающаяся половым путем в анамнезе, психологические или физиологические отклонения, которые могут ухудшить сексуальную активность или способность предоставить образцы спермы, злоупотребление наркотиками или алкоголем, гепатобилиарная болезнь, значительная почечная недостаточность, влияние промышленных или внешних токсинов, воздействующих на репродуктивную систему, ИМТ >30 кг/м², участие в другом исследовании, маловероятная доступность для последующего наблюдения</p>
Вмешательства	<p>Альфа-липовая кислота (ALA) 600 мг (n = 23)</p> <p>в сравнении с</p> <p>Плацебо (n = 21)</p> <p>Продолжительность лечения: 12 недель</p>
Результаты	<p>Параметры сперматозоидов, маркеры окислительного стресса (общая антиоксидантная способность (ОАС) и малондиальдегид (МДА)), побочные эффекты</p>
Примечания	<p>Электронное письмо, отправленное последнему автору Haidari (haidari58@gmail.com) 06.03.2018 г., содержало вопрос, на какие побочные эффекты они ориентировались, и почему был утрачен контакт для дальнейшего наблюдения</p> <p>Напоминание отправлено 22.03.2018 по электронной почте Хайдари и Дадфару (mdadfar@yahoo.com). На (19.04.2018) ответа нет</p>

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Каждый подходящий пациент получил номер рандомизации, который был определен сгенерированному компьютером графику. Затем методом случайных перестановочных блоков была составлена таблица рандомизации»
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Рандомизацию исследования проводили лица, деятельность которых не зависит от авторов исследования»
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая)	Низкий уровень риска	Цитата: «Исследователь, врач, назначающий лечение, и пациенты

ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты		были анонимизированы в отношении условий лечения»
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Данные пациентов, собранные во время этого исследования, были конфиденциальными и хранились в надежном месте. Коды рандомизации исследования были обнаружены только после того, как все участники заполнили протокол исследования»
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	N = 48, цитата: «44 человека участвовали в исследовании до его завершения, с остальными был утрачен контакт для последующего наблюдения: анализ данных: 23 из 24 в группе АЛК, 21 из 24 в группе плацебо» Причины, по которым не было продолжено наблюдение, не указаны.
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Сообщалось обо всех результатах, исходя из цели исследования и методов. Протокол отсутствует

Наје 2015

Методология	Рандомизированное контролируемое исследование Продолжительность исследования: с января 2013 года по июнь 2014 года
Участники	Страна: Ирак Выборка: бесплодные мужчины с идиопатической олигозооспермией (ОЗ), N = 128 (в блок-схеме «182») Средний возраст: 37,54 ± 2,46 лет Критерии включения: повторное проявление ОАТ-синдрома без установленной причины (идиопатический ОАТ-синдром) Критерии исключения: лейкоцитоспермия, изменение объема яичек минимум на 20 мл по данным ультрасонографии, варикоцеле по данным клинического осмотра и ультрасонографии, аномальный уровень ФСГ, пары с комбинированными мужскими и женскими факторами
Вмешательства	Тамоксифен 20 мг (n = 45) в сравнении с L-карнитин 1000 мг (n = 20) в сравнении с Тамоксифен 20 мг + L-карнитин 1000 мг (n = 34) в сравнении с Плацебо (n=29) Продолжительность лечения: от 3 до 6 месяцев с последующим ИКСИ
Результаты	Параметры сперматозоидов, фертильность и исход беременности после ИКСИ
Примечания	Электронное письмо отправлено автору Хадже 06.03.2018 г. (milathaji@yahoo.com) с вопросом о рандомизации, выбытии, количестве беременностей (вместо %) и были ли они клиническими, а также о предоставлении исходных данных с указанием количества месяцев лечения Напоминание отправлено по электронной почте 22.03.2018. На (19.04.2018) ответа нет

	Данные не пригодны для использования: диапазон лечения 3-6 месяцев, не указаны критерии разделения на группы, беременность в %, а не в цифрах, неизвестно, клиническая или нет	
Риск систематической ошибки		
Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Выбывания не упоминаются. Кроме того, исходные характеристики не указаны
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Упоминаются и приводятся первичные и вторичные результаты. Протокол отсутствует

Kessopoulou 1995

Методология	Рандомизированное двойное слепое плацебо-перекрестное исследование Продолжительность исследования: неясно
Участники	Страна: Великобритания Выборка: мужчины с высоким уровнем реактивных форм кислорода (РФК) из пары, проходящей процедуру ЭКО, N = 30 Средний возраст: неизвестно, медианный возраст: 32 года Критерии включения: посещение клиники по лечению бесплодия, высокий уровень АФК в сперме. Женщина-партнер с высокой проходимостью труб и овуляцией Критерии исключения: мужчины с антиспермальными антителами, > 20% сперматозоидов с антителами к Ig (иммуноглобулин А) или IgG и концентрацией сперматозоидов < 5 x 10 ⁶ мл
Вмешательства	Витамин Е 600 мг (n = 15) в сравнении с Плацебо (n=15) Продолжительность лечения: 3 месяца, 1 месяц вымывания, еще 3 месяца после перекрестной терапии
Результаты	Первичные результаты: параметры сперматозоидов Вторичные результаты: побочные эффекты, живорождение
Примечания	Выполнен расчет статистической погрешности данных исследования. Попытки связаться с автором по поводу медианных данных, ответа пока нет (2014). В анализе использовались данные только первого этапа

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Исследование представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование». «Рандомизация была проведена производителем»
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Цитата: «Рандомизация была проведена производителем»
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «код был анонимизирован для исследователя и пациентов. Код был раскрыт в конце исследования»
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Цитата: «30 пациентов принимали участие в исследовании до его завершения в течение 2 лет» Изменен на «неясный риск» в 2018 году (был низкий уровень риска); не сообщается, сколько человек было рандомизировано в начале и сколько выбыло
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Результаты представлены, как указано в разделе «Методы». Протокол отсутствует

Kumamoto 1988

Методология	Рандомизированное двойное слепое параллельное исследование Продолжительность исследования: с января 1985 года по июнь 1986 года
Участники	Страна: Япония, 25 центров Выборка: мужчины с аномальным количеством или подвижностью сперматозоидов, N = 375 Средний возраст: неясно, в среднем 32,8 (СО 4,8) года Критерии включения: среднее количество сперматозоидов $\leq 40 \times 10^6$ /мл, измеренное ≤ 2 раз ИЛИ среднее количество сперматозоидов $\geq 40 < 40 \times 10^6$ /мл, измеренное ≥ 2 раз И подвижность сперматозоидов $< 50\%$ Критерии исключения: количество сперматозоидов измерялось только в одном случае, среднее количество сперматозоидов $\leq 2 \times 10^6$ /мл, подвижность сперматозоидов = 0%, размер яичек < 8 мл с помощью орхидометра в двухстороннем порядке, использование гормональных или антигормональных препаратов в течение предшествующих 3 месяцев до периода исследования, лейкоциты > 5 /в поле зрения в сперме или наличие возможной уrogenитальной инфекции, гипогонадизм или эндокринное заболевание, крипторхизм, обструкции мочеполовых путей, варикоцеле или любое другое серьезное сопутствующее заболевание, а также одновременное использование антигормонального и гормонального лечения, 2 пациента, получавших политерапию, были исключены из анализа данных
Вмешательства	Мекобаламин (витамин B12) 6,000 мкг (n = 125)

	в сравнении с Мекобаламин (витамин В12) 1,500 мкг (n = 124) в сравнении с Плацебо (n = 126) Продолжительность лечения: 12 недель
Результаты	Концентрация сперматозоидов, подвижность сперматозоидов
Примечания	Статья на японском языке, перевод д-ра Томоко Кумага и Тан Ваньтао Контактные данные авторов отсутствуют. Отсутствуют пригодные для использования данные

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Цитата: «396 пациентов были разделены на 3 группы (6000 г/день, 1500 г/день, плацебо) путем рандомизации. Рандомизацию и сокрытие порядка распределения проводили два человека (доктор Ямамото, доктор Симидзу)
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	См. выше
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	ТТИ (тест на толерантность к инсулину) не проводился. С 21 участником был утрачен контакт для последующего наблюдения; 19 выбывших, 2 получали политерапию 2018 Изменение в «Риск систематической ошибки» до «неизвестно». Неясно, к каким группам относились выбывшие участники
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Высокий уровень риска	Анализ подгрупп, проведенный как дополнительное лечение

Lenzi 2003

Методология	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое перекрестное исследование Продолжительность исследования: 10 месяцев
Участники	Страна: Италия Выборка: бесплодные мужчины с олигоастеноспермией, N = 100 Средний возраст: неизвестно. Диапазон: от 20 до 40 лет Критерии включения: возраст от 20 до 40 лет с бесплодием продолжительностью более 2 лет, регулярная половая жизнь с гинекологически нормальной женщиной-партнером без женского

	бесплодия, отсутствие эндокринных заболеваний, половых инфекций, обструктивного крипторхизма, антиспермальных антител, нормальные показатели спермограммы без существенных различий после 3 тестов, легкая олигоспермия с концентрацией сперматозоидов от 10 до 20 x 10 ⁶ /мл и подвижностью от 10% до 30%. Критерии исключения: неизвестны
Вмешательства	L-карнитин 2 г (n = 43) в сравнении с Плацебо (n = 43) Продолжительность лечения: 2 месяца вымывания, 2 месяца терапии/плацебо, 2 месяца вымывания, 2 месяца плацебо/терапии
Результаты	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности
Примечания	Выполнен расчет статистической погрешности данных исследования Данные первого этапа: были сделаны попытки связаться с автором с вопросом относительно стандартных отклонений, количества человек в каждой группе на первом этапе и количества тех (из 4), которые были отправлены на искусственное оплодотворение на первом этапе, а также о том, что подразумевается под 172 циклами. Нет ответа (2014). Добавлено в данные о результатах «не пригодны для мета-анализа»

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое», «кажущееся идентичным плацебо»
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	14 отказались от участия — 4 перешли к искусственному оплодотворению, 6 не вернулись на второй этап и 4 выбыли по причине беременности партнерши на первом этапе. Поэтому количество участников, с которыми был утрачен контакт после 1 этапа, не должно превышать 4. ТТИ (тест на толерантность к инсулину) не проводился. Все выбывшие участники учтены для всего исследования, однако неизвестно, сколько выбывших было на первом этапе
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны все указанные результаты. Протокол отсутствует.

Lenzi 2004

Методология	Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование Продолжительность исследования: 8 месяцев
Участники	Страна: Италия Выборка: бесплодные мужчины с ОАТ, N = 60 Средний возраст: неизвестно, от 20 до 40 лет Критерии включения: олигоастенотератоспермия, возраст от 20 до 40 лет, бесплодие > 2 лет при регулярной половой жизни, отсутствие эндокринных заболеваний, крипторхизма, генитальных инфекций или обструкций, варикоцеле или гипертрофии яичек, антиспермальных антител Критерии исключения: нет
Вмешательства	L-карнитин 2 г + L-ацетилкарнитин 1000 г (n = 30) в сравнении с Плацебо (n = 26) Продолжительность лечения: 6 месяцев
Результаты	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности
Примечания	Выполнен расчет статистической погрешности данных исследования Попытки связаться с автором относительно данных последующего 8-месячного наблюдения. Нет ответа (2014)

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Кодировка упоминаний: цитата: «Когда коды были раскочены в конце исследования»
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Из группы плацебо выбыли 4 человека. 60 рандомизированных 56 проанализированных. ТТИ (тест на толерантность к инсулину) не проводился
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Li 2005

Методология	Рандомизированное двойное слепое параллельное исследование Продолжительность исследования: 3 месяца
Участники	Страна: Китай Выборка: бесплодные мужчины с олигоастеноспермией, N = 150

	Средний возраст: группа пациентов, получавших лечение $30 \pm 5,5$ (от 23 до 45) лет, контрольная группа $32 \pm 3,5$ (от 24 до 46) года. Критерии включения: отсутствие курения и употребления алкоголя, прием любых препаратов против бесплодия должен быть прекращен за 2 недели до начала исследования Критерии исключения: отсутствуют
Вмешательства	L-карнитин 2 г + ацетил-L-карнитин 1 г (n = 85) (90 с ТТИ) в сравнении с Витамин Е 200 мг + витамин С 200 мг (n = 53) (60 с ТТИ) Продолжительность лечения: 3 месяца
Результаты	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности
Примечания	Статья на китайском языке, перевод Shaofu Li 10.11.2008. Связались с автором по поводу методов рандомизации, сокрытия порядка распределения и того, использовались ли СО или стандартные ошибки, а также с целью уточнить, что это то же исследование, что и Li 2005a 2018: добавлены данные о поступательной подвижности сперматозоидов

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Сокрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Неясный риск	Цитата: «Двойное слепое», но неясно, кто был анонимизирован, поскольку контрольным является другой антиоксидант, т.е. не плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Отсев объясняется. Количество выбывших: 5 из группы лечения и 7 из контрольной группы
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Протокол отсутствует.

Li 2005a

Методология	Рандомизированное исследование Продолжительность исследования: неизвестно
Участники	Страна: Китай Выборка: бесплодные мужчины с олигоастеноспермией, N = 80 Средний возраст: $29 \pm 3,5$ (от 23 до 40) лет Критерии включения: отсутствие курения и алкоголя, прием любых препаратов против бесплодия должен быть прекращен за 2 недели до начала исследования Критерии исключения: отсутствуют

Вмешательства	L-карнитин 2 г (n = 40) в сравнении с Витамин Е 100 мг + Витамин С 200 мг (n = 40) Продолжительность лечения: 3 месяца
Результаты	Параметры спермы, частота наступления беременности
Примечания	Статья на китайском языке, перевод Shaofu Li 10.11.2008. Попытки связаться с автором для уточнения методов рандомизации, сокрытия порядка распределения и того, использовались ли СО или стандартные ошибки, а также с целью уточнить, что это то же исследование, что и Li 2005а. Также был задан вопрос, есть ли данные о частоте наступления беременности. Переводчик ответил 22.09.2009: в описании исследования нет данных о беременности

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Количество выбывших: 8 из группы лечения (n = 32) и 9 из контрольной группы (n = 31). 21% выбыли для последующего наблюдения. ТТИ (тест на толерантность к инсулину) не проводился
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Протокол отсутствует.

Lombardo 2002

Методология	Рандомизированное контролируемое перекрестное исследование Продолжительность исследования: 10 месяцев
Участники	Страна: Италия Выборка: бесплодные мужчины с олигоастеноспермией, N = 100 Средний возраст: неизвестно, от 20 до 40 лет Критерии включения: возраст от 20 до 40 лет, бесплодие > 2 лет, 3 базовых анализа спермы, демонстрирующих концентрацию от 10 до 20 10 ⁶ /мл, общую подвижность от 10% до 30%, поступательное движение вперед < 15%, аномальные морфологические формы < 70%, криволинейную скорость от 10 до 30 /секунд + линейность < 4 Критерии исключения: неизвестны
Вмешательства	L-карнитин 2 г (n=?) в сравнении с

	Плацебо (n = ?)	
	Продолжительность лечения: 2 месяца	
Результаты	Параметры сперматозоидов	
Примечания	Только аннотация Попытки связаться с автором для получения данных о первом этапе, результатах, рандомизации, сокрытии порядка распределения и о том, была ли полная публикация исследования	
Риск систематической ошибки		
Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Сокрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования)	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо.
Все результаты		
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода)	Неясный риск	Не указано
Все результаты		
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников)	Неясный риск	86 пациентов из 100 участвовали в исследовании до конца. Необходимо увидеть полное исследование для выяснения причин выбытия и результатов ТТИ
Все результаты		
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)		Только аннотация

Martinez 2015

Методология	Двойное слепое рандомизированное исследование с плацебо-контролем Продолжительность исследования: с июля 2009 года по сентябрь 2010 года	
Участники	Страна: Мексика Выборка: мужчины с идиопатической олигоастенозооспермией, N = 54 Средний возраст: неизвестно Критерии включения: пациент в возрасте от 20 до 45 лет с диагнозом идиопатической олигоастенозооспермии. Диагноз олигоастенозооспермии был поставлен путем проведения двух анализов спермы в разные дни с интервалом в три недели между ними Критерии исключения: бесплодные пациенты с нормальными результатами анализа спермы, хронические курильщики, употребление антиоксидантов за последние 6 месяцев до начала исследования, хронические дегенеративные заболевания, такие как диабет или высокое кровяное давление Гормональные отклонения	
Вмешательства	Ресвератрол (3,5,4'-тригидроксистильбен) 25 мг + 725 мг микрокристаллической целлюлозы (n = 18) в сравнении с SG1002 (сероводород) 750 мг (n = 18) в сравнении с	

	Плацебо 750 мг микрокристаллической целлюлозы (n = 18) Продолжительность лечения: 75 дней
Результаты	Параметры сперматозоидов (с подвижностью сперматозоидов типа A+B)
Примечания	SG1002 (сероводород) исключен, поскольку является газообразным медиатором Электронное письмо, отправленное второму автору Сордиа-Эрнандесу (luissordia@telmexmail.com) 22.03.2018 г., содержало вопрос о подробностях процесса рандомизации и запрос о предоставлении дополнительных данных (CO) Непоследовательность в предложении о нежелательных явлениях: 3 нежелательных явления в группе SG1002, однако в предложении до этого упоминалось только 2 в этой группе? Данные не пригодны для использования, нет CO. На сегодняшний день (19.04.2018) ответа нет.

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Цитата: «Флаконы и капсулы для каждого вида лечения были идентичны и идентифицировались кодом, неизвестным ни исследователям, ни испытуемым». Использовалось плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Анализ спермы проводился лаборантами, анонимизированными по отношению к группе лечения»
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Из семи участников, не завершивших участие в исследовании (3 из группы плацебо, 2 из группы лечения ресвератролом и 2 из группы лечения SG1002), ни один не явился на последующие контрольные визиты, поэтому данные о количестве, подвижности или аномалиях сперматозоидов отсутствуют; анализ по принципу «намерение лечиться» не может быть проведен. Четверо из этих субъектов мужского пола выбыли в ходе последующего наблюдения, а трое других отказались от участия в исследовании из-за неприятного запаха пота (группа лечения SG1002), тошноты и метеоризма (группа лечения SG1002), а также неудобств (группа лечения SG1002)». Цитата: «Все участники исследования, которые не соблюдали предписанный режим приема лекарств, прекратили прием

		препарата или имели повышенную чувствительность к нему, были исключены» Причины в достаточной степени изложены, все 3 из группы SG1002 выбыли из-за побочных эффектов, однако мы не включили эту группу в исследование
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Сообщалось обо всех результатах, исходя из цели исследования и методов. Протокол отсутствует

Martinez-Soto 2010

Методология	Двойное слепое рандомизированное исследование с плацебо-контролем Продолжительность исследования: 10 недель	
Участники	Страна: Испания Выборка: бесплодные мужчины, N = 42 (аннотация), N = 64 (от автора) Средний возраст: группа лечения — 35,23 лет, плацебо — 36,10 лет, общий средний возраст — 35 лет Критерии включения: мужчины, страдающие бесплодием по мужскому фактору, согласно руководству ВОЗ (ВОЗ 1999), и проходившие обследование по поводу бесплодия в период с 2009 по 2011 гг. Критерии исключения: онкологические пациенты, пациенты, страдающие метаболическими заболеваниями, хромосомными или генетическими изменениями, а также пациенты, принимающие антикоагулянты	
Вмешательства	Бруди Плюс 1500 мг масла, обогащенного ДГК (ДГК 1000 мг + эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) 135 мг) (n = 35) в сравнении с Плацебо (n=29) Продолжительность лечения: 10 недель	
Результаты	Фрагментация ДНК сперматозоидов, параметры спермы, липидный состав, антиоксидантная способность	
Примечания	Только тезисы для конференции. Множественно связывались с автором по электронной почте (JuanCarlos.Martinez@ivi.es) для уточнения деталей исследования. Уточнено, что детали примечания отличались от деталей окончательного варианта исследования, копия неофициальной рукописи была представлена авторам обзора. Последний контакт был 26.02.2014 2018: добавлены данные о поступательной подвижности сперматозоидов	

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Случайный список, сгенерированный с помощью компьютерной программы
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Закрытые и пронумерованные конверты с группой распределения
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Участникам было известно, что они были включены в группу А или В, но только в группе с Бруди хранилась информация о том, что их отнесли к контрольной или экспериментальной группе

Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Mehni 2014

Методология	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: с мая 2008 года по август 2012 года	
Участники	Страна: Иран Выборка: бесплодные мужчины с идиопатическим ОАТ, N = 235 Средний возраст: группа лечения (L-карнитин) 30 ± 1,7 лет, контрольная группа 30 ± 4, 6 лет Критерии включения: возраст 25 - 40 лет, бесплодные мужчины с ОАТ, здоровые фертильные жены Критерии исключения: наличие аномалий половых органов (крипторхизм, варикоцеле, атрофия яичек), химическое воздействие, связанное с родом занятий, в анамнезе, системные заболевания, аномальный объем, рН, агглютинация или вязкость спермы, гормональные отклонения в дерме (ФСГ, ЛГ, тестостерон, эстрадиол, пролактин), жены с известными факторами риска бесплодия, подтвержденными гинекологом	
Вмешательства	Пентоксифиллин 800 мг + L-карнитин 1000 мг (n = 58) в сравнении с Пентоксифиллин 800 мг + плацебо (n = 59) в сравнении с L-карнитин 1000 мг и плацебо (n = 59) в сравнении с Плацебо (n = 59) Продолжительность лечения: 3 месяца	
Результаты	Параметры сперматозоидов (поступательная подвижность сперматозоидов), выбор вида вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)	
Примечания	Использованы данные только по группе L-карнитина и плацебо. Электронное письмо с вопросом о процессе рандомизации и анонимизации при оценке результатов было отправлено автору (dr.ketabchi@gmail.com) 06.03.2018 г. Напоминание отправлено по электронной почте Кетабчи 22.03.2018. На (19.04.2018) ответа нет	

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Цитата: «Распределены зевыборочным методом по методу Блоха на четыре группы» Метод Блоха (Блока?), то есть компьютеризированный? Недостаточно разъяснений

Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Цитата: «После вмешательства 23 пациента были исключены из исследования (3 пациента из-за непереносимости препарата в группе I, и 20 пациентов за отказ от сотрудничества в группах II и III)» Анализ данных только по тем, кто участвовал в исследовании до его завершения (N = 212) Согласно рисунку 1: 5 пациентов (вместо 3, указанных в тексте) выбыли из-за непереносимости лекарств в группе I? Ошибка в определении типа? Причины и точное количество выбывших не указаны для группы с L-карнитином
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Сообщалось обо всех результатах, исходя из цели исследования и методов. Протокол отсутствует

Micic 2017

Методология	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: неизвестно
Участники	Страна: Сербия Выборка: мужчины с олигоастенозооспермией, N = 175 Средний возраст: неизвестно Критерии включения: мужчины, посещающие андрологический центр, (18-50 лет) и имеющие трудности с зачатием >12 месяцев Критерии исключения: неизвестны
Вмешательства	Proxeed Plus (L-карнитин 2 г, ацетил-L-карнитин 1 г, витамины и минералы) (n = 125) в сравнении с Плацебо (n = 50) Продолжительность лечения: 6 месяцев (и 2 месяца вымывания)
Результаты	Поступательная подвижность, карнитин семенной плазмы
Примечания	Только тезисы для конференции. Электронное письмо отправлено последнему автору Agarwal (AGARWAA@ccf.org) 20.02.2018. Ответ от 21.02.18 «данное исследование в настоящее время не опубликовано в журнале»

Новое электронное письмо от 06.03.2018 г. с запросом необработанных данных (средние значения с СО) и дополнительной информации о рандомизации/результатах анонимизации/коэффициентах выбывания
 Ответ от Агарвала и Мицича (savamicic2016@gmail.com) с дополнительной информацией в документе в формате word был получен 22.03.18 г. Только медианы с ИКР. См. РСС
 Данные не пригодны для использования, медианы с ИКР.

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Суждение авторов	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Случайный список был составлен с помощью программы nQuery Advisor nTerim 2.0 (2012)»
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Это двойное слепое исследование. Ни пациент, ни медицинские работники, ни исследователи, ответственные за сбор данных или анализ лабораторных образцов, не были осведомлены о назначении активного препарата или плацебо. В каждом исследовательском центре под контролем основного исследователя ведется досье, в котором будет указана идентификация продукта для каждого испытуемого. При регистрации на исследование испытуемым был присвоен уникальный идентификационный номер исследования».
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Ни пациент, ни медицинские работники, ни исследователи, ответственные за сбор данных или анализ лабораторных образцов, не были осведомлены о назначении активного препарата или плацебо».
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Из группы пациентов, получавших лечение (всего 125 человек) выбыло 6 человек; 2 из них заболели гриппом с высокой температурой, 2 уехали в Сербию (новая работа), 2 прекратили лечение без причины. Из группы плацебо (всего 5 человек) выбыло 4 человека; 2 выбыли без объяснения причин, 1 перенес операцию на брюшной полости и 1 развелся»
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Только аннотация

Методология	Рандомизированное контролируемое исследование Продолжительность исследования: 3 месяца
Участники	Страна: Италия Выборка: бесплодные мужчины с астеноспермией, N = 180 Средний возраст: диапазон от 25 до 49 лет Критерии включения: возраст от 28 до 45 лет, концентрация сперматозоидов <math>< 20 \times 10^6</math> сперматозоидов /мл, поступательная подвижность сперматозоидов <math>< 30\%</math>, нормальная морфология <math>< 30\%</math>, лейкоциты <math>< 1 \times 10^6</math> /мл, отсутствие инфекций Критерии исключения: мужчины моложе 28 и старше 45 лет, концентрация сперматозоидов >math>> 20 \times 10^6</math> сперматозоидов /мл, поступательная подвижность сперматозоидов >math>> 30\%</math>, нормальная морфология >math>> 30\%</math>, лейкоциты >math>> 1 \times 10^6</math> /мл, текущие инфекции, патологии яичек в анамнезе: крипторхизм, варикоцеле, хирургические операции, радиотерапия или химиотерапия, использование анаболических стероидов, дефицит гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, инфекции половых путей
Вмешательства	L-аргинин 1660 мг + карнитин 150 мг + ацетилкарнитин 50 мг + женьшень 200 мг в одной ампуле (n=90) в сравнении с Отсутствие лечения (n = 90) Продолжительность лечения: 3 месяца
Результаты	Параметры сперматозоидов, уровень удовлетворения
Примечания	Статья на итальянском языке, перевод Роберто Д'Амико. Связались с автором по электронной почте (giuseppe.morgante@unisi.it) для уточнения деталей исследования, набора участников, рандомизации, анонимизации, этического одобрения, исследуемой выборки, снятия результатов и уточнения поступательной подвижности. Последний ответ был дан 12.03.2014 г. Цитата: «Общая подвижность и поступательная подвижность — это похожие термины для одного и того же определения: все сперматозоиды, которые имеют поступательную или не линейную подвижность» 2018: данные о подвижности учтены как поступательная подвижность

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Высокий уровень риска	Контрольная группа - отсутствие лечения
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано.
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников)	Неясный риск	Не указано

Все результаты		
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Nadjarzadeh 2011

Методология	Рандомизированное контролируемое исследование Продолжительность исследования: 3 месяца	
Участники	<p>Страна: Иран</p> <p>Выборка: бесплодные мужчины с ОАТ, которые пытались забеременеть в течение > 1 года при незащищенных половых актах, N = 60 (проанализировано N = 47).</p> <p>Средний возраст: 34 года</p> <p>Критерии включения: семенные лейкоциты < 1 000 000 /мл, отсутствие анатомических аномалий половых путей, отсутствие инфекционных заболеваний половых органов или системных заболеваний, отсутствие лечения другими препаратами и диетическими добавками в течение 3 месяцев до включения в исследование, наконец, отсутствие курения, употребления наркотиков и алкоголя или химического воздействия, связанного с родом занятий</p> <p>Критерии исключения: семенные лейкоциты >1 000 000/мл, наличие анатомических аномалий половых путей, наличие инфекционных заболеваний половых органов или системных заболеваний, наличие лечения другими препаратами и пищевыми добавками в течение 3 месяцев до включения в исследование, курение, употребление наркотиков, употребление алкоголя или химическое воздействие, связанное с родом занятий, в настоящее время</p>	
Вмешательства	<p>Коэнзим Q10 (CoQ10) 200 мг (n = 23)</p> <p>в сравнении с</p> <p>Плацебо (n = 24)</p> <p>Продолжительность лечения: 3 месяца</p>	
Результаты	Подвижность и концентрация сперматозоидов, прогрессия, общая антиоксидантная способность (ОАС)	
Примечания	<p>Выполнен расчет статистической погрешности данных исследования</p> <p>Обращались по поводу методов, рандомизации, сокрытия порядка распределения, набора участников, анонимизации и выбытия</p> <p>В октябре 2013 г. получен ответ от Azadeh Nadjarzadeh (azmm1383@yahoo.com)</p>	

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата (из электронной почты): «Участники были рандомизированы методом блоковой рандомизации. Процедура рандомизации была проведена доктором Мотеваляном, эпидемиологом, до начала исследования»
Сокрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Перед началом исследования коллега, который не принимал участия в исследовании, нанес коды А и В на флаконы с коэнзимом Q10 и плацебо (которые были похожи) и передал их одному из сотрудников»

		исследовательского центра «Авиценна» (Avicenna). Только этот человек имеет список рандомизации и выдает участникам флаконы А или В в соответствии с их кодом»
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Как участники, так и исследователи были анонимизированы»
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата (из электронного письма): «Флаконы с капсулами не отличались внешне, и никто из оценщиков результатов не знал группу, потому что после распределения на группы А и В каждому участнику присваивался отдельный код»
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «13 участников выбыли по личным причинам» — 22%: 7 из группы лечения и 6 с контрольной группы
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Nozha 2001

Методология	Рандомизированное сравнительное исследование Продолжительность исследования: неизвестно
Участники	Страна: Тунис Выборка: бесплодные мужчины с ОАТ, N = 60 Средний возраст: неизвестно Критерии включения: мужчины с ОАТ. Критерии исключения: неизвестны
Вмешательства	Витамин Е 400 мг + селен 200 мкг (n = 12) в сравнении с Витамин В2, В6 и В12 (n = 8) Продолжительность лечения: 3 месяца
Результаты	Параметры спермы
Примечания	Только аннотация Попытки связаться с авторами относительно методов рандомизации и данных. Нет ответа (2014) Из аннотации нельзя извлечь никаких данных.

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Цитата: «В проспективном рандомизированном сравнительном исследовании»
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая	Высокий уровень риска	Контрольная группа - отсутствие лечения

ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты		
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Ому 1998

Методология	Рандомизированное контролируемое открытое исследование Продолжительность исследования: 12 месяцев	
Участники	Страна: Кувейт Выборка: мужчины с астенозооспермией, посещающие клинику бесплодия и андрологии, N = 100 Средний возраст: группа лечения — $37,8 \pm 7,9$ лет, контрольная группа — $38,1 \pm 8,2$ лет Критерии включения: мужчины с астенозооспермией, нарушенной подвижностью сперматозоидов с >4 0% неподвижных сперматозоидов, попытки зачать ребенка в течение как минимум одного года плюс отсутствие очевидного женского фактора Критерии исключения: отсутствуют	
Вмешательства	Цинк 500 мг (n = 49) в сравнении с Отсутствие лечения (n = 48) Продолжительность лечения: 3 месяца	
Результаты	Параметры сперматозоидов	
Примечания	Попытка связаться с авторами по поводу рандомизации и поставленных под сомнение методов сокрытия. Нет ответа (2014) Данные о количестве/подвижности сперматозоидов не используются; приводится только процент увеличения/уменьшения количества сперматозоидов	

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Сокрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Высокий уровень риска	Контрольная группа - отсутствие лечения

Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Рандомизировано 100 мужчин, проанализировано 97, выбывшие не учтены
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Отм 2008

Методология	Рандомизированное контролируемое открытое исследование Продолжительность исследования: неизвестно	
Участники	Страна: Кувейт Выборка: мужчины с астенозооспермией, посещающие клинику бесплодия в Кувейте, N = 45 Средний возраст: 35 ± 1 лет Критерии включения: астенозооспермия с нормальной концентрацией сперматозоидов (от 20 до 250 млн/мл), но с 40% или более неподвижных сперматозоидов Критерии исключения: астенозооспермия с концентрацией сперматозоидов < 20 млн/мл	
Вмешательства	Цинк 400 мг (n = 11) в сравнении с Цинк 400 мг + витамин Е 20 мг (n = 12) в сравнении с Цинк 400 мг + витамин Е 20 мг + витамин С 10 мг (n = 14) в сравнении с Отсутствие лечения (n = 8) Продолжительность вмешательства: 3 месяца	
Результаты	Параметры сперматозоидов	
Примечания	Попытки связаться с автором относительно методов рандомизации, в цитате говорится: «8 человек составляли контрольную группу без терапии» Нет ответа (2014).	

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Высокий уровень риска	Контрольная группа — другой антиоксидант или отсутствие лечения
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано

Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Описаны все указанные результаты. Без отсева
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Peivandi 2010

Методология	Рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование Продолжительность исследования: неясно, с 2005 по 2006 гг.	
Участники	Страна: Иран Выборка: бесплодные мужчины, N = 30. Средний возраст: 29,5 (СО 5,48) лет Критерии включения: не менее двух спермограмм с патологиями по критериям ВОЗ с двухнедельным интервалом в течение четырех недель, нормальный диапазон концентраций гонадотропинов, тестостерона и пролактина Критерии исключения: варикоцеле, атрофия яичек, нарушения эякуляции, использование лекарственных препаратов, азооспермия, эндокринологические нарушения, кандидатура на ИКСИ или другие причины бесплодия	
Вмешательства	L-карнитин 2 г (n = 15) в сравнении с Плацебо (n=15) Продолжительность лечения: 8 недель, период вымывания 8 недель, изменение характера вмешательства и прием еще в течение 8 недель	
Результаты	Параметры сперматозоидов	
Примечания	Аннотация на английском языке, полный текст на арабском. Связались с автором, он заполняет листы извлечения данных. Автор ответил, но запросы относительно некоторых данных остаются не отвеченными, с ним снова связались по поводу СО и беременностей на первом этапе перекрестного исследования. Автор ответил, что данные были приведены в СО и на первом этапе было 3 беременности В 2018 г.: добавлены данные по поступательной подвижности для первого этапа (2 месяца)	

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «запечатанные непрозрачные конверты»
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «оценка результатов проводилась анонимно»

Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Цитата: «участники, с которыми был утрачен контакт для последующего наблюдения, не были учтены»
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Pourmand 2014

Методология	Рандомизированное исследование с дополнительным вмешательством Продолжительность исследования: неизвестно	
Участники	<p>Страна: Иран</p> <p>Выборка: мужчины с бесплодием по мужскому фактору и варикоцеле, N = 100</p> <p>Средний возраст: группа лечения 26,73 ± 6,25 лет, контрольная группа 27,52 ± 5,23 лет</p> <p>Критерии включения: левостороннее клиническое или субклиническое варикоцеле плюс один из следующих факторов: первичное бесплодие, вторичное бесплодие или ухудшение анализа спермы.</p> <p>Критерии исключения: правостороннее изолированное варикоцеле, двустороннее варикоцеле и варикоцеле с каждой стороны, которое не уменьшалось в положении лежа, или любые медицинские противопоказания или перенесенные операции, касающиеся бесплодия по мужскому фактору, в анамнезе</p> <ul style="list-style-type: none"> - Медицинские: злоупотребление опиумом или наркотиками, любое предшествующее медицинское лечение бесплодия, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей, заболевания, передающиеся половым путем, простатит, паротит в детстве, эпидидимоорхит и так далее - Хирургические: крипторхизм, орхиопексия, предшествующая варикоцелэктомия, лечение паховой грыжи, другие операции на паховой области и т.д. 	
Вмешательства	L-карнитин 750 мг (n = 50) в сравнении с Отсутствие лечения (n = 50) Продолжительность лечения: 6 месяцев после варикоцелэктомии	
Результаты	Параметры сперматозоидов, повреждение ДНК (TUNEL, PDA-тест), побочные эффекты	
Примечания	Электронное письмо было отправлено последнему автору Noogi (m_noogi560@yahoo.com) 06.03.2018: Был направлен вопрос о СО для подвижности сперматозоидов (A+B%), концентрации и фрагментации ДНК. Был задан вопрос о сокрытии порядка распределения и анонимизации при оценке результатов. Напоминание отправлено по электронной почте Нури и Пурману (n.pourmand@yahoo.com) 22.03.2018 г. Использованы только данные о нежелательных явлениях На (19.04.2018) ответа нет	

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Цитата: «Рандомизация с перестановкой блоков была проведена для контроля менее вероятных вариаций в технике проведения варикоцелэктомии или хирургии в течение срока проведения исследования»

		Не указано, как проводилась рандомизация с перестановкой блоков.
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Высокий уровень риска	Контрольная группа: отсутствие лечения после варикоцелэктомии
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	См. приложение, ни один не выбыл для последующего наблюдения
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Сообщалось обо всех результатах, исходя из цели исследования и методов. Протокол отсутствует

Poveda 2013

Методология	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: с января 2012 года по март 2013 года	
Участники	Страна: Панама Выборка: бесплодные здоровые мужчины, N = 60 (цитата: «60 пациентов участвовали в исследовании до конца», сколько из них были рандомизированы?) Средний возраст: неизвестно Критерии включения: бесплодные здоровые мужчины без предыдущего лечения, некурящие, не употребляющие алкоголь и наркотики Критерии исключения: варикоцеле и лейкоцитарная спермия	
Вмешательства	L-карнитин 1 г/12 часов (n = ?) в сравнении с Спермотренд (Катализ) 1 x/8 часов (n = ?) в сравнении с Экстракт мака 1 г/12 часов (n = ?) в сравнении с Плацебо 1x/12 часов (n = ?) Продолжительность лечения: 13 недель	
Результаты	Подвижность сперматозоидов, концентрация сперматозоидов, нормальная морфология сперматозоидов	
Примечания	Только тезисы для конференции. 12.02.2014 было написано и отправлено письмо относительно методов и данных	

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано

Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Pryor 1978

Методология	Рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование Продолжительность исследования: неизвестно	
Участники	Страна: Великобритания (два центра) Выборка: мужчины с тяжелой олигозооспермией, N = 64 Средний возраст: неизвестно Критерии включения: количество сперматозоидов менее 10 миллионов на эякулят в каждом из двух случаев, непосредственно предшествовавших исследованию, отсутствие нелеченого варикоцеле или нарушения опускания яичек, уже проведенная биопсия яичек (Johnsen 1970), отсутствие лекарств, принимаемых в течение последних 3 месяцев, которые, как известно, влияют на сперматогенез, отсутствие в анамнезе заболеваний желчных путей из-за предположения, что аргинин может вмешиваться в метаболизм желчных солей, жены всех этих мужчин были полностью обследованы на предмет фертильности Критерии исключения: мужчины с варикоцеле	
Вмешательства	Аргинин 4 г (n = 35) в сравнении с Плацебо (n=29) Продолжительность лечения: 12 недель, затем перекрестное лечение без промежуточного периода вымывания	
Результаты	Общая подвижность сперматозоидов, уровень гормонов	
Примечания	Данные по параметрам сперматозоидов отсутствуют. Невозможно связаться с автором	

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано

Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Были указаны причины по 10 выбытиям, но не указано, из каких групп выбыли участники. В документе указано, что использовался метод ТТИ, но данные не были представлены. В исследовании не даны результаты по различным этапам (т.е. не разделены на этап 1, этап 2). Данные о беременности отделены от данных первого этапа, но, вероятно, это данные о биохимических беременностях, то есть они будут использоваться в таблице по биохимической беременности
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Беременность, не указанная в разделе методов как интересующий результат, однако представленная в результатах. Протокол отсутствует

Raigani 2014

Методология	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: неизвестно
Участники	Страна: Иран Выборка: мужчины из бесплодных пар с доказанным мужским фактором бесплодия, N = 83 Средний возраст: неизвестно Критерии включения: бесплодные мужчины (ОАТ) с концентрацией сперматозоидов < 20 x 10 ⁶ мл ⁻¹ , подвижностью сперматозоидов < 50% (степень a, b, c) и нормальной морфологией сперматозоидов < 30%. Критерии исключения: неизвестны
Вмешательства	Фолиевая кислота 5 мг + плацебо (n = 20) в сравнении с Фолиевая кислота 5 мг + сульфат цинка 220 мг (n = 21) в сравнении с Сульфат цинка 220 мг + плацебо (n = 24) в сравнении с Плацебо + Плацебо (n = 18) Продолжительность лечения: 16 недель
Результаты	Концентрация сперматозоидов, подвижность (степень A+B+C), морфология, жизнеспособность сперматозоидов, митохондриальная функция сперматозоидов, состояние хроматина сперматозоидов (повреждение ДНК, измеренное методами окрашивания), фолаты/цинк/B12 в сперме и крови, общая антиоксидантная способность (ОАС) и концентрация малонового альдегида (МДА)

Примечания

Регистрация исследования: IRCT138706091079N2

Электронное письмо, отправленное последнему автору Садегхи (Sadeghi@avicenna.ac.ir) 06.03.2018 г. содержало вопрос о среднем возрасте, критериях исключения, наличии средних значений+СО вместо медиан концентрации спермы и подвижности сперматозоидов, процессе рандомизации, выбытиях/потерях контакта для последующего наблюдения

Напоминание отправлено Садегхи 22.03.2018 г. На (19.04.2018) ответа нет

Использованы данные по фрагментации ДНК (средние значения+СО), однако подвижность/концентрация указаны в медианах (диапазон IQ), поэтому информация добавлена в результат «не подходит для мета-анализа»

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Цитата: «случайным образом распределены на четыре группы лечения различными добавками».
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Анализ спермы и анализ функции сперматозоидов оценивались индивидуально и вслепую двумя экспертами лаборатории»
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Низкий уровень риска	Предоставлена информация обо всех результатах, указанных в методах и протоколе; регистрации испытания (IRCT138706091079N2)

Rolf 1999

Методология	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: 8 недель
Участники	Страна: Германия Выборка: мужчины с бесплодием более одного года, N = 33 Средний возраст: группа лечения 36,1 ± 5,0 лет, контрольная группа 35,2 ± 4,8 лет Критерии включения: астенозооспермия (< 50% подвижности), диагностированная после 2 обследований, нормальная или пониженная концентрация сперматозоидов (> 20 x 10 ⁶ в эякуляте), отсутствие инфекции желез Критерии исключения: неизвестны
Вмешательства	Витамин С 1000 мг + Витамин Е 800 мг (n = 15) в сравнении с Плацебо (n = 16) Продолжительность лечения: 8 недель

Результаты	Первичные данные: параметры сперматозоидов Вторичные: частота наступления беременности и побочные эффекты
Примечания	Выполнен расчет статистической погрешности данных исследования. Связались с автором по поводу сокрытия порядка распределения, а также беременности и нежелательных явлений в их протоколе. Автор Рольф ответил, что беременность и побочные эффекты были указаны в протоколе. 2018: поступательная подвижность вместо общей подвижности, данные общей подвижности сперматозоидов перенесены на результаты поступательной подвижности сперматозоидов

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Рандомизация была проведена с помощью случайных чисел без дальнейшей стратификации фармацевтом, а код был скрыт от исследователей и пациентов»
Сокрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Фармацевт, проводящий рандомизацию, и код, скрытый от пациентов и исследователей. Однако нет упоминания о типе контейнеров или конвертов
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Двойная анонимизация — пациенты и исследователи
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Все данные были представлены, 2 пациента выбыли из исследования: цитата: «результаты по двум пациентам были исключены из анализа». 1 из группы лечения из-за несоблюдения режима и 1 из группы плацебо из-за инфекции половых путей. ТТИ (тест на толерантность к инсулину) не проводился
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Все результаты спермограммы были изложены, и автор утверждает (в электронном письме от 22.09.09 г.), что беременность и нежелательные эффекты были априори указаны в протоколе. Протокол отсутствует

Safarinejad 2009

Методология	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: 56 недель
Участники	Страна: Иран Выборка: мужчины с идиопатической олигоастенотератоспермией, астеноспермией или тератоспермией продолжительностью 2 года, N = 468 (набрано 548)

	<p>Средний возраст: 31 (от 25 до 48) год</p> <p>Критерии включения: количество сперматозоидов > 5 x 10⁶ /мл, более 2 лет неудачных зачатий, отсутствие проблем с фертильностью у женщин, отсутствие в анамнезе возможных причин мужского бесплодия</p> <p>Критерии исключения: аномальные яички, рак или химиотерапия в анамнезе, прием тестостерона или антиандрогенов, прием добавок селена или N-ацетилцистина, аномальный уровень гормонов, заболевания половых органов, воспаление половых органов или варикоцеле, операции на половых органах, серьезные хирургические вмешательства, травмы центральной нервной системы в анамнезе, установленные патологии спермы или ретроградная эякуляция. Аномалии Y-хромосомы, заболевания, передающиеся половым путем, инфекции мочеполовой системы, лейкоцитоспермия, курение, влияние токсинов, воздействующих на репродуктивную систему. Медицинские, неврологические или психологические проблемы. Злоупотребление наркотиками или алкоголем, заболевания гепатобилиарной системы или клинически значимая почечная недостаточность в анамнезе. Любая эндокринная патология, ИМТ 30 кг/м² и более, участие в другом исследовании и вероятность отсутствия контакта для последующего наблюдения</p>
Вмешательства	<p>Селен 200 мкг (n = 116)</p> <p>в сравнении с</p> <p>N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг (n=118)</p> <p>в сравнении с</p> <p>Селен 200 мкг + N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг (n = 116)</p> <p>в сравнении с</p> <p>Плацебо (n = 118)</p> <p>Продолжительность лечения: 26 недель или 6,5 недель</p>
Результаты	<p>Первичные результаты : параметры сперматозоидов</p> <p>Вторичные результаты: спонтанно зарегистрированные нежелательные явления</p>
Примечания	<p>Выполнен расчет статистической погрешности данных исследования.</p> <p>Попытки связаться с авторами относительно данных о побочных эффектах, которые еще не были добавлены в обзор из-за вопроса относительно множественных сравнений. Также попытки уточнить, представлены ли данные в категории CO (как указано в тексте) или стандартных ошибок, по запросу от статистика от 24.09.2010 г.</p>

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «таблица рандомизации, составленная методом случайных перестановочных блоков. Номера рандомизации пациентов были распределены по блокам в возрастающей последовательности в каждом центре».
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Распределение по группам лечения проводилось с использованием метода запечатанных конвертов».
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования)	Низкий уровень риска	Цитата: «Подходящие пациенты были рандомизированы в группу с двойной анонимизацией».
Все результаты		Цитата: «Таблетки плацебо были покрыты оксидом титана для

		обеспечения идентичности внешнего вида и запаха».
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Проанализировано: n = 105 в группе селена (потерян контакт с 11 участниками), n = 106 в группе плацебо (потерян контакт с 12 участниками), n = 105 в группе N-ацетилцистеина (потерян контакт с 13 участниками) и n = 104 в группе селена + N-ацетилцистеина (потерян контакт с 12 участниками) Все выбывшие были учтены в каждой группе лечения. Отказ от участия в исследовании был обусловлен, главным образом, отзывом согласия на участие в исследовании, а также тем, что с участниками был потерян контакт для последующего наблюдения, и, наконец, по причине отсутствия данных. ТТИ (тест на толерантность к инсулину) не проводился
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Опубликованный отчет включает все ожидаемые результаты. Протокол отсутствует

Safarinejad 2009a

Методология	Двойное слепое рандомизированное исследование с плацебо-контролем Продолжительность исследования: с февраля 2005 года по октябрь 2006 года, наблюдение 14 месяцев	
Участники	<p>Страна: Иран</p> <p>Выборка: бесплодные мужчины с идиопатической олигоастенотератоспермией, N = 212 (набрано 268)</p> <p>Средний возраст: группа лечения — 28 ± 9 лет, группа плацебо — 28 ± 10 лет</p> <p>Критерии включения: минимум 2 года незащищенных половых актов и 2 года вынужденной бездетности. Мужское бесплодие диагностировалось, если 1 или более стандартных параметров спермы были ниже предельного уровня, принятого ВОЗ. Фертильная женщина-партнер. Отсутствие выявленных медицинских заболеваний, которые могли бы стать причиной бесплодия, объем яичек 12 мл или больше. Отсутствие медицинской терапии в течение не менее 12 недель до начала исследования. В исследование были включены только пациенты, обратившиеся за медицинской помощью по поводу бесплодия</p> <p>Критерии исключения: азооспермия или тяжелая олигоспермия (количество сперматозоидов менее 5 млн/мл. Наличие в анамнезе эпидидимоорхита, простатита, травмы половых органов, перекута яичка, операции на паховой области или половых органах. Любые заболевания половых органов или центральной нервной системы, эндокринопатия, прием цитотоксических препаратов, иммунодепрессантов, противосудорожных средств, андрогенов, антиандрогенов, недавно перенесенное заболевание, передающееся половым путем, в анамнезе. Психологические или физиологические отклонения, которые могут нарушить половое функционирование или способность сдать сперму.</p>	

	Злоупотребление лекарственными препаратами, алкогольными напитками или психоактивными веществами. Болезни печени, почечная недостаточность или хромосомные аномалии. Влияние промышленных и внешних токсинов, воздействующих на репродуктивную систему. ИМТ 30 кг/м ² или более, участие в другом исследовании и вероятность отсутствия контакта для последующего наблюдения
Вмешательства	Коэнзим Q10 (CoQ10) 300 мг (n = 106) в сравнении с Плацебо (n = 106) Продолжительность лечения: 26 недель или 6,5 месяцев
Результаты	Первичные результаты: параметры сперматозоидов и объем яичек Вторичные результаты: нежелательные явления и уровень гормонов
Примечания	Выполнен расчет статистической погрешности данных исследования. Попытка связаться с авторами, чтобы узнать, представлены ли данные в категории СО (как указано в тексте) или стандартных ошибок, по запросу от статистика от 24.09.2010 г.

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Каждый подходящий пациент получил номер рандомизации, который был определен с помощью компьютерного графика. После этого была составлена таблица рандомизации методом случайных перестановочных блоков. Рандомизацию исследования проводили лица, географически и по роду деятельности независимые от авторов исследования»
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Лицо, назначающее препарат, и пациенты были анонимизированы в отношении условий лечения. Для обеспечения и гарантии анонимизации CoQ10 и плацебо были идентичны по внешнему виду».
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Данные участников, собранные в ходе этого исследования, были конфиденциальными и хранились в надежном офисном помещении. Коды рандомизации были обнародованы только после того, как все пациенты заполнили весь протокол исследования».
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Все пациенты, выбывшие из исследования, были учтены — 8 из группы лечения и 10 из группы, получавшей плацебо. Среди причин: отзыв согласия, отсутствие данных и

		утрата контакта для последующего наблюдения
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Safarinejad 2012

Методология	Рандомизированное контролируемое исследование Продолжительность исследования: с июня 2010 г. по январь 2011 г.	
Участники	Страна: Иран Исследуемая группа: бесплодные мужчины, страдающие от первичного бесплодия в течение по крайней мере 2 лет, N = 228 Средний возраст: группа лечения — 31 год, контрольная группа — 32 года Критерии включения: первичное бесплодие в течение более 2 лет в анамнезе, аномальное количество и подвижность сперматозоидов согласно критериям ВОЗ, возраст супруги в интервале от 20 до 40 лет, документальное подтверждение наличия фертильного партнера женского пола, без выявленных медицинских или хирургических состояний, которые могут приводить к бесплодию Критерии исключения: химиотерапия или лучевая терапия в связи с онкологическим заболеванием в анамнезе, генитальное заболевание в анамнезе, в частности, крипторхизм и варикоцеле, ИМТ 30 кг/м ² или выше, любая эндокринопатия, микроделеция Y-хромосомы или аномалии кариотипа, лейкоцитоспермия (более 106 лейкоцитов WBC в 1 мл), злоупотребление лекарственными препаратами, алкогольными напитками или наркотическими веществами, потребление табака, использование противосудорожных препаратов, андрогенов или антиандрогенов, выраженное нарушение функции печени (билирубин сыворотки крови выше 2,0 мг/дл) или почек (креатинин сыворотки крови выше 2,0 мг/дл), подверженность воздействию репродуктивных токсинов на рабочем месте или в окружающей среде, тяжелая олигозооспермия (менее 5 x 10 ⁶ /мл), азооспермия и объем яичек менее 12 мл	
Вмешательства	Коэнзим Q10 (Убихинол) 200 мг (n = 114) в сравнении с Плацебо (n = 114) Продолжительность лечения: 26 недель	
Результаты	Объем эякулята, плотность сперматозоидов, подвижность сперматозоидов, морфология сперматозоидов, антиоксидантный статус семенной плазмы	
Примечания	Выполнен расчет статистической погрешности данных исследования	

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Сформированная с помощью компьютера таблица случайных чисел
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Коды рандомизации были централизованно присвоены координационным центром после проверки основных критериев отбора
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Все исследователи и исследовательский персонал не знали о порядке распределения лекарственного препарата по группам в течение всего периода

		исследования. Все участники ранее не получали лекарственный препарат
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Низкий уровень риска	Все исследователи и исследовательский персонал не знали о порядке распределения лекарственного препарата по группам в течение всего периода исследования. Все участники ранее не получали лекарственный препарат
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	В исследование были случайным образом включены 228 из 264 участников, соответствующих критериям отбора Группа Убихинола — 13 участников были исключены к концу периода лечения (3 случая нарушения протокола, 4 случая отзыва информированного согласия и 6 случаев утраты контакта с участником для последующего наблюдения). К 12-ой неделе последующего наблюдения был утрачен контакт с еще 5 участниками Группа плацебо — 12 участников были исключены к концу периода лечения (4 случая нарушения протокола, 4 случая отзыва информированного согласия, 6 случаев утраты контакта с участником для последующего наблюдения). К 12-ой неделе последующего наблюдения был утрачен контакт с еще 7 участниками
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Высокий уровень риска	Авторы предварительно не указывают, какие именно критерии оценки результатов будут предоставлены. Первичным результатом является процентное изменение от исходного уровня к концу периода лечения

Scott 1998

Методология	Рандомизированное двойное слепое исследование Продолжительность исследования: 3 месяца и 2 недели
Участники	Страна: Великобритания Исследуемая группа: мужчины с низкой подвижностью сперматозоидов, посещающие клиники для пациентов с нарушениями репродуктивной функции, N = 64 (рекрутировано N = 69) Средний возраст: 33,3 ± 0,64 лет Критерии включения: низкая подвижность сперматозоидов Критерии исключения: не указаны
Вмешательства	Селен 100 мкг (n = 16) в сравнении с Селен 100 мкг + витамин А 1 мг + витамин С 10 мг + витамин Е 15 мг (n = 30) в сравнении с Плацебо (n = 18) Продолжительность лечения: 3 месяца

Результаты	Первичные результаты : параметры сперматозоидов Вторичный результат: частота наступления беременности
Примечания	Неравномерное количество участников, количество участников в группе поливитаминов в два раза превышает количество участников в других группах Автору был задан вопрос, будут ли предоставлены отдельные данные по беременности. В настоящее время достигнуто 5 беременностей в 2 группах лечения и ни одной беременности в группе плацебо Кроме того, кто именно был маскирован, являлось ли плацебо равнозначным при условии, что группа 2 получала такое большое количество различных витаминов. Были ли использованы какие-либо методы сокрытия порядка распределения? Автор вышел на пенсию и недоступен для контакта. Данные не были добавлены в таблицу «данные по неопределенным или биохимическим беременностям»

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «По мере включения в исследование пациенты случайным образом распределялись по одному из трех видов лечения, который в свою очередь был рандомизирован в каждом блоке из четырех чисел и «маскирован» с использованием числового кода». Непонятно, почему в группах присутствует неравномерное количество чисел, например, 30 в группе мультивитамина, 16 в группе селена и 18 в группе плацебо
Сокрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Предоставлены данные по количеству пациентов, прекративших участие в исследовании, и причинах вывода из исследования (некомплаентность)
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Sharifzadeh 2016

Методология	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: с марта 2015 г. по ноябрь 2015 г.
Участники	Страна: Иран

	<p>Выборка: Мужчины с идиопатической субфертильностью, N = 114</p> <p>Средний возраст:</p> <p>Критерии включения: Мужчины с идиопатической субфертильностью, объемом сперматозоидов на уровне 5-20 млн/мл и отсутствием зачатия у женщины после одного года регулярных и незащищенных половых актов</p> <p>Критерии исключения: хромосомная аномалия, обуславливающая нарушение фертильности (делеция Y-хромосомы), применение цинка за три месяца до набора в исследование</p>
Вмешательства	<p>0,5%-ный раствор сульфата цинка 10 мл (n = 61)</p> <p>в сравнении с</p> <p>Плацебо 10 мл (n = 53)</p> <p>Продолжительность лечения: 3 месяца</p>
Результаты	<p>Параметры сперматозоидов, побочные эффекты, уровень цинка в сыворотке и семенной плазме</p>
Примечания	<p>Регистрация исследования: IR.IUMS.REC.1394.26155</p> <p>6 марта 2018 г. второму автору Norouzi (sr.norouzi@yahoo.com) было отправлено электронное письмо с просьбой предоставить данные по показателям «среднее+СО», а не по медиане, и уточнить, понимается ли под подвижностью общая подвижность или поступательная подвижность</p> <p>Ответ от 11 марта 2018 г.: «Да, мы использовали показатель СО, а не медиану, и для подвижности, и для общей концентрации. Подвижность означает группы А+В (поступательная подвижность)»</p> <p>12 марта 2018 г. было отправлено еще одно электронное письмо с просьбой предоставить данные по показателям «среднее» и «СО». Ответ от 4 апреля 2018 г.: «В данном исследовании при проведении статистических анализов мы использовали программное обеспечение SPSS (SPSS, Inc., Чикаго, Иллинойс, США, версия 20). После проверки нормальности по методу Шапиро-Уилка количественные данные были представлены в виде среднее ± СО.</p> <p>К сожалению, в финальной версии статьи присутствует несколько орфографических и статистических ошибок. В процессе рецензирования в статью были внесены некоторые изменения, и подзаголовки таблицы были удалены. Поэтому все клинические исходы представлены в виде «Среднее ± СО».</p>

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	<p>Цитата: «В данном исследовании мужчины были разделены на группы А и В по методу блочной рандомизации».</p> <p>Цитата: «Мужчины с субфертильностью были распределены в две группы, получавшие сульфат цинка или плацебо, в соответствии с простым компьютерным расписанием».</p>
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	<p>Цитата: «Решения были закодированы больничной аптекой с помощью чисел от 1 до 120 в соответствии со списком рандомизации. Каждый код был присвоен одному участнику для получения одного контейнера с раствором, в соответствии с их</p>

		группой участники получали сульфат цинка (0,5) или плацебо».
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Цитата: «Контейнеры с раствором цинка и плацебо были идентичными, и на всех контейнерах присутствовала этикетка сиропа цинка. Секретарь отделения лечения бесплодия не знал о содержимом коробок, и пациенты могли получить лекарственный препарат, показав бирку их группы».
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Семь участников из группы цинка выбыли из исследования в связи с побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта, три участника из группы цинка и четыре участника из группы плацебо выбыли из исследования в связи с недостаточной мотивацией». Приведены данные по выбывшим участниками и причинам исключения из исследования. ТТИ (тест на толерантность к инсулину) не проводился
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Низкий уровень риска	Предоставлена информация обо всех результатах из раздела «Методы» и в соответствии с протоколом; регистрация исследования (IR.IUMS.REC. 1394.26155)

Sigman 2006

Методология	Продолжительность рандомизированного двойного слепого исследования Продолжительность исследования: 24 недели, продолжительность периода последующего наблюдения неизвестна
Участники	Страна: США Исследуемая группа: мужчины с бесплодием в возрасте от 18 до 65 лет, N = 26 Средний возраст: 36,2 ± 5,8 лет, 35,3 ± 7,5 лет Критерии включения: мужчины в возрасте от 18 до 65 лет, страдающие от бесплодия в течение по крайней мере шести месяцев, с концентрацией сперматозоидов на уровне по крайней мере 5 млн/мл, подвижностью сперматозоидов на уровне от 10% до 50%, без олиоспермия и с нормальными показателями фолликулостимулирующего гормона (СФГ) и тестостерона Критерии исключения: паротит в постпубертатном возрасте, крипторхизм, операция на семявыводящих протоках или придатках яичка, прием лекарственных препаратов или химиотерапия в анамнезе. Потребление алкогольных напитков в последнее время, хроническое потребление марихуаны. Применение препаратов тестостерона или стероидов. Контакт с токсинами окружающей среды. Лихорадочное состояние или диабет в недавнем прошлом, печеночная недостаточность, почечная

	недостаточность, оставленное без лечения варикоцеле, урогенитальная инфекция или обратная вазэктомия в анамнезе
Вмешательства	L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг (n = 12) в сравнении с Плацебо (n = 9) Продолжительность лечения: 4 месяца
Результаты	Первичный результат: параметры сперматозоидов Вторичные результаты: частота наступления беременности
Примечания	Ответ автора от 21 сентября 2009 г.: Цитата: «Опубликованное в 2006 году исследование является опубликованной версией аннотации от 2003 года (Pryog 2003)». Автор предоставил дополнительные данные по процессам рандомизации и маскирования. Автор заявил, что он постарается узнать о 5 пациентах, которые выбыли из исследования Почему «5 дополнительных пациентов были включены в исследования, но выбыли из него до завершения» — когда эти пациенты были включены в исследование, и прошли ли они рандомизацию? Цитата: «Один из 5 пациентов выбыл из исследования по причине наступления беременности через три месяца от начала приема карнитина» Статья автора Pryog была исключена, так как она описывает то же исследование, что и статья автора Sigman, также автор предоставил дополнительные данные по процессам рандомизации и сокрытию порядка распределения по группам, автор постарается найти информацию о 5 пациентах, выбывших из исследования

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Пациенты были случайным образом распределены по группам карнитина и плацебо» Цитата: «Рандомизация была проведена третьей стороной — компанией, ведущей наблюдение за исследованием. Мы отправили им номера новых отобранных пациентов, и они присвоили пациентам исследовательские номера, которые были соотнесены с комбинацией лекарственных препаратов / плацебо». Автор ответил на запрос о рандомизации 23 сентября 2009 г., заявив, что, согласно протоколу исследования, «препараты будут случайным образом распределены по номерам участников. Номера будут находиться в пределах от 1 до 84 для исследовательского центра 1 и от 85 до 168 для исследовательского центра 2. Рандомизация лекарственных препаратов будет выполнена независимо для каждого центра. Половина участников исследования получают плацебо, другая половина — активный ингредиент».
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Исследователи и исследовательские центры получили исследуемый препарат / плацебо в упаковках с числовой маркировкой. Они не знали, в каких именно упаковках находится лекарственный

		препарат / плацебо. Мы отправили код по завершении исследования». Автор ответил на вопрос о сокрытии порядка распределения по группам 23 сентября 2009 г., заявив, что, согласно протоколу исследования, «компания Integrated Data Solutions, Inc. будет хранить код рандомизации для каждого центра в отдельном запечатанном конверте до окончания исследования. Списки рандомизации будут предоставлены упаковочной компании для формирования коробок с препаратами для пациентов».
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Процедура распределения по группам лечения была сокрыта для обоих исследователей и пациента».
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «В исследование было включено 5 дополнительных пациентов, однако они выбыли из исследования до его завершения». Один из пациентов выбыл из исследования по причине наступления беременности спустя три месяца от начала приема карнитина». Автор ответил на вопрос о пациентах, выбывших из исследования, цитата: «У меня есть данные по одному выбывшему пациенту в моем центре — это произошло после того, как пациент был случайным образом включен в группу карнитина. Пациент был исключен из исследования после первого исследовательского визита в рамках последующего наблюдения. Еще четыре пациента были исключены из исследования в другом исследовательском центре — я постараюсь получить эти данные для Вас» (23 сентября 2009 г.)
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Предоставлена информация по всем исследуемым результатам. Протокол отсутствует

Sivkov 2011

Методология	Рандомизированное контролируемое открытое исследование Продолжительность исследования: неизвестно, с 2008 г. по 2009 г.
Участники	Страна: Россия Исследуемая группа: мужчины с хроническим простатитом и нарушением репродуктивной способности в течение более 6 месяцев, N = 30 Средний возраст: неизвестно, от 18 до 40 лет

Вмешательства	Селзник (селен + цинк + витамины) (n = 15) в сравнении с Плацебо (n=15) Продолжительность лечения: 3 месяца
Результаты	Подвижность сперматозоидов, концентрация сперматозоидов
Примечания	Статья на русском языке, перевод выполнен Vasya Vlassov. Данные по показателю СО отсутствуют. Необходимо связаться с авторами по вопросам методов, стандартных отклонений, типа контроля и любых данных по беременностям. 17 февраля 2014 г. автор Vasya заявил, что исследование было плацебо-контролируемым, данных по показателю СО предоставлено не было. 18 февраля 2014 г. учреждению было отправлено электронное письмо с вопросами о методах и данных, к 7 марта 2013 г. ответ не был получен

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Без сокрытия порядка распределения
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Неясный риск	Цитата: «Открытое исследование». Однако использовалось плацебо, возможно, это ошибка перевода
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Sofikitis 2016

Методология	Рандомизированное контролируемое исследование Продолжительность исследования: неизвестно
Участники	Страна: Греция Исследуемая группа: мужчины с олигоастеноспермией и бесплодием (ОАБ), N = 39 Средний возраст: неизвестно Критерии включения: неизвестны Критерии исключения: неизвестны
Вмешательства	Аванафил 150 мг (n = 13) в сравнении с L-карнитин 1,5 г (n = 14) в сравнении с Отсутствие лечения (n = 12)

	Продолжительность лечения: 12 недель
Результаты	Параметры сперматозоидов, длина шейки сперматозоидов (ДШС), результаты теста на гипоосмотическое набухание (%HPST), концентрация цитрата в семенной плазме
Примечания	Только аннотация. 21 февраля 2018 г. автору Dimitriadis (helabio@yahoo.gr) было отправлено электронное письмо с просьбой предоставить данные / полный текст, в тот же день был получен ответ от автора: Цитата: «Данная работа не публиковалась в виде полноценной статьи» 26 февраля 2018 г. было отправлено еще одно электронное письмо с просьбой предоставить данные (среднее+СО) по группам L-карнитина и плацебо Напоминание отправлено по электронной почте 22.03.2018. К настоящему времени (19 апреля 2018 г.) ответа не получено

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Высокий уровень риска	Контрольная группа — отсутствие лечения
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Неизвестно, доступна только аннотация

Suleiman 1996

Методология	Двойное слепое рандомизированное исследование с плацебо-контролем Продолжительность исследования: 6 месяцев, продолжительность периода последующего наблюдения неизвестна
Участники	Страна: Саудовская Аравия Исследуемая группа: мужчины с астенозооспермией, посещающие центр лечения бесплодия, N = 110 Средний возраст: группа лечения — 34,8 (от 27 до 52) года, контрольная группа — 33,2 (от 22 до 45) года Критерии включения: астенозооспермия ($> 20 \times 10^6$ /мл), подвижность сперматозоидов $< 40\%$, нормальное количество сперматозоидов, концентрация лейкоцитов $< 5\%$, нормальная концентрация фруктозы, женщина без отклонений от нормы Критерии исключения: неизвестны
Вмешательства	Витамин Е 300 мг (n = 52)

	в сравнении с Плацебо (n = 35) Продолжительность лечения: 6 месяцев	
Результаты	Первичный результат: подвижность и концентрация малондиальдегида (МДА) Вторичный результат: живорождение, беременность, выкидыш	
Примечания		
Риск систематической ошибки		
Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Цитата: «Участникам исследования случайным слепым методом назначался витамин Е в дозе 100 мг или плацебо». Метод рандомизации не указан
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Высокий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо. Цитата: «Если в образца семенной жидкости наблюдались улучшения, и супруга пациента беременела, лечение прекращалось, в противном случае лечение продолжалось в течение 6 месяцев. Участники получали плацебо в течение 6 месяцев» Это может означать, что исследователи или лечащий персонал знали о том, к какой группе относились пациенты — к группе плацебо или к группе антиоксидантов. Таким образом, данное исследование было классифицировано как исследование с высоким риском.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Высокий уровень риска	Точное количество выбывших из исследования пациентов в каждой группе неизвестно. Цитата: «Всего в исследование было включено 110 пациентов, однако несколько пациентов были исключены из исследования, и несколько человек покинули регион и не смогли продолжить участие в исследовании. По завершении эксперимента было установлено, что 52 пациента принимали витамин Е, а 35 пациентов — плацебо». Принимая во внимание то, что количество пациентов в группах было равным на момент начала исследования, из группы плацебо выбыло 20 человек, а из группы вмешательства — 3 человека.

Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	В результатах исследования описаны все результаты, перечисленные в разделе «Методы». Протокол отсутствует
--	--------------	---

Tremellen 2007

Методология	Двойное слепое рандомизированное исследование с плацебо-контролем Продолжительность исследования: 1,5 года, период последующего наблюдения — 13 недель	
Участники	Страна: Австралия Исследуемая группа: мужчины с бесплодием, пары, проходящие ЭКО, N = 60 (рекрутировано N = 82) Средний возраст: группа лечения — 37,1 ± 5,1 года, группа плацебо — 35,5 ± 4,3 года Критерии включения: мужчины с образцами спермы, свидетельствующими об окислительном стрессе и значительном уровне фрагментации ДНК (> 25% положительных сигналов по методу TUNEL) Критерии исключения: женщина-партнер со сниженным овариальным резервом или в возрасте старше 39 лет	
Вмешательства	Меневит (фолат 0,5 мг + чеснок 1000 мг + ликопин 6 мг + витамин Е 400 МЕ + витамин С 100 мг + цинк 25 мг + селен 26 мкг + пальмовое масло) (n = 40) в сравнении с Плацебо (с пальмовым маслом) (n = 20) Продолжительность лечения: 3 месяца, до цикла ЭКО	
Результаты	Первичный результат: качество эмбрионов Вторичные результаты: беременность, многоплодная беременность, частота оплодотворения, побочные эффекты	
Примечания	Выполнен расчет статистической погрешности данных исследования Доцент Tremellen предоставил данные по живорождению в декабре 2014 г. «Спустя 13 недель в группе Меневита только одна беременность закончилась неудачей (поздний выкидыш на сроке 19 недель, ребенок мужского пола). Все остальные беременности, включая беременности двумя плодами, закончились живорождением, и, судя по отчетным данным, все дети хорошо себя чувствуют». Три беременности двумя плодами в группе комбинированных антиоксидантов и ни одной беременности в группе плацебо. Каждая беременность двумя плодами и живорождение учитывались как один случай беременности в анализах данных в связи с требованиями протокола обзора	

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
------------------------	--------------------	--------------------

Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Схема рандомизации была сформирована компанией Bayer Consumer Care Australia с помощью компьютера в виде блоков по шесть участников». Использовалось соотношение 2:1 Цитата: «Между группой лечения и группой плацебо не было выявлено значимых различий с точки зрения важных исходных прогностических характеристик...»
Скрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «должным образом пронумерованные флаконы с капсулами были доставлены в клиническое учреждение, ни один из участников не знал о порядке распределения лечения. Пациенты получали следующий по порядковому номеру (от одного до шестидесяти) пакет лечения по мере включения в исследование»
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое». Использовалось плацебо.
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Все пациенты, прекратившие участие в исследовании, были учтены, а именно, 2 пациента из группы лечения и 4 пациента из группы плацебо, все пациенты были исключены из исследования в связи с тем, что пары не прошли процедуру пересадки эмбрионов
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны все указанные результаты. Протокол отсутствует.

Wang 2010

Методология	Рандомизированное контролируемое исследование Продолжительность исследования: с августа 2007 г. по август 2009 г.
Участники	Страна: Китай Исследуемая группа: бесплодные мужчины с астенозооспермией, N = 135 Средний возраст: неизвестно, от 23 до 26 лет Критерии включения: пациенты мужского пола с астенозооспермией в возрасте от 23 до 26 лет, бесплодие в течение от 1 года до 10 лет в анамнезе, не использующие противозачаточные средства после заключения брака в течение по крайней мере 12 месяцев, ведущие нормальную половую жизнь, репродуктивная функция супруги в норме, прошедшие по крайней мере две спермограммы по критериям ВОЗ (Активно-подвижные сперматозоиды (уровни a + b) < 50%, сперматозоиды с быстрым прямолинейным движением (уровень a) < 25%, плотность сперматозоидов

	> 20 x 10 ⁶ /мл), результаты анализов на хромосомы в периферической крови и репродуктивные гормоны (ФСГ, ЛГ, ПРЛ, Т) в норме, отрицательные результаты анализов на наличие уреоплазм, микоплазм и хламидий в семенной жидкости, количество лейкоцитов в семенной жидкости на уровне < 1 x 10 ⁶ /мл Критерии исключения: крипторхизм, дисплазия яичек, варикоцеле, инфекция половых путей
Вмешательства	L-карнитин 2 г + витамин Е (n = 68) в сравнении с Витамин Е (n = 67) Продолжительность лечения: 3 месяца
Результаты	Частота наступления беременности, нежелательные явления, % активно-подвижных сперматозоидов, плотность сперматозоидов, % сперматозоидов с нормальной морфологией
Примечания	Статья на китайском языке, перевод выполнен Liu Qi. Переводчику Qin было отправлено электронное письмо касательно данных по беременностям и нежелательным явлениям, возможно возникнет необходимость написать авторам. К настоящему времени ответа не получено 2018: добавлены данные о поступательной подвижности сперматозоидов

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Цитата: «В общей сложности 135 пациентов с астенозооспермией были случайным образом распределены по группам» Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	Из исследования выбыли 22 участника. Предоставлено количество выбывших участников в каждой группе, однако причины исключения из исследования не указаны. Метод ГТТ не использовался в ходе анализа исследования
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Wong 2002

Методология	Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: с июля 1997 г. по август 1998 г.
-------------	--

Участники	<p>Страна: Нидерланды</p> <p>Исследуемая группа: фертильные и субфертильные мужчины, N = 103 (рекрутировано субфертильных мужчин N = 258)</p> <p>Средний возраст: 34,3 ± 3,9 года</p> <p>Критерии включения для субфертильной группы: неспособность женщины забеременеть спустя 1 год регулярных незащищенных половых актов и концентрация сперматозоидов на уровне от 5 до 20 млн/мл</p> <p>Критерии исключения для субфертильной группы: хромосомные нарушения, крипторхизм, вазэктомия, применение добавок с фолиевой кислотой или цинком за последние 3 месяца, недостаточность витамина В</p>
Вмешательства	<p>Фолиевая кислота 5 мг (n = 22)</p> <p>в сравнении с</p> <p>Сульфат цинка 66 мг (n = 23)</p> <p>в сравнении с</p> <p>Сульфат цинка 66 мг + фолиевая кислота 5 мг (n = 24)</p> <p>в сравнении с</p> <p>Плацебо (n=25)</p> <p>Продолжительность лечения: 26 недель</p>
Результаты	Параметры сперматозоидов
Примечания	<p>Данные в виде медианы и интервала. Включение в исследование фертильных и субфертильных мужчин.</p> <p>Попытка связаться с авторами касательно данных по средним значениям и стандартным отклонениям. Письмо возвращено отправителю</p>

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Соответствующие требованиям исследования фертильные и субфертильные мужчины были распределены по четырем блокам (фолиевая кислота и плацебо, сульфат цинка и плацебо, сульфат цинка и фолиевая кислота, и плацебо и плацебо) согласно сформированной с помощью компьютера схеме рандомизации, в результате чего были сформированы восемь подгрупп». «По завершении исследования исследователь получил список рандомизации с соответствующими кодами от больничной аптеки».
Скрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Низкий уровень риска	Цитата: «Капсулы были закодированы больничной аптекой в соответствии со списком рандомизации».

Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Низкий уровень риска	Цитата: «Двойное слепое» Цитата: «Ни исследователи, ни участники исследования не знали о том, что именно получали участники — капсулы с фолиевой кислотой, сульфатом цинка или плацебо» Цитата: «Капсулы с фолиевой кислотой и плацебо были желтого цвета и идентичные на вид. Капсулы с сульфатом цинка и плацебо были белого цвета и идентичные на вид»
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Из субфертильной группы исследования выбыли 9 мужчин, 1 пациент в связи с побочными эффектами (по стороны желудочно-кишечного тракта) и 8 пациентов по причине недостаточной мотивации. Неясно, в какие именно группы лечения были рандомизированы эти мужчины
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Описаны полученные результаты. Протокол отсутствует.

Zalata 1998

Методология	Рандомизированное пилотное исследование Продолжительность исследования: неизвестно
Участники	Страна: Бельгия Исследуемая группа: мужчины, посещающие андрологическую клинику, N = 22 Средний возраст: неизвестно Критерии включения: неизвестно Критерии исключения: неизвестно
Вмешательства	Ацетилцистеин 600 мг (n = 5) в сравнении с Комбинация, включающая в себя незаменимую жирную кислоту (НЖК) (ДГК 1 г + у-линоленовая кислота + арахидоновая кислота 100 мг) + α -токоферол (витамин Е) + β -каротин (n = 12) в сравнении с Ацетилцистеин + незаменимая жирная кислота (НЖК) + антиоксиданты (n = 5) Продолжительность лечения: От 4 до 6 месяцев
Результаты	Параметры сперматозоидов, повреждение ДНК (oh8dG)
Примечания	Только аннотация. Извлекаемые данные отсутствуют. Попытка связаться с авторами с целью получения данных о средних значениях (была ли работа опубликована?), методах рандомизации и сокрытия порядка распределения

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
------------------------	--------------------	--------------------

Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Соккрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Только аннотация

Zavaczki 2003

Методология	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование Продолжительность исследования: 3 месяца	
Участники	Страна: Венгрия Исследуемая группа: субфертильные мужчины, N = 20 (рекрутировано N = 26) Средний возраст: группа лечения — 29,6 года, группа плацебо — 28,3 года Критерии включения: безуспешные попытки забеременеть в течение более одного года. Здоровая женщина-партнер прошла обследование у гинеколога. Объем эякулята < 2 мл, и/или концентрация сперматозоидов < 20 млн/мл, и/или морфологическое соотношение < 30%, и/или подвижность < 50%. Без генитальных инфекций, без бактерий или грибков в моче или семенной жидкости. Показатели гормонов в пределах физиологической нормы. Сохранная почечная функция. Без чрезмерного потребления магния Критерии исключения: неизвестно	
Вмешательства	Магний 3000 мг (n = 10) в сравнении с Плацебо (n = 10) Продолжительность лечения: 90 дней	
Результаты	Первичные данные: параметры сперматозоидов Вторичные: клиническая беременность и побочные эффекты	
Примечания	Попытка связаться с авторами относительно методов рандомизации и сокрытия порядка распределения по группам	

Риск систематической ошибки

Систематическая ошибка	Авторское суждение	Доказательная база
Создание случайной последовательности (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано

Скрытие порядка распределения по группам (систематическая ошибка отбора)	Неясный риск	Не указано
Слепое наблюдение за участниками и персоналом (систематическая ошибка, связанная с ходом исследования) Все результаты	Неясный риск	Цитата: «Члены группы П получали аналогичное количество таблеток плацебо, которые были очень похожи на таблетки Магнерота». Не указано
Маскирование оценки результатов (систематическая ошибка, связанная с выявлением исхода) Все результаты	Неясный риск	Не указано
Неполные данные о результатах (систематическая ошибка, связанная с выбыванием участников) Все результаты	Низкий уровень риска	20 участников прошли рандомизацию, и 14 участников были включены в анализ. Цитата: «К настоящему времени 26 пациентов приняли участие в исследовании, и 20 человек (10 человек в обеих группах) завершили программу лечения. Шесть пациентов (2 пациента из группы М и 4 пациента из группы Р) были исключены из программы, включая пять случаев низкой комплаентности, поскольку они не присутствовали на контрольной встрече по завершении лечения. Один пациент из группы М столкнулся с тяжелой диареей, в связи с чем его лечение было прекращено».
Избирательное предоставление отчетности (систематическая ошибка предоставления информации)	Неясный риск	Предоставлены все данные по сперматозоидам согласно результатам исследования, однако данные по клинической беременности приведены только в разделе «Результаты» и не упомянуты в разделе «Методы». Протокол отсутствует

ВРТ: вспомогательная репродуктивная технология; **ИМТ:** индекс массы тела; **ФСГ:** фолликулостимулирующий гормон; **ИКСИ:** интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов; **IgG:** иммуноглобулин G; **ИТТ:** анализ ИТТ (согласно назначенному лечению; мг: миллиграмм; **IQR:** интерквартильный размах; **МЕ:** международная единица; **IUI:** внутриматочная инсеминация; **ЭКО:** экстракорпоральное оплодотворение; **МДА:** малондиальдегид; **НПВС:** нестероидные противовоспалительные средства; **ОАТ:** олигоастенотератозооспермия; **ПРЛ:** пролактин; **RoB:** риск систематической ошибки; **АФК:** активные формы кислорода; **СО:** стандартное отклонение; **SE:** стандартная ошибка; **SEM:** стандартная ошибка среднего; **TUNEL:** Метод мечения концов разорванной цепи ДНК терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазой dUTP; **WBC:** количество лейкоцитов; **ВОЗ:** Всемирная организация здравоохранения

Характеристики исключенных исследований [упорядочено по идентификационному номеру исследования]

Исследование	Причина исключения
Adel 2015	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: основное вмешательство — витамин Е для перорального применения. Однако в полученные образцы семенной жидкости 10 случайным образом выбранных участников в обеих группах (группа лечения витаминов Е для перорального применения и группа, не получавшая лечения) также в лабораторных условиях вводился раствор берберины
Alahmar 2017	Не соответствует требованиям на основании дизайна исследования: «проспективное рандомизированное исследование», однако в исследовании не было контрольной группы, было выполнено только сравнение с антиоксидантами до и после лечения
Alizadeh 2018	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: Наномицеллы куркумина представляют собой растительный продукт
Alsalman 2018	Не соответствует требованиям на основании метода контроля: субфертильные мужчины, получающие цинк, по сравнению с фертильными мужчинами, не получающими лечения
Anarte 2012	Не соответствует требованиям на основании исследуемой группы: мужчины и доноры с нормозооспермией
Anarte 2013	Не соответствует требованиям на основании исследуемой группы: мужчины и доноры с нормозооспермией
Azizollahi 2013a	Не соответствует требованиям на основании результата: уровни антиоксидантов в семенной жидкости и эндокринные параметры. Кроме того, в исследовании используется та же самая исследуемая группа из статьи Azizollahi 2013 , которая уже была включена в обновленную статью от 2014 г.
Cai 2012	Не соответствует требованиям на основании исследуемой группы: участники не являются субфертильными мужчинами
Calogero 2015	Не соответствует требованиям на основании исследуемой группы: мужчины с идиопатическим бесплодием, не обусловленным мужским фактором
Capece 2017	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: лечение мио-инозитолом и экстрактами лекарственных трав (якорцы стелющиеся, водоросли Ecklonia Bicyclis)
Chattopadhyay 2016	Не соответствует требованиям на основании дизайна исследования: не является рандомизированным контролируемым исследованием
Chen 2012	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: использованы лекарственные препараты для лечения бесплодия, например, тамоксифен. Группа А тамоксифен + витамин Е, Группа В тамоксифен
Ciftci 2009	Не соответствует требованиям на основании исследуемой группы: в исследование включены мужчины с идиопатическим бесплодием и нормальными параметрами сперматозоидов
Comhaire 2005	Не соответствует требованиям на основании дизайна исследования: в исследовании использованы нерандомизированные контрольные группы, рекрутированные из другого постороннего исследования
Ebisch 2003	Не соответствует требованиям на основании исследуемой группы: несоответствующая исследуемая группа, полиморфизмы
Elgindy 2008	Не соответствует требованиям на основании исследуемой группы: женщины получали антиоксидант
Ghafari-zadeh 2018	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: селен вводился в лабораторных условиях, перорально препарат не применялся
Ghanem 2010	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: кломифен (лекарственный препарат, улучшающий репродуктивную функцию) + витамин Е по сравнению с плацебо
Gulati 2015	Не соответствует требованиям на основании дизайна исследования: проспективное когортное исследование, а не рандомизированное контролируемое исследование

Gulino 2016	Не соответствует требованиям на основании метода контроля: здоровые фертильные пациенты в группе вмешательства или контрольная группа, состоящая из здоровых пациентов, проходящих ЭКО в связи с женским фактором
Hafeez 2011	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: экстракты лекарственных растений, фитопрепараты
Iacono 2014	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: лекарственный препарат, улучшающий репродуктивную функцию, критерии исключения из протокола исследования. Группа А — тамоксифена цитрат с антиоксидантом, группа В — только тамоксифен, группа С — плацебо
Jawad 2013	Не соответствует требованиям на основании дизайна исследования: не является рандомизированным исследованием. Цитата: «мужчины были распределены по группам». Количество мужчин в группах было неравным
Kanta Goswami 2017	Не соответствует требованиям на основании дизайна исследования: проспективное, а не рандомизированное исследование
Keskes-Ammar 2003	Не соответствует требованиям на основании исследуемой группы: в исследование включены бесплодные мужчины с нормоспермией, олигоспермией или азооспермией. Отсутствует исследуемая подгруппа с извлекаемыми данными
Kim 2010	Не соответствует требованиям на основании исследуемой группы: в исследовании принимали участие женщины, а не мужчины
Korosi 2017	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: добавка с мио-инозитолом для перорального применения и обработка семенной жидкости посредством инкубации и мио-инозитолом. Контрольная группа не получала никакого лечения (ни перорального препарата, ни инкубации). Невозможно различить эффект в связи с использованием добавки для перорального применения и инкубации
Kumar 2011	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: в исследовании применялась растительно-минеральная добавка
Lenzi 1993	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: в исследовании применялся внутримышечный, а не пероральный способ введения
Lu 2010	Не соответствует требованиям на основании исследуемой группы: женщины
Martinez-Soto 2016	Не соответствует требованиям на основании исследуемой группы: в исследование также включены бесплодные мужчины с нормоспермией. Анализ подгрупп не проводился
Merino 1997	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: пентоксифиллин (лекарственный препарат, улучшающий репродуктивную функцию) больше не включен в исследование
Micic 1988	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: пентоксифиллин (лекарственный препарат, улучшающий репродуктивную функцию) больше не включен в исследование
Micic 2001	Не соответствует требованиям на основании дизайна исследования: не является рандомизированным исследованием, 105 мужчин в группе лечения и 35 мужчин в контрольной группе. Только аннотация
Movahedin 2014	Не соответствует требованиям на основании (повторно используемой) исследуемой группы: такое же исследование, так и работа Pourmand 2014 , в которой вторым автором является Movahedin
Nadjarzadeh 2014	Не соответствует требованиям на основании (повторно используемой) исследуемой группы: точно такая же исследуемая группа, включая исходные характеристики и период включения, что и в работе Nadjarzadeh 2011 . Разные параметры результатов (уровни антиоксидантных ферментов в семенной плазме и окислительный стресс)
Nashivochnikova 2014	Не соответствует требованиям на основании дизайна исследования: не является РКИ, полный текст статьи был получен от автора по электронной почте, после перевода полного текста статьи (с русского языка на английский) было установлено, что в исследовании не было контрольной группы

NCT01075334	Не соответствует требованиям на основании отсутствия данных для публикации: исследование было прекращено в связи с невозможностью набора достаточного количества участников (был установлен контакт с автором)
NCT01520584	Не соответствует требованиям на основании отсутствия данных для публикации: набор участников был неудачным (был установлен контакт с автором)
Nematollahi-Mahani 2014	Не соответствует требованиям на основании результата: эндокринные параметры и уровень антиоксиданта в семенной жидкости. Кроме того, в исследовании использована такая же исследуемая группа, как в работе Azizollahi 2013 (добавлено в обновленный вариант статьи от 2014 г.)
Niederberger 2011	Не соответствует требованиям на основании дизайна исследования: комментарий по работе Ghanem 2010
Nikolova 2007	Не соответствует требованиям на основании дизайна исследования: не является рандомизированным исследованием, в качестве метода распределения было использовано чередование. Перевод с болгарского языка выполнен Ivan Sola. «50 человек были случайным образом приглашены принять участие в исследовании в зависимости от порядка посещения клиники»
Pawlowicz 2001	Не соответствует требованиям на основании дизайна исследования: не является рандомизированным исследованием
Polak 2013	Не соответствует требованиям на основании исследуемой группы: женщины
Raigani 2010	Не соответствует требованиям на основании результата: оценка генотипа МТГФР. Кроме того, в исследовании используется такая же исследуемая группа, как и в работе Raigani 2014 , которая является включенным исследованием
Safarinejad 2011	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: пентоксифиллин (лекарственный препарат, улучшающий репродуктивную функцию) больше не включен в исследование
Safarinejad 2011a	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: шафран является лекарственным растением, а не пищевой добавкой
Singh 2016	Не соответствует требованиям на основании дизайна исследования: судя по тезисам конференции, не является рандомизированным исследованием
Soylemez 2012	Не соответствует требованиям на основании исследуемой группы: участники не являются субфертильными мужчинами
Stanislavov 2009	Не соответствует требованиям на основании дизайна исследования: не является рандомизированным исследованием, в исследовании использованы альтернативный метод распределения по нечетным и четным числам. По-видимому, является отчетом по исследованию Nikolova 2007
Stanislavov 2014	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: L-аргинин в комбинации с экстрактом лекарственных трав
Tang 2011	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: тамоксифен, критерии исключения из протокола исследования (тамоксифен + Q10 по сравнению с тамоксифеном). Цитата: «Исследования, в которые были включены мужчины, принимающие другие лекарственные препараты для улучшения репродуктивной функции»
Verzeletti 2012	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: Спирулина платенсис (4 г) и ресвератрол (500 мг) являются растительными экстрактами, а не антиоксидантными добавками
Vicari 2001	Не соответствует требованиям на основании метода контроля: неподходящая контрольная группа (противовоспалительный препарат). Исследуемое лечение не сравнивается с плацебо или другим антиоксидантом
Vicari 2001a	Не соответствует требованиям на основании метода контроля: Неадекватное сравнение. Один и тот же антиоксидант сравнивается в разные периоды времени — L-карнитин + ацетилкарнитин по сравнению с L-карнитином и ацетилкарнитином

Vicari 2002	Не соответствует требованиям на основании метода контроля: неподходящая контрольная группа (противовоспалительный препарат). Исследуемое лечение не сравнивается с плацебо или другим антиоксидантом
Wang 1983	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: пентоксифиллин (лекарственный препарат, улучшающий репродуктивную функцию) больше не включен в исследование
Wang 2010a	Не соответствует требованиям на основании вмешательства: лекарственный препарат, улучшающий репродуктивную функцию, критерии исключения из протокола исследования. Группа А — L-карнитин + тамоксифен, Группа В — L-карнитин, Группа С — тамоксифен. Без плацебо или контрольной группы с отсутствием лечения
Wu 2012	Не соответствует требованиям на основании дизайна исследования: возможно не является рандомизированным исследованием, рандомизация не упоминается в аннотации, и в группах присутствует неравное количество участников, была предпринята попытка связаться с авторами, ответа не последовало

ЭКО: экстракорпоральное оплодотворение; **МТГФР:** Метилентетрагидрофолатредуктаза; **РКИ:** рандомизированное контролируемое исследование

Характеристики исследований, ожидающих оценки [упорядочено по идентификационному номеру исследования]

Goswami 2015

Методология	Проспективное обсервационное исследование Продолжительность исследования: с марта 2013 г. по апрель 2015 г.
Участники	Страна: Индия Исследуемая группа: мужчины с идиопатическим бесплодием с высокими уровнями активных форм кислорода (АКФ), N = 175 Критерии включения: неизвестны Критерии исключения: неизвестны
Вмешательства	Богатая антиоксидантами диета и изменения образа жизни (n = 80) в сравнении с Комбинированный антиоксидант для перорального применения (n = 95) в сравнении с Плацебо (n = 75) Продолжительность лечения: неизвестно
Результаты	Параметры сперматозоидов, уровни концентрации антиоксидантов (КоQ10, L-карнитин, цинк), общая антиоксидантная способность (ОАС) плазмы крови, общий глутатион (GSH), фрагментация ДНК сперматозоидов (по методу TUNEL)
Примечания	Только тезисы для конференции. Неясно, является ли данное клиническое исследование рандомизированным 20 февраля 2018 г. и 6 марта 2018 г. авторам Goswami и Chakravarty (bncirm@gmail.com; syednkabir@yahoo.com) были отправлены электронные письма К настоящему времени (март 2018 г.) ответа не получено

Характеристики продолжающихся исследований [упорядочено по идентификационному номеру исследования]

CTRI/2013/02/003431

Название исследования	Предварительное лечение антиоксидантами по сравнению с отсутствием лечения у партнера мужского пола в парах, пользующихся вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ) для лечения мужского бесплодия: рандомизированное контролируемое исследование
Методология	Интервенционное (клиническое исследование)

	<p>Дизайн исследования Рандомизированное: рандомизация с перестановкой блоков, вариативный метод сокрытия порядка распределения: запечатанные, непрозрачные конверты со сквозной нумерацией Закрытие сведений и маскирование: открытое исследование</p>
Участники	<p>Критерии включения Пары, пользующиеся ВРТ в связи с бесплодием, обусловленным мужским фактором, со следующими параметрами</p> <ul style="list-style-type: none"> • Олигозооспермия средней степени тяжести: от 1 до 15 млн/мл <p>И/ИЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Астенозооспермия: поступательная подвижность на уровне < 32% <p>И/ИЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тератозооспермия: содержание сперматозоидов с нормальной морфологией на уровне < 4% <p>Критерии исключения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Олигозооспермия высокой степени тяжести: < 1 млн/мл • Принимали лекарственные препараты для лечения мужского бесплодия за последние 3 месяца • Возраст женщины > 37 лет • Эндометриоз средней или высокой степени тяжести у партнера женского пола
Вмешательства	<p>Лечение: таблетки с витамином С 500 мг, капсулы с витамином Е 400 мг и таблетки с цинком 140 мг Контрольная группа: отсутствие лечения Продолжительность: 3 месяца</p>
Результаты	<p>Первичный</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота наступления клинической беременности <p>Вторичные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Коэффициент продолжающейся беременности • Частота выкидышей • Частота оплодотворения • Частота живорождения • Изменения параметров сперматозоидов
Дата начала исследования	Февраль 2013 г.
Контактные данные	<p>Доктор Мохан С. Камат, доктор медицины, дипломат национального совета, научный сотрудник (репродуктивная медицина), доцент Отделение репродуктивной медицины Христианский медицинский колледж и больница Веллуру 632004 Индия Телефон: 04162283301 Адрес электронной почты: dockamz@gmail.com Аффилиация: Христианский медицинский колледж и больница</p>
Примечания	<p>Электронное письмо было отправлено 26.03.14. Доктор Камат ответил 3 апреля 2014 г. и заявил, что они все еще находятся на этапе набора и надеются завершить исследование в 2015 году.</p> <p>Электронное письмо было отправлено 07.02.18. Доктор Камат ответил 8 декабря 2018 г. и заявил, что они все еще ведут набор и надеются завершить его к середине 2018 года, а результаты должны быть доступны к концу 2018 года. Было отобрано примерно 150-160 участников</p>

Название исследования	Рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойной слепое, многоцентровое, пилотное клиническое исследование по изучению влияния AM019016 на сперматогенез у субъектов мужского пола с диагностированной неспецифической (идиопатической) субфертильностью
Методология	<p>Интервенционное (клиническое исследование)</p> <p>Дизайн исследования</p> <p>Порядок распределение по группам: рандомизированное контролируемое исследование</p> <p>Маскирование: слепое метод (пациент/участник, исследователь/терапевт)</p> <p>Контроль: плацебо</p> <p>Распределение: параллельное</p> <p>Цель дизайна исследования: лечение</p>
Участники	<p>Мужчины в возрасте 18 лет и старше</p> <p>Критерии включения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мужчины с существующим нереализованным желанием завести ребенка • Неспецифическая (идиопатическая) субфертильность, диагностированная по уже имеющимся результатам анализа семенной жидкости (полученным не позже четырех недель назад), выполненного при соблюдении периода полового воздержания от минимум 2 дней до максимум 7 дней; в соответствии с контрольными значениями ВОЗ (2010 г., 5-е издание): <ul style="list-style-type: none"> • общее количество сперматозоидов в образце эякулята < 39 миллионов и/или • Поступательная подвижность сперматозоидов < 32% • Готовность соблюдать период полового воздержания от 2 до 7 дней перед прохождением спермограммы • Согласие принимать пищевую добавку в течение трех месяцев • Критерии исключения • Предполагаемые или установленные органические причины субфертильности • Азооспермия, аспермия, анэякуляция • Варикоцеле, оценка по медицинскому освидетельствованию • Урогенитальные инфекции, такие как простатит, эпидидимит, орхит, заболевания, передаваемые половым путем • Известные соответствующие эндокринные нарушения, например, гипогонадотропный гипогонадизм (оценка по усмотрению врача) • Хирургические вмешательства в анамнезе: <ul style="list-style-type: none"> • Орхидопексия при крипторхизме или перекруте яичка, хирургическое лечение варикоцеле, хирургические процедуры, связанные с травмой яичка, хирургические вмешательства в области таза, паха или мошонки • Любое хирургическое вмешательство в течение последних 6 месяцев до начала исследования и запланированные вмешательства во время исследования • Системные нарушения, которые могут повлиять на результат исследования, оценка по медицинскому заключению (например, диабет, почечная недостаточность, злокачественное новообразование печени, ожирение) • Контакт с пестицидами в прошлом и настоящем • Прием веществ или другие виды лечения, которые могут повлиять на результат исследования с точки зрения врача, например, <ul style="list-style-type: none"> • Прием лекарственных препаратов, таких как анаболические средства, сульфасалазины, альфа-адреноблокаторы, циметидин и антагонисты альдостерона, андрогены, за 6 месяцев до начала исследования и во время исследования • Регулярный прием пищевых добавок / дополнительного сбалансированного питания в течение последних 6 месяцев до начала исследования и во время исследования (за исключением подготовки к исследованию) • Применение методов лечения для улучшения качества сперматозоидов в последние 6 месяцев до начала исследования и во время исследования • Применение антиоксидантов в течение последних 6 месяцев до начала исследования и во время исследования

- Выявленная непереносимость / аллергические реакции на ингредиенты исследуемого лекарственного средства
 - Значительные изменения в образе жизни пациента, особенно с точки зрения приема лекарственных препаратов, диеты, курения, употребления алкогольных напитков в течение последнего месяца до начала исследования и во время исследования
 - Злоупотребление лекарственными препаратами, алкогольными напитками и/или наркотическими веществами
 - Одновременное участие в другом клиническом исследовании или участие в таком исследовании в течение последних 30 дней
 - Признаки того, что участник может не выполнить план проведения исследования (например, отсутствие сотрудничества)
 - Применение антиоксидантов в течение последних 6 месяцев до начала исследования и во время исследования
- Выявленная непереносимость / аллергические реакции на ингредиенты исследуемого лекарственного средства
 - Значительные изменения в образе жизни пациента, особенно с точки зрения приема лекарственных препаратов, диеты, курения, употребления алкогольных напитков в течение последнего месяца до начала исследования и во время исследования
 - Злоупотребление лекарственными препаратами, алкогольными напитками и/или наркотическими веществами
 - Одновременное участие в другом клиническом исследовании или участие в таком исследовании в течение последних 30 дней
 - Признаки того, что участник может не выполнить план проведения исследования (например, отсутствие сотрудничества)
 - Одновременное участие в другом клиническом исследовании или участие в таком исследовании в течение последних 30 дней
 - Признаки того, что участник может не выполнить план проведения исследования (например, отсутствие сотрудничества)

Вмешательства	<p>Лечение: Прием диетического пищевого продукта AM019016 (исследуемый препарат), 3 капсулы в сутки</p> <p>Ингредиенты: Витамины D, E, C, B12, B6, B2, фолиевая кислота, L-карнитин, L-аргинин, коэнзим Q10, цинк, селен, β-каротин, медь, пигмаферт (комбинация сосновой коры, виноградных косточек, экстракта зеленого чая)</p> <p>Контрольная группа: Прием AM019016 (плацебо), 3 капсулы в сутки</p> <p>Ингредиенты плацебо: мальтодекстрин, антиадгезивная добавка, магниевые соли кормовых жирных кислот, краситель E171 и гидропропилметилцеллюлоза в оболочке капсулы. Без глютенa и лактозы Продолжительность: 12 недель</p>
Результаты	<p>Первичный</p> <p>Параметры оценки пользы препарата и оценки спермограмм в соответствии с критериями ВОЗ (2010 г., 5-е издание)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изменения поступательной подвижности (1-ый визит по сравнению со 2-ым визитом) • Изменения концентрации сперматозоидов (1-ый визит по сравнению со 2-ым визитом); изменения морфологии сперматозоидов (1-ый визит по сравнению со 2-ым визитом); изменения общего количества сперматозоидов (1-ый визит по сравнению со 2-ым визитом) • Изменения общей подвижности сперматозоидов (1-ый визит по сравнению со 2-ым визитом) • Изменения объема эякулята (1-ый визит по сравнению со 2-ым визитом) • Наступление беременности во время исследования и спустя 3 месяца после 2-ого визита • Общая оценка пользы врачом (до 2-ого визита) по шкале с четырьмя оценками «очень хорошо», «хорошо», «умеренно» и «плохо» <p>Вторичные</p> <p>Параметры оценки переносимости:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нежелательные явления и серьезные нежелательные явления во время клинического исследования

	<ul style="list-style-type: none"> Общая оценка переносимости врачом и субъектами мужского пола по шкале с четырьмя оценками «очень хорошо», «хорошо», «умеренно» и «плохо» в рамках последнего визита.
Дата начала исследования	Июль 2017 г.
Контактные данные	Хольгер Баумграсс Урологическая практика Форстер-Функе-Алли 104 14532 Клейнмахнов Германия +49(0)33203 58 50 holger.baumgrass@t-online.de
Примечания	Дополнительный идентификационный номер: S15(a)/2017

[IRCT2016111830947N1](#)

Название исследования	Влияние добавки с витамином D3 для перорального приема на количественные и качественные показатели спермограммы бесплодных мужчин
Методология	Интервенционное (клиническое исследование) Дизайн исследования Рандомизация: не является рандомизированным исследованием. Случайным образом посредством подбрасывания монеты. Маскирование: тройной слепой метод Плацебо: использовалось Распределение: параллельное Цель: лечение
Участники	Мужчины. Критерии включения <ul style="list-style-type: none"> Физически и психически здоровые участники В возрасте от 20 и до 45 лет Индекс массы тела: 18/5-30 Не принимали какой-либо препарат витамина D3 в терапевтических дозах в течение последних 3 месяцев Не принимали какие-либо пищевые добавки в нетерапевтических дозах в течение последних 3 месяцев Не принимали лекарственные препараты, оказывающие влияние на уровень витамине D3, включая глюкокортикостероиды, и противосудорожные препараты, влияющие на сперматогенез, такие как циметидин Не принимали спиронолактон в течение последних 3 месяцев согласно заключению уролога Отсутствие азооспермии по результатам спермограммы Нарушение сперматогенеза неизвестного происхождения (идиопатическое) Отсутствие генитальных инфекций или медикаментозного лечения в связи с этим в течение последних трех месяцев по данным истории болезни и со слов пациентов Отсутствие анатомических аномалий половых путей, таких как варикоцеле второй степени и выше Хирургические процедуры на яичках и семявыводящих протоках в анамнезе Отсутствие контактов с пестицидами Тяжелые металлы и высокие температуры Не курили и не использовали кальян в течение последних 3 месяцев Не потребляют алкогольные напитки или наркотические препараты Уровень витамина D3 в сыворотке должен быть менее 30 или равен 30 нг/л Нормальные уровни пролактина или ТТГ.

Критерии исключения

- Пропуск более чем одной дозы витамина D3
- Наличие некоторых признаков или симптомов, делающих невозможным постоянный прием препарата, по мнению уролога и диетолога
- Начало приема других добавок или препаратов, которые были запрещены критериями включения во время исследования

Вмешательства	Лечение: пищевая добавка с витамином D3 (каждую неделю 1 таблетка витамина D3 в течение 8 недель, в оставшиеся 4 недели 1 таблетка витамина D3 в качестве поддерживающей дозы) Контроль: плацебо витамина D3 (каждую неделю 1 таблетка плацебо витамина D3 Placebo в течение 8 недель и оставшиеся 4 недели? 1 таблетка плацебо витамина D3 в качестве поддерживающей дозы) Продолжительность: 12 недель
Результаты	Первичный: качественные показатели спермограммы Вторичные: гормональные маркеры сперматогенеза (ЛГ? ФСГ? Общий тестостерон? Свободный тестостерон? ГСПГ)
Дата начала исследования	Февраль 2017 г.
Контактные данные	Афсанех Талеби Университет медицинских наук Ирана, Школа сестринского дела и акушерства Улица Ясеми Рашид, улица Валиаср, Тегеран. Исламская Республика Иран 00982143651820 Talebi.a@tak.iums.ac.ir / AfsanehTalebi68@gmail.com
Примечания	

[IRCT2017012432153N1](#)

Название исследования	Влияние фолиевой кислоты, витамина Е и селена на параметры сперматозоидов у бесплодных мужчин
Методология	Интервенционное (клиническое исследование) Дизайн исследования Рандомизация: рандомизированное исследование. Выборка основана на таблице случайных чисел Маскирование: простой слепой метод Плацебо: использовалось Распределение: параллельное Цель: лечение
Участники	Мужчины. Критерии включения <ul style="list-style-type: none">• Желание принять участие в исследовании• Возраст: от 25 до 54 лет• Запрет на прием микроэлементов вне рамок исследования• Отсутствие любых обструктивных нарушений по результатам рентгенологических исследований и анатомического осмотра<ul style="list-style-type: none">• Аномальные параметры должны быть подтверждены двумя анализами семенной жидкости в срок не более двух недель• Отсутствие желания принять участие в исследовании• Мужчины с азооспермией или аспермией• Мужчины с варикоцеле высокой степени тяжести• Недавняя урогенитальная инфекция, которую лечили антиоксидантами• Аллергические реакции на микроэлементы в анамнезе

	<ul style="list-style-type: none"> Лечение следующими лекарственными препаратами: сульфасалазин, метотрексат, нитрофурантоин, колхицин, альфа-блокаторы и циметидин, спиринолактон, антидепрессанты, бета-блокаторы, фенотиазин, метоклопрамид, героин, кокаин, каннабис, тиазидный диуретик
Вмешательства	<p>Лечение: Таблетки селена (200 мкг), витамин производства компании Zahravi Manufacturing Co. (400 МЕ), таблетки фолиевой кислоты (5 мг) производства компании Galinuse Manufacturing Co. — оба препарата один раз в сутки, Контрольная группа: плацебо один раз в сутки Продолжительность: 12 недель</p>
Результаты	<p>Первичный</p> <ul style="list-style-type: none"> Количество сперматозоидов Морфология сперматозоидов Подвижность сперматозоидов Количество лейкоцитов
Дата начала исследования	Апрель 2017 г.
Контактные данные	<p>Азима Сара Школа сестринского дела и акушерства Площадь Немази, Шираз, Иран 009871 36474254 Azimas@sums.ac.ir</p>
Примечания	

NCT00975115

Название исследования	Оценка эффективности пищевой добавки Спермотренд при лечении мужского бесплодия
Методология	<p>Интервенционное (клиническое исследование) Дизайн исследования Распределение по группам: рандомизация Маскирование: тройной слепой метод (участник, лицо, осуществляющее уход, исследователь) Контрольная группа: плацебо Распределение: параллельное</p>
Участники	<p>Мужчины в возрасте от 19 до 60 лет Критерии включения</p> <ul style="list-style-type: none"> Мужское бесплодие, не связанное с основными заболеваниями яичек Хотя бы один измененный параметр семенной жидкости Участники должны подписать форму информированного согласия <p>Критерии исключения</p> <ul style="list-style-type: none"> Гидроцеле, варикоцеле, орхит, эпидидимит, лучевая терапия или химиотерапия Леченное и вылеченное заболевание яичек в анамнезе Неинфекционные хронические заболевания Применение антиоксидантов в течение последних 6 месяцев Применение витаминов в течение последних 6 месяцев Применение противовоспалительных препаратов в течение последних 6 месяцев Применение гормонов по назначению андролога в течение последних 6 месяцев Положительный результат серологического анализа/ВИЧ Лейкоцитоспермия
Вмешательства	<p>Лечение: Спермотренд (витамины и другие антиоксиданты), два раза в сутки Контрольная группа: плацебо, два раза в сутки Продолжительность: 12 недель</p>

Результаты	Первичный <ul style="list-style-type: none"> • Параметры анализа семенной жидкости к 24-ой неделе Вторичные <ul style="list-style-type: none"> • Успешное оплодотворение • Нежелательные явления средней или высокой степени тяжести
Дата начала исследования	Сентябрь 2009 г.
Контактные данные	Мигель Агилар Чарара, доктор медицины Акушерско-гинекологическая больница «Рамон Гонсалес Коро» 53 7 838 2626 доб. 277 Акушерско-гинекологическая больница Гавана, Куба, 10400 miguel.aguilar@infomed.sld.cu
Примечания	8 февраля 2018. отправлено электронное письмо по адресу miguel.aguilar@infomed.sld.cu

N CTO 1407432

Название исследования	Влияние фолатов на лечение мужского бесплодия (FOLFIV)
Методология	Интервенционное (клиническое исследование). Этап 3 Дизайн исследования Распределение по группам: рандомизация Интервенционная модель: параллельное распределение Маскирование: четверной слепой метод (участник, лицо, осуществляющее уход, исследователь, лицо, проводящее оценку результатов)
Участники	Мужчины в возрасте от 18 до 60 лет Критерии включения <ul style="list-style-type: none"> • Пары — мужчина в возрасте от 18 до 60 лет • Пары — мужчина с бесплодием, заинтересованный в процедуре экстракорпорального оплодотворения с или без интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ЭКО +/- ИКСИ) • Пары — мужчина в возрасте от 18 до 38 лет • Пары — мужчина не обладает особыми факторами бесплодия • Пары — заинтересованность в ЭКО +/- ИКСИ • Пары с социальным страхованием • Оба члена пары должны подписать форму информированного согласия Критерии исключения <ul style="list-style-type: none"> • Мужское бесплодие негенетической этиологии: бесплодие неопластического происхождения, бесплодие однозначно обструктивного происхождения • Наличие фактора женского бесплодия: однозначное трубное бесплодие, развившаяся недостаточность яичников (ФСГ > 9 и/или ЧАФ <= 8) • Бесплодные мужчины, которым необходима свежая или замороженная семенная жидкость • Мужчины или женщины с ВИЧ или гепатитом В или С • Мужчины с эпилепсией • Мужчины, получающие антифолиевую терапию • Мужчины с чувствительностью к фолиевой кислоте или одному из компонентов препарата • Пара, в которой один из партнеров отказывается от участия в исследовании
Вмешательства	Лечение: Фолиевая кислота, 15 мг в сутки (таблетки 5 мг) Контрольная группа: Плацебо фолиевой кислоты Продолжительность: 3-4 месяца
Результаты	Первичный

	<ul style="list-style-type: none"> • Частота наступления беременности при ЭКО +/- ИКСИ и спонтанной беременности в группе лечения Вторичные • Частота улучшения параметров сперматозоидов при лечении фолиевой кислотой • Частота улучшения качества ядер гамет при лечении фолиевой кислотой • Частота наступления беременности в парах с бесплодным мужчиной, проходящим лечение фолиевой кислотой по генотипу метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) • Различие генотипа МТГФР у пациентов по параметрам сперматозоидов в зависимости от группы лечения
Дата начала исследования	Ноябрь 2011 г.
Контактные данные	Матье-д'Аржан Э. Служба гинекологии, акушерства и репродуктивной медицины, Больница Тенон-АРНР Париж, Франция, 75020
Примечания	8 февраля 2018 г. отправлено электронное письмо по адресу emmanuelle.mathieu@aphp.fr. 9 февраля был получен ответ, что этап набора участников исследования завершен. Результаты будут предоставлены в течение нескольких недель

NCT01828710

Название исследования	Влияние мио-инозитола на параметры семенной жидкости человека Официальное название: Влияние лечения мио-инозитолом на параметры семенной жидкости у пациентов, проходящих циклы экстракорпорального оплодотворения
Методология	Интервенционное (клиническое исследование), этапы 2/3 Дизайн Распределение: рандомизация Классификация конечных точек: исследование безопасности/эффективности Интервенционная модель: параллельное распределение Маскирование: открытое исследование Основная цель: скрининг
Участники	Мужчины в возрасте от 25 до 65 лет Критерии включения <ul style="list-style-type: none"> • Проходящие цикл ЭКО, ОАТ-синдром Критерии исключения <ul style="list-style-type: none"> • Не проходящие цикл ЭКО
Вмешательства	Группа имитации лечения (нормоспермия): 4000 мг/сут мио-инозитола + 400 мкг фолиевой кислоты (этап 2) Группа активного лечения (ОАТ-синдром): мио-инозитол, 4000 мг/сут и 400 мкг фолиевой кислоты (этап 3) Группа плацебо (нормоспермия): 400 мкг фолиевой кислоты Продолжительность: три месяца
Результаты	Первичный <ul style="list-style-type: none"> • концентрация сперматозоидов
Дата начала исследования	Август 2012 г.
Контактные данные	Палумбо МА Отделение акушерства и гинекологии / Отделение хирургии Центр физиопатологии репродукции человека Больница Санто-Бамбино / Катанский университет Катания, Италия, 95010 Прочие идентификационные номера исследования: INO-2103-GC
Примечания	7 февраля 2018 г. автору исследования Gulino (docferdi@hotmail.it) отправлено электронное письмо с просьбой уточнить, коррелирует ли данное исследование с аналогичной исследуемой группой в исследовании NCT01560065 (Gulino 2016)

NCT01846325

Название исследования	Влияние комбинированной добавки с докозагексаеновой кислотой и витамином Е на показатели спермограммы и окислительного стресса семенной плазмы у бесплодных мужчин с астенозооспермией
Методология	Интервенционное (клиническое исследование) Дизайн исследования Распределение по группам: рандомизация Интервенционная модель: параллельное распределение Маскирование: четверной слепой метод (участник, лицо, осуществляющее уход, исследователь, лицо, проводящее оценку результатов)
Участники	Мужчины в возрасте от 20 до 45 лет Критерии включения <ul style="list-style-type: none">Желающие принять участие в исследовании и подписать форму информированного согласияМужчины должны быть бесплодными (отсутствие зачатия через 12 месяцев половых актов без использования каких-либо противозачаточных средств)Возраст: от 20 до 45 лет, идиопатическая астеноспермия в соответствии с критериями ВОЗНормальный гормональный фон Критерии исключения <ul style="list-style-type: none">Любая инфекция мочеполового трактаЛюбая анатомическая аномалия в мочеполовом трактеЛюбое хроническое заболевание в течение последних 3 месяцевЛюбая операция на мочеполовом трактеПрименение добавок с омега-3 жирными кислотами и/или витамином Е в течение последних 3 месяцев
Вмешательства	Лечение: докозагексаеновая кислота (ДГК) Группы Экспериментальная: капсула ДГК 460 мг + витамин Е 600 мг в сутки Активный препарат сравнения: витамин Е 600 мг + плацебо Активный препарат сравнения: 460 мг ДГК + плацебо Препарат сравнения плацебо: Плацебо, имеющее форму ДГК + плацебо, имеющее форму витамина Е
Результаты	Первичный <ul style="list-style-type: none">Подвижность сперматозоидов Вторичные <ul style="list-style-type: none">Количество сперматозоидовОкислительный стресс семенной плазмы
Дата начала исследования	Декабрь 2013 г.
Контактные данные	Доктор Азита Хекматдуст Национальный институт питания и пищевых технологий a_hekmat2000@yahoo.com
Примечания	7 февраля 2018 г. отправлено электронное письмо по адресу a_hekmat2000@yahoo.com, в тот же день получен ответ: исследование завершено. Статья еще не была опубликована

NCT02310087

Название исследования	Астаксантин для перорального применения и качество сперматозоидов, оплодотворение и развитие эмбриона при применении вспомогательных репродуктивных технологий (Astax-ART)
Методология	Интервенционное (клиническое исследование) Дизайн исследования

	<p>Распределение по группам: рандомизация</p> <p>Интервенционная модель: параллельное распределение</p> <p>Маскирование: тройной слепой метод (участник, лицо, осуществляющее уход, исследователь)</p>
Участники	<p>Мужчины в возрасте 18 лет и старше Критерии включения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Олигоастенозооспермия с или без тератозооспермии по критериям ВОЗ от 2010 г. • Свежая семенная жидкость • Партнер женского пола в возрасте младше 38 лет • Идиопатическое или трубное бесплодие у партнера женского пола • По крайней мере 4 ооцита получено в ходе предыдущего овариального цикла в рамках процедуры ВРТ, если таковая проводилась • 1-ый, 2-ой или 3-ий цикл ВРТ <p>Критерии исключения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Генетическое показание для процедуры ВРТ • Донорская сперма • Синдром поликистозных яичников у партнера женского пола • Применение пищевых добавок с антиоксидантами (селен, цинк, витамин Е, витамин С, витамин А) участником мужского пола в течение последних 3 месяцев • Участник мужского пола выкуривает > 20 сигарет в сутки
Вмешательства	<p>Астаксантин с витамином Е</p> <p>Лечение: четыре таблетки с астаксантином (4 мг) и витамином Е (Астасан, 10 мг), однократная суточная доза</p> <p>Плацебо: четыре таблетки в сутки в виде однократной суточной дозы</p> <p>Продолжительность: 3 месяца</p>
Результаты	<p>Первичный</p> <ul style="list-style-type: none"> • Качество сперматозоидов <p>Вторичные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) • Оплодотворение и развитие эмбриона при применении ВРТ • Частота наступления беременности и частота выкидышей в 1-ом триместре после применения ВРТ
Дата начала исследования	Ноябрь 2014 г.
Контактные данные	<p>Бояна Пинтер, доктор медицины, доктор философии / Сенка Имамович Кумалич, доктор медицины</p> <p>Отделение акушерства и гинекологии, Университетский медицинский центр Любляны Любляна, Словения, 1000</p> <p>bojana.pinter@kclj.si / senka81@gmail.com</p>
Примечания	<p>7 февраля 2018 г. авторам исследования bojana.pinter@kclj.si и senka81@gmail.com отправлено электронное письмо</p> <p>В тот же день получен ответ от доктора Пинтер: набор участников продолжается, ожидается, что исследование будет завершено в 2018 г.</p>

NCT02421887

Название исследования	Изучение применения антиоксидантов для лечения бесплодия у мужчин (МОХИ)
Методология	<p>Интервенционное (клиническое исследование)</p> <p>Дизайн исследования</p> <p>Распределение по группам: рандомизация</p> <p>Интервенционная модель: параллельное распределение</p> <p>Маскирование: тройной слепой метод (участник, лицо, осуществляющее уход, исследователь)</p>

Мужчины в возрасте 18 лет и старше

Критерии включения

Пары

- Бесплодие (первичное или вторичное) в течение 12 месяцев или больше
- Гетеросексуальные
- Совместное проживание и возможность регулярных половых актов

Мужчины

- ≥ 18 лет
- По крайней мере один аномальный параметр сперматозоидов по результатам анализа семенной жидкости за последние 6 месяцев: концентрация сперматозоидов ≤ 15 млн/мл, общая подвижность $\leq 40\%$, концентрация сперматозоидов с нормальной морфологией (по методу Крюгера) $\leq 4\%$, фрагментация ДНК (анализ структуры хроматина сперматозоидов, индекс фрагментации ДНК) $> 25\%$

Женщины

- ≥ 18 лет и ≤ 40 лет
- - Женщины в возрасте ≥ 35 лет: признаки нормального овариального резерва по оценке на 3-й день менструального цикла (± 2 дня), ФСГ ≤ 10 МЕ/л с эстрадиолом 70 пг/мл, АМГ $\geq 1,0$ нг/мл, ИЛИ число антральных фолликулов > 10 в течение одного года до начала исследования
- Наличие по крайней мере одной проходимой фаллопиевой трубы, что определяется по результатам гистеросальпингограммы или лапароскопии, показывающим как минимум одну проходимую фаллопиеву трубу, или по результатам сонограммы с инфузией физиологического раствора, показывающим утечку контрастного вещества
- Регулярные циклы, определяемые как продолжительность цикла ≥ 25 дней и ≤ 35 дней
- Признаки овуляции, включая двухфазную базальную температуру тела, положительные результаты анализа определения овуляции или уровень прогестерона ≥ 3 нг/мл
- Регулярные циклы, определяемые как продолжительность цикла ≥ 25 дней и ≤ 35 дней
- Признаки овуляции, включая двухфазную базальную температуру тела, положительные результаты анализа определения овуляции или уровень прогестерона ≥ 3 нг/мл
- Признаки овуляции, включая двухфазную базальную температуру тела, положительные результаты анализа определения овуляции или уровень прогестерона ≥ 3 нг/мл

Критерии исключения

Пары

- Процедуры стерилизации в анамнезе (вазэктомия, перевязка маточных труб); предшествующая процедура может повлиять на результаты исследования
- Собираются пройти процедуру экстракорпорального оплодотворения в ближайшие 6 месяцев

Мужчины

- Концентрация сперматозоидов < 5 млн/мл по результатам скринингового анализа семенной жидкости
- Применение в настоящее время лекарственных препаратов или наркотических средств, которые могут повлиять на репродуктивную функцию или обмен веществ (см. перечень в Приложении С)
- Применение поливитаминов или средств на основе лекарственных растений в настоящее время (необходим период вымывания продолжительностью в 1 месяц)
- Существующие серьезные медицинские заболевания, такие как рак, болезни сердца или цирроз
- Применение антикоагулянтов в настоящее время
- Оставленный без лечения гипотиреоз
- Неконтролируемый сахарный диабет

Женщины

- Хирургически или с медицинской точки зрения подтвержденный эндометриоз средней или высокой степени тяжести в анамнезе

	<ul style="list-style-type: none"> • Индекс массы тела: > 35 кг/м² • Текущая беременность • Синдром поликистозных яичников в анамнезе • Существующие серьезные медицинские заболевания, такие как рак, болезни сердца или цирроз • Системная химиотерапия или лучевая терапия области таза в анамнезе • Применение в настоящее время лекарственных препаратов или наркотических средств, которые могут повлиять на репродуктивную функцию или обмен веществ
Вмешательства	<p>Лечение: добавка с антиоксидантом</p> <p>Ингредиенты: Витамин С, 500 мг; витамин D3, 1000 МЕ; витамин Е, 400 МЕ; фолиевая кислота 1000 мкг; цинк, 20 мг; селен 200 мкг; ликопин, 10 мг; Капсула: Витамин D3, 1000 МЕ, L-карнитин, 1000 мг</p> <p>Контроль: плацебо</p>
Результаты	<p>Первичный</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота живорождения <p>Вторичные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Частота наступления беременности • Частота выкидышей • Время до наступления беременности • Изменения параметров сперматозоидов по 5 критериям ВОЗ • Процентная доля сперматозоидов с фрагментированной ДНК
Дата начала исследования	Декабрь 2015 г.
Контактные данные	Энн З. Штайнер, доктор медицины, Университет Северной Каролины Хепин Чжан, главный исследователь, Йельский университет
Примечания	Судя по информации с сайтов Йельский университета, Стэнфордского университета и центра Penn Medicine, набор участников все еще продолжается, февраль 2018 г.

NCT03104998

Название исследования	Исследование Neotility: Влияние коэнзима Q10 на параметры сперматозоидов у мужчин с идиопатическим бесплодием
Методология	<p>Интервенционное (клиническое исследование)</p> <p>Дизайн исследования</p> <p>Интервенционная модель: распределение в одну группу</p> <p>Маскирование: не используется (открытое исследование)</p>
Участники	<p>Мужчины в возрасте от 20 до 50 лет</p> <p>Критерии включения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Участники исследования должны подписать форму информированного согласия • Пациенты будут набраны в исследование, если они будут соответствовать критериям первичного бесплодия в анамнезе более 2 лет, аномального количества и подвижности сперматозоидов. • Возраст: от 20 до 50 лет • Отсутствие выявленных медицинских или хирургических состояний, которые могут привести к бесплодию <p>Критерии исключения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Добровольный отказ от участия • Низкая комплаентность с точки зрения визитов/лечения • Химиотерапия или лучевая терапия по поводу онкологического заболевания в анамнезе • Заболевания половых органов, такие как крипторхизм и варикоцеле, в анамнезе; генитальная хирургия в анамнезе • Индекс массы тела: 30 кг/м или выше; любая эндокринопатия

	<ul style="list-style-type: none"> • Микроделеции Y-хромосомы или аномалии кариотипа • Лейкоцитоспермия • Злоупотребление наркотическими или психоактивными веществами; потребление табака; • Применение противосудорожных препаратов, андрогенов или антиандрогенов • Значительное поражение печени (билирубин сыворотки крови выше 2,0 мг/дл) • Нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови выше 2,0 мг/дл) • Пациенты с олигозооспермией высокой степени тяжести (менее 5×10^6/мл), азооспермией и объемом яичек менее 12 мл также будут исключены из исследования
Вмешательства	<p>Лечение: коэнзим Q10, 200 мг в сутки</p> <p>Контрольная группа: плацебо один раз в сутки</p> <p>Продолжительность: 26 недель</p>
Результаты	<p>Первичный</p> <ul style="list-style-type: none"> • Оценка изменений параметров сперматозоидов спустя 26 недель лечения коэнзимом Q10 <p>Вторичные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Нежелательные явления
Дата начала исследования	Август 2017 г.
Контактные данные	<p>Анум Сиддики, доктор фармации / Масуд Джаваид, член Королевской коллегии хирургов, член Коллегии врачей и хирургов</p> <p>Больница HillPark</p> <p>Карачи, Пакистан</p> <p>9221-34315195</p> <p>anum.siddiqui@pharmevo.biz</p> <p>Sonia_naqvi@hotmail.com</p>
Примечания	

NCT03337360

Название исследования	Влияние пищевой добавки (Имприл®) на репродуктивную функцию мужчин (SUMMER)
Методология	<p>Интервенционное (клиническое исследование)</p> <p>Дизайн исследования</p> <p>Распределение по группам: рандомизация</p> <p>Интервенционная модель: многоцентровое, рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование/исследование по доказательству превосходства</p> <p>Маскирование: тройной слепой метод (участник, лицо, осуществляющее уход, исследователь)</p>
Участники	<p>Мужчины в возрасте от 18 до 50 лет</p> <p>Критерии включения</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пары с отсутствием зачатия в течение как минимум 12 месяцев и начиная с ЭМ <p>ИЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пары, начинающие 1-ый цикл ВМИ (с или без стимуляции яичников) <p>ИЛИ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пары, начинающие 1-ый / 2-ой / 3-ий цикл ЭКО/ИКСИ <p>Помимо этого</p> <ul style="list-style-type: none"> • Мужчины в возрасте 18-50 лет • Партнер женского пола в возрасте от 18 до 43 лет • Готовы и способны подписать форму информированного согласия <p>Критерии исключения</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Запланированная или выполненная диагностическая биопсия яичка (TESE) или чрескожная эпидидимальная аспирация сперматозоидов (PESA) • Использование донорской, криоконсервированной или электроэякулированной спермы • Индукция овуляции (ИО) без ВМИ • ЭКО по абсолютному трубному фактору • Пересадка эмбрионов после криоконсервации • Пересадка эмбрионов после преимплантационной генетической диагностики • Выявленные генетические аномалии, связанные с бесплодием • Выявленные урологические аномалии, такие как варикоцеле или двусторонний крипторхизм • Применение других витаминных добавок
Вмешательства	<p>Лечение: Имприл, одна таблетка в сутки</p> <p>Ингредиенты: пищевая добавка с бетаином, цистином, цинком, никотиновой кислотой, фолиевой кислотой (ди5МТГФ-глюкозамин), витамином В12 (кобаламин), витамином В6, витамином В2 (рибофлавин)</p> <p>Контрольная группа: плацебо, одна таблетка в сутки</p> <p>Продолжительность: 6 месяцев</p>
Результаты	<p>Первичный</p> <ul style="list-style-type: none"> • Коэффициент продолжающейся беременности > 10-12 недель беременности <p>Вторичные</p> <ul style="list-style-type: none"> • Общая частота наступления беременности • Время от начала вмешательства до достижения продолжающейся беременности • Время от начала лечения бесплодия до достижения продолжающейся беременности • Изменения параметров сперматозоидов, приводящие к изменению категории лечения • Количество выкидышей • Частота живорождения • Нежелательные явления • Частота оплодотворения эмбрионов • Частота использования эмбрионов
Дата начала исследования	Апрель 2018 г.
Контактные данные	<p>Роос Смитс, доктор медицины</p> <p>Университет Радбода</p> <p>Неймеген, Нидерланды, 6500НВ</p> <p>+31 (0) 651751244</p> <p>roos.smits@radboudumc.nl</p>
Примечания	

ВРТ: вспомогательные репродуктивные технологии; **ФСГ:** фолликулостимулирующий гормон; **ИКСИ:** интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов; **ЭКО:** экстракорпоральное оплодотворение; **ОАТ:** олигоастенотератозооспермия; **ВОЗ:** Всемирная организация здравоохранения

ДАнные И АНАЛИзы

Сравнение 1. Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Название результата или подгруппы	Кол-во исследований	Кол-во участников	Статистический метод	Размер эффекта
1 Живорождение; тип антиоксиданта	7	750	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	1,79 [1,20, 2,67]
1.1 Карнитины	1	60	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	1,0 [0,24, 4,25]
1.2 Коэнзим Q10	1	60	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	2,16 [0,53, 8,82]
1.3 Витамин D + кальций	1	330	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	1,03 [0,59, 1,80]
1.4 Витамин E	2	140	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	8,51 [2,36, 30,70]
1.5 Цинк	1	100	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	3,74 [1,02, 13,74]
1.6 Комбинированные антиоксиданты	1	60	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	3,42 [1,15, 10,13]
2 Живорождение; плацебо или отсутствие лечения	7	750	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	1,79 [1,20, 2,67]
2.1 Плацебо	6	650	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	1,65 [1,08, 2,52]
2.2 Отсутствие лечения	1	100	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	3,74 [1,02, 13,74]
3 Живорождение; ЭКО/ИКСИ	2	90	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	3,61 [1,27, 10,29]
4 Живорождение; анализ согласно полученному лечению	7	649	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	1,71 [1,13, 2,58]
4.1 Карнитины	1	59	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	1,04 [0,25, 4,41]
4.2 Коэнзим Q10	1	55	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	2,10 [0,51, 8,64]
4.3 Витамин D + кальций	1	269	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	1,01 [0,57, 1,81]
4.4 Витамин E	2	117	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	6,44 [1,72, 24,04]
4.5 Цинк	1	97	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	3,67 [1,00, 13,51]
4.6 Комбинированные антиоксиданты	1	52	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	3,34 [1,04, 10,76]
5 Клиническая беременность; тип антиоксиданта	11	786	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	2,97 [1,91, 4,63]
5.1 Карнитины	1	60	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	1,0 [0,24, 4,25]
5.2 Коэнзим Q10	1	60	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	2,16 [0,53, 8,82]
5.3 Фолиевая кислота	1	53	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	0,0 [0,0, 0,0]
5.4 Магний	1	26	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	8,73 [0,17, 445,08]
5.5 N-ацетилцистеин (NAC)	2	100	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	2,00 [0,71, 5,63]

Название результата или подгруппы	Кол-во исследований	Кол-во участников	Статистический метод	Размер эффекта
5.6 Витамин Е	2	117	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	6,71 [1,98, 22,69]
5.7 Цинк	2	153	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	4,43 [1,39, 14,14]
5.8 Цинк + фолиевая кислота	1	53	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	3,86 [0,15, 99,84]
5.9 Комбинированные антиоксиданты	2	164	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	3,19 [1,44, 7,08]
6 Клиническая беременность; плацебо или отсутствие лечения	11	786	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	2,97 [1,91, 4,63]
6.1 Плацебо	9	626	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	3,01 [1,81, 5,03]
6.2 Отсутствие лечения	2	160	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	2,84 [1,16, 6,96]
7 Клиническая беременность; ЭКО/интрацитоплазматическое введение спермы	2	90	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	2,64 [0,94, 7,41]
8 Нежелательные явления	13		Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
8.1 Выкидыш	3	247	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	1,74 [0,40, 7,60]
8.2 Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	11	948	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	2,51 [1,25, 5,03]
8.3 Эйфория	1	86	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	1,21 [0,16, 9,01]
8.4 Внематочная беременность	1	60	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	4,48 [0,07, 286,49]
9 Фрагментация ДНК сперматозоидов; тип антиоксиданта	4	254	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-3,00 [-12,61, 2,61]
9.1 Докозагексаеновая кислота (ДГК)	1	36	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-14,10 [-23,22, -4,98]
9.2 Фолиевая кислота	1	38	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-5,80 [-13,40, 1,80]
9.3 Фолиевая кислота + цинк	1	39	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-1,20 [-9,36, 6,96]
9.4 N-ацетилцистеин (NAC)	1	35	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	3,90 [-0,42, 8,22]
9.5 Витамин С + витамин Е	1	64	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-13,80 [-17,50, -10,10]
9.6 Цинк	1	42	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	1,30 [-8,62, 11,22]
10 Фрагментация ДНК сперматозоидов (данные не подходят для мета-анализа)			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
10.1 Фолиевая кислота			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
10.2 Комбинированные антиоксиданты			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
11 Общая подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта	18		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги

Название результата или подгруппы	Кол-во исследований	Кол-во участников	Статистический метод	Размер эффекта
11.1 Карнитины	5	244	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	11,91 [-0,85, 24,66]
11.2 Коэнзим Q10	1	47	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	3,61 [-6,13, 13,35]
11.3 Фолиевая кислота	1	51	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	8,40 [-5,81, 22,61]
11.4 Магний	1	20	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	14,5 [-6,01, 35,01]
11.5 N-ацетилцистеин (НАС)	1	35	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	14,60 [0,32, 28,88]
11.6 ПНЖК	2	64	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-8,35 [-17,40, 0,69]
11.7 Селен	1	34	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	14,9 [1,14, 28,66]
11.8 Витамин С + витамин Е	1	64	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	2,90 [-7,76, 13,56]
11.9 Витамин Е	1	45	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	18,9 [4,90, 32,90]
11.10 Цинк	2	76	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	15,37 [-5,14, 35,88]
11.11 Цинк + фолиевая кислота	1	54	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	6,80 [-7,57, 21,17]
11.12 Цинк + витамин Е	1	20	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	26,0 [12,85, 39,15]
11.13 Цинк+ витамин С + витамин Е	1	22	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	26,0 [12,62, 39,38]
11.14 Комбинированные антиоксиданты	4	383	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	12,43 [8,39, 16,46]
12 Общая подвижность сперматозондов через 3 месяца или раньше (данные не подходят для мета-анализа)			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
12.1 Карнитины			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
12.3 Фолиевая кислота			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
12.4 Фолиевая кислота + цинк			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
12.5 Витамин Е			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
12.6 Цинк			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
12.7 Комбинированные антиоксиданты			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
13 Общая подвижность сперматозондов через 6 месяцев; тип антиоксиданта	13		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
13.1 Карнитины	3	136	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	11,73 [1,87, 21,60]
13.2 Коэнзим Q10	3	479	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	6,59 [1,80, 11,37]
13.3 Фолиевая кислота	1	51	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	1,70 [-8,49, 11,89]
13.4 N-ацетилцистеин (НАС)	1	211	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	1,90 [1,20, 2,60]
13.5 Селен	1	211	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	3,20 [2,50, 3,90]
13.6 Селен + N-ацетилцистеин (НАС)	1	210	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	6,30 [5,60, 7,00]
13.7 Витамин D + кальций	1	260	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-4,0 [-9,57, 1,57]
13.8 Витамин Е	2	132	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	11,20 [4,70, 17,70]
13.9 Цинк	1	57	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	0,0 [-10,19, 10,19]
13.10 Цинк + фолиевая кислота	1	54	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	2,60 [-8,82, 14,02]

Название результата или подгруппы	Кол-во исследований	Кол-во участников	Статистический метод	Размер эффекта
13.11 Комбинированные антиоксиданты	2	229	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	9,35 [3,19, 15,51]
14 Общая подвижность сперматозоидов через 6 месяцев (данные не подходят для мета-анализа)			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
14.1 Карнитины			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
14.2 Фолиевая кислота			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
14.3 Цинк			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
14.4 Цинк + фолиевая кислота			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
14.5 Комбинированные антиоксиданты			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
15 Общая подвижность сперматозоидов через 9 месяцев или позже; тип антиоксиданта	5		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
15.1 Карнитины	1	59	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	8,54 [3,01, 14,07]
15.2 Коэнзим Q10	3	479	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	1,90 [-1,56, 5,36]
15.3 Витамин Е	1	45	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	2,20 [-8,48, 12,88]
16 Общая подвижность сперматозоидов в динамике	26		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
16.1 Общая подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше	18	1105	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	10,19 [4,35, 16,04]
16.2 Общая подвижность сперматозоидов через 6 месяцев	13	1768	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	6,00 [3,92, 8,09]
16.3 Общая подвижность сперматозоидов через 9 месяцев или позже	5	583	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	3,29 [0,36, 6,23]
17 Поступательная подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта	14		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
17.1 Карнитины	3	199	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	20,63 [19,40, 21,87]
17.2 Коэнзим Q10	1	47	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	4,60 [-3,54, 12,74]
17.3 Докозагексаеновая кислота (ДГК)	1	36	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-6,60 [-8,57, -4,63]
17.4 Фолиевая кислота	2	81	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	5,68 [-5,02, 16,38]
17.5 N-ацетилцистеин (НАС)	1	60	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	3,80 [-1,03, 8,63]
17.6 ПНЖК	1	44	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	6,40 [4,83, 7,97]
17.7 Витамин С	2	145	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	16,03 [-3,90, 35,95]
17.8 Витамин С + витамин Е	1	31	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	0,20 [-9,77, 10,17]
17.9 Цинк	2	157	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	1,14 [-3,37, 5,64]
17.10 Цинк + фолиевая кислота	1	54	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	3,80 [-13,66, 21,26]

Название результата или подгруппы	Кол-во исследований	Кол-во участников	Статистический метод	Размер эффекта
17.11 Комбинированные антиоксиданты	1	180	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	15,20 [13,62, 16,78]
18 Поступательная подвижность сперматозоидов через 3 месяца (данные не применялись в мета-анализе)			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
18.1 Комбинированные антиоксиданты			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
19 Поступательная подвижность сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта	5		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
19.1 Карнитины	1	59	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	15,94 [11,01, 20,87]
19.2 Коэнзим Q10	1	60	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	5,0 [2,13, 7,87]
19.3 Фолиевая кислота	2	81	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-1,77 [-10,21, 6,67]
19.4 Витамин D + кальций	1	260	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-4,0 [-9,59, 1,59]
19.5 Цинк	1	57	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	2,0 [-13,56, 17,56]
19.6 Цинк + фолиевая кислота	1	54	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	2,70 [-14,58, 19,98]
20 Поступательная подвижность сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе)			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
20.1 Комбинированные антиоксиданты			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
21 Поступательная подвижность сперматозоидов через 9 месяцев или позже; тип антиоксиданта	2		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
21.1 Карнитины	1	59	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	7,77 [2,68, 12,87]
21.2 Коэнзим Q10	1	60	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-0,90 [-2,68, 0,88]
22 Поступательная подвижность сперматозоидов в динамике	15		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
22.1 Поступательная подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше	13	884	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	9,75 [5,26, 14,24]
22.2 Поступательная подвижность сперматозоидов через 6 месяцев	5	521	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	6,11 [0,57, 11,66]
22.3 Поступательная подвижность сперматозоидов через 9 месяцев или позже	2	119	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	4,64 [-1,67, 10,95]
23 Концентрация сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта	21		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
23.1 Карнитины	4	247	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	10,43 [0,99, 19,87]
23.2 Коэнзим Q10	1	47	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-0,10 [-12,37, 12,17]
23.3 Фолиевая кислота	2	81	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	8,54 [-22,31, 39,39]
23.4 Магний	1	20	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	5,20 [-2,61, 13,01]

Название результата или подгруппы	Кол-во исследований	Кол-во участников	Статистический метод	Размер эффекта
23.5 N-ацетилцистеин (NAC)	2	95	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	4,59 [-0,27, 9,46]
23.6 ПНЖК	3	108	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	3,44 [1,70, 5,17]
23.7 Селен	1	25	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	21,20 [-11,43, 53, 83]
23.8 Витамин С	1	115	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	9,70 [0,09, 19,31]
23.9 Витамин С + витамин Е	2	95	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	1,36 [-10,01, 12,72]
23.10 Витамин Е	1	45	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	18,9 [3,92, 33,88]
23.11 Цинк	2	157	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	8,75 [2,25, 15,24]
23.12 Цинк + фолиевая кислота	1	54	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	18,0 [1,11, 34,89]
23.13 Комбинированные антиоксиданты	3	344	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	6,71 [-1,91, 15,33]
24 Концентрация сперматозоидов через 3 месяца или раньше (данные не применялись в мета-анализе)			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
24.1 Карнитины			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
24.2 Витамин Е			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
24.3 Фолиевая кислота			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
24.4 Цинк			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
24.5 Фолиевая кислота + цинк			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
24.6 Комбинированные антиоксиданты			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
25 Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта	11		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
25.1 Карнитины	2	115	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	2,60 [-3,13, 8,33]
25.2 Коэнзим Q10	3	479	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	6,87 [1,18, 12,55]
25.3 Фолиевая кислота	2	81	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	2,44 [-37,87, 42,75]
25.4 N-ацетилцистеин (NAC)	1	211	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	3,30 [1,80, 4,80]
25.5 Селен	1	211	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	4,10 [2,45, 5,75]
25.6 Селен + N-ацетилцистеин (NAC)	1	210	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	8,60 [6,89, 10,31]
25.7 Витамин Е	1	45	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	5,90 [-10,83, 22,63]
25.8 Цинк	1	57	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	9,70 [-7,00, 26,40]
25.9 Цинк + фолиевая кислота	1	54	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	17,70 [-1,88, 37,28]
25.10 Комбинированные антиоксиданты	2	229	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	13,68 [8,06, 19,31]
26 Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе)			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
26.1 Карнитины			Прочие данные	Численные данные отсутствуют

Название результата или подгруппы	Кол-во исследований	Кол-во участников	Статистический метод	Размер эффекта
26.2 Фолиевая кислота			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
26.3 Цинк			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
26.4 Цинк + фолиевая кислота			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
26.5 Витамин D + кальций			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
27 Концентрация сперматозоидов через 9 месяцев; тип антиоксиданта	5		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
27.1 Карнитины	1	59	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	4,17 [-1,71, 10,06]
27.2 Коэнзим Q10	3	479	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	2,74 [-1,57, 7,05]
27.3 Витамин E	1	45	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	11,40 [-2,56, 25,36]
28 Концентрация сперматозоидов в динамике	26		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
28.1 Концентрация сперматозоидов через 3 месяца или раньше	20	1244	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	7,51 [4,23, 10,79]
28.2 Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев	11	1430	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	7,49 [4,76, 10,23]
28.3 Концентрация сперматозоидов через 9 месяцев или позже	5	583	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	3,61 [0,17, 7,06]

Сравнение 2. Прямое сравнение антиоксидантов

Название результата или подгруппы	Кол-во исследований	Кол-во участников	Статистический метод	Размер эффекта
1 Живорождение; тип антиоксиданта	1		Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
1.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином	1	30	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	1,0 [0,13, 7,92]
1.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	0,34 [0,06, 1,79]
1.3 L-ацетилкарнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	0,34 [0,06, 1,79]
2 Клиническая беременность; тип антиоксиданта	2		Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
2.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином	1	30	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	1,0 [0,13, 7,92]
2.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	0,34 [0,06, 1,79]
2.3 L-ацетилкарнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	0,34 [0,06, 1,79]

Название результата или подгруппы	Кол-во исследований	Кол-во участников	Статистический метод	Размер эффекта
2.4 Витамин D + кальций по сравнению с витамином E и витамином C	1	86	Отношение шансов по методу Пето (метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ)	5,13 [1,21, 21,79]
3 Общая подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта	8		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
3.1 Докозагексаеновая кислота (ДГК) 400 мг в сравнении с докозагексаеновой кислотой 800 мг	1	19	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	7,40 [-11,35, 26,15]
3.2 Этилцистеин по сравнению с витамином E	1	10	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-1,90 [-41,97, 38,17]
3.3 L-ацетилкарнитин и L-карнитин по сравнению с витамином E и витамином C	1	138	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	23,10 [20,14, 26,06]
3.4 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	3,40 [-3,73, 10,53]
3.5 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	4,80 [-1,76, 11,36]
3.6 L-ацетилкарнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	1,40 [-6,42, 9,22]
3.7 Селен в сравнении с комбинированными антиоксидантами	1	46	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	3,20 [-10,13, 16,53]
3.8 Витамин C 200 мг в сравнении с витамином C 1000 мг	1	20	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-43,0 [-67,10, -18, 90]
3.9 Цинк по сравнению с фолиевой кислотой	1	80	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-4,40 [-14,21, 5,41]
3.10 Цинк по сравнению с цинком и фолиевой кислотой	1	80	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-2,80 [-12,90, 7,30]
3.11 Цинк + фолиевая кислота по сравнению с фолиевой кислотой	1	80	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-0,60 [-7,73, 6,53]
3.12 Цинк по сравнению с цинком и витамином E	1	18	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-1,0 [-13,00, 13,00]
3.13 Цинк в сравнении с цинком, витамином E и витамином C	1	12	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-1,0 [-19,66, 17,66]
3.14 Цинк + витамин E по сравнению с цинком, витамином E и витамином C	1	18	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	0,0 [-18,97, 18,97]
4 Общая подвижность сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта	3		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
4.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	4,10 [-2,70, 10,90]
4.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	3,40 [-2,87, 9,67]

Название результата или подгруппы	Кол-во исследований	Кол-во участников	Статистический метод	Размер эффекта
4.3 L-ацетилкарнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-0,70 [-7,73, 6,33]
4.4 N-ацетилцистеин (NAC) по сравнению с селеном и N-ацетилцистеином (NAC)	1	234	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-4,40 [-5,14, -3,66]
4.5 Селен в сравнении с N-ацетилцистеином (NAC)	1	234	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	1,30 [0,56, 2,04]
4.6 Селен по сравнению с селеном и N-ацетилцистеином (NAC)	1	232	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-3,10 [-3,85, -2,35]
4.7 Цинк по сравнению с фолиевой кислотой	1	80	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-1,70 [-6,42, 3,02]
4.8 Цинк + фолиевая кислота по сравнению с фолиевой кислотой	1	80	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	0,90 [-5,46, 7,26]
4.9 Цинк по сравнению с цинком и фолиевой кислотой	1	80	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-2,60 [-9,13, 3,93]
5 Общая подвижность сперматозоидов через 6 месяцев (данные не подходят для мета-анализа)			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
5.1 Фолиевая кислота по сравнению с цинком и фолиевой кислотой			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
5.2 Цинк по сравнению с фолиевой кислотой			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
5.3 Цинк по сравнению с цинком и фолиевой кислотой			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
6 Общая подвижность сперматозоидов через 9 месяцев или позже; тип антиоксиданта	1		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
6.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	3,70 [-1,69, 9,09]
6.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	5,30 [-0,73, 11,33]
6.3 L-ацетилкарнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	1,60 [-3,29, 6,49]
7 Поступательная подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта	5		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
7.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	4,0 [-1,88, 9,88]
7.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	29	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	5,0 [-0,68, 10,68]
7.3 L-ацетилкарнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	29	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	1,0 [-5,41, 7,41]
7.4 L-ацетилкарнитин и L-карнитин по сравнению с витамином Е и витамином С	1	138	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	13,30 [11,21, 15,39]

Название результата или подгруппы	Кол-во исследований	Кол-во участников	Статистический метод	Размер эффекта
7.5 L-карнитин в сравнении с витамином Е и витамином С	1	63	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	30,50 [27,70, 33,30]
7.6 L-карнитин и витамин Е в сравнении с витамином Е	1	113	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	14,10 [10,11, 18,09]
7.7 Витамин D + кальций по сравнению с витамином Е и витамином С	1	86	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	6,90 [5,38, 8,42]
8 Поступательная подвижность сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта	1		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
8.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	6,30 [0,42, 12,18]
8.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	29	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	5,70 [0,10, 11,30]
8.3 L-ацетилкарнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	29	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-0,60 [-6,93, 5,73]
9 Поступательная подвижность сперматозоидов через 9 месяцев; тип антиоксиданта	1		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
9.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	3,80 [-1,50, 9,10]
9.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	29	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	5,50 [-0,11, 11,11]
9.3 L-ацетилкарнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	29	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	1,70 [-4,17, 7,57]
10 Концентрация сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта	7		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
10.1 Докозагексаеновая кислота (ДГК) 400 мг по сравнению с докозагексаеновой кислотой (ДГК) 800 мг	1	19	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-6,80 [-41,87, 28, 27]
10.2 Этилцистеин по сравнению с витамином Е	1	10	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	2,20 [-16,65, 21,05]
10.3 L-карнитин в сравнении с витамином Е и витамином С	1	63	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	15,5 [12,49, 18,51]
10.4 L-карнитин + витамин Е в сравнении с витамином Е	1	113	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	1,90 [-10,52, 14,32]
10.5 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	1,70 [-10,97, 14,37]
10.6 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	4,10 [-9,17, 17,37]
10.7 L-ацетилкарнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	2,40 [-11,14, 15,94]

Название результата или подгруппы	Кол-во исследований	Кол-во участников	Статистический метод	Размер эффекта
10.8 Селен по сравнению с комбинированными антиоксидантами	1	46	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	14,70 [-6,51, 35,91]
10.9 Цинк по сравнению с фолиевой кислотой	1	80	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-5,30 [-23,38, 12, 78]
10.10 Цинк + фолиевая кислота по сравнению с фолиевой кислотой	1	80	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-4,20 [-22,22, 13, 82]
10.11 Цинк по сравнению с цинком и фолиевой кислотой	1	80	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-1,10 [-18,65, 16, 45]
11 Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта	3		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги
11.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	5,90 [-8,92, 20,72]
11.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	8,10 [-5,54, 21,74]
11.3 L-ацетилкарнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	2,20 [-10,89, 15,29]
11.4 N-ацетилцистеин (NAC) по сравнению с селеном и N-ацетилцистеином (NAC)	1	234	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-5,30 [-6,86, -3,74]
11.5 Селен в сравнении с N-ацетилцистеином (NAC)	1	234	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	0,80 [-0,71, 2,31]
11.6 Селен по сравнению с селеном и N-ацетилцистеином (NAC)	1	232	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-4,5 [-6,20, -2,80]
11.7 Цинк по сравнению с фолиевой кислотой	1	80	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-9,5 [-20,29, 1,29]
11.8 Цинк + фолиевая кислота по сравнению с фолиевой кислотой	1	80	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-1,5 [-15,06, 12,06]
11.9 Цинк по сравнению с цинком и фолиевой кислотой	1	80	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-8,0 [-23,69, 7,69]
12 Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев (данные не подходят для мета-анализа)			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
12.1 Цинк по сравнению с фолиевой кислотой			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
12.2 Цинк по сравнению с цинком и фолиевой кислотой			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
12.3 Фолиевая кислота по сравнению с цинком и фолиевой кислотой			Прочие данные	Численные данные отсутствуют
13 Концентрация сперматозоидов через 9 месяцев или позже; тип антиоксиданта	1		Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	Только промежуточные итоги

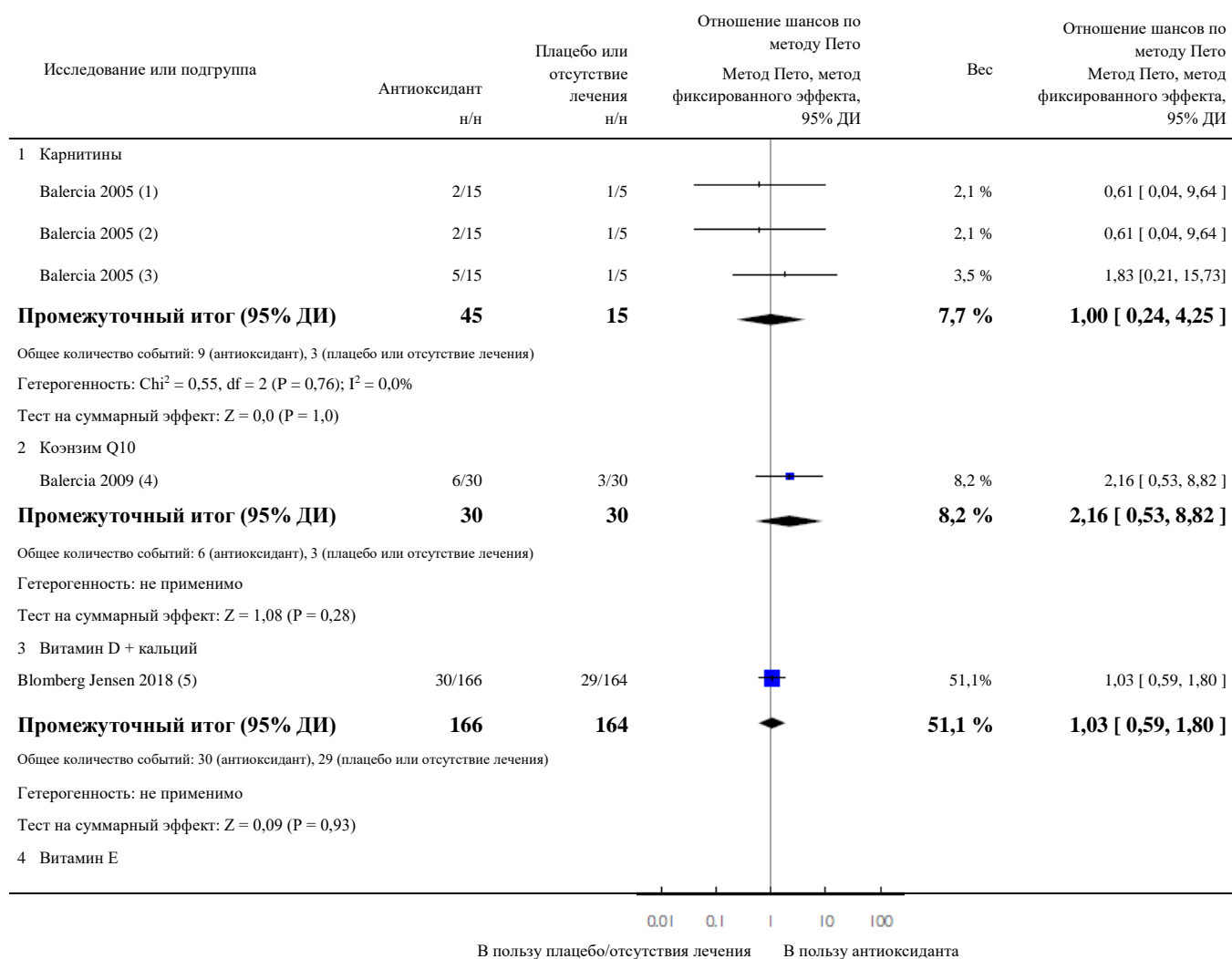
Название результата или подгруппы	Кол-во исследований	Кол-во участников	Статистический метод	Размер эффекта
13.1 L-карнитин в сравнении с L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	8,2 [-0,07, 16,47]
13.2 L-карнитин в сравнении с L-карнитином и L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	6,10 [-3,74, 15,94]
13.3 L-ацетилкарнитин по сравнению с L-карнитином + L-ацетилкарнитином	1	30	Разность средних (IV, рандомизация, 95% ДИ)	-2,10 [-10,24, 6,04]

Анализ 1.1. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 1 Живорождение; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 1 Живорождение; тип антиоксиданта



(Продолжение...)

Исследование или подгруппа	Плацебо или отсутствие лечения		Отношение шансов по методу Пето Метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ	Вес	Отношение шансов по методу Пето Метод Пето, метод фиксированного эффекта, 95% ДИ
	Антиоксидант н/н	н/н			
Kessopoulou 1995 (6)	1/15	0/15		1,1 %	7,39 [0,15, 372,38]
Suleiman 1996 (7)	9/55	0/55		8,8 %	8,66 [2,23, 33,64]
Промежуточный итог (95% ДИ)	70	70		9,8 %	8,51 [2,36, 30,70]
Общее количество событий: 10 (антиоксидант), 0 (плацебо или отсутствие лечения)					
Гетерогенность: $\text{Chi}^2 = 0,01$, $\text{df} = 1$ ($P = 0,94$); $I^2 = 0,0\%$					
Тест на суммарный эффект: $Z = 3,27$ ($P = 0,0011$)					
5 Цинк					
Omu 1998 (8)	8/50	2/50		9,6 %	3,74 [1,02, 13,74]
Промежуточный итог (95% ДИ)	50	50		9,6 %	3,74 [1,02, 13,74]
Общее количество событий: 8 (антиоксидант), 2 (плацебо или отсутствие лечения)					
Гетерогенность: не применимо					
Тест на суммарный эффект: $Z = 1,99$ ($P = 0,047$)					
6 Комбинированные антиоксиданты					
Tremellen 2007 (9)	20/40	4/20		13,7%	3,42 [1,15, 10,13]
Промежуточный итог (95% ДИ)	40	20		13,7%	3,42 [1,15, 10,13]
Общее количество событий: 20 (антиоксидант), 4 (плацебо или отсутствие лечения)					
Гетерогенность: не применимо					
Тест на суммарный эффект: $Z = 2,22$ ($P = 0,027$)					
Итого (95% ДИ)	401	349		100,0 %	1,79 [1,20, 2,67]
Общее количество событий: 83 (антиоксидант), 41 (плацебо или отсутствие лечения)					
Гетерогенность: $\text{Chi}^2 = 13,28$, $\text{df} = 8$ ($P = 0,10$); $I^2 = 40\%$					
Тест на суммарный эффект: $Z = 2,83$ ($P = 0,0046$)					
Тест на различия в подгруппах: $\text{Chi}^2 = 12,72$, $\text{df} = 5$ ($P = 0,03$); $I^2 = 61\%$					

0.01 0.1 1 10 100
 В пользу плацебо/отсутствия лечения В пользу антиоксиданта

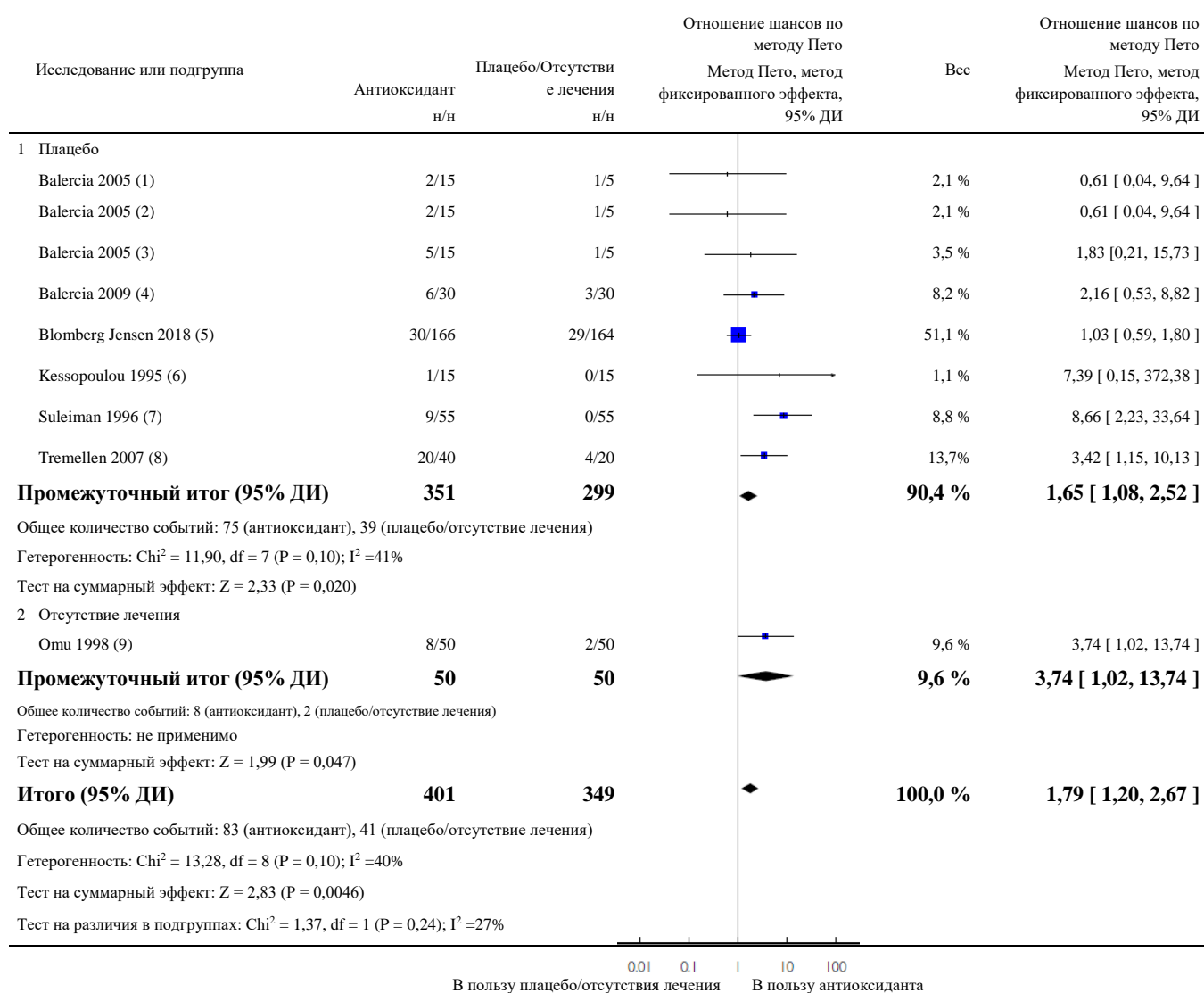
- (1) L-карнитин 3000 мг. Естественное зачатие. Получены дополнительные данные от автора.
- (2) L-ацетилкарнитин 3000 мг. Естественное зачатие. Получены дополнительные данные от автора.
- (3) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг. Естественное зачатие. Получены дополнительные данные от автора.
- (4) Козним Q10 200 мг. Естественное зачатие. Получены дополнительные данные от автора.
- (5) Витамин D 1400 МЕ + кальций 500 мг. Естественное зачатие для 11 из 59 беременностей, без значительных различий между группами.
- (6) Витамин E 600 мг. ЭКО.
- (7) Витамин E 300 мг. Естественное зачатие. Анализ ПТТ не может быть использован, так как неизвестно, в какой именно из групп был утрачен контакт с 23 участниками.
- (8) Цинк 500 мг. Естественное зачатие.
- (9) Меновит. Получены дополнительные данные от автора: ЭКО: 3 беременности двумя плодами в группе комбинированных антиоксидантов и ни одной беременности в контрольной группе. Каждая беременность двумя плодами учитывалась как один случай беременности.

Анализ 1.2. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 2 Живорождение; плацебо или отсутствие лечения.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 2 Живорождение; плацебо или отсутствие лечения



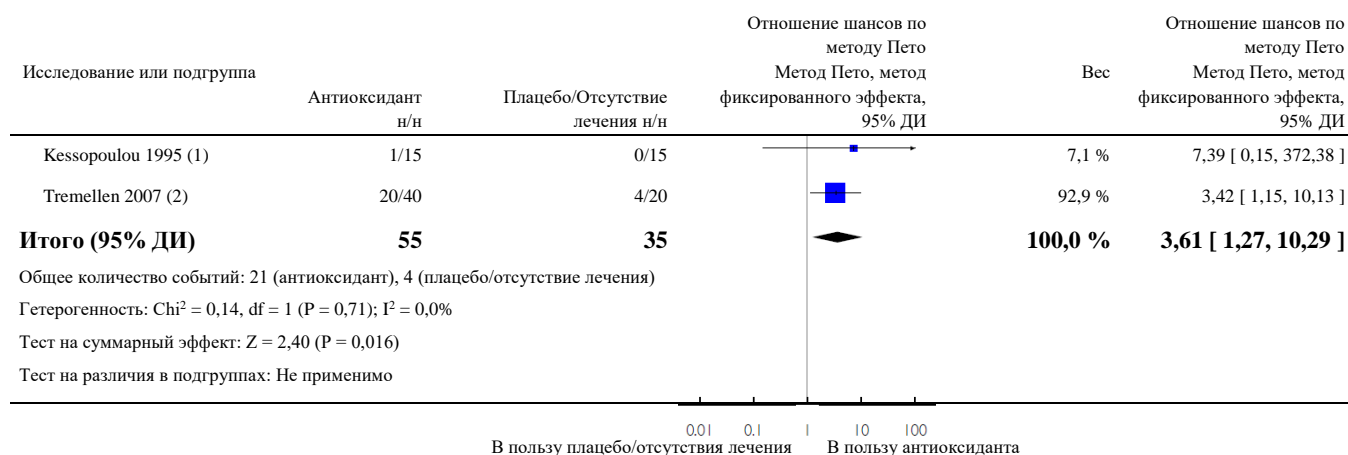
- (1) L-карнитин 3000 мг. Естественное зачатие.
- (2) L-ацетилкарнитин 3000 мг. Естественное зачатие.
- (3) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг. Естественное зачатие.
- (4) Коэнзим Q10 200 мг. Естественное зачатие.
- (5) Витамин D 1400 МЕ + кальций 500 мг. Естественное зачатие для 11 из 59 беременностей, без значительных различий между группами.
- (6) Витамин Е. ЭКО.
- (7) Витамин Е. Естественное зачатие. Анализ ПТТ не может быть использован, так как неизвестно, в какой именно из групп был утрачен контакт с 23 участниками.
- (8) Меновит, ЭКО: 3 беременности двумя плодами в группе комбинированных антиоксидантов и ни одной беременности в контрольной группе. Каждая беременность двумя плодами учитывалась как один случай беременности.
- (9) Цинк. Естественное зачатие.

Анализ 1.3. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 3 Живорождение; ЭКО/ИКСИ.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 3 Живорождение; ЭКО/ИКСИ



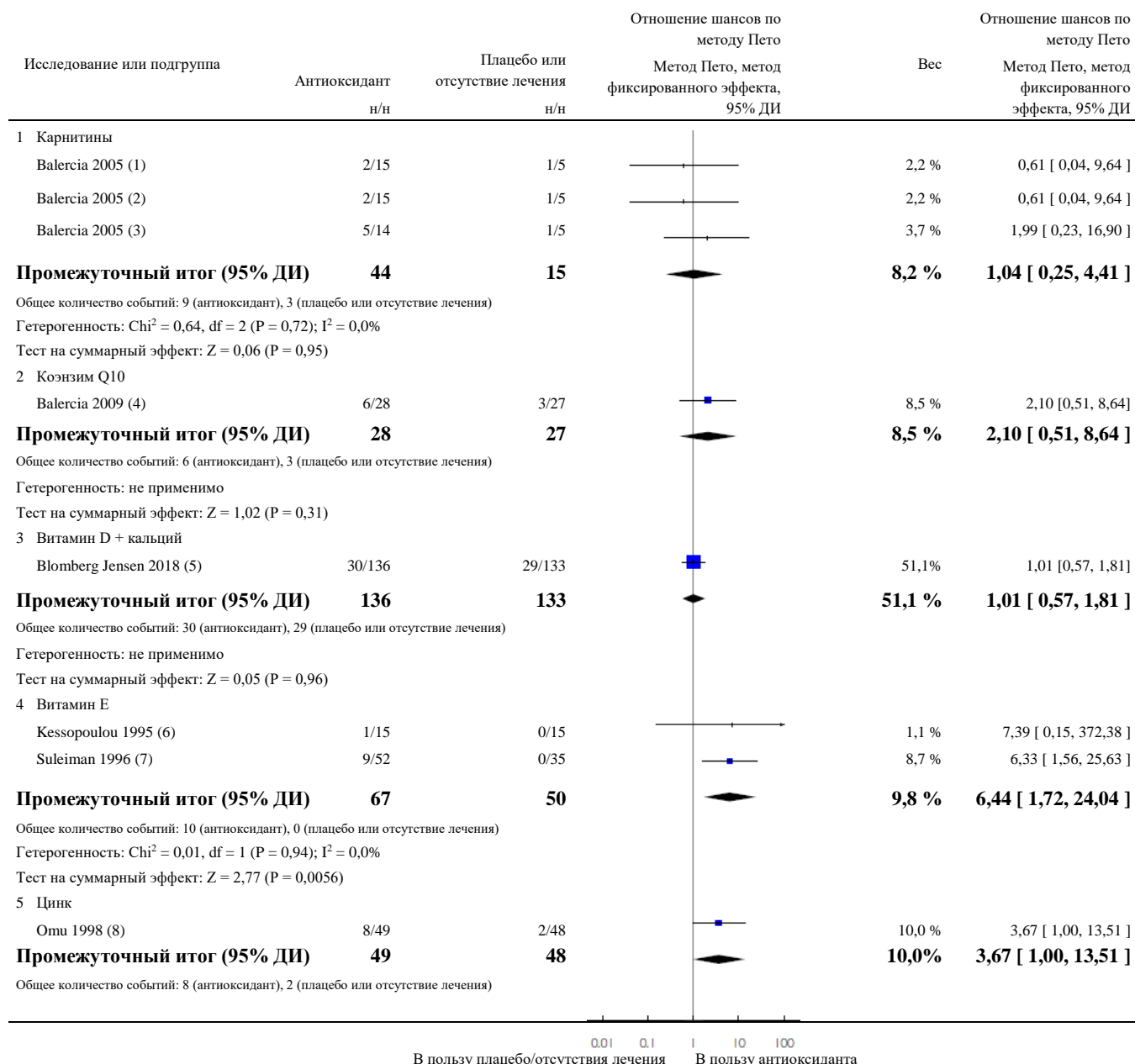
- (1) Витамин Е
- (2) Комбинированные антиоксиданты (Меновит). 3 беременности двумя плодами в группе комбинированных антиоксидантов: каждая беременность двумя плодами учитывалась как один случай беременности.

Анализ 1.4. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 4 Живорождение; анализ согласно полученному лечению.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

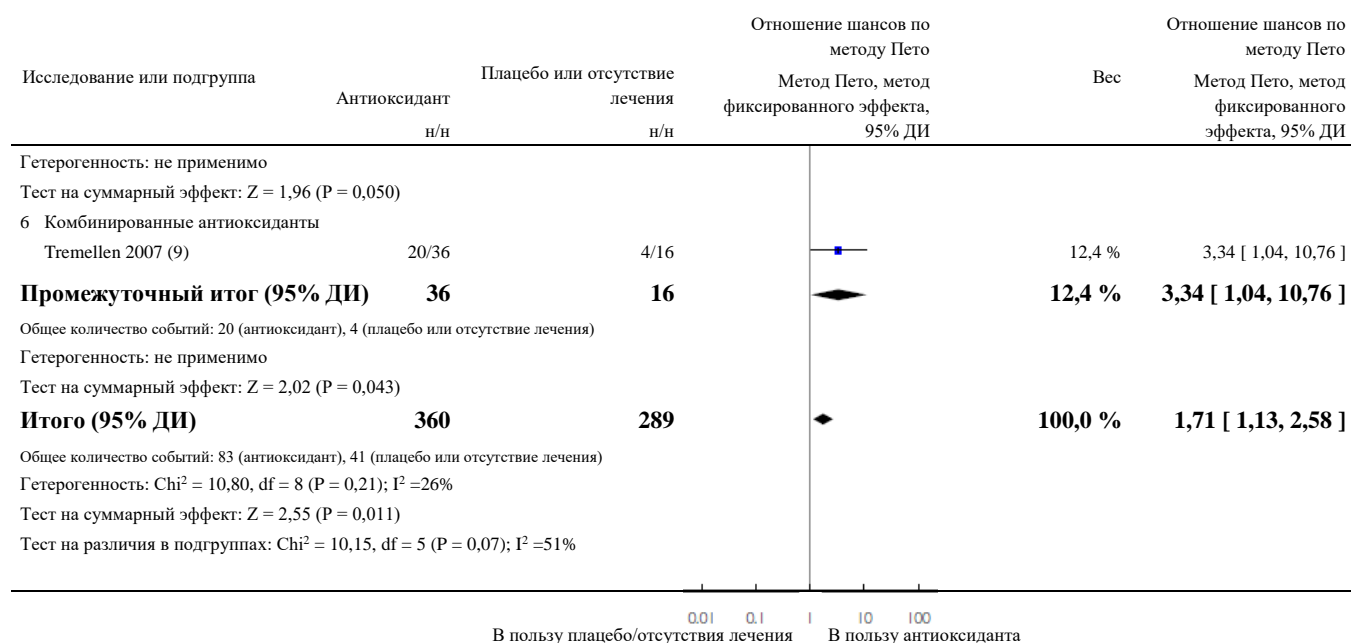
Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 4 Живорождение; анализ согласно полученному лечению



(Продолжение...)

(... Продолжение)



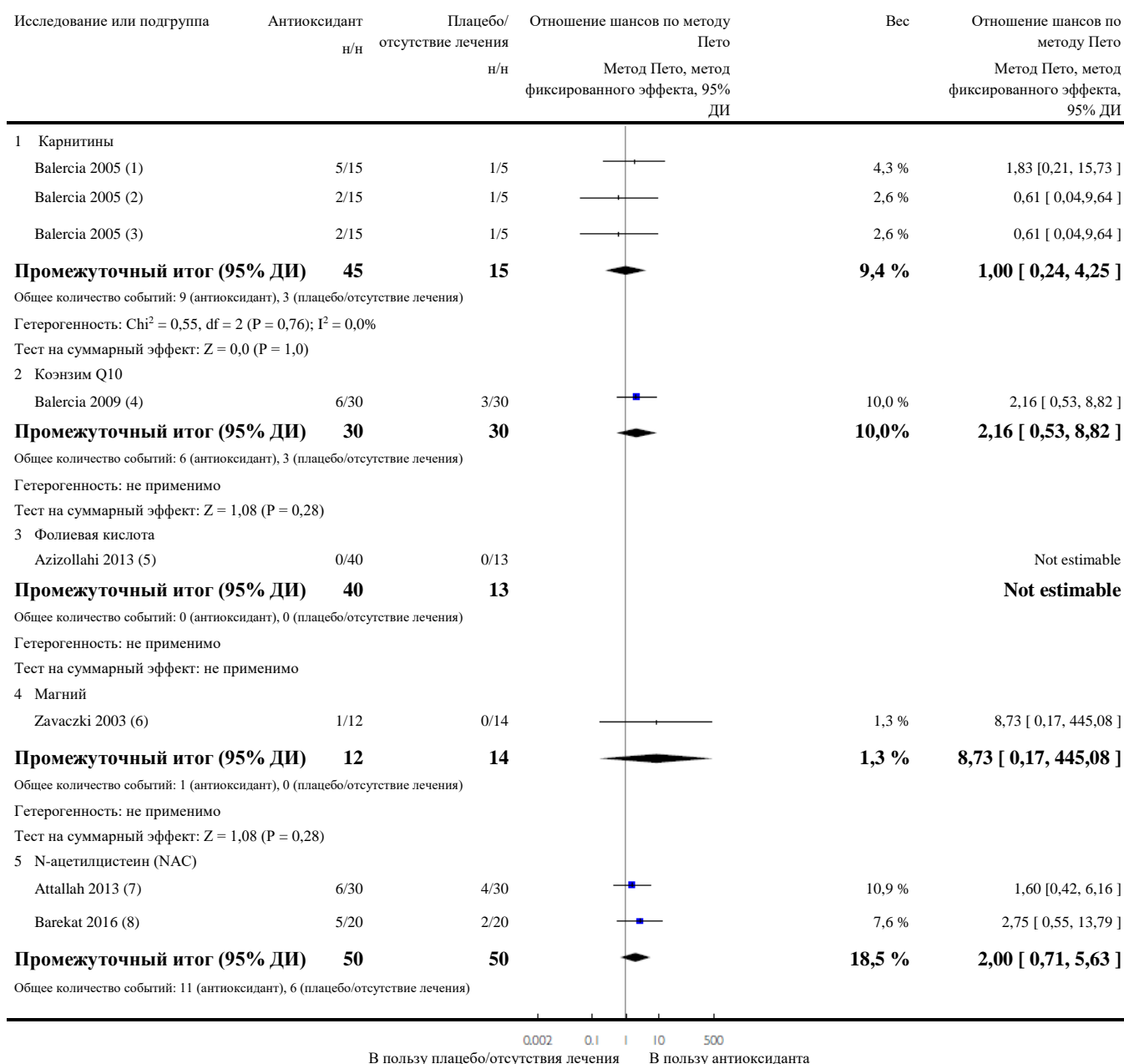
- (1) L-карнитин 3000 мг. Естественное зачатие.
- (2) L-ацетилкарнитин 3000 мг. Естественное зачатие.
- (3) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг. Естественное зачатие.
- (4) Коэнзим Q10 200 мг. Естественное зачатие.
- (5) Витамин D 1400 МЕ + кальций 500 мг. Естественное зачатие для 11 из 59 беременностей, без значительных различий между группами.
- (6) Витамин E 600 мг. ЭКО.
- (7) Витамин E 300 мг. Естественное зачатие. Анализ ПТТ не может быть использован, так как неизвестно, в какой именно из групп был утрачен контакт с 23 участниками.
- (8) Цинк 500 мг. Естественное зачатие.
- (9) Меновит. ЭКО: 3 беременности двумя плодами в группе комбинированных антиоксидантов и ни одной беременности в контрольной группе. Каждая беременность двумя плодами учитывалась как один случай беременности.

Анализ 1.5. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 5 Клиническая беременность; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

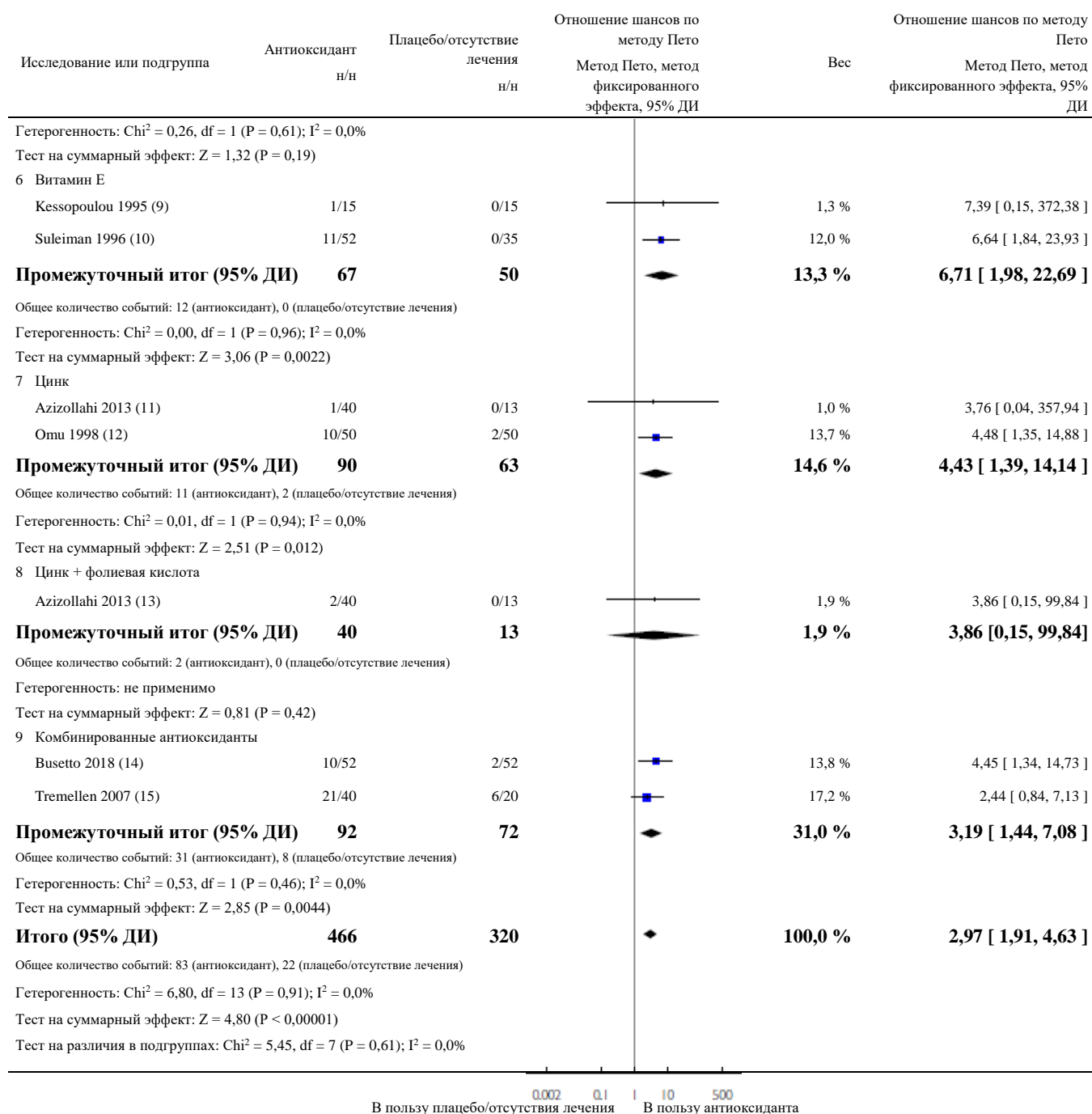
Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 5 Клиническая беременность; тип антиоксиданта



(Продолжение...)

(... Продолжение)



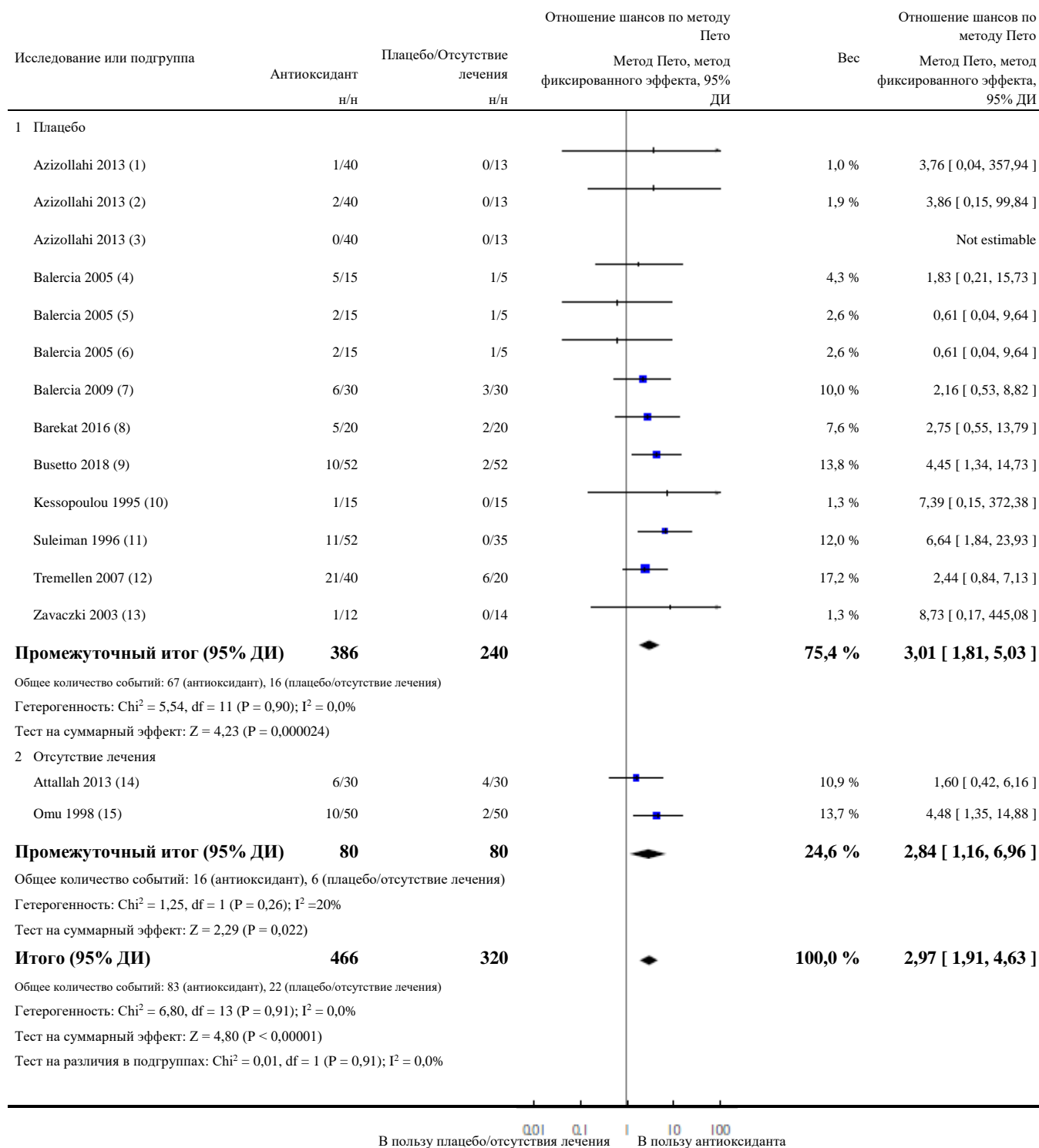
- (1) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг. Естественное зачатие.
- (2) L-карнитин 3000 мг. Естественное зачатие.
- (3) L-ацетилкарнитин 3000 мг. Естественное зачатие.
- (4) Коэнзим Q10 200 мг. Естественное зачатие.
- (5) Фолиевая кислота 5 мг. Естественное зачатие. После варикоцелэктомии. Авторы предоставили дополнительные данные по беременностям и исключенным из исследования пациентам.
- (6) Магний 3000 мг. Естественное зачатие.
- (7) N-ацетилцистеин (NAC) 600 мг. ВМИ.
- (8) N-ацетилцистеин (NAC) 200 мг. Естественное зачатие. После варикоцелэктомии
- (9) Витамин E 600 мг. ЭКО.
- (10) Витамин E 300 мг. Естественное зачатие.
- (11) Цинк 66 мг. Естественное зачатие. После варикоцелэктомии. Авторы предоставили дополнительные данные по беременностям и исключенным из исследования пациентам.
- (12) Цинк 500 мг. Естественное зачатие.
- (13) Цинк 66 мг + фолиевая кислота 5 мг. Естественное зачатие. После варикоцелэктомии. Авторы предоставили дополнительные данные по беременностям и исключенным из исследования пациентам.
- (14) Проксид Плюс. Спонтанная. Также 1 самопроизвольный выкидыш. Пациенты с варикоцеле.
- (15) Меновит. Получены дополнительные данные от автора: ЭКО: 3 беременности двумя плодами в группе комбинированных антиоксидантов, каждая беременность двумя плодами учитывалась как один случай беременности.

Анализ 1.6. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 6 Клиническая беременность; плацебо или отсутствие лечения.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 6 Клиническая беременность; плацебо или отсутствие лечения



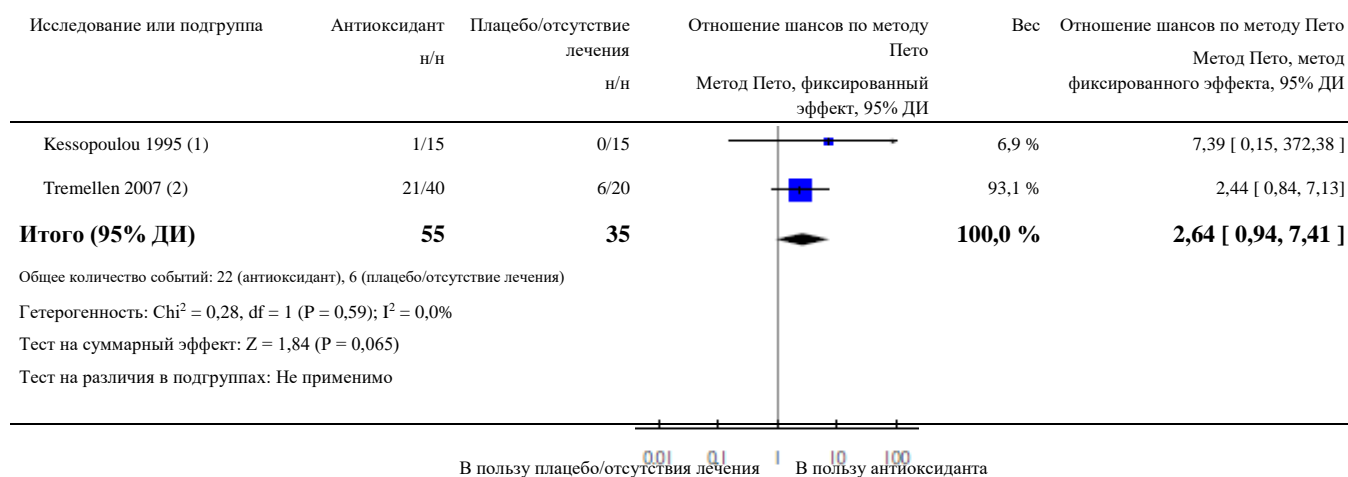
- (1) Группа цинка. Естественное зачатие. После варикоцелэктомии.
- (2) Группа цинка и фолиевой кислоты. Естественное зачатие. После варикоцелэктомии.
- (3) Группа фолиевой кислоты. Естественное зачатие. После варикоцелэктомии.
- (4) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг. Естественное зачатие.
- (5) L-ацетилкарнитин 3000 мг. Естественное зачатие.
- (6) L-карнитин 3000 мг. Естественное зачатие.
- (7) Коэнзим Q10 200 мг. Естественное зачатие.
- (8) N-ацетилцистеин (НАС). Естественное зачатие. После варикоцелэктомии
- (9) Проксид Плюс. Спонтанная. Также 1 самопроизвольный выкидыш. Пациенты с варикоцеле.
- (10) Витамин Е. ЭКО.
- (11) Витамин Е. Естественное зачатие.
- (12) Меновит. ЭКО: 3 беременности двумя плодами. Каждая беременность двумя плодами учитывалась как один случай беременности.
- (13) Магний. Естественное зачатие.
- (14) N-ацетилцистеин (НАС). ВМИ.
- (15) Цинк. Естественное зачатие.

Анализ 1.7. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 7 Клиническая беременность; ЭКО/ИКСИ.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 7 Клиническая беременность; ЭКО/ИКСИ



(1) Витамин Е 600 мг.

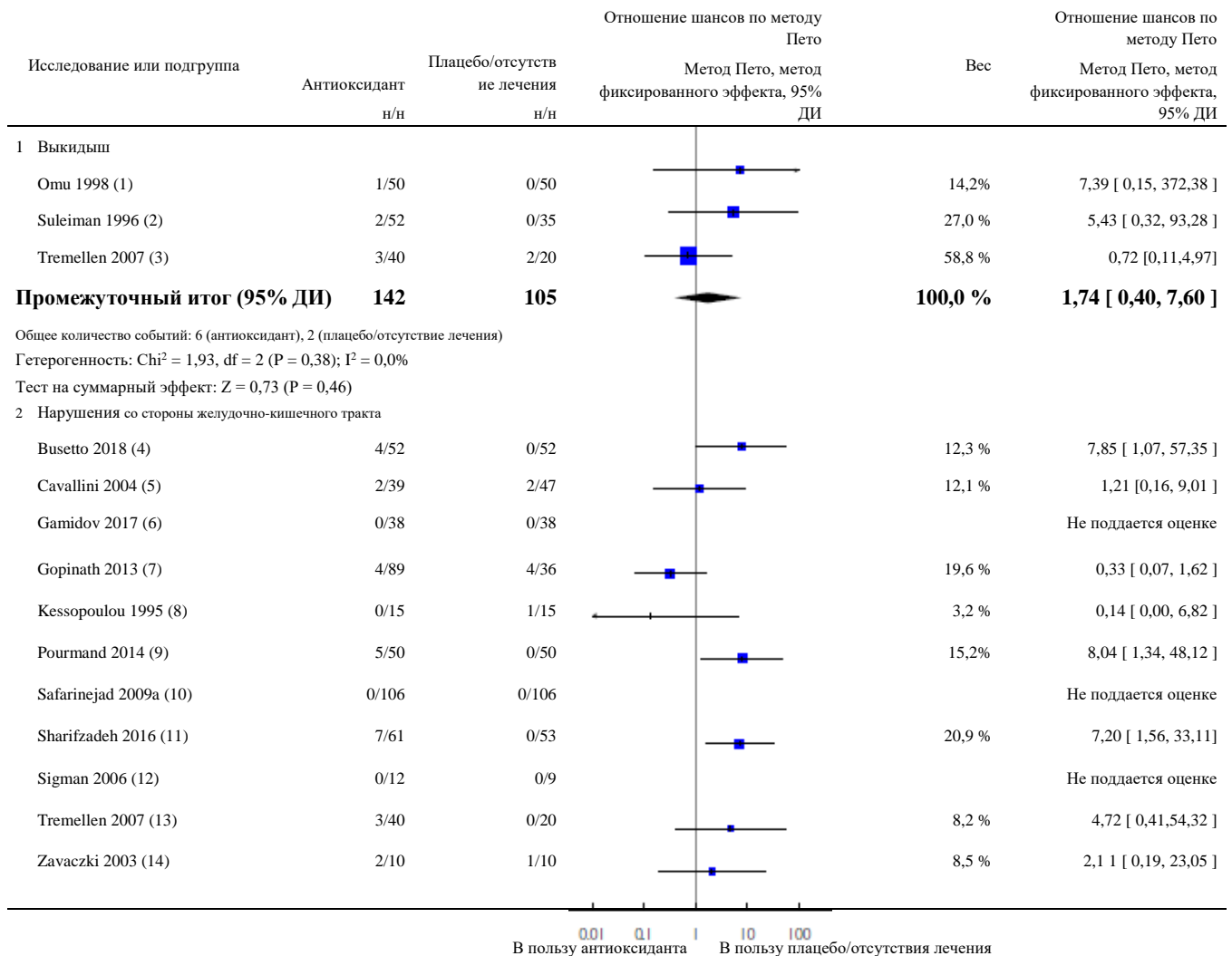
(2) Комбинированные антиоксиданты (Меневит). ЭКО: 3 беременности двумя плодами в группе комбинированных антиоксидантов и ни одной беременности в контрольной группе. Каждая беременность двумя плодами учитывалась как один случай беременности.

Анализ 1.8. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 8 Нежелательные явления.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

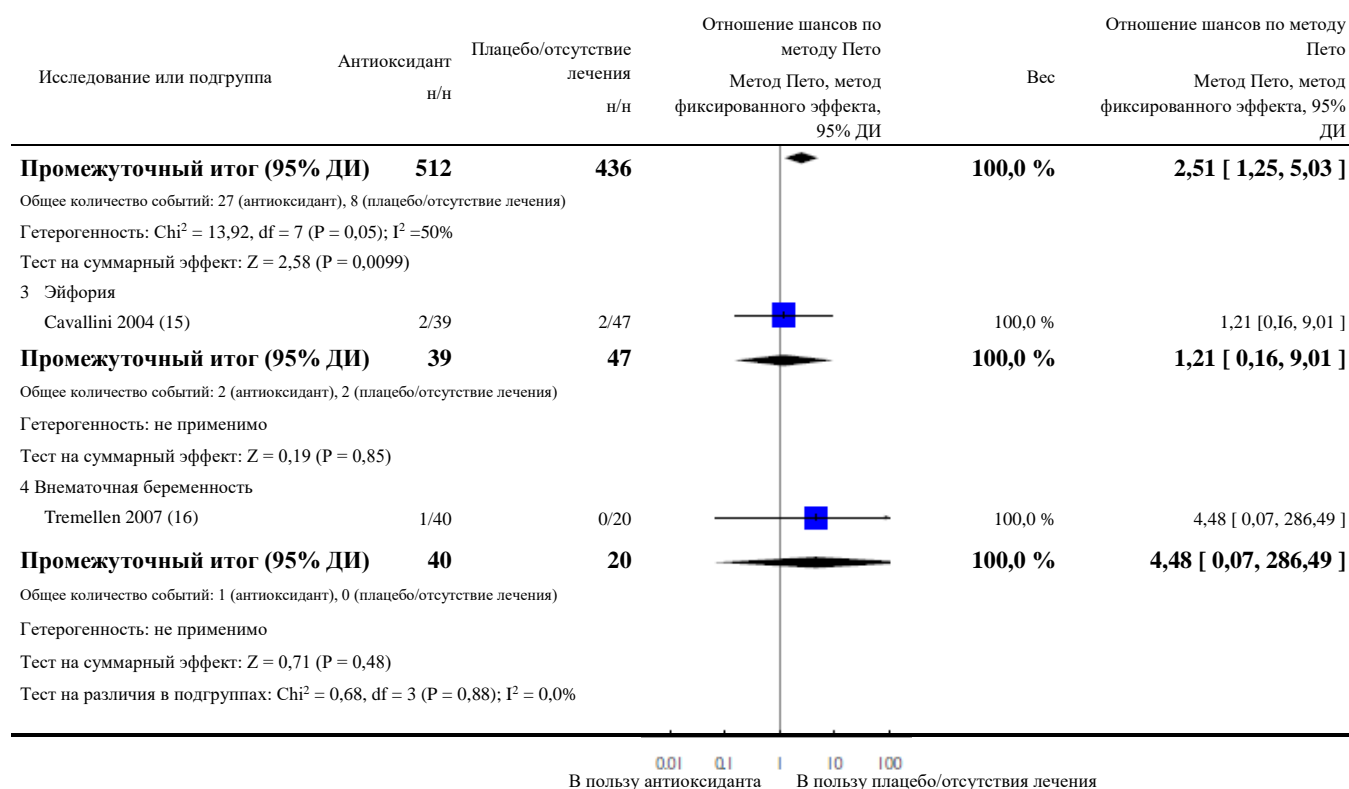
Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 8 Нежелательные явления



(Продолжение...)

(... Продолжение)



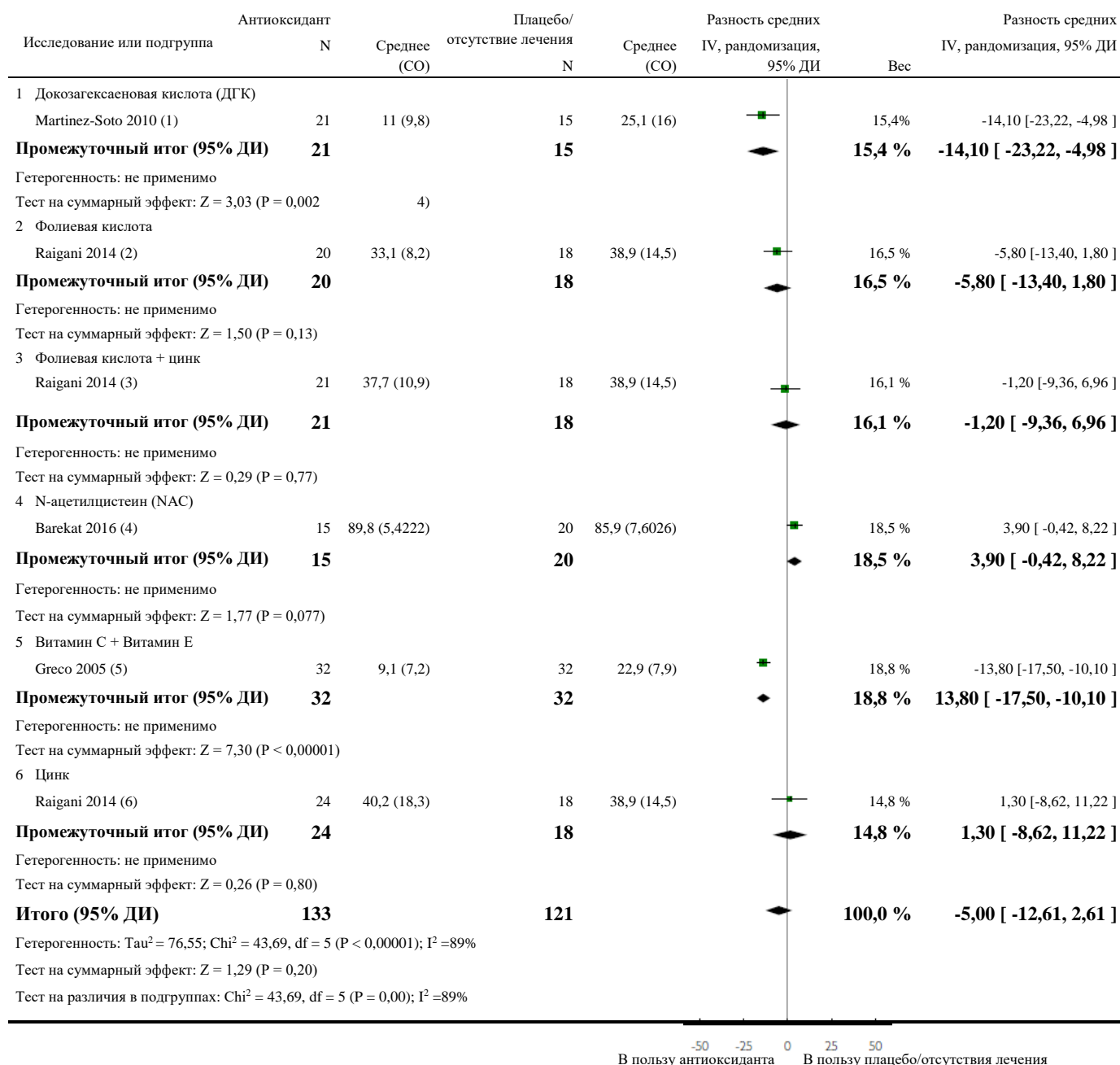
- (1) Цинк 500 мг по сравнению с отсутствием лечения. Естественное зачатие.
- (2) Витамин Е 300 мг по сравнению с плацебо. Естественное зачатие.
- (3) Комбинированные антиоксиданты (Меневит) по сравнению с плацебо. ЭКО.
- (4) Комбинированные антиоксиданты (Проксид Плюс) по сравнению с плацебо.
- (5) L-карнитин 1 x 2000 мг/день + ацетил-L-карнитин 500 x 2 мг/день + глицериновый суппозиторий по сравнению с плацебо. После варикоцелэктомии.
- (6) Комбинированный антиоксидант (СпермАктин форте) по сравнению с отсутствием лечения.
- (7) 1 или 2 таблетки КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг) по сравнению с плацебо.
- (8) Витамин Е 600 мг по сравнению с плацебо.
- (9) L-карнитин 750 мг по сравнению с отсутствием лечения.
- (10) Коэнзим Q10 300 мг по сравнению с плацебо.
- (11) 10 мл 0,5%-ного раствора цинка по сравнению с 10 мл раствора плацебо.
- (12) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг по сравнению с плацебо.
- (13) Комбинированные антиоксиданты (Меневит) по сравнению с плацебо.
- (14) Магний 3000 мг по сравнению с плацебо.
- (15) L-карнитин 1 x 2000 мг/день + ацетил-L-карнитин 500 x 2 мг/день + глицериновый суппозиторий по сравнению с плацебо. После варикоцелэктомии.
- (16) Комбинированные антиоксиданты (Меневит) по сравнению с плацебо. ЭКО.

Анализ 1.9. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 9 Фрагментация ДНК сперматозоидов; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 9 Фрагментация ДНК сперматозоидов; тип антиоксиданта



- (1) Анализ методом TUNEL. Бруди Плюс (ДГК 1000 мг + эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) 135 мг). Через 10 недель.
- (2) Окрашивание толуидиновым синим (ТС). Фолиевая кислота 5 мг.
- (3) Окрашивание толуидиновым синим (ТС). Фолиевая кислота 5 мг + цинк 220 мг.
- (4) Анализ методом TUNEL. N-ацетилцистеин (НАС) 200 мг. После варикоцелэктомии.
- (5) Анализ методом TUNEL. Витамин С 1000 мг + Витамин Е 1000 мг. Через 2 месяца.
- (6) Окрашивание толуидиновым синим (ТС). Цинк 220 мг.

Анализ 1.10. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 10 Фрагментация ДНК сперматозоидов (данные не применялись в мета-анализе).

Фрагментация ДНК сперматозоидов (данные не применялись в мета-анализе)

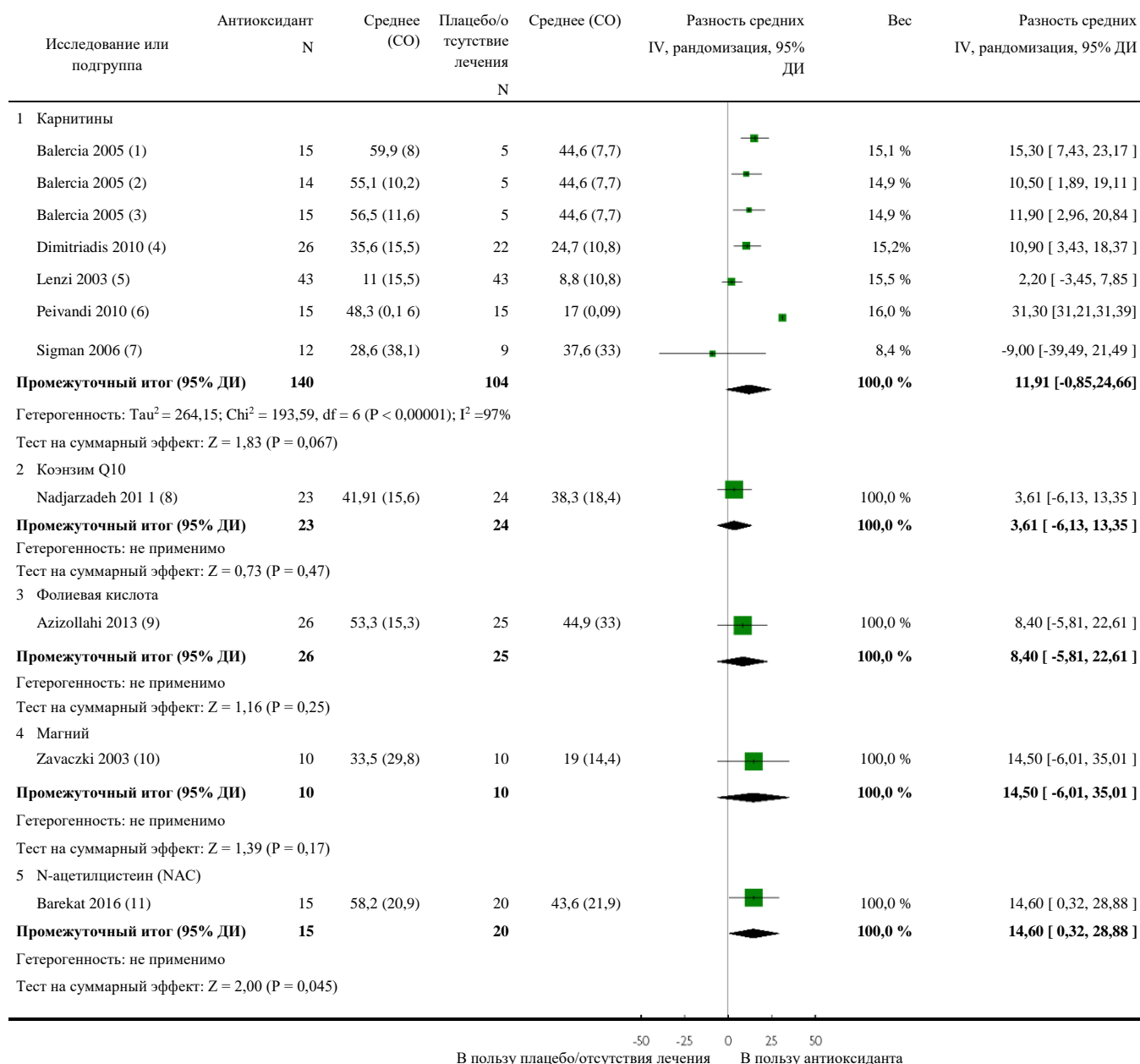
Исследование	Вмешательство	Контрольная группа	Значение P
Фолиевая кислота			
Boonyarankul 2015	Фолиевая кислота Длина хвоста ДНК, анализ ДНК-комет 3 месяца: Среднее значение = 4,04 (n = 15) SE = 0,94 6 месяцев: Среднее значение = 6,01 SE = 1,49	Плацебо Длина хвоста ДНК, анализ ДНК-комет 3 месяца: Среднее значение = 10,08 (n = 15) SE = 3,39 6 месяцев: Среднее значение = 8,69 SE = 4,28	Не указано
Комбинированные антиоксиданты			
Gamidov 2017	СпермАктин форте (ацетил-L-карнитин, L-карнитина фумарат и альфа-липоевая кислота) Медиана = 24 (18,2 - 28,6) (n = 38) Медиана (интерквартильный размах)	Отсутствие лечения Медиана = 20,3 (12,7 - 21,5) (n=38) Медиана (интерквартильный размах)	Не указано
Gamidov 2017	СпермАктин форте + витаминный комплекс «Man's Formula» Медиана = 25 (20,5 - 29,2) (n = 38) Медиана (интерквартильный размах)	Отсутствие лечения Медиана = 20,3 (12,7 - 21,5) (n=38) Медиана (интерквартильный размах)	Не указано

Анализ 1.11. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 11 Общая подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

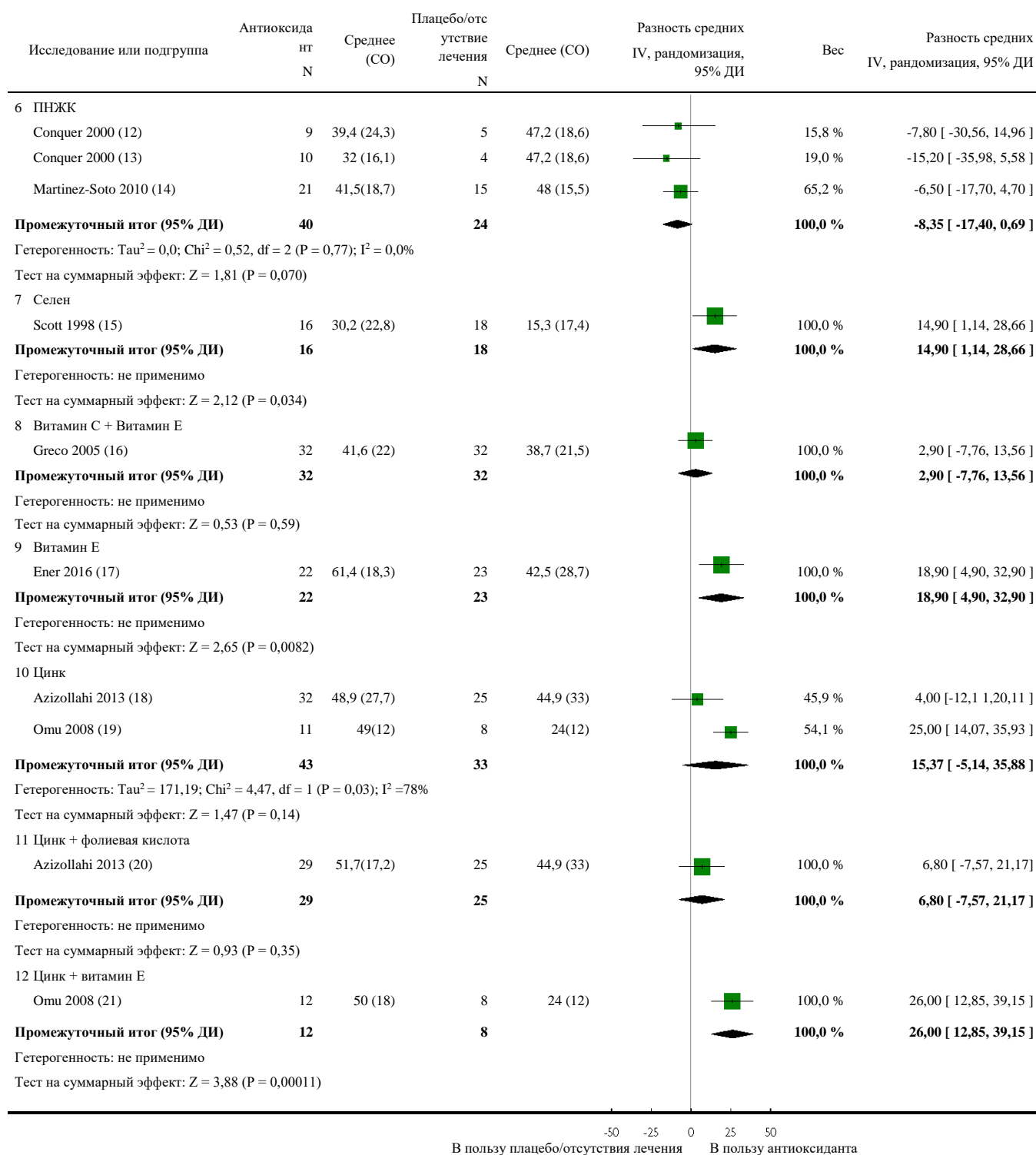
Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 11 Общая подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта

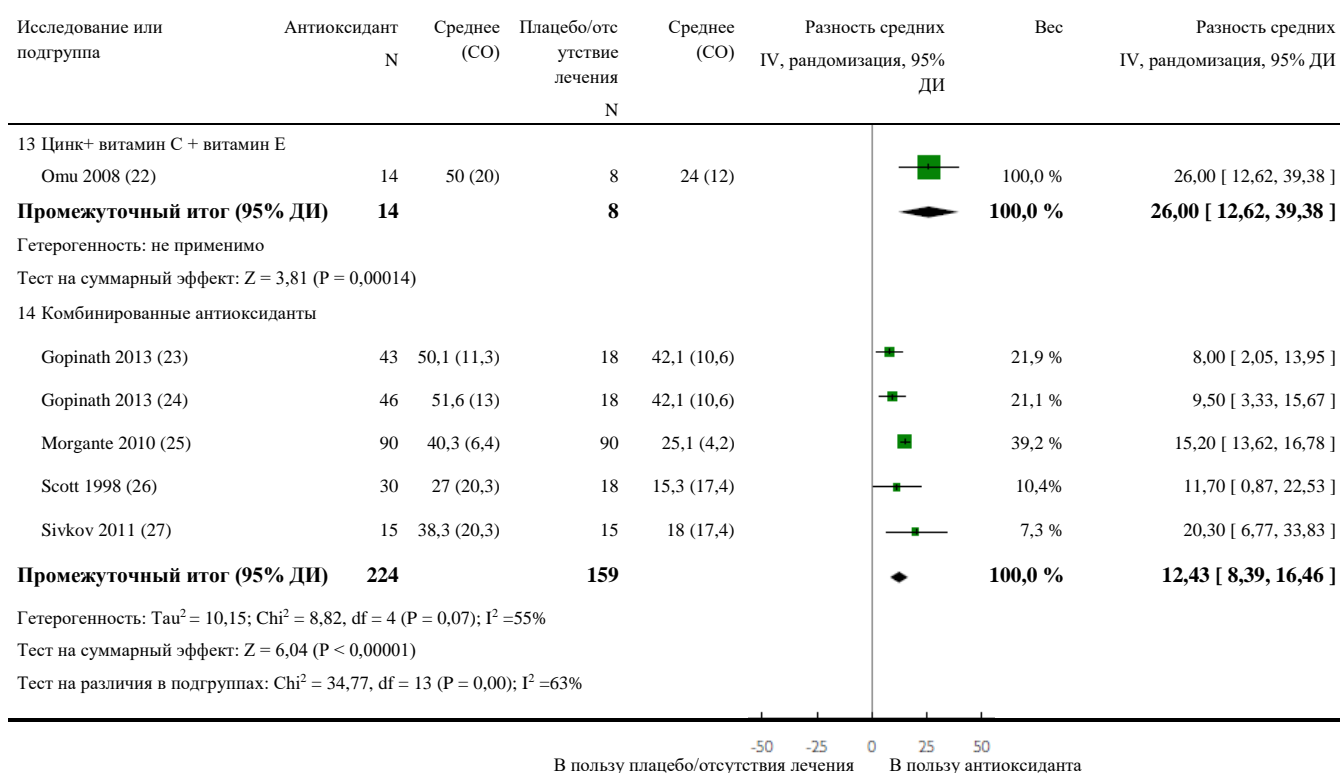


(Продолжение...)

(... Продолжение)



(Продолжение...)



- (1) L-карнитин 3000 мг.
- (2) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (3) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (4) L-карнитин 1000 мг.
- (5) L-карнитин 2000 мг. Только среднее, показатель CO не указан.
- (6) L-карнитин 2000 мг. 2 месяца (перекрестное исследование). По словам автора, использовался показатель CO (не SE).
- (7) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (8) Коэнзим Q10 200 мг.
- (9) Фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (10) Магний 3000 мг.
- (11) N-ацетилцистеин (НАС) 200 мг. После варикоцелэктомии.
- (12) Докозагексаеновая кислота (ДГК) 400 мг.
- (13) Докозагексаеновая кислота (ДГК) 800 мг.
- (14) Докозагексаеновая кислота (ДГК) 1000 мг. Через 10 недель.
- (15) Селен 100 г.
- (16) Витамин С 1000 мг + витамин Е 1000 мг. Через 2 месяца.
- (17) Витамин Е 600 мг. Пациенты с варикоцеле.
- (18) Цинк 66 мг. После варикоцелэктомии.
- (19) Цинк 500 мг.
- (20) Цинк 66 мг + фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (21) Цинк 400 мг + витамин Е 20 мг.
- (22) Цинк 400 мг + витамин Е 20 мг + витамин С 10 мг.
- (23) 1 таблетка КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).
- (24) 2 таблетки КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).
- (25) L-аргинин 1660 мг + карнитин 150 мг + ацетилкарнитин 50 мг + женьшень 200 мг.
- (26) Селен 100 мкг + витамин А 1 мг + витамин С 10 мг + витамин Е 15 мг.
- (27) Селзник (селен + цинк + витамины).

Анализ 1.12. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 12 Общая подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше (данные не применялись в мета-анализе).

Общая подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше (данные не применялись в мета-анализе)

Исследование	Вмешательство	Контрольная группа	Значение P
Карнитины			
Cavallini 2004	L-карнитин + ацетилкарнитин Медиана = 22,3 (n = 39) Интерквартильный размах = 28,4 - 15,2	Плацебо Медиана = 14,0 (n = 47) Интерквартильный размах = 17,4 - 5,1	Не указано
Фолиевая кислота			
Raigani 2014	Фолиевая кислота Медиана = 35 (15 - 50) (n = 20) Медиана (25-ый - 75-ый процентиль) 16 недель	Плацебо Медиана = 35 (21 - 42,5) (n = 18) Медиана (25-ый - 75-ый процентиль) 16 недель	Не указано

Фолиевая кислота + цинк

Общая подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше
(данные не применялись в мета-анализе)

(Продолжение)

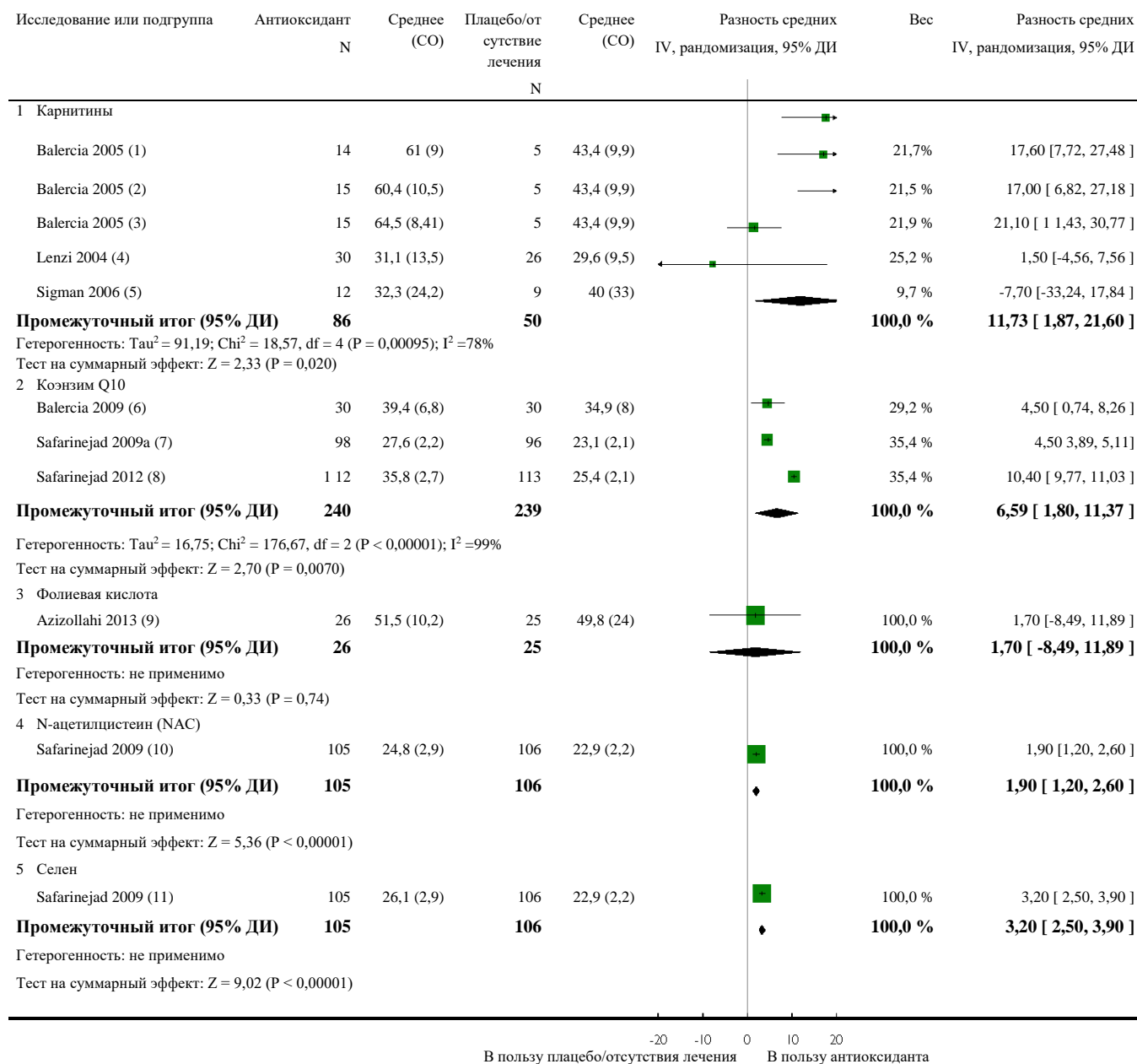
Raigani 2014	Фолиевая кислота + цинк Медиана = 35 (26,3 - 50) (n = 21) Медиана (25-ый - 75-ый процентиль) 16 недель	Плацебо Медиана = 35 (21 - 42,5) (n = 18) Медиана (25-ый - 75-ый процентиль) 16 недель	Не указано
Витамин Е			
Kessopoulou 1995	Витамин Е Медиана = 7 (n = 15) Мин/макс = -27 - 34	Плацебо Медиана = 7 (n = 15) Мин/макс = -33 - 36	Не указано
Цинк			
Raigani 2014	Цинк Медиана = 35 (17 - 50) (n = 24) Медиана (25-ый - 75-ый процентиль) 16 недель	Плацебо Медиана = 35 (21 - 42,5) (n = 18) Медиана (25-ый - 75-ый процентиль) 16 недель	Не указано
Комбинированные антиоксиданты			
Galatioto 2008	N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг + витамины-минералы % подвижных сперматозоидов (класс А по нормам ВОЗ) = 58% (n = 20)	Отсутствие лечения % подвижных сперматозоидов (класс А по нормам ВОЗ) = 51% (n = 22)	P = 0,847

Анализ 1.13. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 13 Общая подвижность сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта.

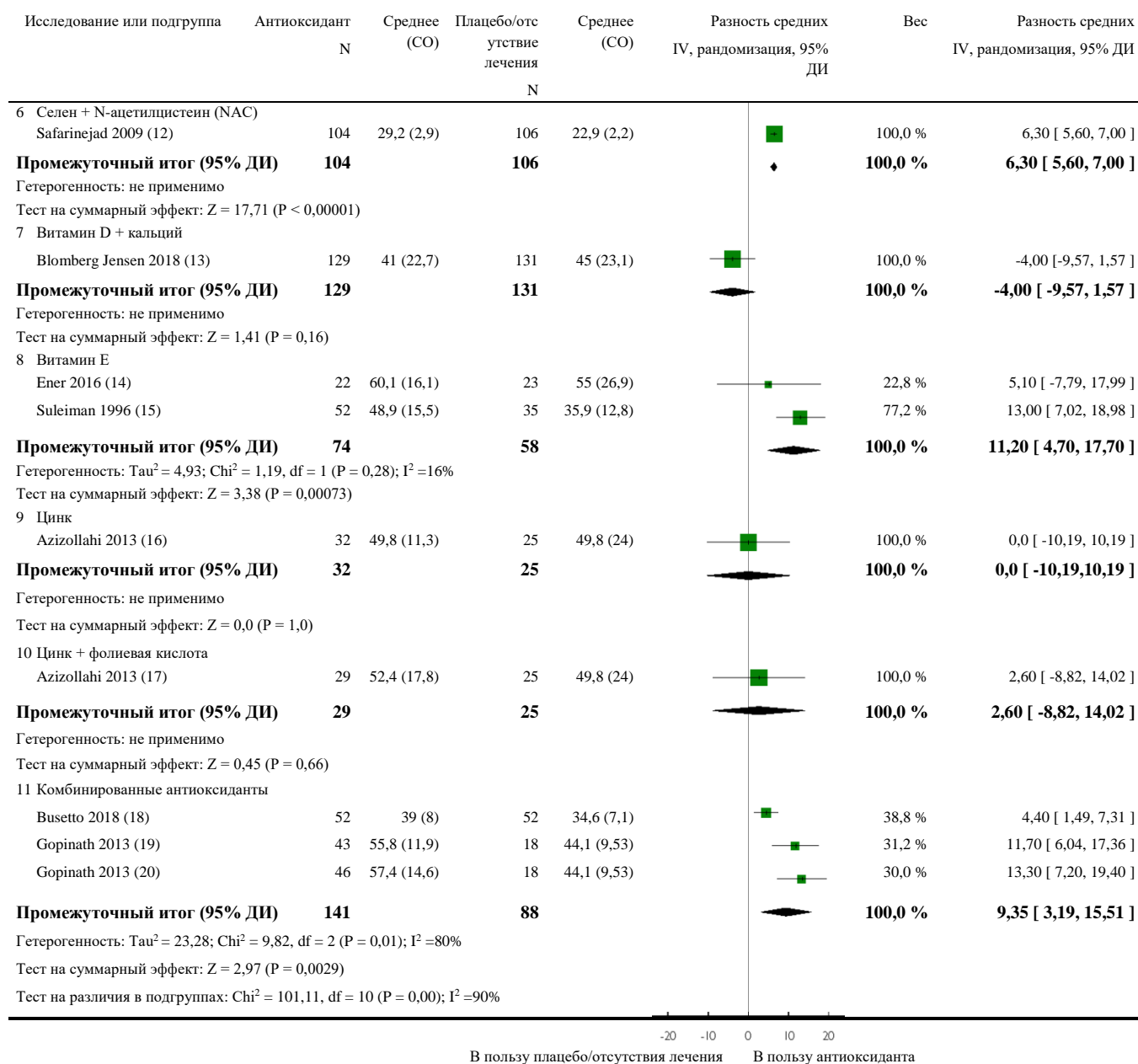
Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 13 Общая подвижность сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта



(Продолжение...)



- (1) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (2) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (3) L-карнитин 3000 мг.
- (4) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (5) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (6) Коэнзим Q10 200 мг.
- (7) Коэнзим Q10 300 мг.
- (8) Коэнзим Q10 200 мг.
- (9) Фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (10) N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг. 26 недель.
- (11) Селен 200 г. 26 недель
- (12) Селен 200 мкг + N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг. 26 недель.
- (13) Витамин D 1400 МЕ + кальций 500 мг. Через 5 месяцев.
- (14) Витамин E 600 мг. Пациенты с варикоцеле.
- (15) Витамин E 300 мг.
- (16) Цинк 66 мг. После варикоцелэктомии.
- (17) Цинк 66 мг + фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (18) Проксид Плюс (L-карнитин 1000 мг, фумарат 725 мг, ацетил-L-карнитин 500 мг, фруктоза 1000 мг, КоQ10 20 мг, витамин C 90 мг, цинк 10 мг, фолиевая кислота 200 мкг и витамин B12 1,5 мкг) Пациенты с варикоцеле.
- (19) 1 таблетка КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).
- (20) 2 таблетки КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).

Анализ 1.14. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 14 Общая подвижность сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе).

Общая подвижность сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе)

Исследование	Вмешательство	Контрольная группа	Значение P
Карнитины			
Cavallini 2004	L-карнитин + ацетилкарнитин Медиана = 23,6 (n = 39) Интерквартильный размах = 28,9 - 16,0	Плацебо Медиана = 13,2 (n = 47) Интерквартильный размах = 18,6 - 9,0	Не указано
Фолиевая кислота			
Wong 2002	Фолиевая кислота Медиана = 35 (n = 22) Диапазон = 5-65	Плацебо Медиана = 30 (n = 25) Диапазон = 5-80	Не указано
Цинк			
Wong 2002	Цинк Медиана = 35 (n = 23) Диапазон = 10-65	Плацебо Медиана = 30 (n = 25) Диапазон = 5-80	Не указано
Цинк + фолиевая кислота			

Общая подвижность сперматозоидов через 6 месяцев
(данные не применялись в мета-анализе)

(Продолжение)

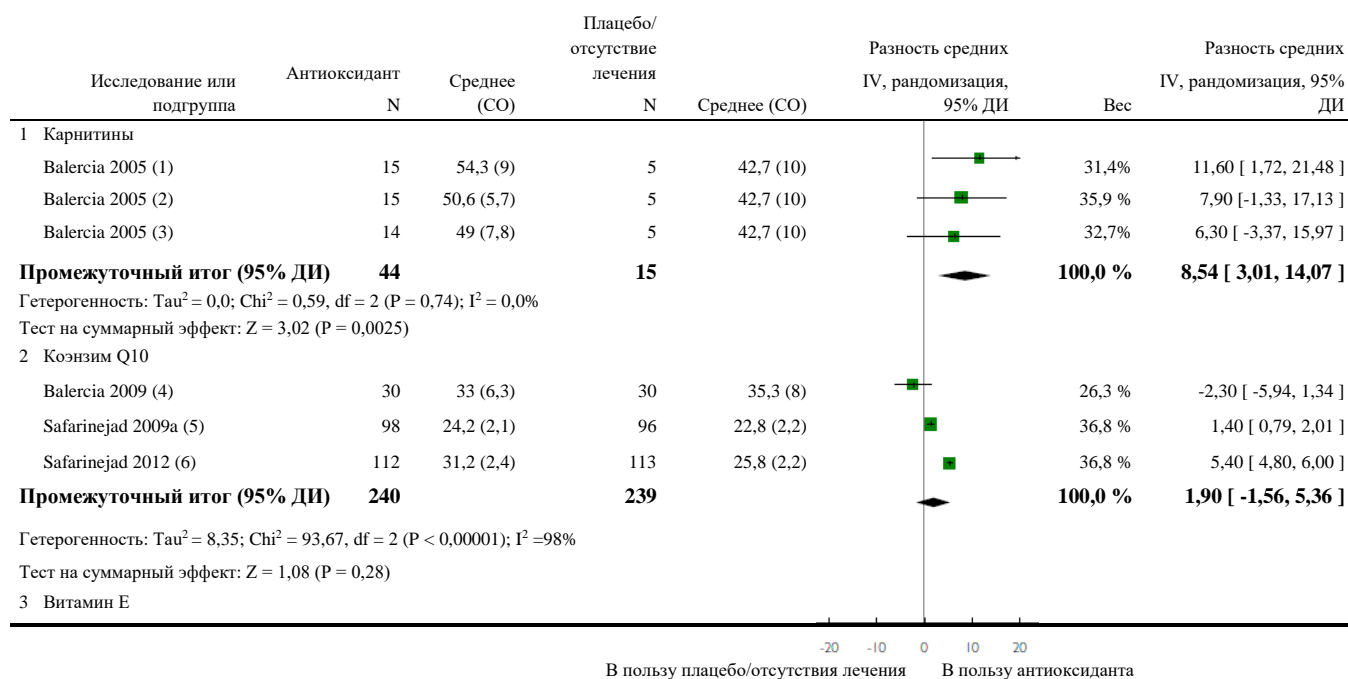
Wong 2002	Цинк + фолиевая кислота Медиана = 35 (n = 24) Диапазон = 5-70	Плацебо Медиана = 30 (n = 25) Диапазон = 5-80	Не указано
Комбинированные антиоксиданты			
Micic 2017	Проксид Плюс Медиана = 31,0 (20,0 - 41,0) (n = 125) Медиана (интерквартильный размах) Поступательная подвижность сперматозоидов	Плацебо Медиана = 29,0 (15,5 - 35,5) (n = 50) Медиана (интерквартильный размах) Поступательная подвижность сперматозоидов	Не указано

Анализ 1.15. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 15
Общая подвижность сперматозоидов через 9 месяцев или позже; тип антиоксиданта.

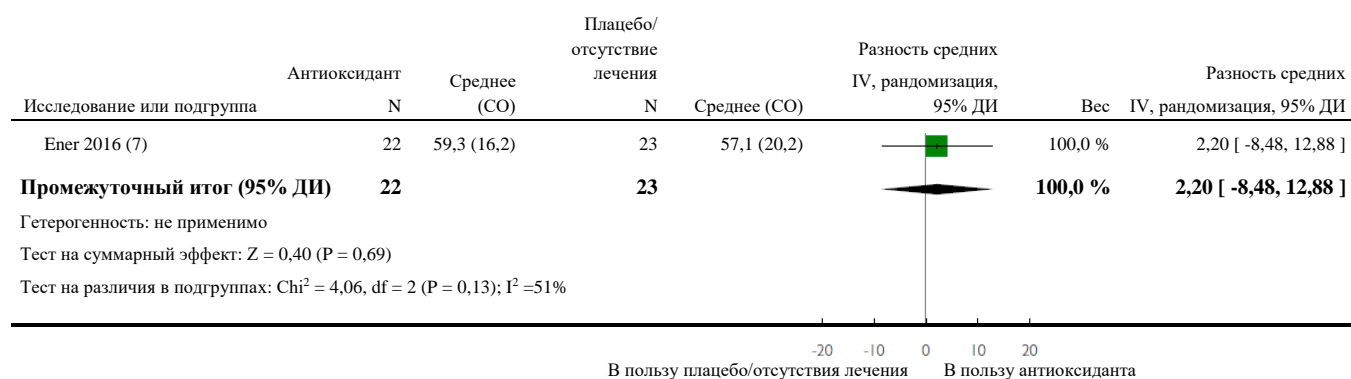
Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 15 Общая подвижность сперматозоидов через 9 месяцев или позже; тип антиоксиданта



(Продолжение...)



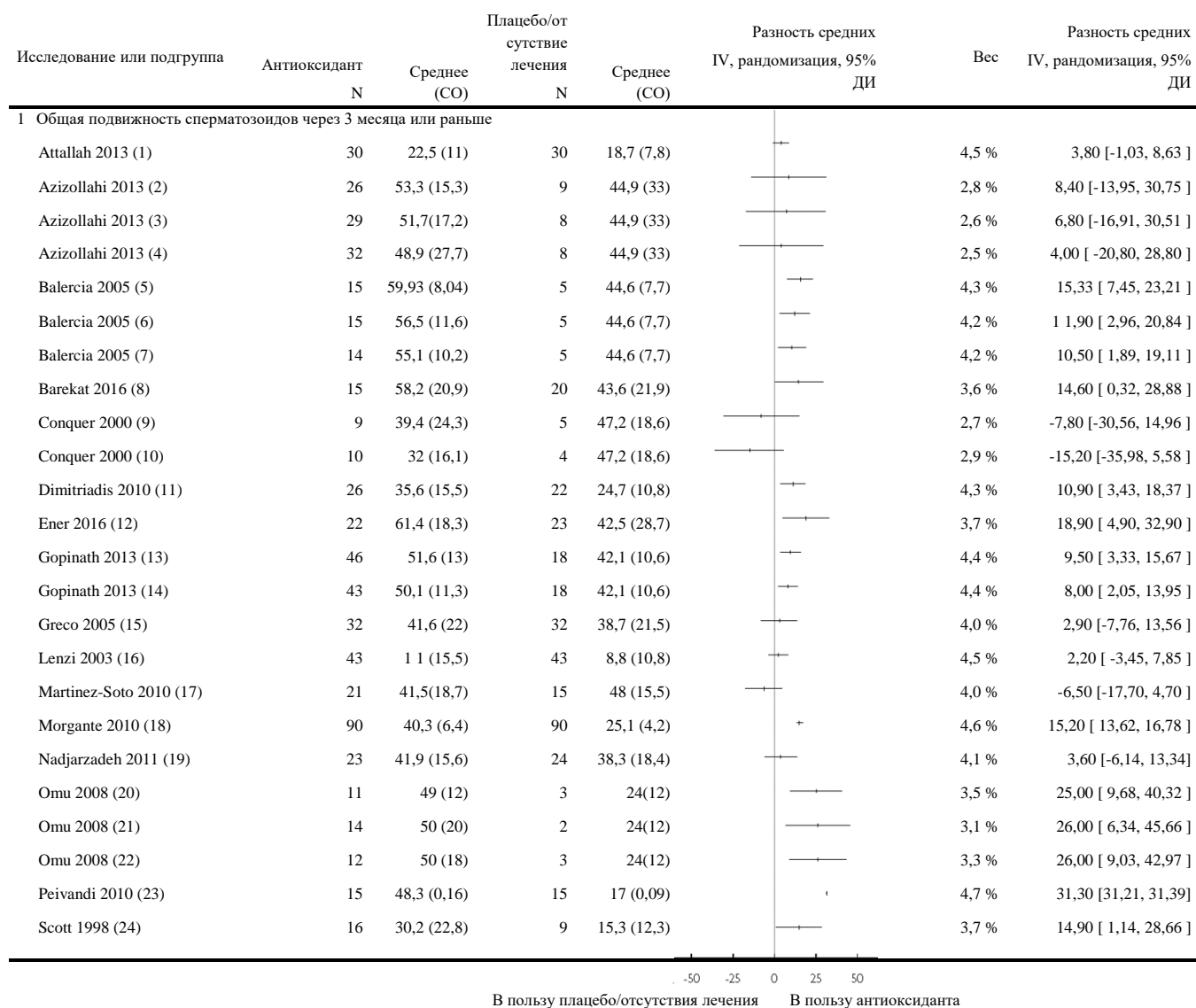
- (1) L-карнитин 3000 мг.
- (2) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (3) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (4) Коэнзим Q10 200 мг.
- (5) Коэнзим Q10 300 мг.
- (6) Коэнзим Q10 200 мг.
- (7) 12 месяцев. Витамин E 600 мг. Пациенты с варикоцеле.

Анализ 1.16. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 16 Общая подвижность сперматозоидов в динамике.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

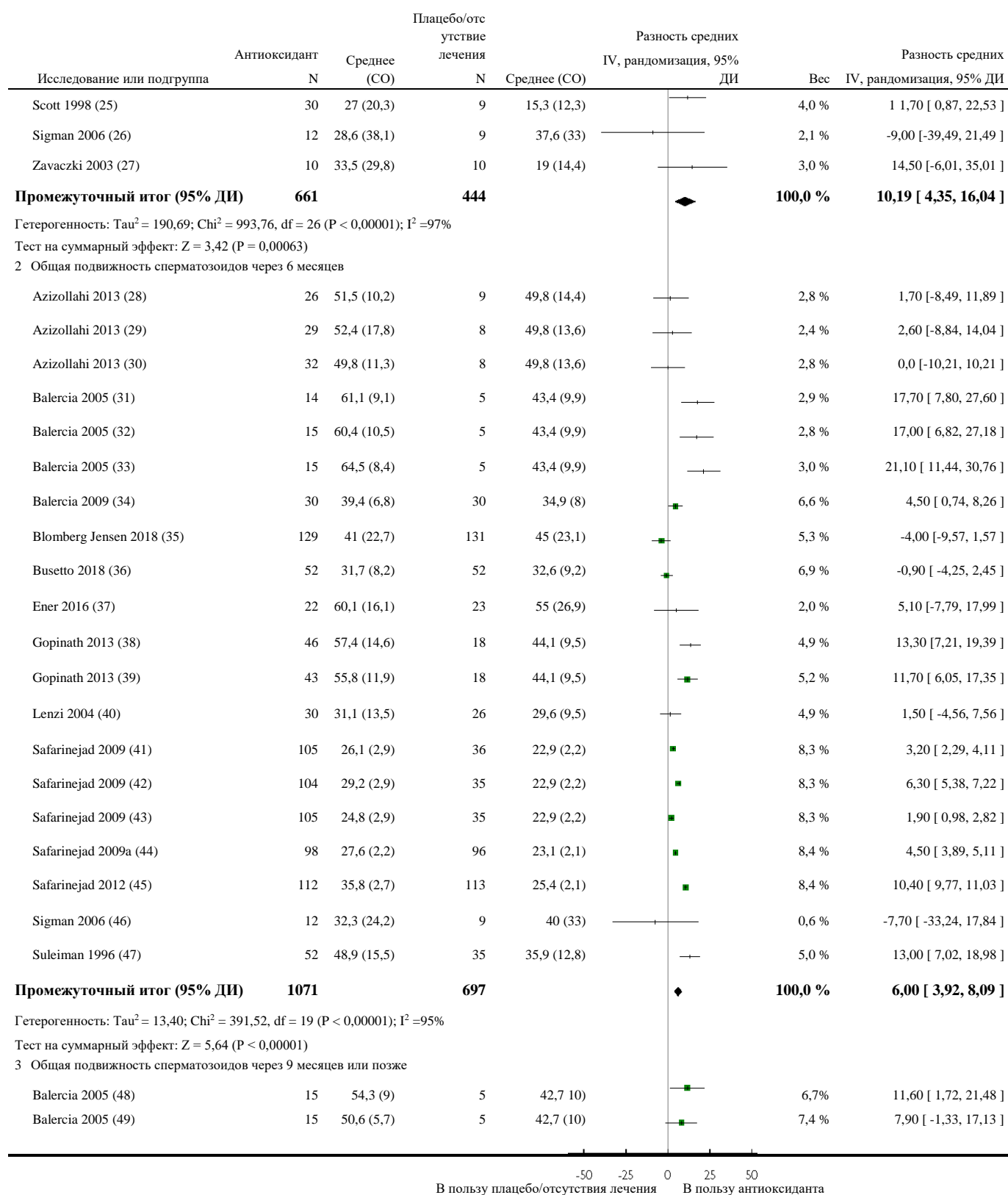
Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 16 Общая подвижность сперматозоидов в динамике

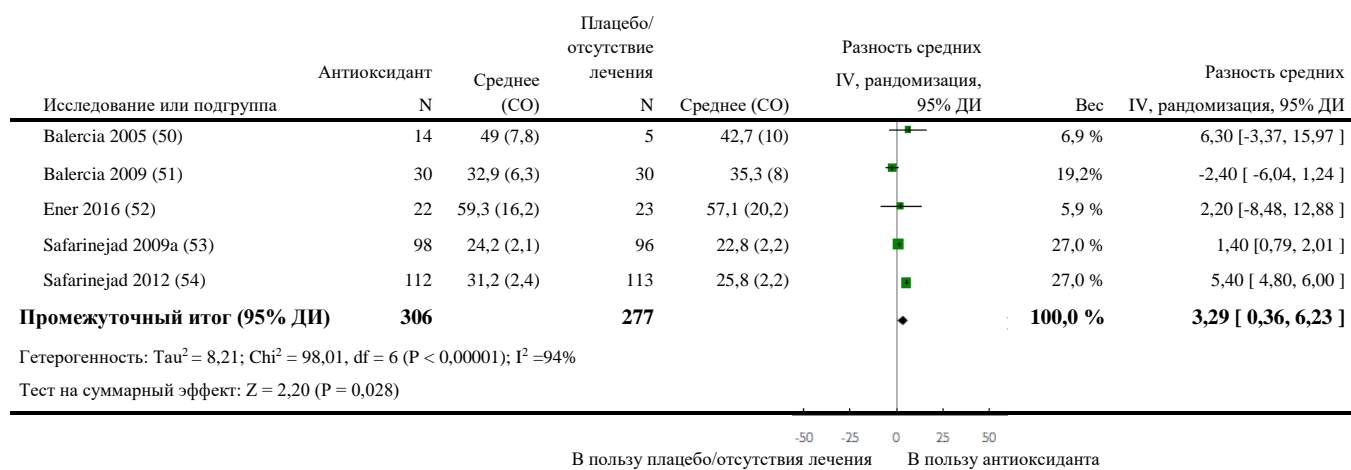


(Продолжение...)

(... Продолжение)



(Продолжение...)



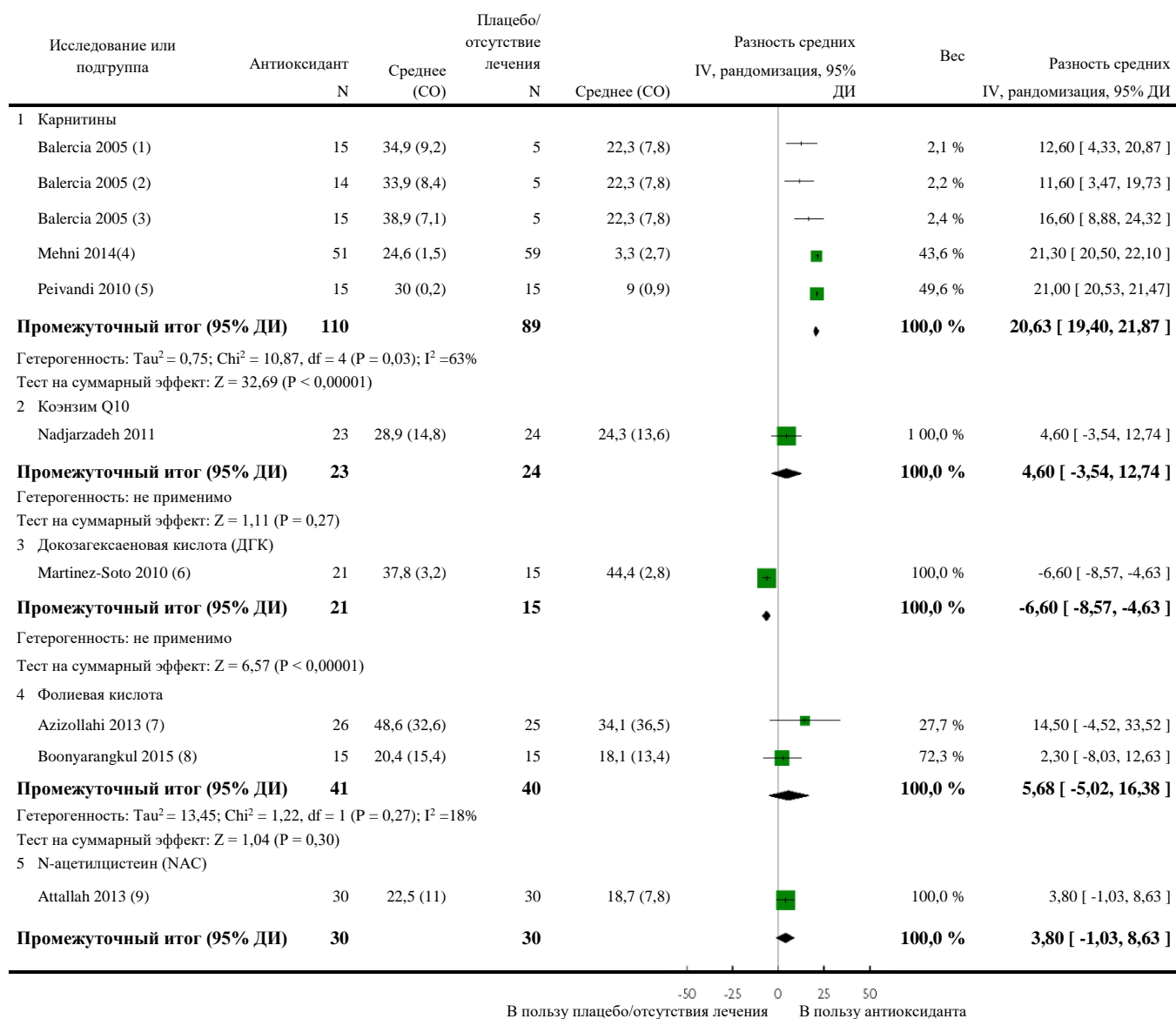
- (1) N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг.
 - (2) Фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
 - (3) Цинк 66 мг + фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
 - (4) Цинк 66 мг. После варикоцелэктомии.
 - (5) L-карнитин 3000 мг.
 - (6) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
 - (7) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
 - (8) N-ацетилцистеин (НАС) 200 мг. После варикоцелэктомии.
 - (9) Докозагексаеновая кислота (ДГК) 400 мг.
 - (10) Докозагексаеновая кислота (ДГК) 800 мг.
 - (11) L-карнитин 1000 мг.
 - (12) Витамин Е 600 мг. Пациенты с варикоцеле.
 - (13) 2 таблетки КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).
 - (14) 1 таблетка КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).
 - (15) Витамин С 1000 мг + витамин Е 1000 мг.
 - (16) L-карнитин 2000 мг. Только среднее, показатель СО не указан.
 - (17) Докозагексаеновая кислота (ДГК) 1000 мг.
 - (18) L-аргинин 1660 мг + карнитин 150 мг + ацетилкарнитин 50 мг + женьшень 200 мг.
- Коэнзим Q10 (КоQ10) 200 мг.
- (20) Цинк 500 мг.
 - (21) Цинк 400 мг + витамин Е 20 мг + витамин С 10 мг.
 - (22) Цинк 400 мг + витамин Е 20 мг.
 - (23) L-карнитин 2000 мг. 2 месяца (перекрестное исследование). По словам автора, использовался показатель СО (не SE).
 - (24) Селен 100 г.
 - (25) Селен 100 мкг + витамин А 1 мг + витамин С 10 мг + витамин Е 15 мг.
 - (26) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
 - (27) Магний 3000 мг.
 - (28) Фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
 - (29) Цинк 66 мг + фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
 - (30) Цинк 66 мг. После варикоцелэктомии.
 - (31) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
 - (32) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
 - (33) L-карнитин 3000 мг.
 - (34) Коэнзим Q10 200 мг.
 - (35) Витамин D 1400 МЕ + кальций 500 мг. Через 5 месяцев.
 - (36) Проксид Плюс (L-карнитин 1000 мг, фумарат 725 мг, ацетил-L-карнитин 500 мг, фруктоза 1000 мг, КоQ10 20 мг, витамин С 90 мг, цинк 10 мг, фолиевая кислота 200 мкг и витамин B12 1,5 мкг). Пациенты с варикоцеле.
 - (37) Витамин Е 600 мг. После варикоцелэктомии.
 - (38) 2 таблетки КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).
 - (39) 1 таблетка КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).
 - (40) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
 - (41) Селен 200 г. 26 недель
 - (42) Селен 200 мкг + N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг. 26 недель.
 - (43) N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг. 26 недель.
 - (44) Коэнзим Q10 300 мг.
 - (45) Коэнзим Q10 200 мг.
 - (46) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
 - (47) Витамин Е 300 мг.
 - (48) L-карнитин 3000 мг.
 - (49) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
 - (50) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
 - (51) Коэнзим Q10 200 мг.
 - (52) 12 месяцев. Витамин Е 600 мг. Пациенты с варикоцеле.
 - (53) Коэнзим Q10 300 мг.
 - (54) Коэнзим Q10 200 мг.

Анализ 1.17. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 17 Поступательная подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта.

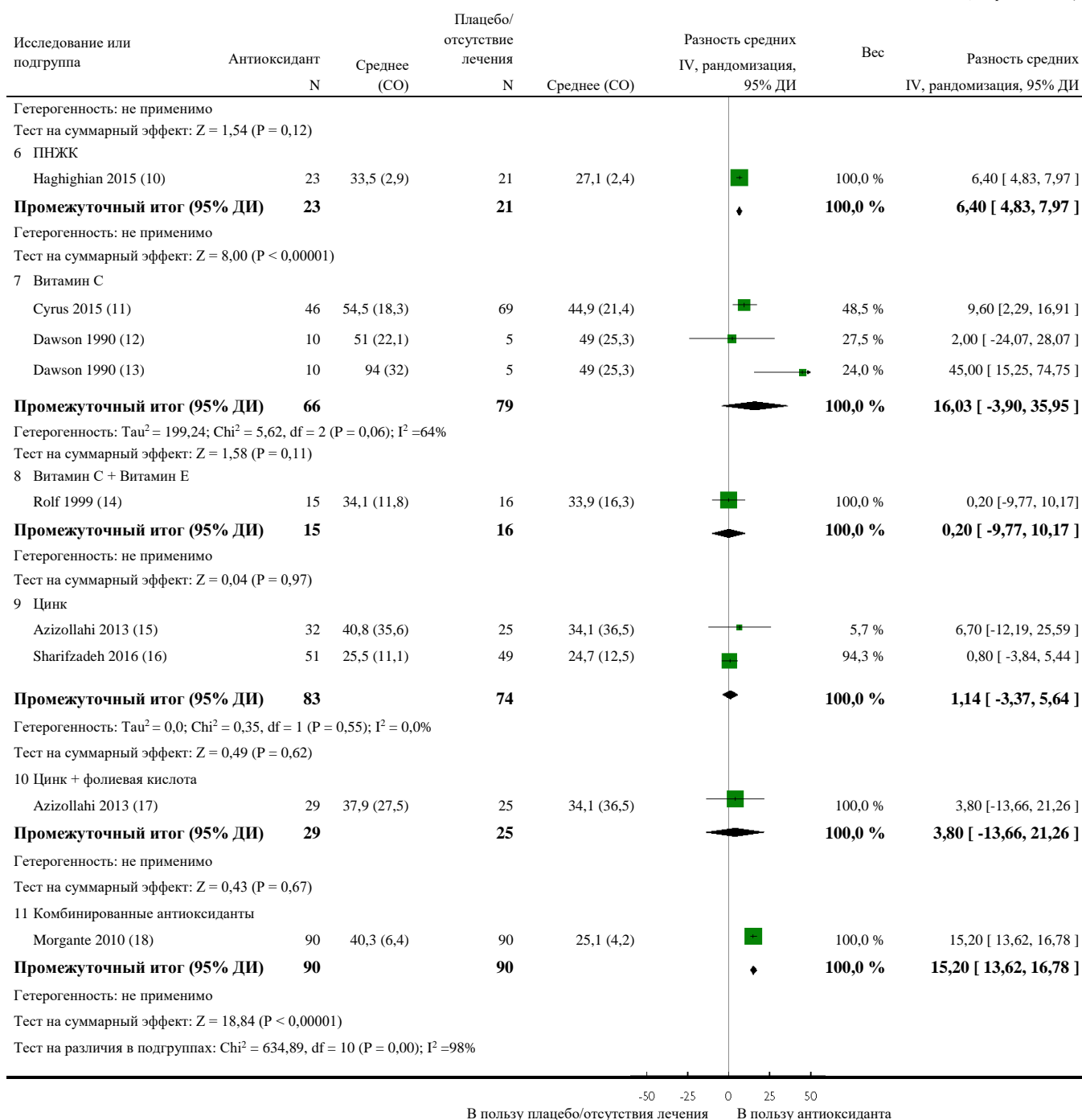
Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 17 Поступательная подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта



(Продолжение...)



- (1) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (2) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (3) L-карнитин 3000 мг.
- (4) L-карнитин 1000 мг.
- (5) L-карнитин 2000 мг. 2 месяца (перекрестное исследование). По словам автора, использовался показатель CO (не SE).
- (6) Докозагексаеновая кислота (ДГК) 1000 мг. Через 10 недель.
- (7) Фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (8) Фолиевая кислота 5 мг.
- (9) N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг.
- (10) Альфа-липоевая кислота (АЛК) 600 мг.
- (11) Витамин С 500 мг. После варикоцелэктомии.
- (12) Витамин С 200 мг.
- (13) Витамин С 1000 мг.
- (14) Витамин С 1000 мг + витамин Е 800 мг. Через 2 месяца.
- (15) Цинк 66 мг. После варикоцелэктомии.
- (16) 0,5%-ный раствор цинка 10 мл.
- (17) Цинк 66 мг + фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (18) L-аргинин 1660 мг + карнитин 150 мг + ацетилкарнитин 50 мг + женьшень 200 мг.

Анализ 1.18. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 18 Поступательная подвижность сперматозоидов через 3 месяца (данные не применялись в мета-анализе).

Поступательная подвижность сперматозоидов через 3 месяца (данные не применялись в мета-анализе)

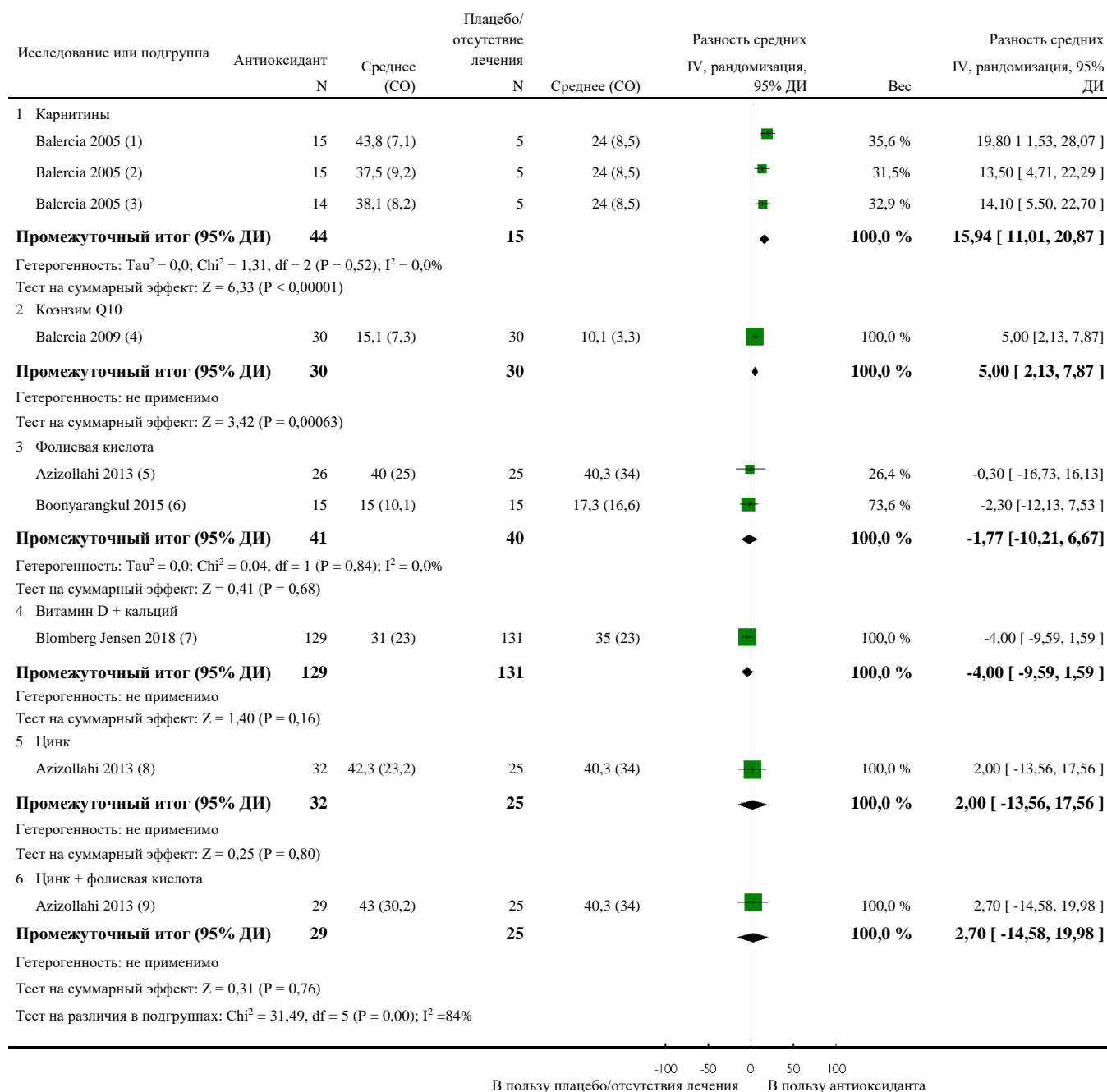
Исследование	Вмешательство	Контрольная группа	Значение P
Комбинированные антиоксиданты			
Gamidov 2017	СпермАктин форте + витаминный комплекс «Man's Formula» Медиана = 36,5 (26 - 47) (n = 38) Медиана (интерквартильный размах)	Отсутствие лечения Медиана = 34,5 (27 - 40) (n=38) Медиана (интерквартильный размах)	Не указано
Gamidov 2017	СпермАктин форте (ацетил-L-карнитин, L-карнитина фумарат и альфа-липоевая кислота) Медиана = 30,5 (26 - 37) (n=38) Медиана (интерквартильный размах)	Отсутствие лечения Медиана = 34,5 (27 - 40) (n=38) Медиана (интерквартильный размах)	Не указано
Micic 2017	Проксид Плюс Медиана = 30,0 (12,0 - 39,0) (n = 125) Медиана (интерквартильный размах)	Плацебо Медиана = 28,5 (11,5 - 32,0) (n = 50) Медиана (интерквартильный размах)	Не указано

Анализ 1.19. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 19 Поступательная подвижность сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 19 Поступательная подвижность сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта



- (1) L-карнитин 3000 мг.
- (2) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (3) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (4) Коэнзим Q10 200 мг.
- (5) Фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (6) Фолиевая кислота 5 мг.
- (7) Витамин D 1400 МЕ + кальций 500 мг. Через 5 месяцев.
- (8) Цинк 66 мг. После варикоцелэктомии.
- (9) Цинк 66 мг + фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.

Анализ 1.20. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 20 Поступательная подвижность сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе).

Поступательная подвижность сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе)

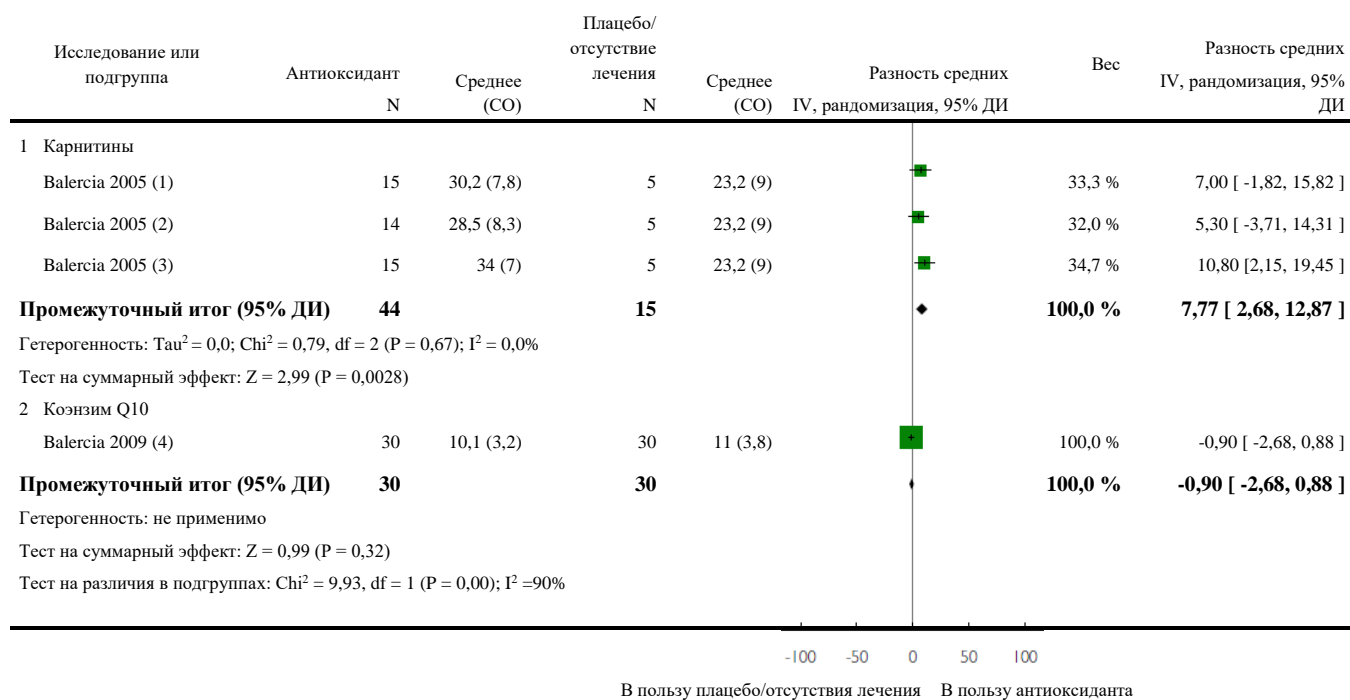
Исследование	Вмешательство	Контрольная группа	Значение P
Комбинированные антиоксиданты			
Micic 2017	Проксид Плюс	Плацебо	Не указано
	Медиана = 31,0 (20,0 - 41,0) (n = 125)	Медиана = 29,0 (15,5 - 35,5) (n = 50)	
	Медиана (интерквартильный размах)	Медиана (интерквартильный размах)	

Анализ 1.21. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 21 Поступательная подвижность сперматозоидов через 9 месяцев или позже; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 21 Поступательная подвижность сперматозоидов через 9 месяцев или позже; тип антиоксиданта



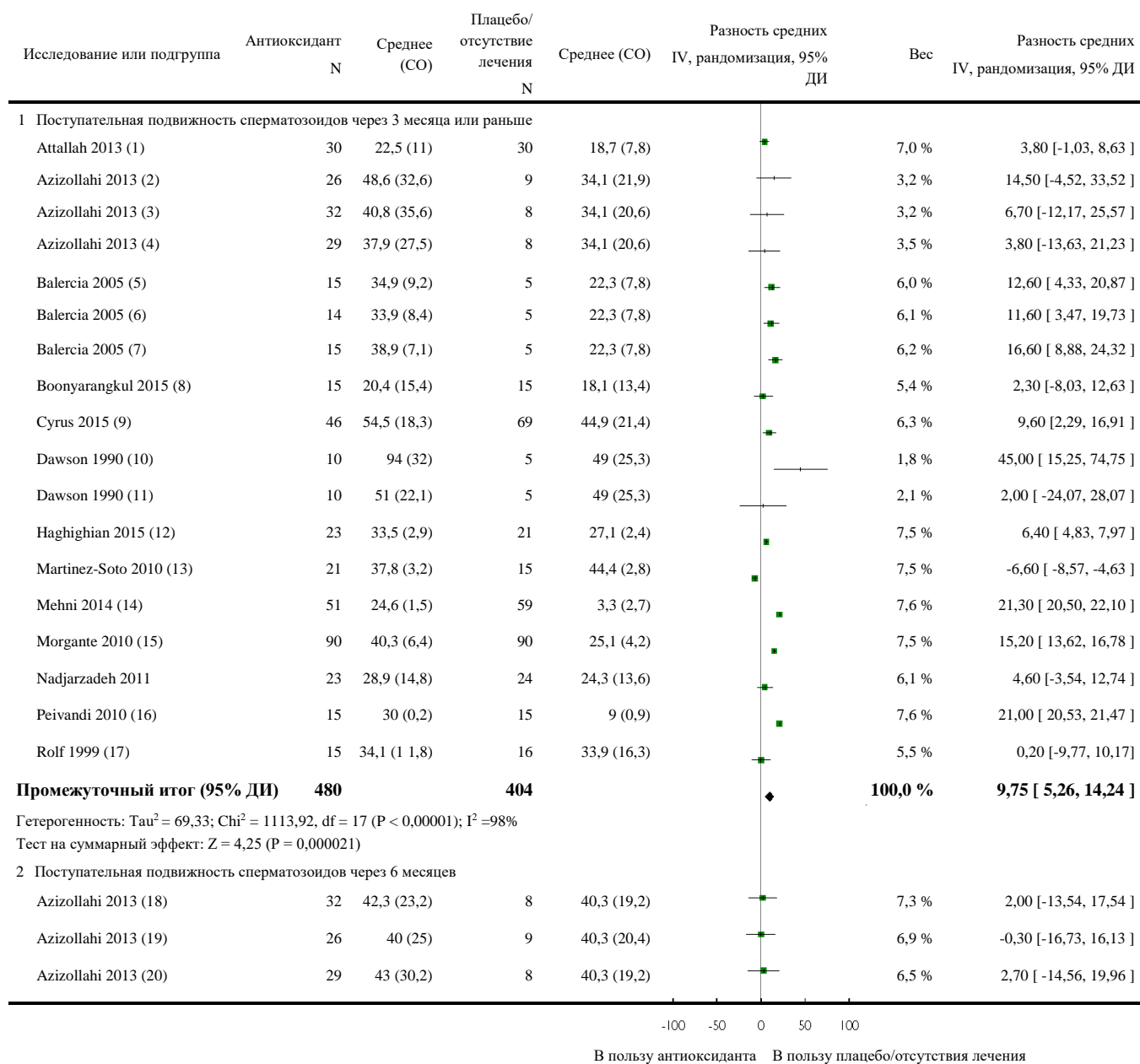
- (1) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (2) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (3) L-карнитин 3000 мг.
- (4) Коэнзим Q10 200 мг.

Анализ 1.22. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 22 Поступательная подвижность сперматозоидов в динамике.

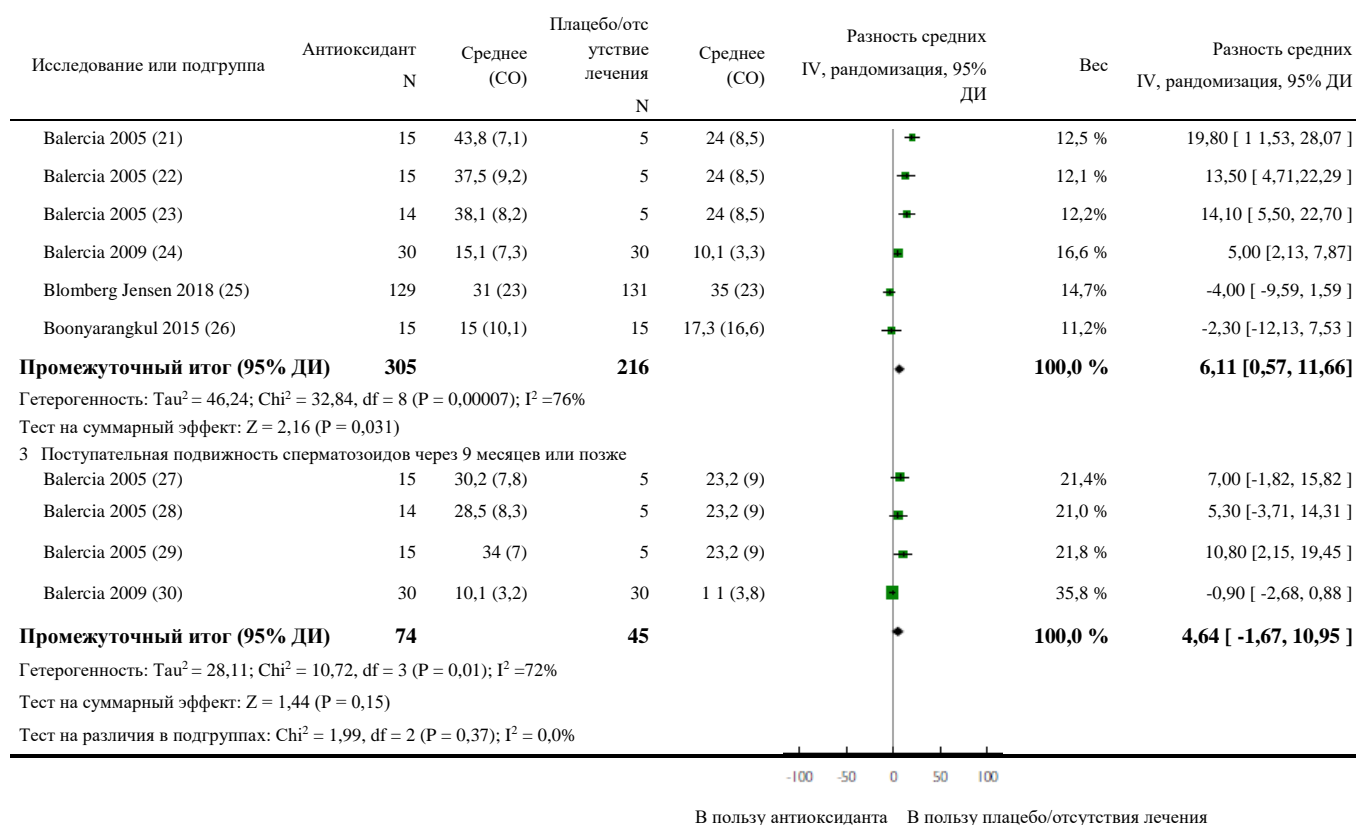
Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 22 Поступательная подвижность сперматозоидов в динамике



(Продолжение...)



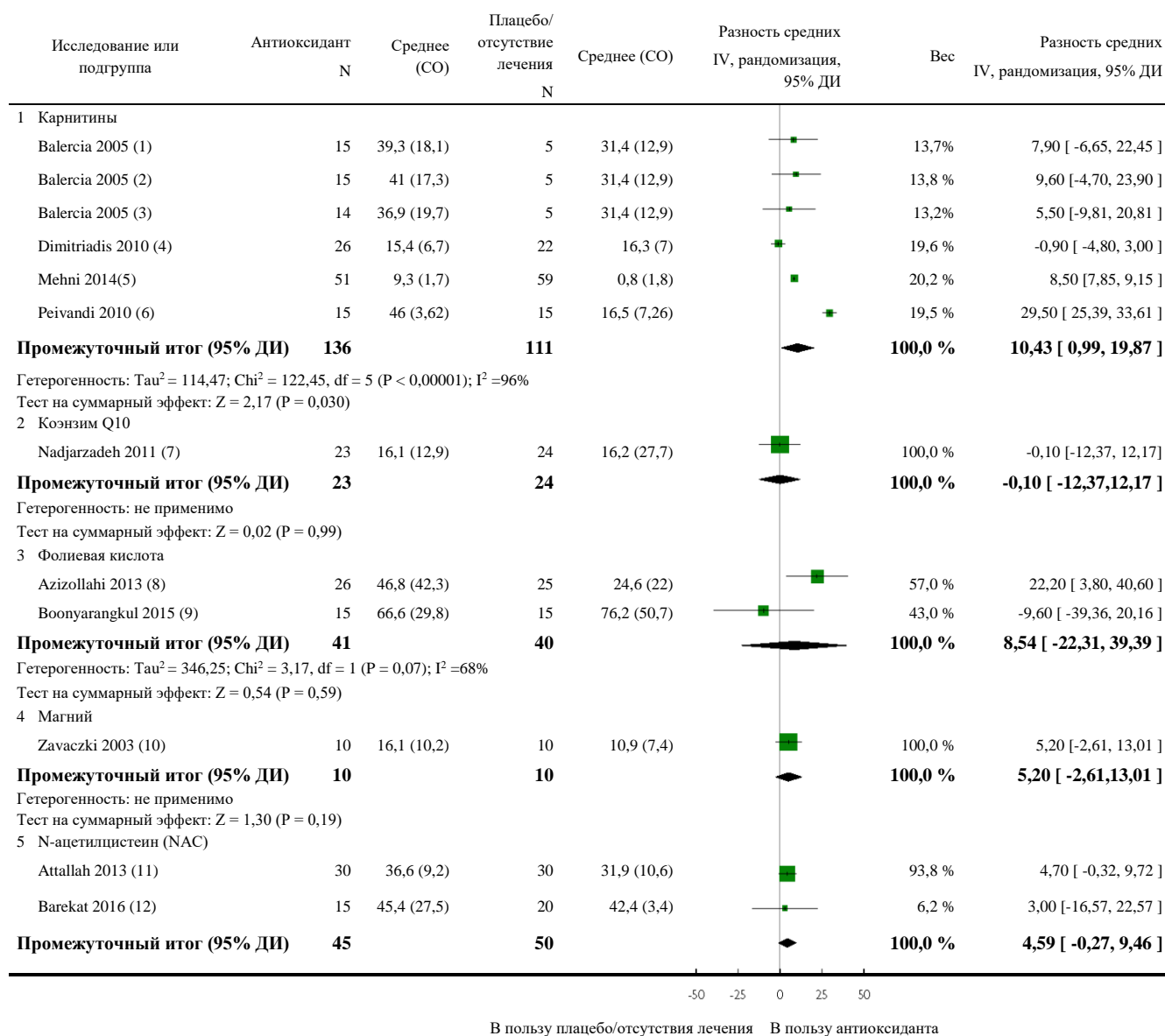
- (1) N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг.
- (2) Фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (3) Цинк 66 мг. После варикоцелэктомии.
- (4) Цинк 66 мг + фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (5) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (6) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (7) L-карнитин 3000 мг.
- (8) Фолиевая кислота 5 мг.
- (9) Витамин С 500 мг. После варикоцелэктомии.
- (10) Витамин С 1000 мг.
- (11) Витамин С 200 мг.
- (12) Альфа-липоевая кислота (АЛК) 600 мг.
- (13) Докозагексаеновая кислота (ДГК) 1000 мг. Через 10 недель.
- (14) L-карнитин 1000 мг.
- (15) L-аргинин 1660 мг + карнитин 150 мг + ацетилкарнитин 50 мг + женьшень 200 мг.
- (16) L-карнитин 2000 мг. 2 месяца (перекрестное исследование). По словам автора, использовался показатель СО (не SE).
- (17) Витамин С 1000 мг + витамин Е 800 мг. Через 2 месяца.
- (18) Цинк 66 мг. После варикоцелэктомии.
- (19) Фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (20) Цинк 66 мг + фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (21) L-карнитин 3000 мг.
- (22) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (23) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (24) Коэнзим Q10 200 мг.
- (25) Витамин D 1400 МЕ + кальций 500 мг. Через 5 месяцев.
- (26) Фолиевая кислота 5 мг.
- (27) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (28) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (29) L-карнитин 3000 мг.
- (30) Коэнзим Q10 200 мг.

Анализ 1.23. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 23 Концентрация сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

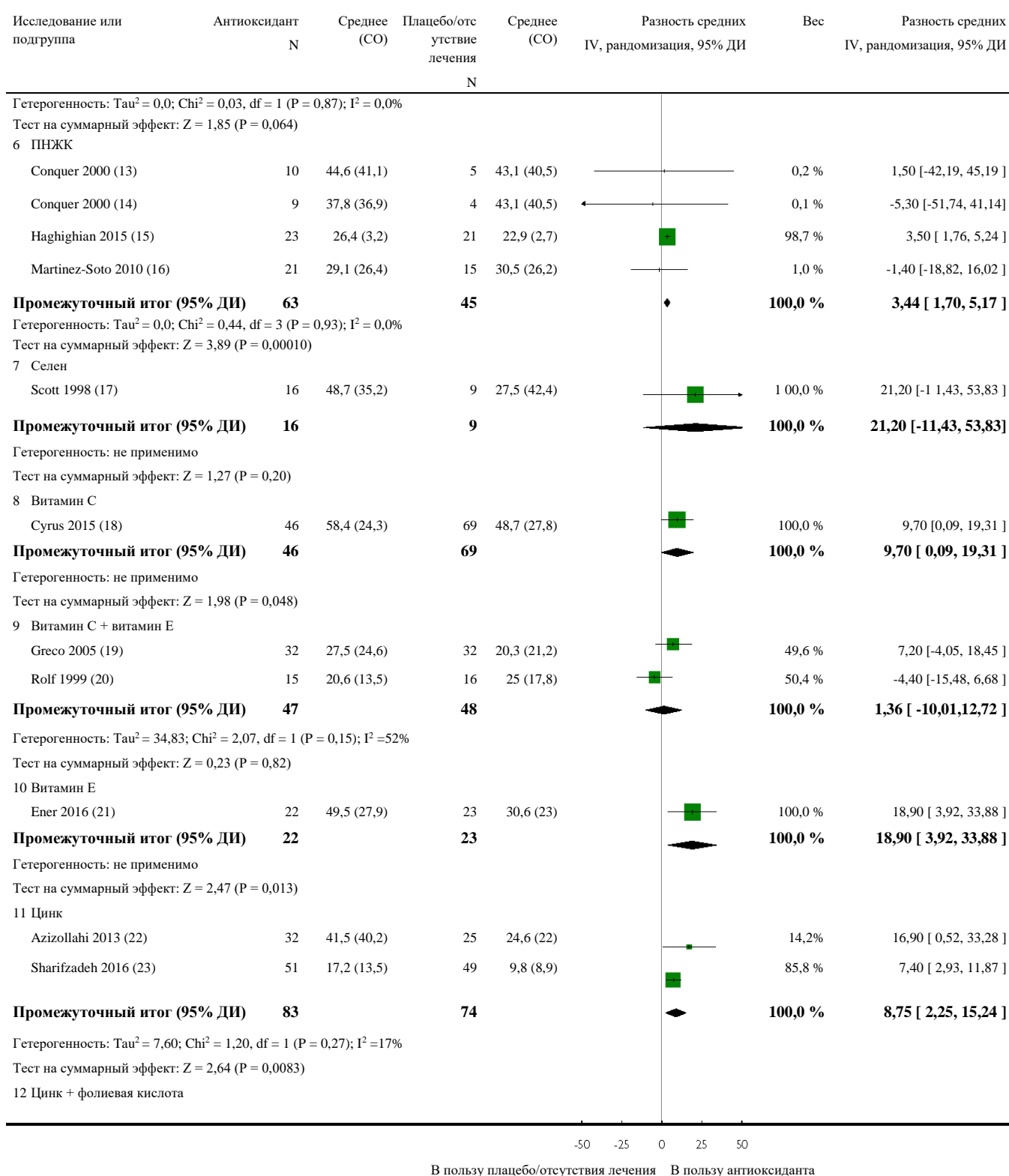
Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 23 Концентрация сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта

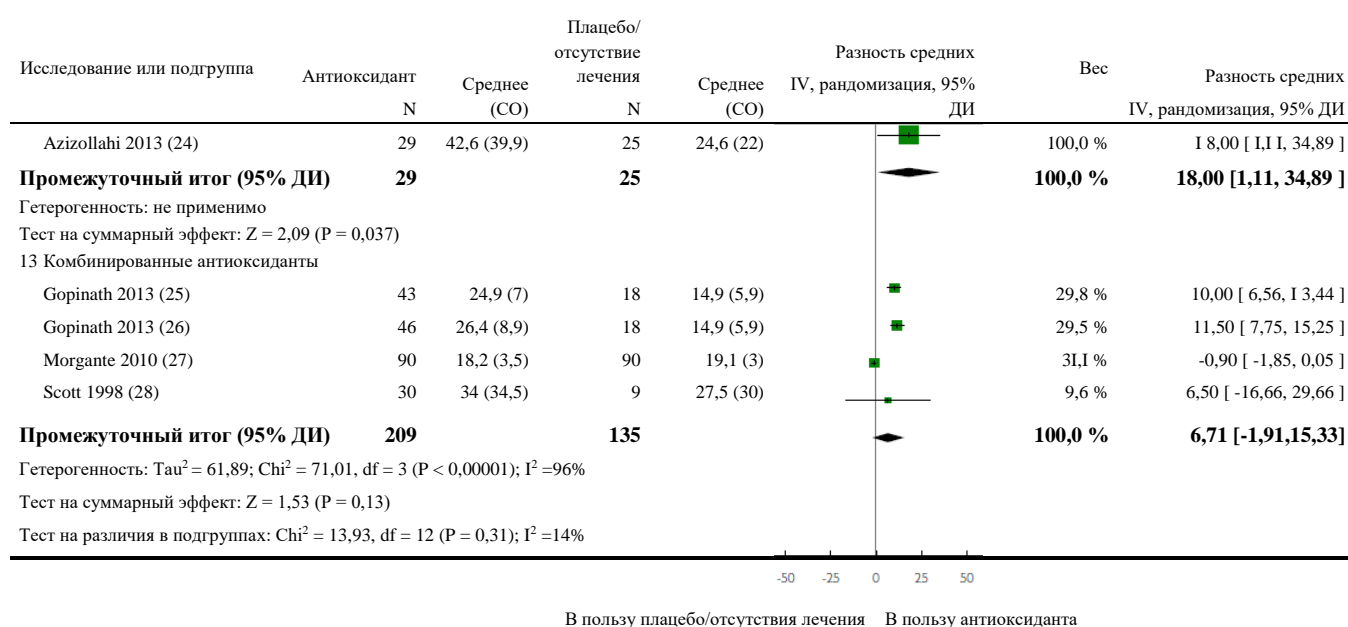


(Продолжение...)

(... Продолжение)



(Продолжение...)



- (1) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (2) L-карнитин 3000 мг.
- (3) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (4) L-карнитин 1000 мг.
- (5) L-карнитин 1000 мг.
- (6) L-карнитин 2000 мг. 2 месяца (перекрестное исследование). По словам автора, использовался показатель CO (не SE).
- (7) Коэнзим Q10 200 мг.
- (8) Фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (9) Фолиевая кислота 5 мг.
- (10) Магний 3000 мг.
- (11) N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг.
- (12) N-ацетилцистеин (НАС) 200 мг. После варикоцелэктомии.
- (13) Докозагексаеновая кислота (ДГК) 800 мг.
- (14) Докозагексаеновая кислота (ДГК) 400 мг.
- (15) Альфа-липовая кислота (АЛК) 600 мг.
- (16) Докозагексаеновая кислота (ДГК) 1000 мг. 10 недель.
- (17) Селен 100 г.
- (18) Витамин С 500 мг. После варикоцелэктомии.
- (19) Витамин С 1000 мг + витамин Е 1000 мг. 2 месяца.
- (20) Витамин С 1000 мг + витамин Е 800 мг. 2 месяца.
- (21) Витамин Е 600 мг. После варикоцелэктомии.
- (22) Цинк 66 мг. После варикоцелэктомии.
- (23) 0,5%-ный раствор цинка 10 мл.
- (24) Цинк 66 мг + фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (25) 1 таблетка КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).
- (26) 2 таблетки КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).
- (27) L-аргинин 1660 мг + карнитин 150 мг + ацетилкарнитин 50 мг + женьшень 200 мг.
- (28) Селен 100 мкг + витамин А 1 мг + витамин С 10 мг + витамин Е 15 мг.

**Анализ 1.24. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 24
Концентрация сперматозоидов через 3 месяца или раньше (данные не применялись в мета-анализе).**

Концентрация сперматозоидов через 3 месяца или раньше (данные не применялись в мета-анализе)

Исследование	Вмешательство	Контрольная группа	Значение P
Карнитины			
Cavallini 2004	L-карнитин + ацетилкарнитин Медиана = 20,9 (n = 39) Интерквартильный размах = 25,6 - 14,8	Плацебо Медиана = 12,3 (n = 47) Интерквартильный размах = 16,0 - 9,1	Не указано
Lenzi 2003	L-карнитин Среднее значение = 9 (данные 1-го этапа) (n = 43) Показатель СО не указан	Плацебо Среднее значение = 5,3 (n = 43) Показатель СО не указан	P = 0,03
Витамин Е			
Kessopoulou 1995	Витамин Е Медиана = -15 (n = 15) Мин/макс = -58 - 59	Плацебо Медиана = 0 (n = 15) Мин/макс = -37 - 160	Не указано
Фолиевая кислота			
Raigani 2014	Фолиевая кислота Медиана = 15 (9,7 - 24) (n = 20) Медиана (25-ый - 75-ый процентиль) 16 недель	Плацебо Медиана = 12 (7,5 - 27,3) Медиана (25-ый - 75-ый процентиль) 16 недель	Не указано
Цинк			
Raigani 2014	Цинк Медиана = 13,2 (7 - 27) (n = 24) Медиана (25-ый - 75-ый процентиль) 16 недель	Плацебо Медиана = 12 (7,5 - 27,3) Медиана (25-ый - 75-ый процентиль) 16 недель	Не указано
Фолиевая кислота + цинк			
Raigani 2014	Фолиевая кислота + цинк Медиана = 10,5 (8,06 - 17,7) (n = 21) Медиана (25-ый - 75-ый процентиль) 16 недель	Плацебо Медиана = 12 (7,5 - 27,3) Медиана (25-ый - 75-ый процентиль) 16 недель	Не указано
Комбинированные антиоксиданты			
Gamidov 2017	СпермАктин форте (ацетил-L-карнитин, L-карнитина фумарат и альфа-липоевая кислота) Медиана = 26,5 (2,3 - 48) Медиана (интерквартильный размах)	Отсутствие лечения Медиана = 22 (11,5 - 26,6) Медиана (интерквартильный размах)	Не указано

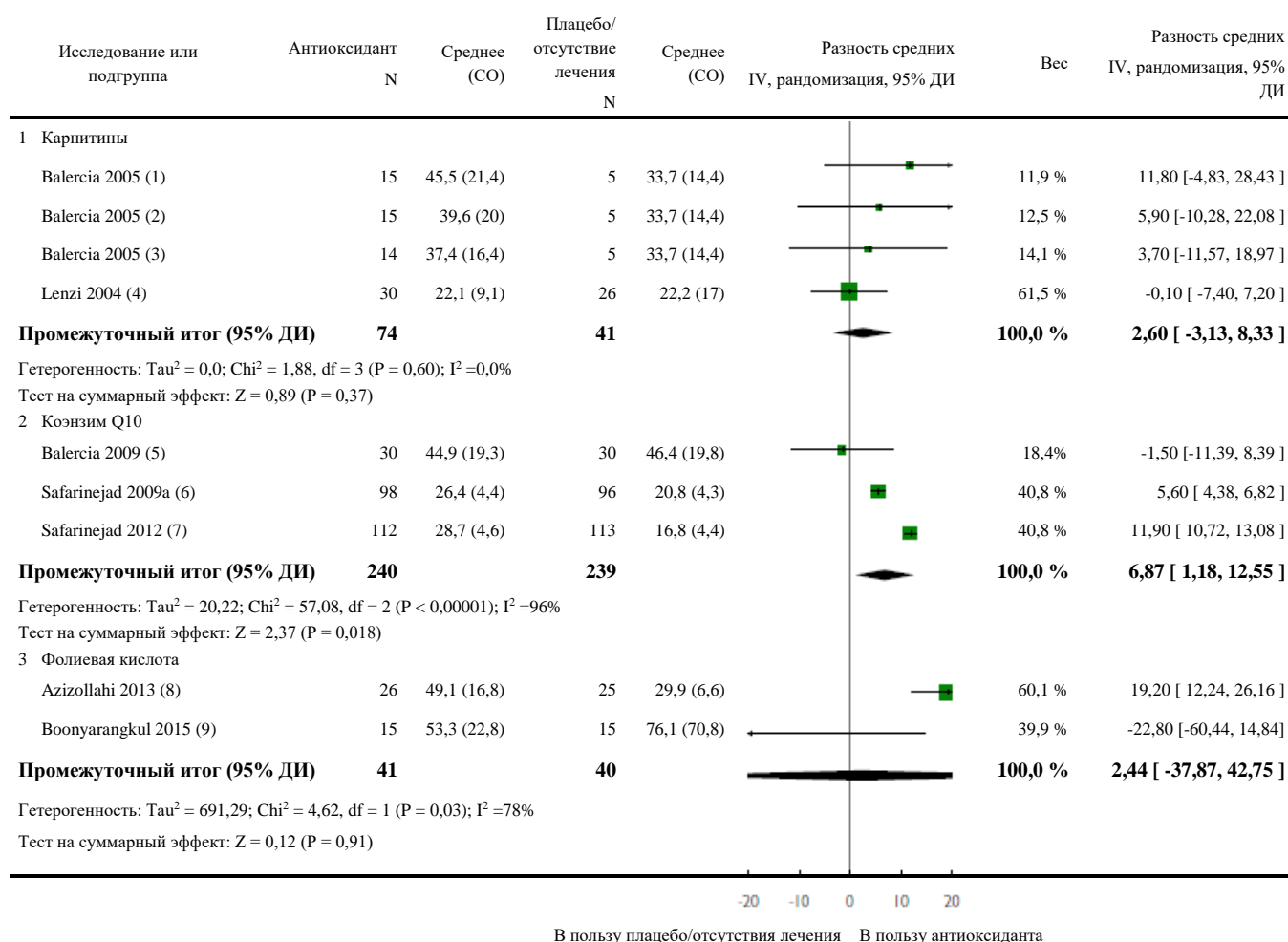
Gamidov 2017	СпермАктин форте + витаминный комплекс «Man's Formula» Медиана = 23,5 (10 - 34,5) (n = 38) Медиана (интерквартильный размах)	Отсутствие лечения Медиана = 22 (11,5 - 26,6) (n= 38) Медиана (интерквартильный размах)	Не указано
--------------	---	--	------------

Анализ 1.25. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 25 Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта.

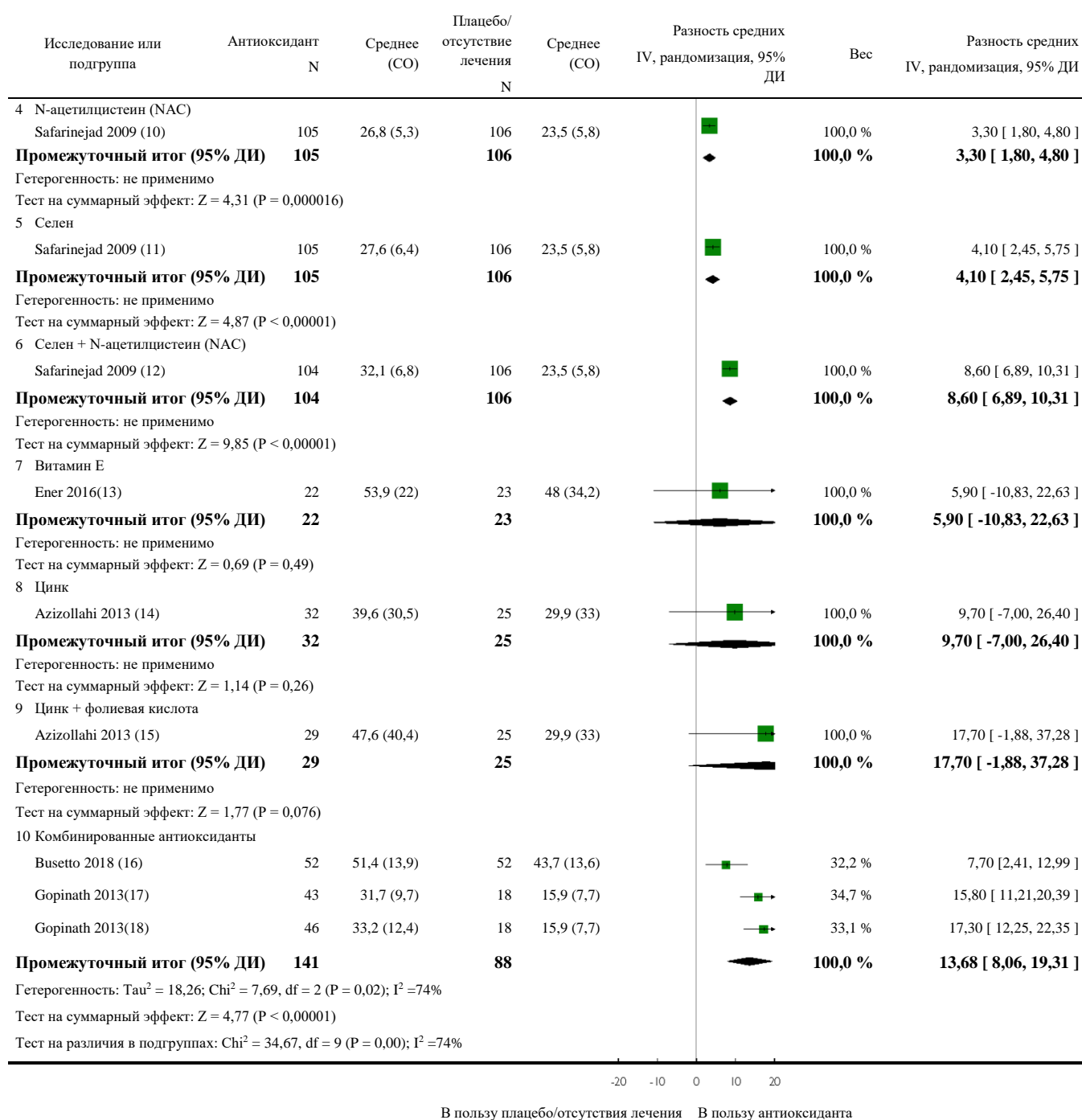
Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 25 Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта



(Продолжение...)



- (1) L-карнитин 3000 мг.
- (2) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (3) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (4) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (5) Коэнзим Q10 200 мг.
- (6) Коэнзим Q10 300 мг.
- (7) Коэнзим Q10 200 мг.
- (8) Фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (9) Фолиевая кислота 5 мг.
- (10) N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг. 26 недель.
- (11) Селен 200 г. 26 недель.
- (12) Селен 200 мкг + N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг. 26 недель.
- (13) Витамин Е 600 мг. После варикоцелэктомии.
- (14) Цинк 66 мг. После варикоцелэктомии.
- (15) Цинк 66 мг + фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (16) Проксид Плюс (L-карнитин 1000 мг, фумарат 725 мг, ацетил-L-карнитин 500 мг, фруктоза 1000 мг, КоQ10 20 мг, витамин С 90 мг, цинк 10 мг, фолиевая кислота 200 мкг и витамин В12 1,5 мкг) Пациенты с варикоцеле.
- (17) 1 таблетка КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).
- (18) 2 таблетки КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).

Анализ 1.26. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 26 Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе).

Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе)

Исследование	Вмешательство	Контрольная группа	Значение P
Карнитины			
Cavallini 2004	L-карнитин + ацетилкарнитин Медиана = 20,6 (n = 39) Интерквартильный размах = 24,9 - 15,1	Плацебо Медиана = 10,9 (n = 47) Интерквартильный размах = 15,1 - 9,0	Не указано
Фолиевая кислота			
Wong 2002	Фолиевая кислота Медиана = 14 (n = 22) Диапазон = 0,9 - 130	Плацебо Медиана = 9 (n = 25) Диапазон = 0,8 - 80	Не указано
Цинк			
Wong 2002	Цинк Медиана = 16 (n = 23) Диапазон = 0,6 - 80	Плацебо Медиана = 9 (n = 25) Диапазон = 0,8 - 80	Не указано
Цинк + фолиевая кислота			

Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе) (Продолжение)

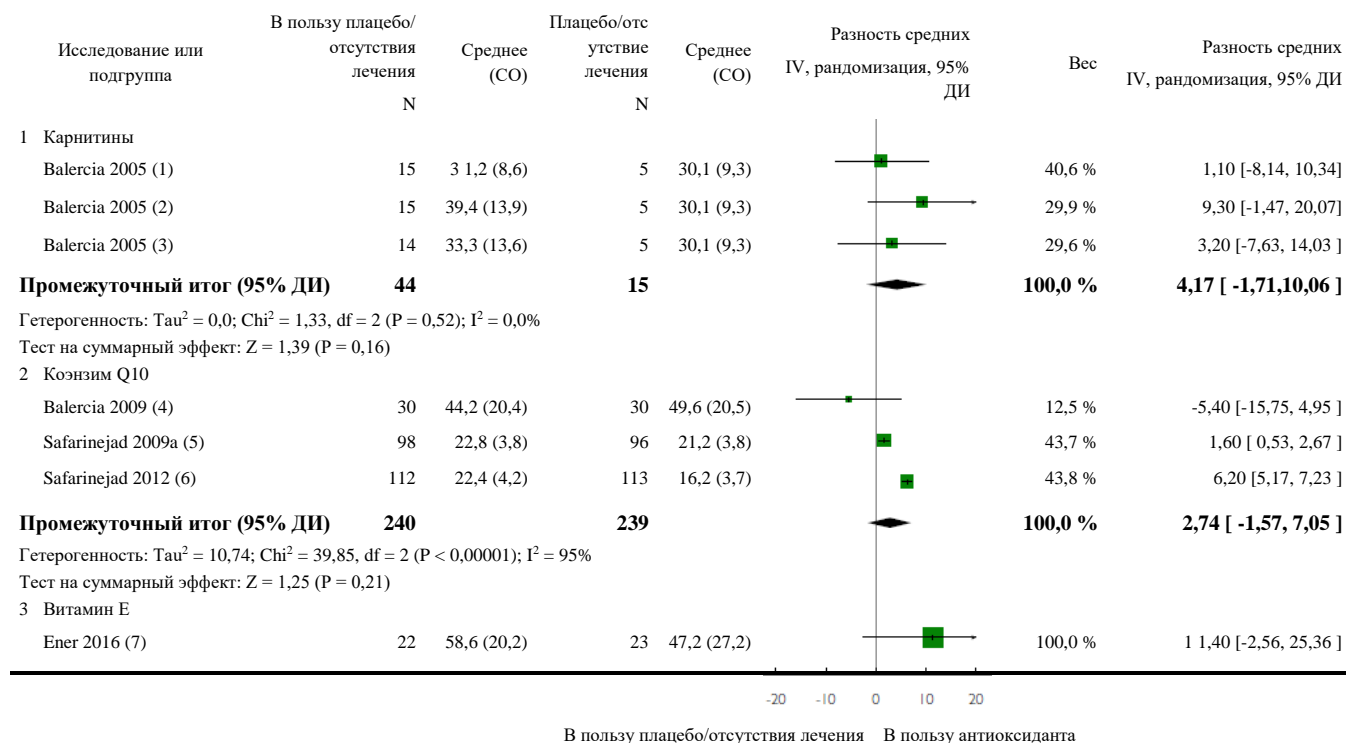
Wong 2002	Цинк + фолиевая кислота Медиана = 12 (n = 24) Диапазон = 0,5 - 180	Плацебо Медиана = 9 (n = 25) Диапазон = 0,8 - 80	Не указано
Витамин D + кальций			
Blomberg Jensen 2018	Витамин D + кальций Медиана = 12,8 (n = 133) 25-ый, 75-ый процентиля = 3,4, 32,3 Через 5 месяцев.	Плацебо Медиана = 13,3 (n = 136) 25-ый, 75-ый процентиля = 4,2, 38,5 Через 5 месяцев	Не указано

Анализ 1.27. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 27 Концентрация сперматозоидов через 9 месяцев; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

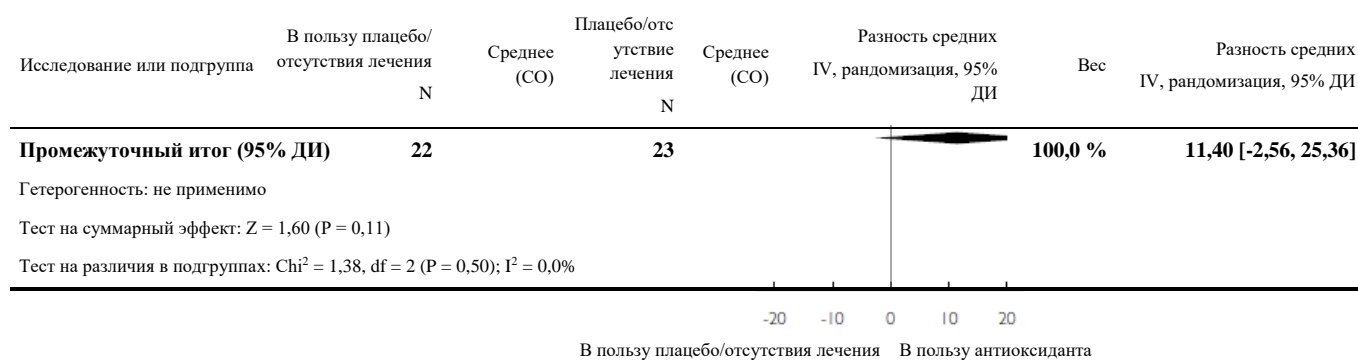
Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 27 Концентрация сперматозоидов через 9 месяцев; тип антиоксиданта



(Продолжение...)

(... Продолжение)



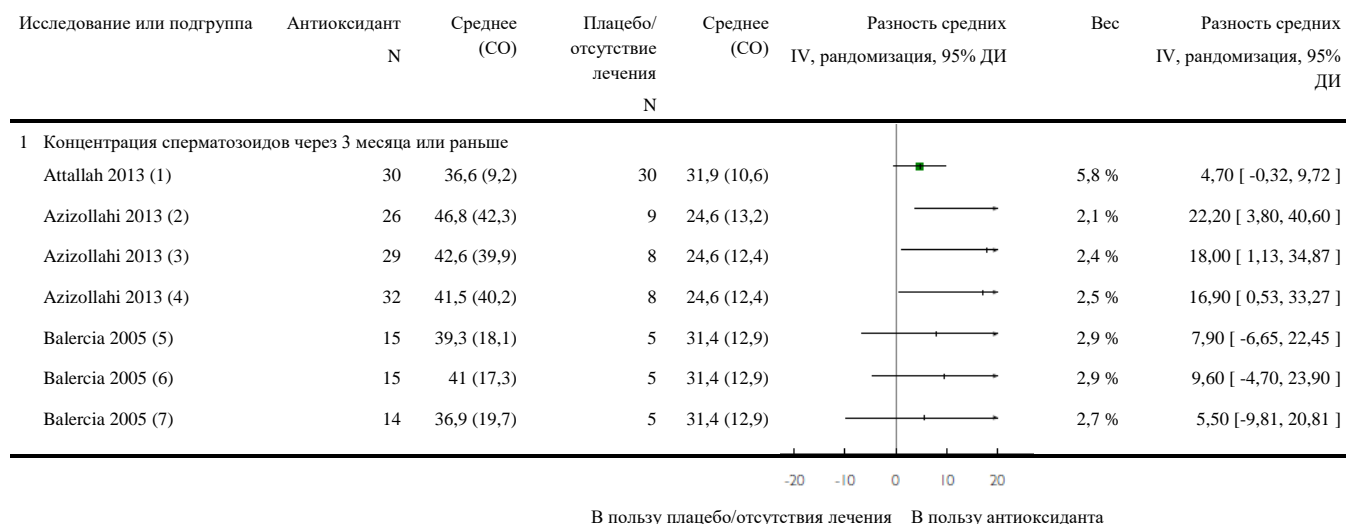
- (1) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (2) L-карнитин 3000 мг.
- (3) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (4) Коэнзим Q10 200 мг.
- (5) Коэнзим Q10 300 мг.
- (6) Коэнзим Q10 200 мг.
- (7) 12 месяцев. Витамин Е 600 мг. Пациенты с варикоцеле.

Анализ 1.28. Сравнение 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения, Результат 28 Концентрация сперматозоидов в динамике.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

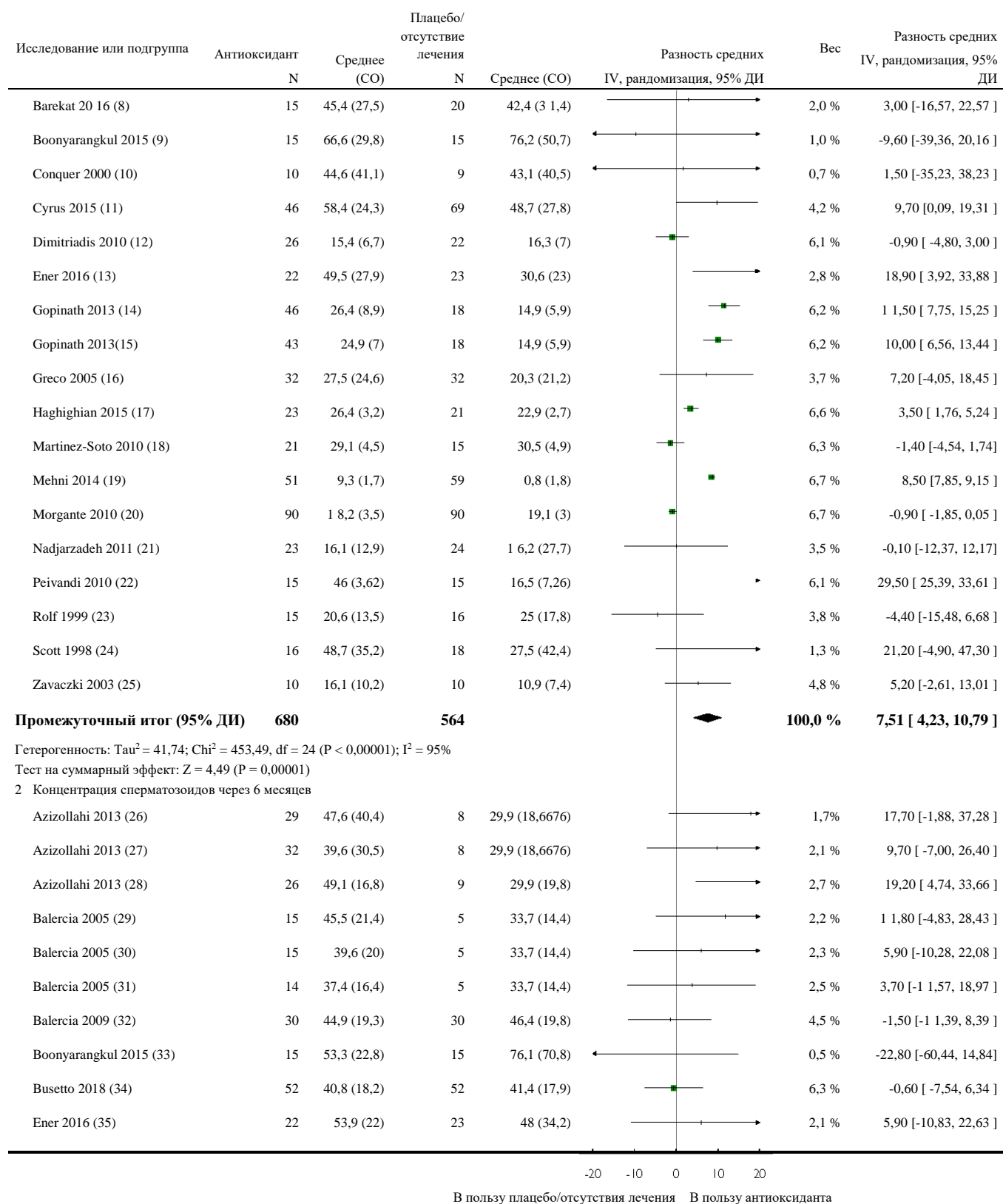
Сравнение: 1 Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения

Результат: 28 Концентрация сперматозоидов в динамике

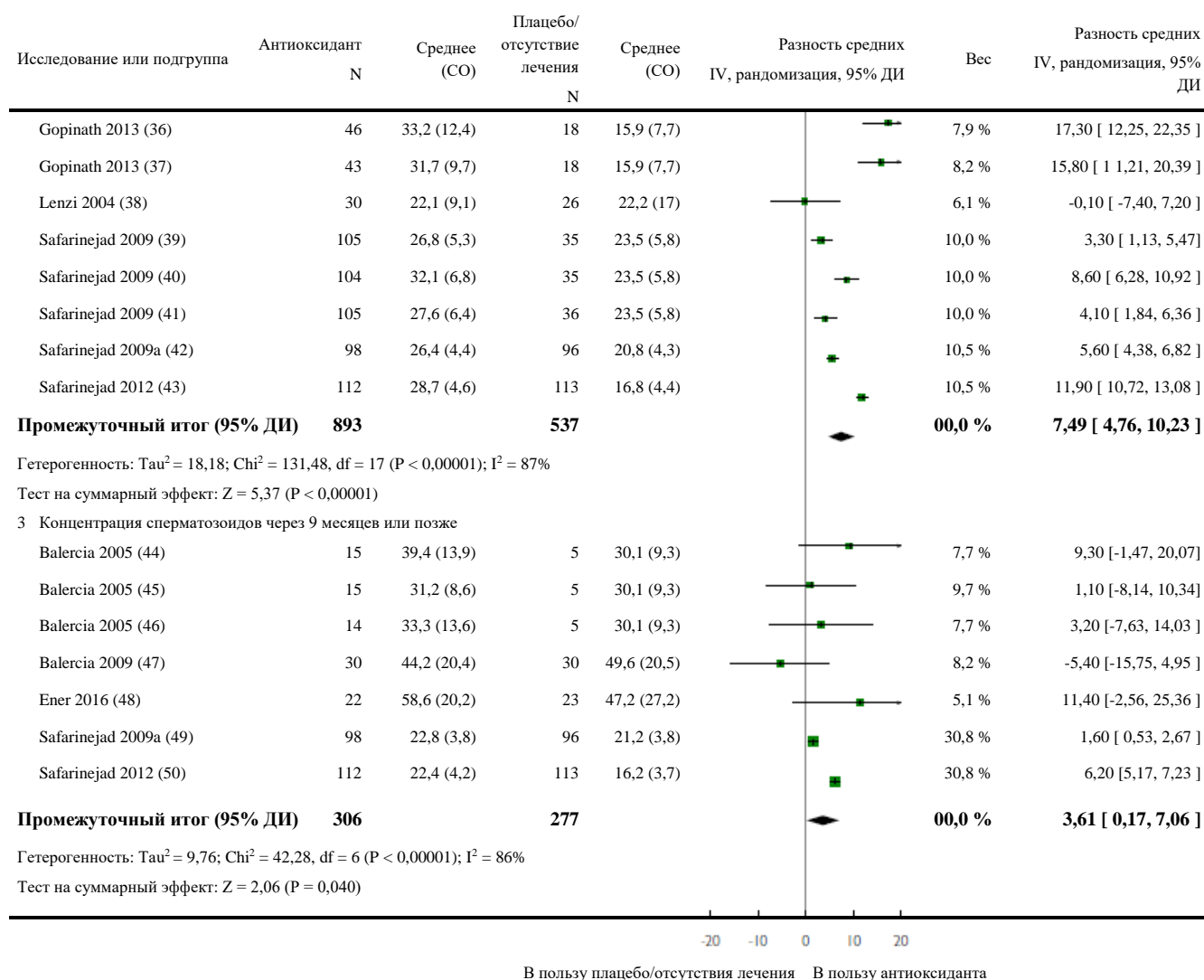


(... Продолжение)

(... Продолжение)



(Продолжение...)



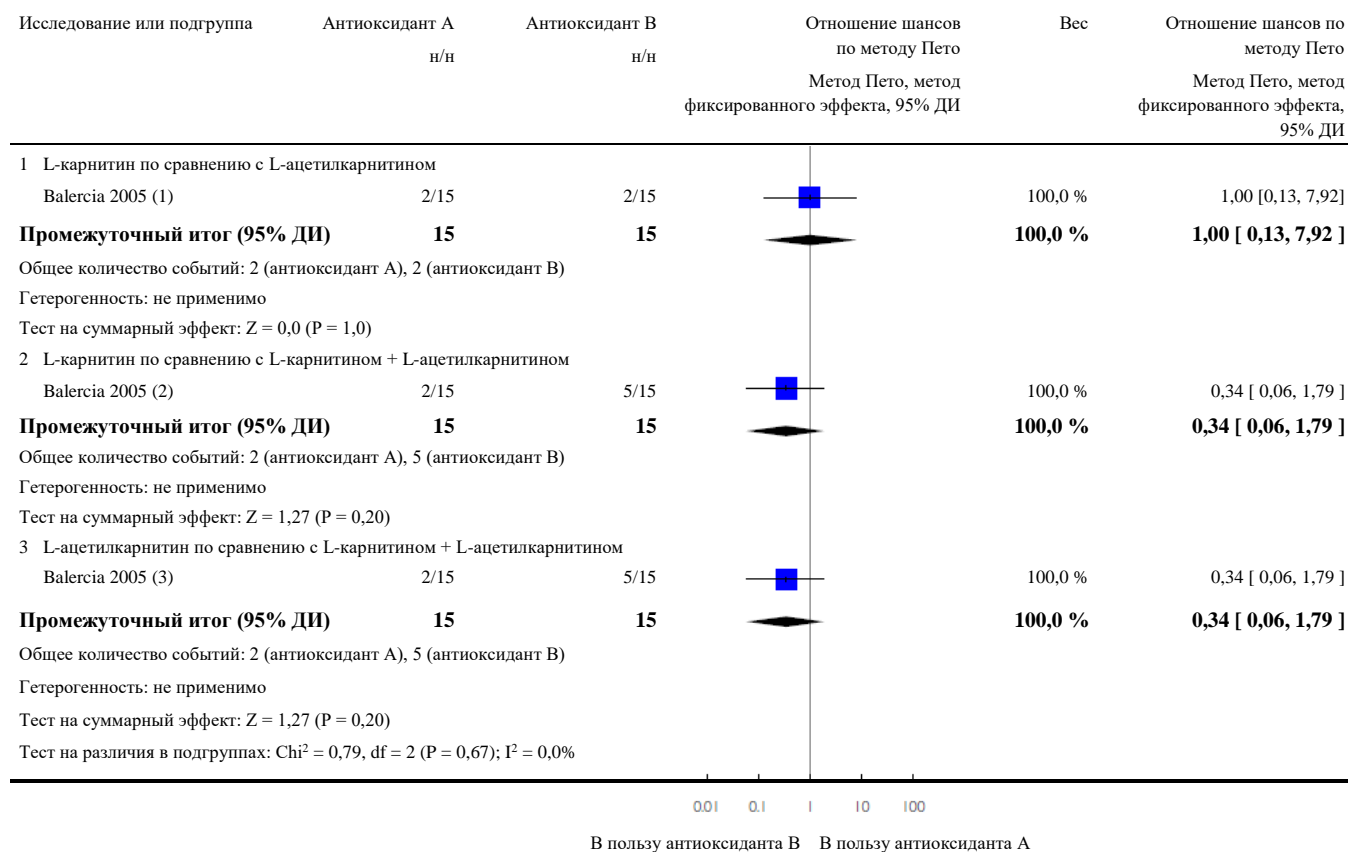
- (1) N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг.
- (2) Фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (3) Цинк 66 мг + фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (4) Цинк 66 мг. После варикоцелэктомии.
- (5) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (6) L-карнитин 3000 мг.
- (7) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (8) N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг. После варикоцелэктомии.
- (9) Фолиевая кислота 5 мг.
- (10) Исследование с 3 группами: В данный анализ включена группа докозагексаеновой кислоты (ДГК) 800 мг.
- (11) Витамин С 500 мг. После варикоцелэктомии.
- (12) L-карнитин 1000 мг.
- (13) Витамин Е 600 мг. После варикоцелэктомии.
- (14) 2 таблетки КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).
- (15) 1 таблетка КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).
- (16) Витамин С 1000 мг + витамин Е 1000 мг.
- (17) Альфа-липовая кислота (АЛК) 600 мг.
- (18) Докозагексаеновая кислота (ДГК) 1000 мг, 10 недель.
- (19) L-карнитин 1000 мг.
- (20) L-аргинин 1660 мг + карнитин 150 мг + ацетилкарнитин 50 мг + женьшень 200 мг.
- (21) Коэнзим Q10 200 мг.
- (22) L-карнитин 2000 мг, 2 месяца (перекрестное исследование). По словам автора, использовался показатель СО (не SE).
- (23) Витамин С 1000 мг + витамин Е 800 мг.
- (24) Исследование с 3 группами: В данный анализ включена группа селена 100 мкг.
- (25) Магний 3000 мг.
- (26) Цинк 66 мг + фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (27) Цинк 66 мг. После варикоцелэктомии.
- (28) Фолиевая кислота 5 мг. После варикоцелэктомии.
- (29) L-карнитин 3000 мг.
- (30) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (31) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (32) Коэнзим Q10 200 мг.
- (33) Фолиевая кислота 5 мг.
- (34) Проксид Плюс (L-карнитин 1000 мг, фумарат 725 мг, ацетил-L-карнитин 500 мг, фруктоза 1000 мг, КоQ10 20 мг, витамин С 90 мг, цинк 10 мг, фолиевая кислота 200 мкг и витамин B12 1,5 мкг). Пациенты с варикоцеле.
- (35) Витамин Е 600 мг. После варикоцелэктомии.
- (36) 2 таблетки КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).
- (37) 1 таблетка КФД (коэнзим Q10 50 мг + L-карнитин 500 мг + ликопин 2,5 мг + цинк 12,5 мг).
- (38) L-карнитин 2000 мг.
- (39) N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг, 26 недель.
- (40) Селен 200 мкг + N-ацетилцистеин (НАС) 600 мг, 26 недель.
- (41) Селен 200 мкг, 26 недель.
- (42) Коэнзим Q10 300 мг.
- (43) Коэнзим Q10 200 мг.
- (44) L-карнитин 3000 мг.
- (45) L-ацетилкарнитин 3000 мг.
- (46) L-карнитин 2000 мг + L-ацетилкарнитин 1000 мг.
- (47) Коэнзим Q10 200 мг.
- (48) 12 месяцев, витамин Е 600 мг. Пациенты с варикоцеле.
- (49) Коэнзим Q10 300 мг.
- (50) Коэнзим Q10 200 мг.

Анализ 2.1. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 1 Живорождение; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 2 Прямое сравнение антиоксидантов

Результат: 1 Живорождение; тип антиоксиданта



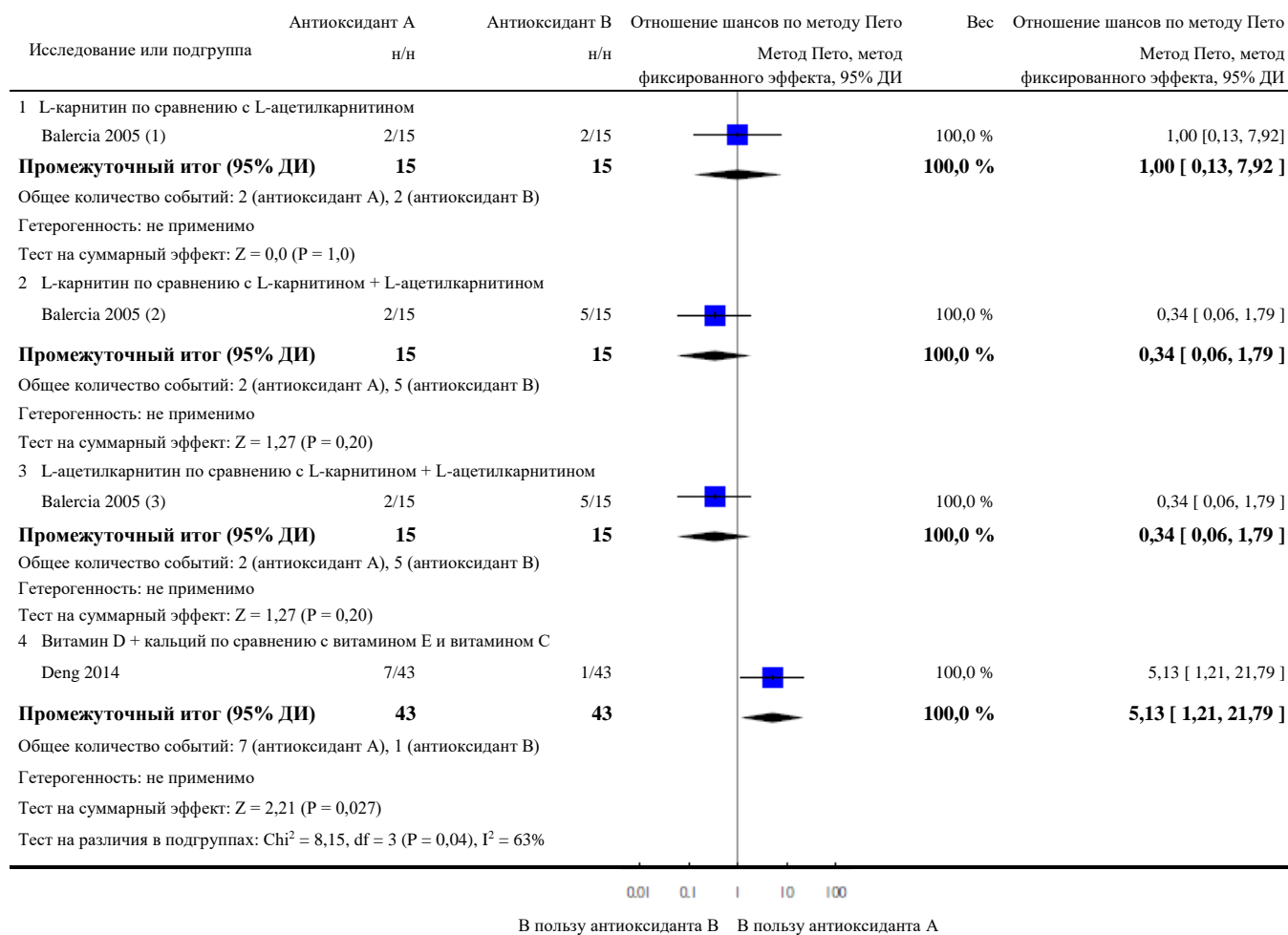
- (1) Спонтанная беременность
- (2) Спонтанная беременность
- (3) Спонтанная беременность

Анализ 2.2. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 2 Клиническая беременность; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 2 Прямое сравнение антиоксидантов

Результат: 2 Клиническая беременность; тип антиоксиданта



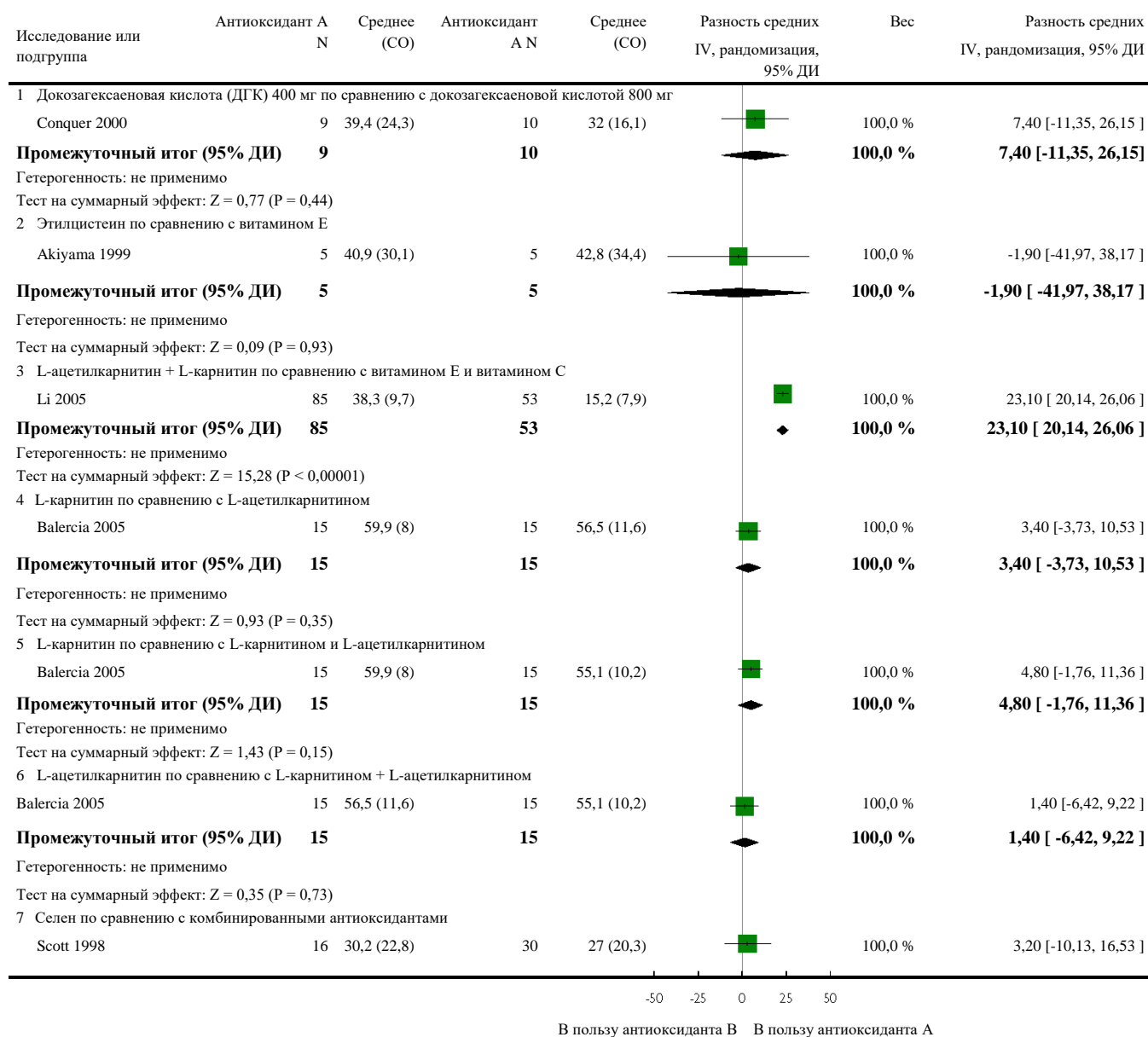
- (1) Спонтанная беременность
- (2) Спонтанная беременность
- (3) Спонтанная беременность

Анализ 2.3. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 3 Общая подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

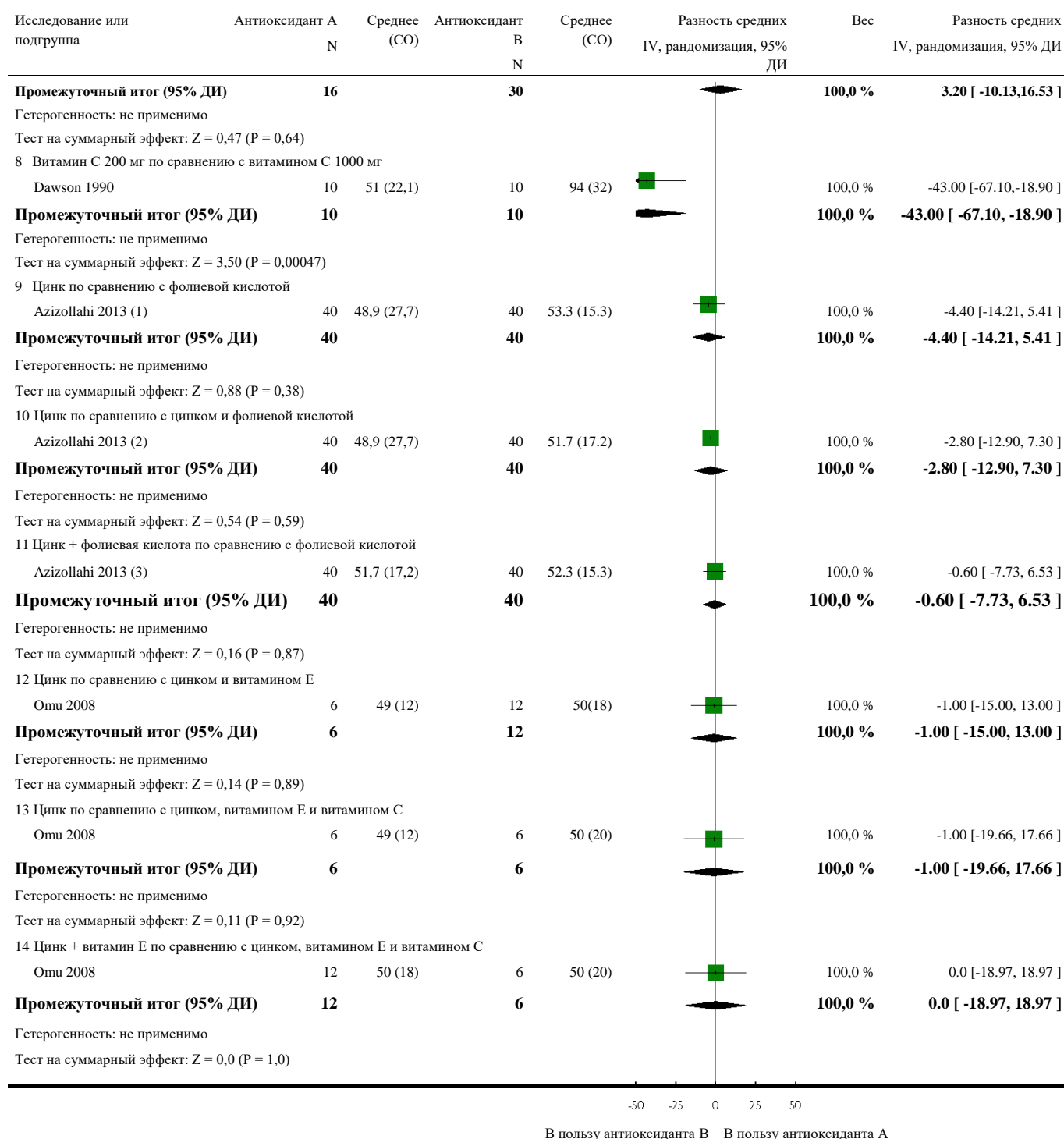
Сравнение: 2 Прямое сравнение антиоксидантов

Результат: 3 Общая подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта



(Продолжение...)

(... Продолжение)



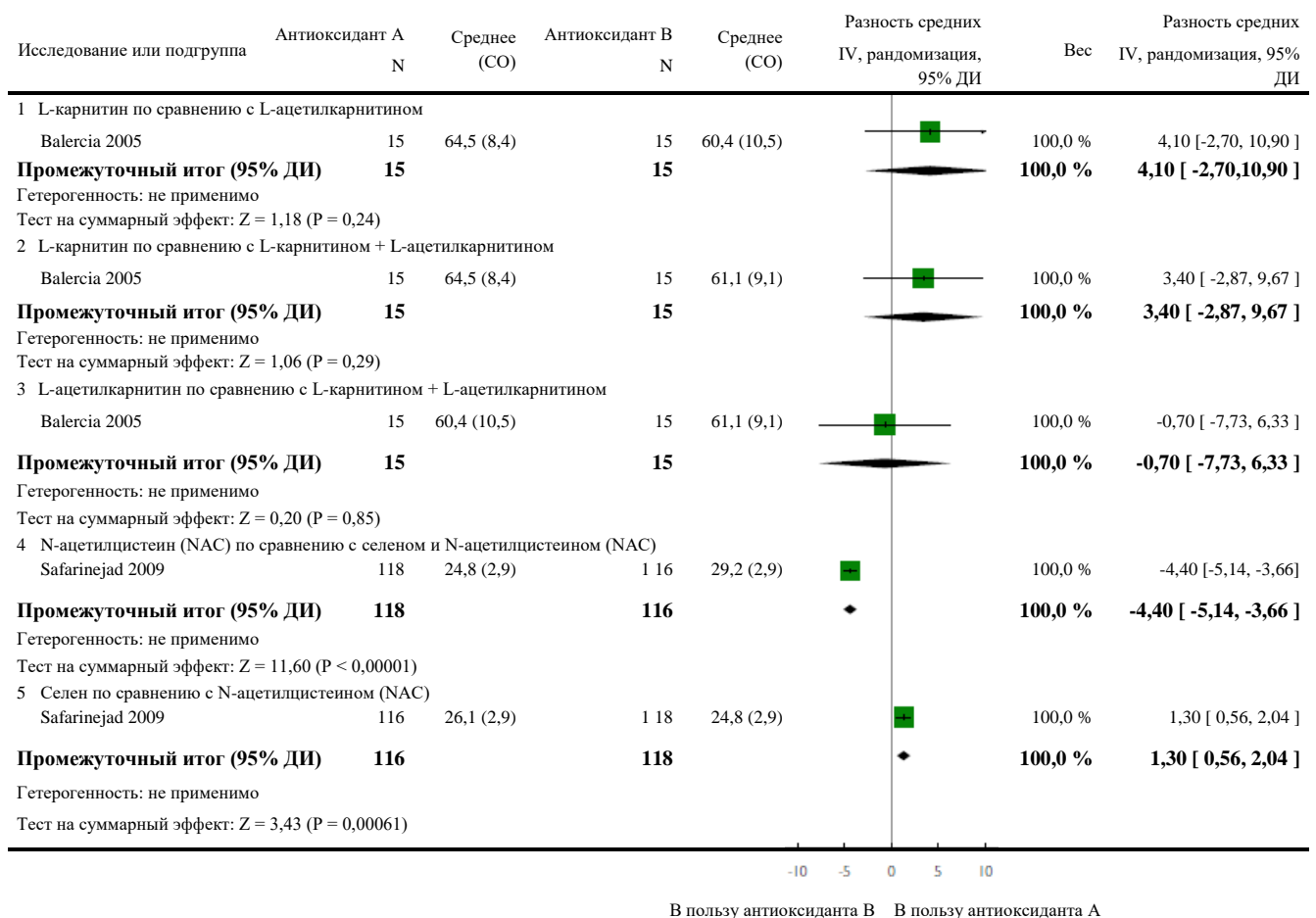
- (1) После варикоцелэктомии.
- (2) После варикоцелэктомии.
- (3) После варикоцелэктомии.

Анализ 2.4. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 4 Общая подвижность сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

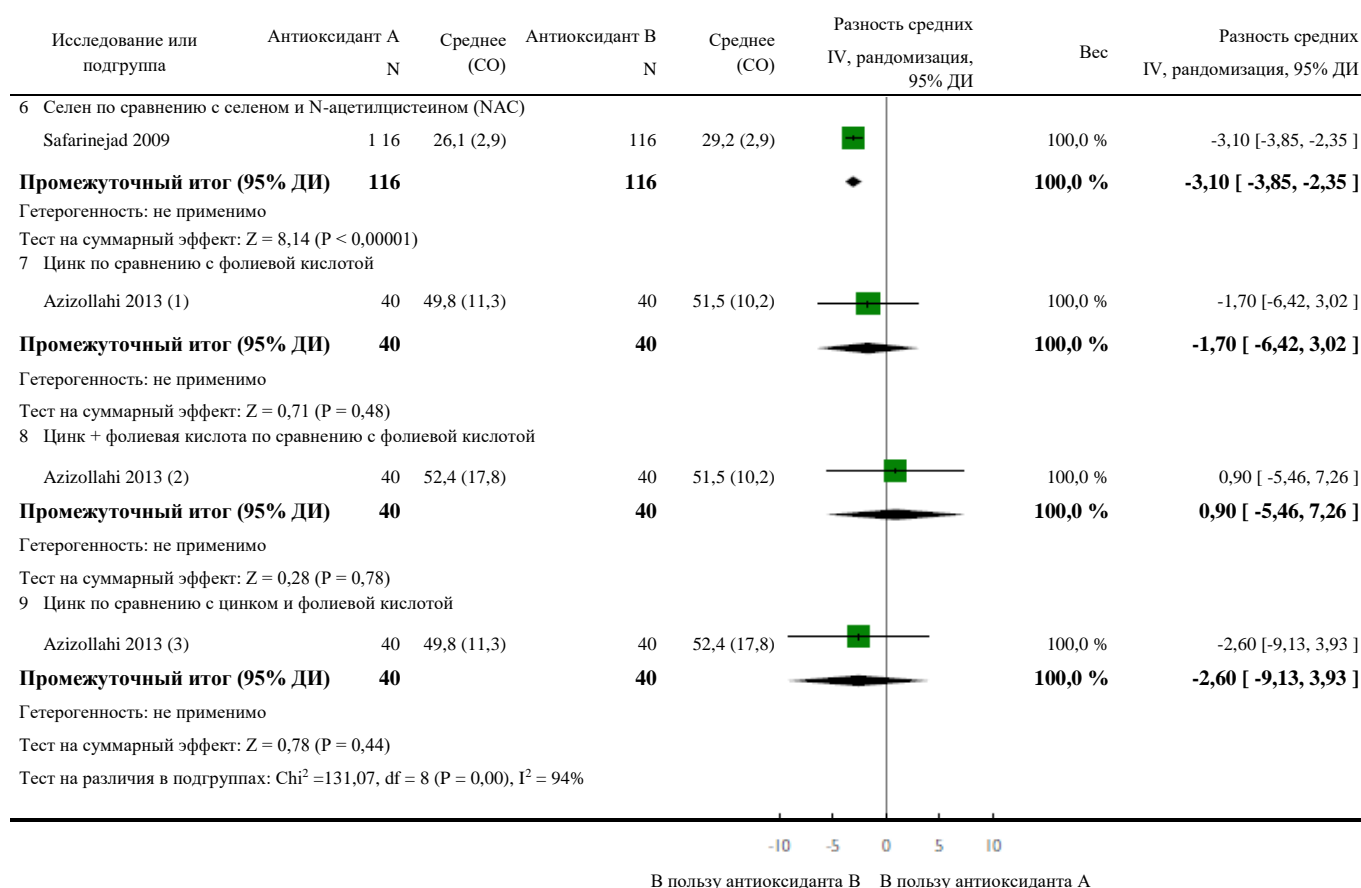
Сравнение: 2 Прямое сравнение антиоксидантов

Результат: 4 Общая подвижность сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта



(Продолжение...)

(... Продолжение)



- (1) После варикоцелэктомии.
- (2) После варикоцелэктомии.
- (3) После варикоцелэктомии.

Анализ 2.5. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 5 Общая подвижность сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе).

Общая подвижность сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе)

Исследование	Антиоксидант А	Антиоксидант В	Значение P
Фолиевая кислота по сравнению с цинком и фолиевой кислотой			
Wong 2002	Фолиевая кислота Медиана = 35 Диапазон = 5-65 «Сперматозоиды с прямолинейным движением»	Цинк + фолиевая кислота Медиана = 35 Диапазон = 5-70 «Сперматозоиды с прямолинейным движением»	Не указано
Цинк по сравнению с фолиевой кислотой			

Wong 2002	Цинк Медиана = 35 Диапазон = 10-65 «Сперматозоиды с прямолинейным движением»	Фолиевая кислота Медиана = 35 Диапазон = 5-65 «Сперматозоиды с прямолинейным движением»	Не указано
-----------	--	---	------------

Цинк по сравнению с цинком и фолиевой кислотой

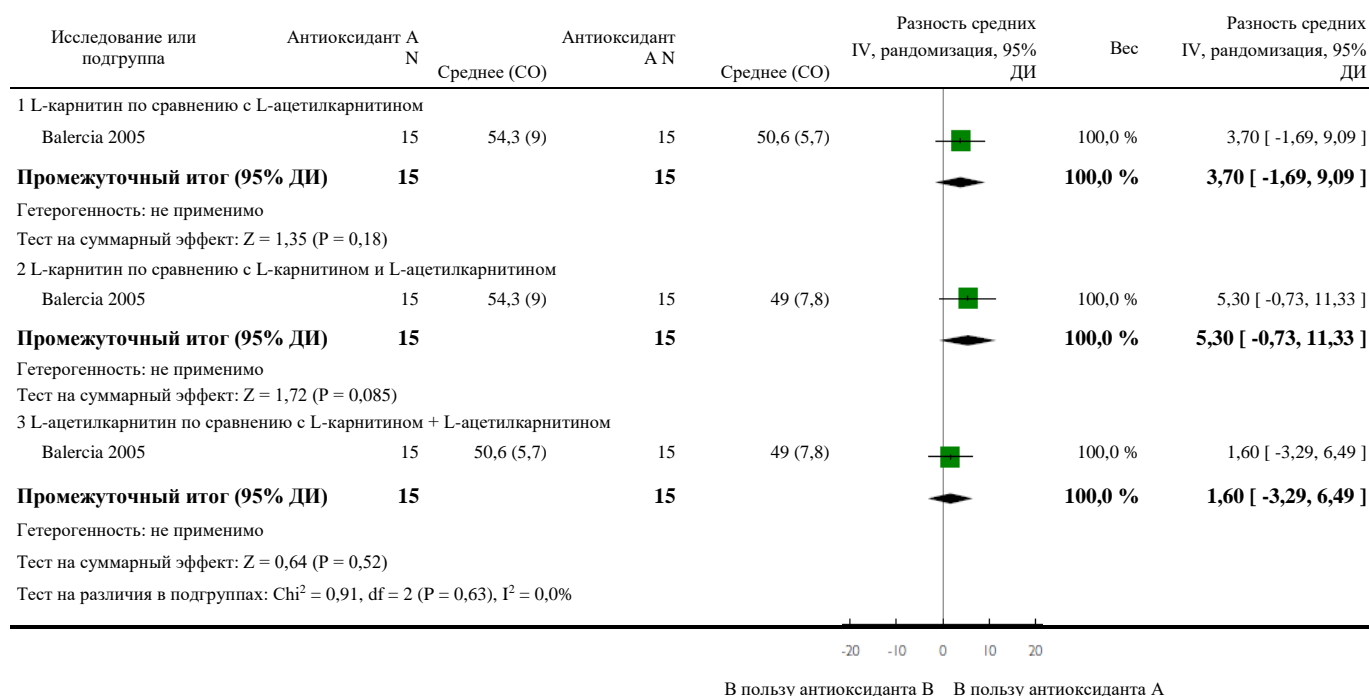
Wong 2002	Цинк Медиана = 35 Диапазон = 10-65 «Сперматозоиды с прямолинейным движением»	Цинк + фолиевая кислота Медиана = 35 Диапазон = 5-70 «Сперматозоиды с прямолинейным движением»	Не указано
-----------	--	--	------------

Анализ 2.6. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 6 Общая подвижность сперматозоидов через 9 месяца или позже; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 2 Прямое сравнение антиоксидантов

Результат: 6 Общая подвижность сперматозоидов через 9 месяцев или позже; тип антиоксиданта



Анализ 2.7. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 7 Поступательная подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 2 Прямое сравнение антиоксидантов

Результат: 7 Поступательная подвижность сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта

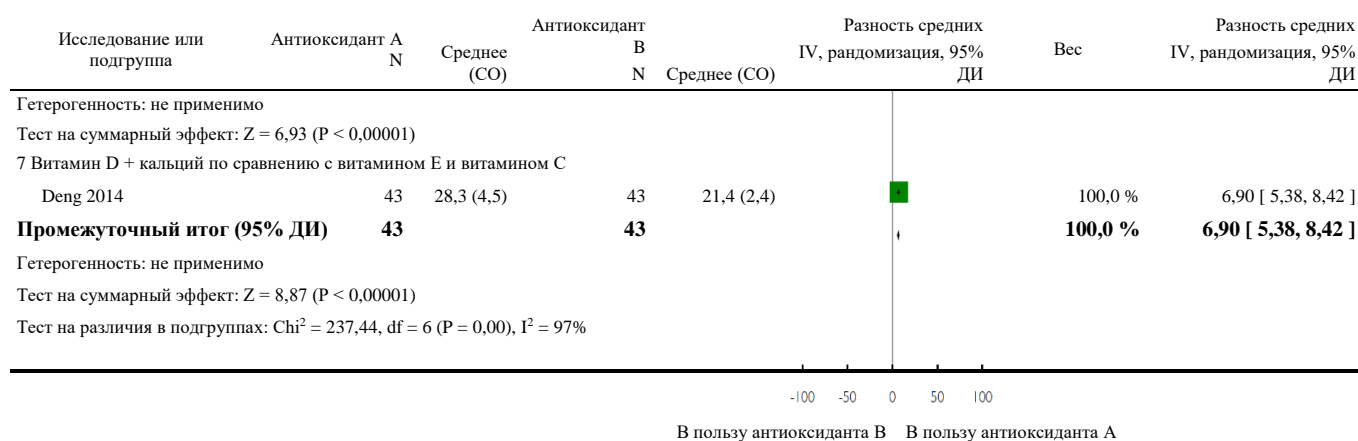
Исследование или подгруппа	Антиоксидант A N	Среднее (CO)	Антиоксидант A N	Среднее (CO)	Разность средних IV, рандомизация, 95% ДИ	Вес	Разность средних IV, рандомизация, 95% ДИ
1 L-карнитин по сравнению с L-ацетилкарнитином							
Balercia 2005	15	38,9 (7,1)	15	34,9 (9,2)		100,0 %	4,00 [-1,88, 9,88]
Промежуточный итог (95% ДИ)	15		15			100,0 %	4,00 [-1,88, 9,88]
Гетерогенность: не применимо							
Тест на суммарный эффект: Z = 1,33 (P = 0,18)							
2 L-карнитин по сравнению с L-карнитином и L-ацетилкарнитином							
Balercia 2005	15	38,9 (7,1)	14	33,9 (8,4)		100,0 %	5,00 [-0,68, 10,68]
Промежуточный итог (95% ДИ)	15		14			100,0 %	5,00 [-0,68, 10,68]
Гетерогенность: не применимо							
Тест на суммарный эффект: Z = 1,73 (P = 0,085)							
3 L-ацетилкарнитин по сравнению с L-карнитином + L-ацетилкарнитином							
Balercia 2005	15	34,9 (9,2)	14	33,9 (8,4)		100,0 %	1,00 [-5,41, 7,41]
Промежуточный итог (95% ДИ)	15		14			100,0 %	1,00 [-5,41, 7,41]
Гетерогенность: не применимо							
Тест на суммарный эффект: Z = 0,31 (P = 0,76)							
4 L-ацетилкарнитин + L-карнитин по сравнению с витамином E и витамином C							
Li 2005	85	23,4 (7,9)	53	10,1 (4,6)		100,0 %	13,30 [11,21, 15,39]
Промежуточный итог (95% ДИ)	85		53			100,0 %	13,30 [11,21, 15,39]
Гетерогенность: не применимо							
Тест на суммарный эффект: Z = 2,49 (P < 0,00001)							
5 L-карнитин по сравнению с витамином E и витамином C							
Li 2005a	32	58,3 (7,1)	31	27,8 (3,8)		100,0 %	30,50 [27,70, 33,30]
Промежуточный итог (95% ДИ)	32		31			100,0 %	30,50 [27,70, 33,30]
Гетерогенность: не применимо							
Тест на суммарный эффект: Z = 21,35 (P < 0,00001)							
6 L-карнитин + витамин E по сравнению с витамином E							
Wang 2010	61	45,4 (11,1)	52	31,3 (10,5)		100,0 %	14,10 [10,11, 18,09]
Промежуточный итог (95% ДИ)	61		52			100,0 %	14,10 [10,11, 18,09]

-100 -50 0 50 100

В пользу антиоксиданта B В пользу антиоксиданта A

(Продолжение...)

(... Продолжение)

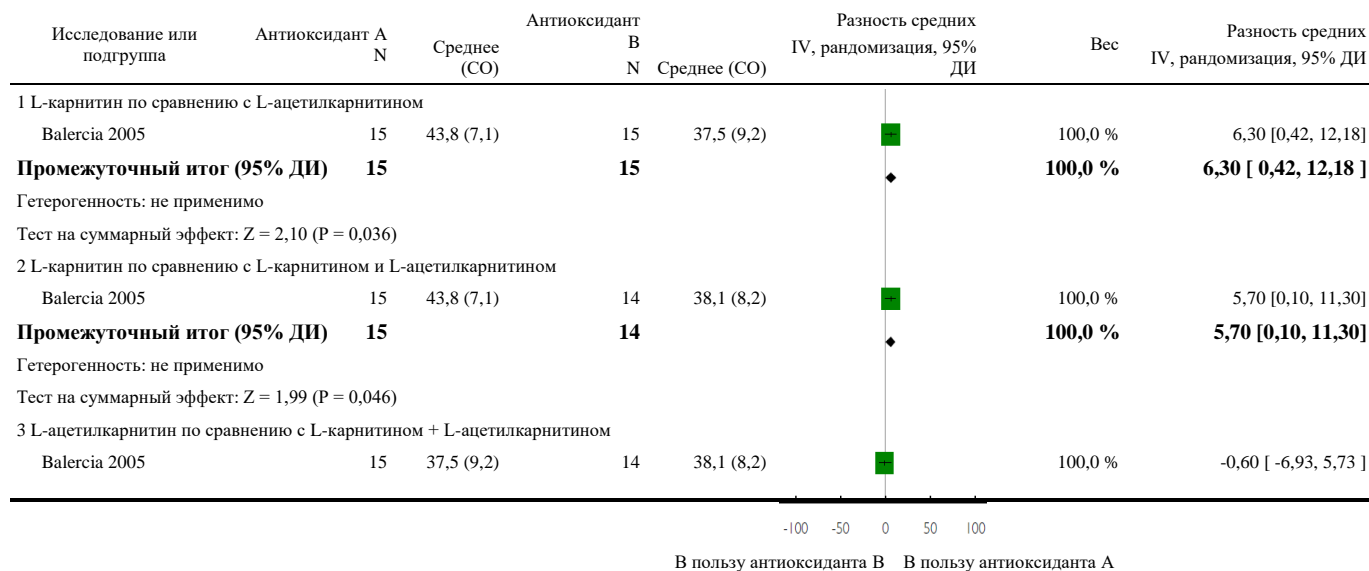


Анализ 2.8. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 8 Поступательная подвижность сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

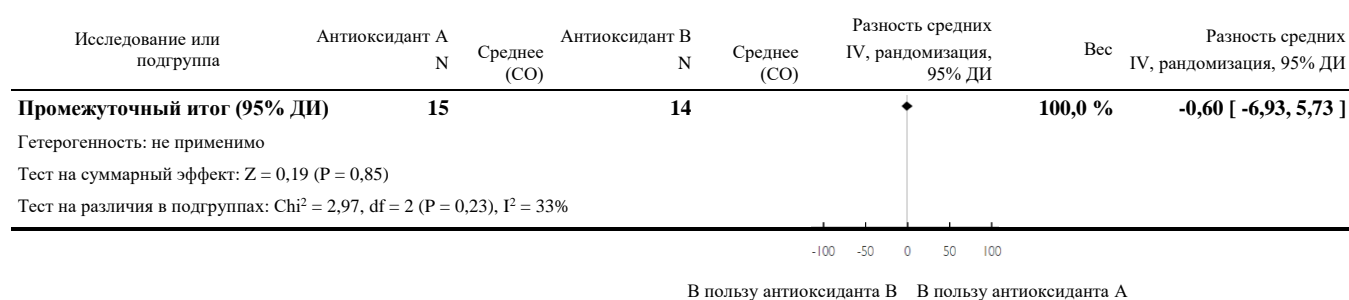
Сравнение: 2 Прямое сравнение антиоксидантов

Результат: 8 Поступательная подвижность сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта



(... Продолжение)

(... Продолжение)

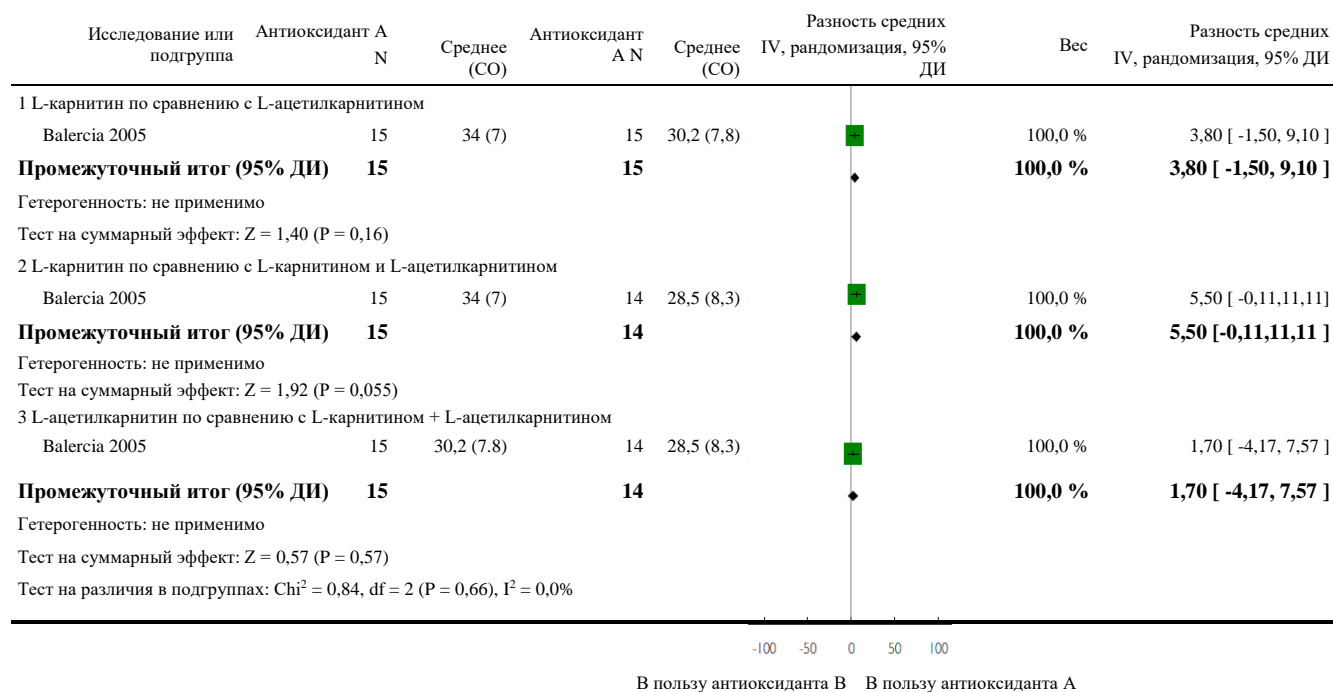


Анализ 2.9. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 9 Поступательная подвижность сперматозоидов через 9 месяцев; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 2 Прямое сравнение антиоксидантов

Результат: 9 Поступательная подвижность сперматозоидов через 9 месяцев; тип антиоксиданта

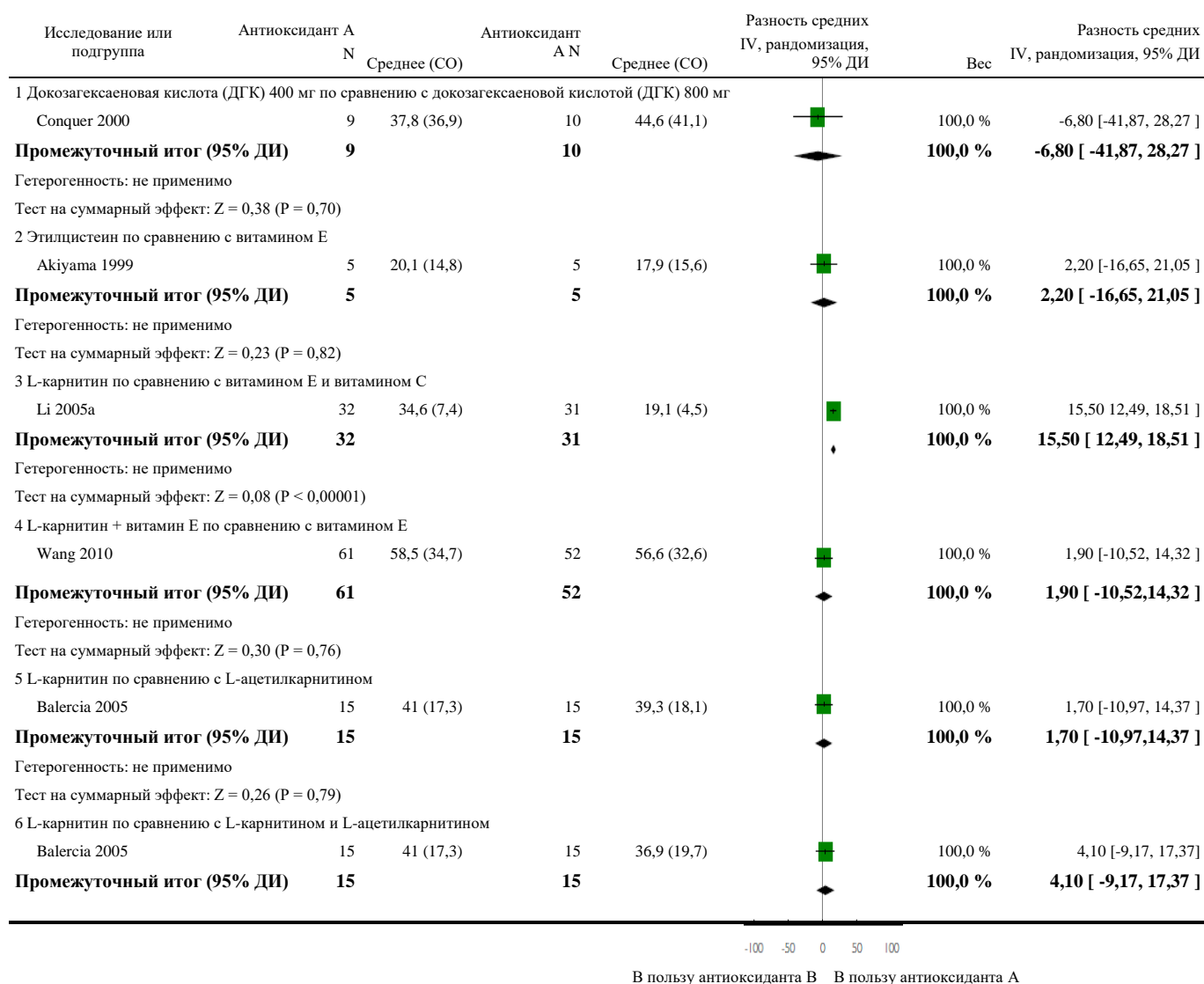


Анализ 2.10. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 10 Концентрация сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

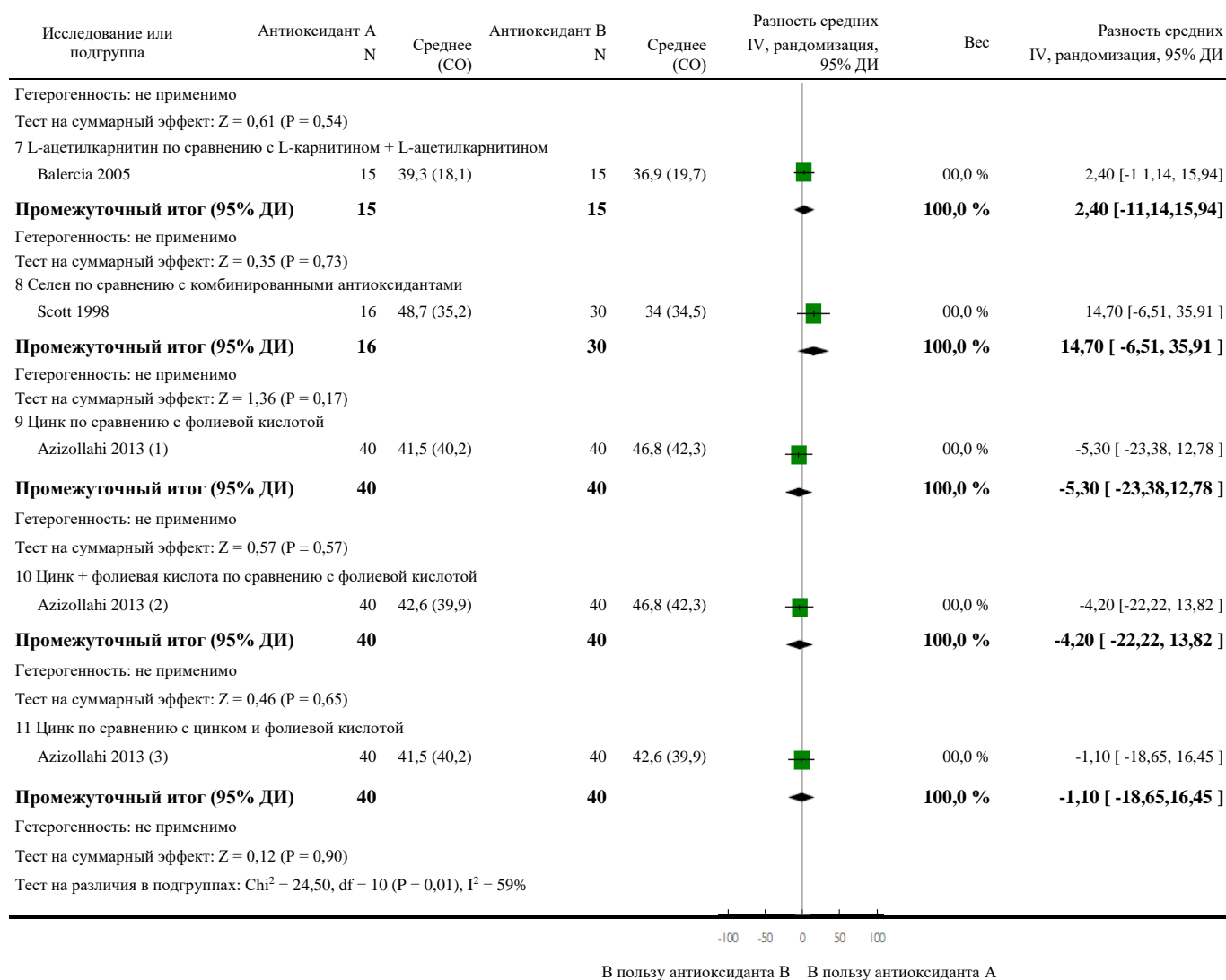
Сравнение: 2 Прямое сравнение антиоксидантов

Результат: 10 Концентрация сперматозоидов через 3 месяца или раньше; тип антиоксиданта



Продолжение...)

(... Продолжение)



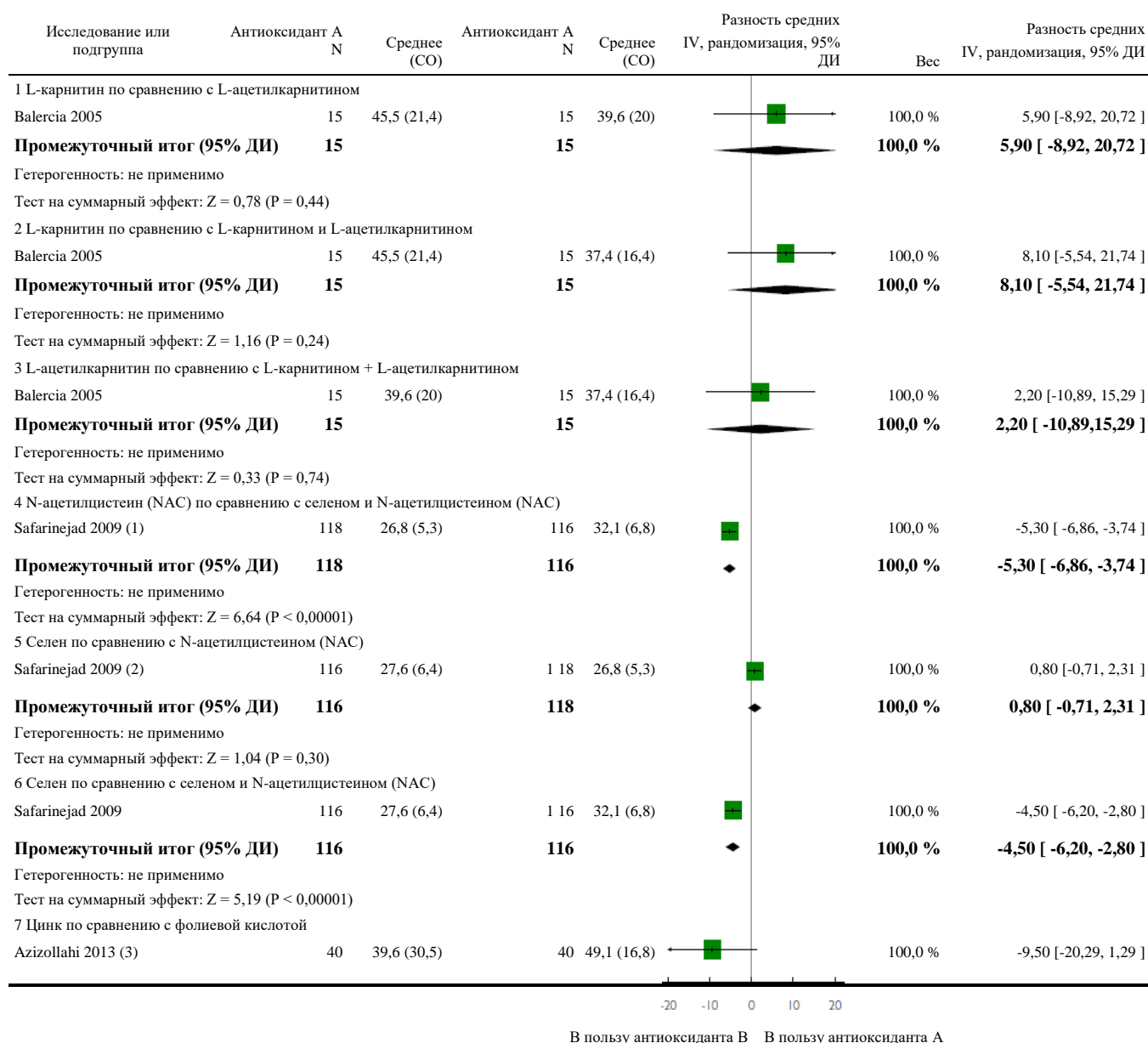
- (1) После варикоцелэктомии.
(2) После варикоцелэктомии.
(3) После варикоцелэктомии.

Анализ 2.11. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 11 Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

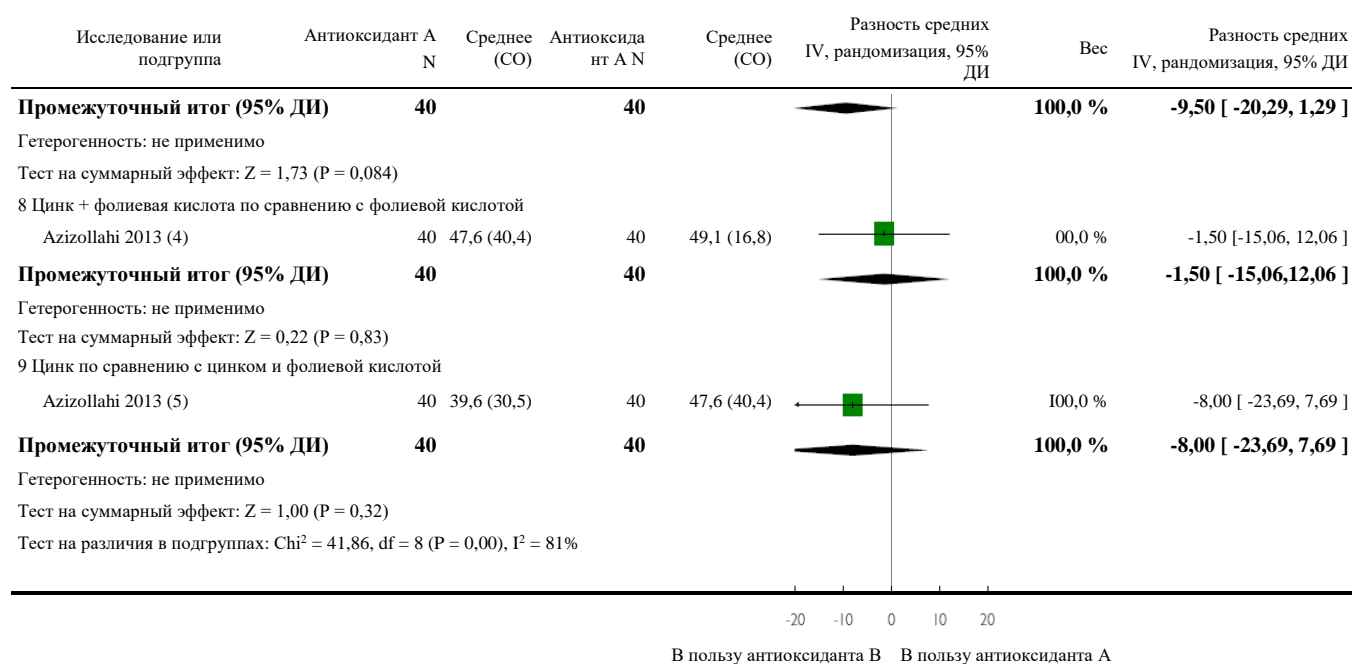
Сравнение: 2 Прямое сравнение антиоксидантов

Результат: 11 Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев; тип антиоксиданта



(Продолжение...)

(... Продолжение)



- (1) 26 недель.
- (2) 26 недель.
- (3) После варикоцелеэктомии.
- (4) После варикоцелеэктомии.
- (5) После варикоцелеэктомии.

Анализ 2.12. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 12 Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе).

Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе)

Исследование	Антиоксидант А	Антиоксидант В	Значение P
Цинк по сравнению с фолиевой кислотой			
Wong 2002	Цинк Медиана = 16 Диапазон = 0,6 - 80	Фолиевая кислота Медиана = 14 Диапазон = 0,9 - 130	Не указано
Цинк по сравнению с цинком и фолиевой кислотой			
Wong 2002	Цинк Медиана = 16 Диапазон = 0,6 - 80	Цинк + фолиевая кислота Медиана = 12 Диапазон = 0,5 - 180	Не указано
Фолиевая кислота по сравнению с цинком и фолиевой кислотой			

Концентрация сперматозоидов через 6 месяцев (данные не применялись в мета-анализе) (Продолжение)

Wong 2002	Фолиевая кислота Медиана = 14 Диапазон = 0,9 - 130	Цинк + фолиевая кислота Медиана = 12 Диапазон = 0,5 - 180	Не указано
-----------	---	--	------------

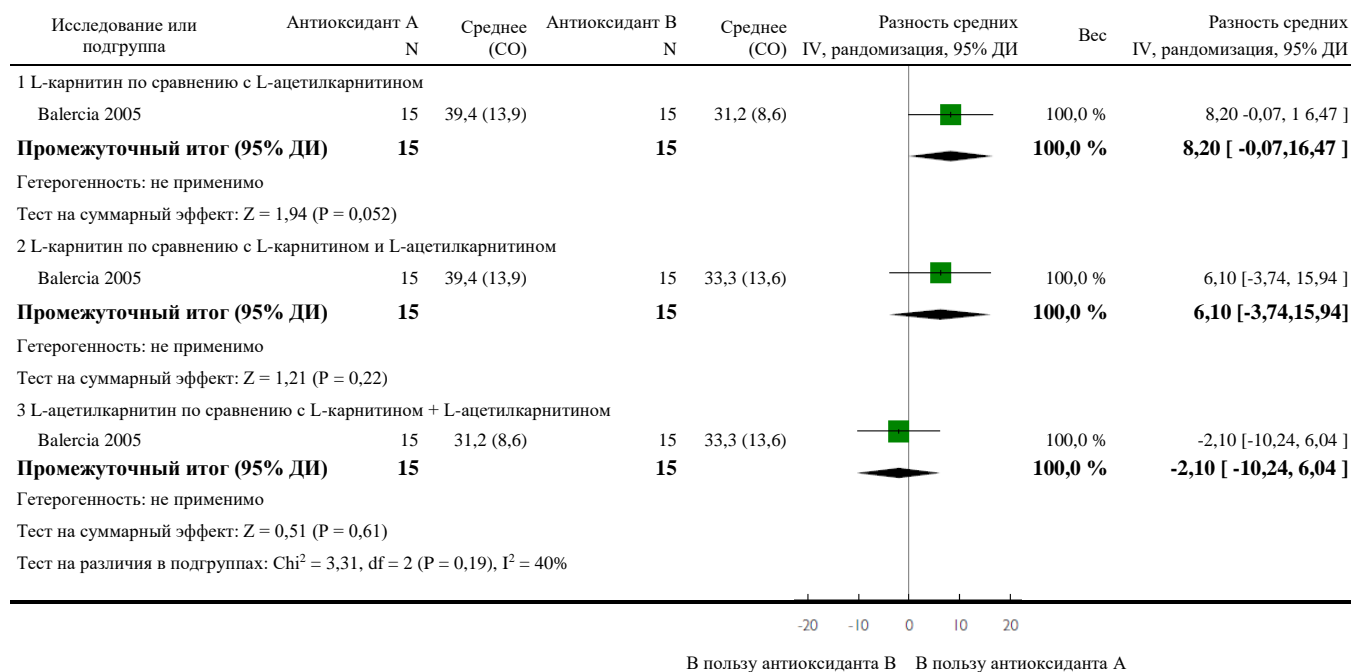
Анализ 2.13. Сравнение 2 Прямое сравнение антиоксидантов, Результат 13 Концентрация сперматозоидов через 9 месяцев

или позже; тип антиоксиданта.

Обзор: Применение антиоксидантов при мужской субфертильности

Сравнение: 2 Прямое сравнение антиоксидантов

Результат: 13 Концентрация сперматозоидов через 9 месяцев или позже; тип антиоксиданта



ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Данные по неопределенным или биохимическим беременностям

Неопределенная или биохимическая беременность	Антиоксидант	Контрольная группа		ОВ по методу Пето [ДИ]	
<i>Антиоксидант(ы) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения</i>					
Комбинированные антиоксиданты	События	Итого	События	Итого	
Galatioto 2008	1	20	0	22	8,17 [от 0,16 до 413,39]
Gopinath 2013	13	92	2	46	2,72 [от 0,88 до 8,46]
Аргинин					
Pryor 1978	2	35	2	29	0,82 [от 0,11 до 6,16]
Карнитины					
Sigman 2006	1	12	1	9	0,74 [от 0,04 до 13,02]
Peivandi 2010	3	15	0	15	8,57 [от 0,82 до 89,45]
Lenzi 2004	4	30	0	26	7,20 [от 0,95 до 54,34]
Lenzi 2003	6	43	0	43	8,37 [от 1,61 до 43,58]
Cavallini 2004	9	39	1	47	7,50 [от 2,01 до 27,98]
Коэнзим Q10					
Safarinejad 2009a	0	106	0	106	Не поддается оценке
Balercia 2009	6	30	3	30	2,16 [от 0,53 до 8,82]
Nadjarzadeh 2011	0	23	0	24	Не поддается оценке
Витамин С + витамин Е					
Rolf 1999	0	15	0	16	Не поддается оценке
Витамин Е					
Ener 2016	5	28	5	28	1,00 [от 0,26 до 3,88]
Л-ацетилкарнитин + Л-карнитин по сравнению с витамином Е и витамином С					
Li 2005	10	85	2	53	2,72 [от 0,81 до 9,14]
Л-карнитин + витамин Е по сравнению с витамином Е					
Wang 2010	21	68	3	67	6,01 [от 2,49 до 14,47]

Таблица 2. Результаты и выводы из всех включенных исследований

Идентификационный номер исследования	Дизайн, исследуемая группа	Результаты, описанные в разделе «Методы»	Результаты, описанные в разделе «Результаты»	Включено в мета-анализа Да или Нет	Результаты	Выводы + = положительный эффект - = отрицательный эффект или отсутствие эффекта
Akiyama 1999	Перекрестное, прямое Мужчины с бесплодием, высокие уровни АФК N = 10	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Да - параметры сперматозоидов	Этилцистеин не улучшил плотность и подвижность сперматозоидов, но улучшил «функцию сперматозоидов» и привел к снижению уровней АФК по сравнению с витамином E	+ Показано, что этилцистеин эффективно улучшает параметров сперматозоидов по сравнению с витамином E
Attallah 2013	Параллельное, отсутствие лечения идиопатическая астенозооспермия, ВМИ N = 30 Тезисы конференции	Параметры сперматозоидов, химическая и клиническая беременность	Параметры сперматозоидов, химическая и клиническая беременность	Да - параметры сперматозоидов Да- частота наступления клинической беременности	НАС повышал концентрацию и подвижность сперматозоидов. Частота наступления клинической беременности в группах существенно не различалась.	+ НАС улучшает качество сперматозоидов и увеличивает частоту наступления беременности до ВМИ, без улучшения частоты наступления беременности
Azizollahi 2013	Многогрупповое клиническое исследование Мужчины после варикоцелэктомии N= 160	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Да - параметры сперматозоидов Да- частота наступления клинической беременности	Умеренное улучшение параметров сперматозоидов при применении антиоксидантов цинка, фолиевой кислоты или обоих.	+ Совместное применение цинка и фолиевой кислоты приводило к улучшению параметров сперматозоидов и улучшению результатов варикоцелэктомии, применение только цинка приводило к увеличению частоты наступления беременности
Balercia 2005	Многогрупповое, плацебо Мужчины с бесплодием N = 60	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Да - параметры сперматозоидов Да- частота наступления клинической беременности Да - живорождение	Улучшение подвижности в группе L-ацетилкарнитина.	+ Карнитин при длительном применении эффективно увеличивает подвижность сперматозоидов. Отсутствуют признаки увеличения частоты живорождения или наступления клинической беременности
Balercia 2009	Параллельное, плацебо Бесплодие и неизвестная этиология N = 60	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Да - параметры сперматозоидов Да- частота наступления клинической беременности	Коэнзим Q10 повышал подвижность сперматозоидов.	+ Коэнзим Q10 эффективно улучшает кинетические характеристики сперматозоидов при астеноспермии. Отсутствуют

Идентификационный номер исследования	Дизайн, исследуемая группа	Результаты, описанные в разделе «Методы»	Результаты, описанные в разделе «Результаты»	Включено в мета-анализа Да или Нет	Результаты	Выводы + = положительный эффект - = отрицательный эффект или отсутствие эффекта
						признаки увеличения частоты живорождения или наступления клинической беременности
Barekat 2016	Параллельное, отсутствие лечения Субфертильные мужчины с варикоцеле N = 40	Параметры сперматозоидов, фрагментация ДНК	Параметры сперматозоидов, фрагментация ДНК, клинические спонтанные беременности	Да - параметры сперматозоидов Да — фрагментация ДНК Да — частота наступления клинической беременности (показатели SE преобразованы в показатели CO)	Параметры сперматозоидов значительно улучшились после проведения хирургического лечения по сравнению с исходным состоянием как в группе NAC, так и в контрольной группе. NAC может обладать дополнительным преимуществом, связанным с повышением подвижности сперматозоидов после варикоцелэктомии	+ Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что NAC улучшал целостность хроматина и частоту наступления беременности при применении в качестве дополнительной терапии после варикоцелэктомии
Biagiotti 2003	Многогрупповое, отсутствие лечения Идиопатическая олигоастеноспермия высокой степени тяжести N = 42 Тезисы конференции	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Нет — данные отсутствуют	Значительное повышение концентрации сперматозоидов с нормальной морфологией и подвижности сперматозоидов в группе карнитина Без побочных действий	+ Качество сперматозоидов положительно коррелирует с частотой оплодотворения и частотой имплантации эмбрионов при применении вспомогательных репродуктивных технологий
Blomberg Jensen 2018	Параллельное, плацебо Бесплодные мужчины со сниженным качеством сперматозоидов N = 307	Параметры сперматозоидов, репродуктивные гормоны, коэффициент живорождения	Параметры сперматозоидов, репродуктивные гормоны, коэффициент живорождения	Да - параметры сперматозоидов Да — коэффициент живорождения	Взаимосвязи между витамином D и изменениями параметров сперматозоидов выявлено не было, однако частота наступления спонтанной беременности была выше в парах, в которых мужчина находился в группе лечения.	± Витамин D не улучшал качество сперматозоидов. Положительное влияние добавок с витамином D на коэффициент живорождения и уровень ингибина В в сыворотке крови у мужчин с олигозооспермией и дефицитом витамина D может иметь клиническое значение и требует подтверждения другими исследователями
Boonyarangkul 2015	Многогрупповое, исключение тамоскифена	Параметры сперматозоидов, повреждение ДНК	Параметры сперматозоидов, длина хвоста ДНК	Да - параметры сперматозоидов	При применении в режиме монотерапии фолат приводил с	+ Результаты нашего исследования свидетельствуют о

Идентификационный номер исследования	Дизайн, исследуемая группа	Результаты, описанные в разделе «Методы»	Результаты, описанные в разделе «Результаты»	Включено в мета-анализа Да или Нет	Результаты	Выводы + = положительный эффект - = отрицательный эффект или отсутствие эффекта
	Мужчины с аномальными результатами анализа семенной жидкости N = 68	(анализ ДНК-комет)			значительному уменьшению длины хвоста ДНК через 3 месяца. Подвижность сперматозоидов значительно повышалась спустя 3 месяца лечения фолатом в режиме монотерапии	том, что фолат в комбинации с тамоксифена цитратом способен улучшать качество сперматозоидов, включая параметры сперматозоидов и целостность ДНК сперматозоидов
Busetto 2018	Параллельное, плацебо Бесплодные мужчины с ОАТ-синдромом, 50% участников с варикоцеле N= 104	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Да - параметры сперматозоидов Да- частота наступления клинической беременности	Концентрация сперматозоидов, общее количество сперматозоидов, поступательная и общая подвижность сперматозоидов значительно повысились в группе пациентов, получавших добавку (Проксид Плюс). Повышенная частота наступления беременности	+ Применение добавок с метаболическими и антиоксидантными соединениями может быть эффективным, если оно является частью стратегии повышения фертильности
Cavallini 2004	Многогрупповое, плацебо Мужчины с идиопатическим ОАТ-синдромом и варикоцеле N = 325	Параметры спермы, частота наступления беременности, нежелательные явления	Параметры спермы, частота наступления беременности, нежелательные явления	Нет — параметры сперматозоидов, в полном тексте статьи приведены только медианы В тезисах конференции приведены средние значения, но нет данных для группы плацебо, а данные по группе 3 (карнитин + циноксацин) по сравнению с группой 2 (карнитин) не могут быть использованы, поскольку в группе 3 используется противовоспалительный препарат циноксацин. Анализ 1.12; анализ 1.14 ; анализ 1.24; анализ 1.26 Нет — частота наступления беременности, неясно, имеется ли в виду клиническая беременность Таблица 1	Значительное улучшение параметров сперматозоидов при применении карнитинов по сравнению с плацебо. В группах карнитина частота наступления беременности была значительно выше, чем в группе плацебо	+ В группе антиоксидантов и противовоспалительных средств параметры сперматозоидов и показатели беременности улучшились в значительной мере по сравнению с группами, получавшими только карнитины или плацебо, однако карнитины в режиме монотерапии были более эффективны, чем плацебо

Идентификационный номер исследования	Дизайн, исследуемая группа	Результаты, описанные в разделе «Методы»	Результаты, описанные в разделе «Результаты»	Включено в мета-анализа Да или Нет	Результаты	Выводы + = положительный эффект - = отрицательный эффект или отсутствие эффекта
				Да - нежелательные явления		
Conquer 2000	Многогрупповое, плацебо Мужчины с астенозооспермией N = 28	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Да - параметры сперматозоидов (показатели SE преобразованы в показатели CO)	ДГК не оказала какого-либо влияния на подвижность или концентрацию сперматозоидов	± Применение добавки с ДГК привело к повышению уровней ДГК в семенной жидкости, однако показатели подвижности и концентрации остались без изменений
Cyrus 2015	Параллельное, плацебо Бесплодные мужчины с варикоцеле N= 115	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Да - параметры сперматозоидов	Витамин С не оказал влияния на количество сперматозоидов, однако значительно улучшил подвижность и морфологию сперматозоидов	+ Аскорбиновая кислота может оказывать значительное влияние на качество адьювантной терапии после варикоцелэктомии у мужчин с бесплодием
Dawson 1990	Многогрупповое, плацебо Мужчины с агглютинацией сперматозоидов N = 30	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Да - параметры сперматозоидов (показатели SE преобразованы в показатели CO)	В группе, получавшей 1000 мг аскорбиновой кислоты, наблюдалось улучшение параметров по сравнению с группой, получавшей 200 мг аскорбиновой кислоты, и группой плацебо	+ Витамин С может улучшать параметры сперматозоидов, особенно при применении в дозе 1000 мг
Deng 2014	Прямое Мужчины с идиопатической олигоастенозооспермией N = 86	Параметры сперматозоидов, побочные эффекты, частота наступления беременности	Параметры сперматозоидов, побочные эффекты, частота наступления беременности	Да - параметры сперматозоидов Да — частота наступления клинической беременности	Витамин D является безопасным вариантом лечения идиопатической олигоастенозооспермии и может эффективно улучшать качество сперматозоидов, особенно поступательную подвижность сперматозоидов.	+ Витамин D может улучшать количество и процентное содержание сперматозоидов с прямолинейным движением и увеличивать частоту клинической беременности у женщин, помимо этого, он характеризуется хорошей переносимостью
Dimitriadis 2010	Многогрупповое, отсутствие лечения, группы варденафила/силденафила исключены Мужчины с олигоастеноспермией N = 75	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Да - параметры сперматозоидов	Улучшение концентрации сперматозоидов при применении карнитина по сравнению с отсутствием лечения	+ Повышение секреторной функции клеток Лейдига может привести к увеличению концентрации и

Идентификационный номер исследования	Дизайн, исследуемая группа	Результаты, описанные в разделе «Методы»	Результаты, описанные в разделе «Результаты»	Включено в мета-анализа Да или Нет	Результаты	Выводы + = положительный эффект - = отрицательный эффект или отсутствие эффекта
						подвижности сперматозоидов
Ener 2016	Параллельное, отсутствие лечения Бесплодные мужчины с варикоцеле N = 56	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Да - параметры сперматозоидов Нет — частота наступления беременности, неизвестно, имеется ли в виду клиническая беременность Таблица 1	Применение витамина Е привело к улучшению всех параметров; однако результат не является статистически значимым	Применение добавки с витамином Е не улучшает параметры сперматозоидов после варикоцелэктомии
Eslamian 2013	Параллельное, плацебо Мужчины с астенозооспермией N = 50	Параметры сперматозоидов	параметры сперматозоидов, мембрана сперматозоидов и жирные кислоты сыворотки	Нет — параметры сперматозоидов, данные не пригодны для использования, непрерывные данные отсутствуют, однако используются категории от «значительное улучшение» до «ухудшение»	Параметры сперматозоидов улучшились при применении добавки с ДГК и витамином Е	+ Параметры сперматозоидов улучшаются при применении добавки с ДГК и витамином Е
Exposito 2016	Параллельное, плацебо Мужчины с нормозооспермией, олигозооспермией и астенозооспермией N = 113	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Нет — параметры сперматозоидов Нет — частота наступления беременности Оба показателя не включены в анализ, поскольку данные включают в себя показатели мужчин с нормоспермией	У 50% мужчин с олигозооспермией концентрация и количество сперматозоидов повысились до уровня нормозооспермии. Данная тенденция также наблюдалась у мужчин с астенозооспермией, однако улучшение было незначительным	+ Применение витамина Е для перорального применения приводит к улучшению параметров сперматозоидов
Galatioto 2008	Параллельное, отсутствие лечения Мужчины со стойкой олигоспермией после эмболизации варикоцеле N = 42	Параметры спермы, частота наступления беременности, нежелательные явления	Параметры спермы, частота наступления беременности, нежелательные явления	Нет — параметры сперматозоидов, приведены только медианы Нет — беременность, неясно, имеется ли в виду клиническая беременность Таблица 1 Нет - нежелательные явления	В группе комбинированных антиоксидантов наблюдалась значительная разница в количестве сперматозоидов, но не в подвижности Одна беременность в группе NAC Значительных нежелательных явлений не зарегистрировано	± NAC не повышает частоту наступления беременности и не вызывает значительных нежелательных явлений, однако значительно увеличивает количество сперматозоидов
Gamidov 2017	Многогрупповое, отсутствие лечения Мужчины с варикоцеле N = 114	Параметры сперматозоидов, фрагментация ДНК, нежелательные явления	Параметры сперматозоидов, фрагментация ДНК, нежелательные явления	Нет — параметры сперматозоидов, только медианы с ИКР Анализ 1.18; анализ 1.24; анализ 1.24 Нет — фрагментация ДНК, только	СпермАктин (СА) привел к снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов на 22,3% через 3 месяца. СА в комбинации с	+ Антиоксидантная терапия приводит к улучшению основных параметров сперматозоидов (концентрация и подвижность)

Идентификационный номер исследования	Дизайн, исследуемая группа	Результаты, описанные в разделе «Методы»	Результаты, описанные в разделе «Результаты»	Включено в мета-анализа Да или Нет	Результаты	Выводы + = положительный эффект - = отрицательный эффект или отсутствие эффекта
				медианы с ИКР Анализ 1.10 Да - нежелательные явления	витаминым комплексом привел к увеличению концентрации сперматозоидов на 27% через 3 месяца. Побочных эффектов от фармакотерапии не зарегистрировано	сперматозоидов) и снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов в краткосрочной перспективе. Побочных эффектов не зарегистрировано
Gopinath 2013	Многогрупповое, плацебо Мужчины с идиопатическим ОАТ-синдромом N = 138	Параметры спермы, частота наступления беременности, нежелательные явления	Параметры спермы, частота наступления беременности, нежелательные явления	Да - параметры сперматозоидов Нет — частота наступления беременности, неклиническая беременность Таблица 1 Да - нежелательные явления	Комбинированный антиоксидант значительно улучшил количество и общую подвижность сперматозоидов в обеих группах лечения (1 таблетка по сравнению с 2 таблетками). Зарегистрированы легкие нежелательные явления, тяжелых нежелательных явлений не наблюдалось	+ Экзогенное введение комбинации антиоксидантов в фиксированных дозах является безопасной и эффективной терапией для лечения мужской субфертильности с точки зрения параметров сперматозоидов. Только нежелательные явления низкой степени тяжести были зарегистрированы при применении комбинированных антиоксидантов
Greco 2005	Параллельное, плацебо Бесплодные мужчины с высоким уровнем фрагментации ДНК N = 64	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Да - параметры сперматозоидов	Существенной разницы в концентрации или подвижности не наблюдалось, однако уровень фрагментации ДНК был значительно ниже в группе витаминов С и Е по сравнению с плацебо	+ Кратковременное лечение витаминами С и Е для перорального применения может привести к снижению уровня фрагментации ДНК
Haghighian 2015	Параллельное, плацебо Мужчины с идиопатической астенозооспермией N = 48	Параметры сперматозоидов, нежелательные явления	Параметры сперматозоидов, нежелательные явления	Да - параметры сперматозоидов Нет - нежелательные явления, сообщено «отсутствуют», однако неясно, какие побочные эффекты отслеживались	Параметры сперматозоидов были значительно выше в группе альфа-липоевой кислоты. У участников исследования не было зарегистрировано никаких побочных эффектов в связи с пероральным приемом альфа-липоевой кислоты	+ Медикаментозное лечение астенотератоспермии и альфа-липоевой кислотой может привести к улучшению качества параметров сперматозоидов
Naje 2015	Многогрупповое, плацебо, группы тамоксифена Исключены бесплодные мужчины	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Нет — параметры сперматозоидов, интервал лечения 3-6 месяцев без	Применение L-карнитина не привело к повышению количества или	± Применение тамоксифена или L-карнитина может привести к

Идентификационный номер исследования	Дизайн, исследуемая группа	Результаты, описанные в разделе «Методы»	Результаты, описанные в разделе «Результаты»	Включено в мета-анализа Да или Нет	Результаты	Выводы + = положительный эффект - = отрицательный эффект или отсутствие эффекта
	с идиопатическим ОАТ-синдромом N = 128			разделения на части Нет — частота наступления беременности, неясно, наступила ли беременность, и приведены не численные данные, а процентные показатели	подвижности сперматозоидов. Повышение частоты наступления беременности наблюдалось только в группах тамоксифена и тамоксифена и L-карнитина, однако оно было незначительным	улучшению параметров сперматозоидов или результатов ИКСИ. Применение данных препаратов в комбинации обеспечивает максимальный терапевтический эффект
Kessopoulou 1995	Перекрестное, плацебо Мужское бесплодие N = 30	Параметры сперматозоидов, нежелательные явления, живорождение	Параметры сперматозоидов, нежелательные явления, живорождение	Нет — параметры сперматозоидов, приведены только медианы Анализ 1.12; анализ 1.24 Да - частота наступления клинической беременности Да - живорождение Да - нежелательные явления	Различий в результатах по параметрам сперматозоидов между группами не наблюдалось. 1 беременность в группе витамина E и ни одной беременности в группе плацебо (данный первого этапа)	+ Отсутствие различий в параметрах сперматозоидов. Имеются данные, свидетельствующие об увеличении частоты живорождения и частоты наступления клинической беременности
Kumamoto 1988	Многогрупповое, плацебо Мужчины с аномальными количеством или подвижностью сперматозоидов N = 396	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Нет — параметры сперматозоидов, приведены только шкалы	Статистически значимых различий в результатах по параметрам сперматозоидов между группами витамина B 12 и плацебо не наблюдалось	Отсутствие улучшения параметров сперматозоидов после применения витамина B12
Lenzi 2003	Перекрестное, плацебо Бесплодные мужчины с ОАТ-синдромом N = 100	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Да - параметры сперматозоидов Нет — частота наступления беременности, отсутствует определение беременности, см. таблицу 1	Различий с точки зрения результатов по параметрам сперматозоидов между группами терапии (карнитин) и группами плацебо не наблюдалось Шесть беременностей в группе карнитина и ни одной беременности в группе плацебо (первый этап)	+ Беременности, достигнутые в период лечения карнитином, свидетельствуют о том, что применение карнитина также может привести к улучшению функции сперматозоидов и оплодотворению
Lenzi 2004	Параллельное, плацебо Бесплодные мужчины с ОАТ-синдромом N = 60	Параметры спермы, частота наступления беременности, нежелательные явления	Параметры спермы, частота наступления беременности, нежелательные явления	Да - параметры сперматозоидов Нет — частота наступления беременности, отсутствует определение беременности Таблица 1 Нет - нежелательные явления	У четырех участников из группы карнитина партнерша забеременела, в группе плацебо не было ни одной беременности	+ Отсутствуют признаки улучшения параметров сперматозоидов

Идентификационный номер исследования	Дизайн, исследуемая группа	Результаты, описанные в разделе «Методы»	Результаты, описанные в разделе «Результаты»	Включено в мета-анализа Да или Нет	Результаты	Выводы + = положительный эффект - = отрицательный эффект или отсутствие эффекта
Li 2005	Прямое Бесплодные мужчины с ОАТ-синдромом N = 150	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Да - параметры сперматозоидов Нет — частота наступления беременности, отсутствует определение Таблица 1	L-карнитин и ацетилкарнитин эффективнее улучшают показатели беременности и параметры сперматозоидов по сравнению с комбинацией витамина Е и витамина С, нежелательные явления не выявлены	+ L-карнитин и ацетилкарнитин эффективнее улучшают показатели беременности и параметры сперматозоидов по сравнению с комбинацией витамина Е и витамина С, нежелательные явления не выявлены
Li 2005a	Прямое Бесплодные мужчины с ОАТ-синдромом N = 80	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Да - параметры сперматозоидов	Статистически значимое преимущество карнитинов над комбинацией витаминов Е + С	+ Улучшение параметров сперматозоидов в группе карнитинов по сравнению с группой витаминов Е + С
Lombardo 2002	Перекрестное Бесплодные мужчины с ОАТ-синдромом N = 100 Тезисы конференции	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Нет - параметры сперматозоидов, данные отсутствуют	Параметры сперматозоидов (концентрация, подвижность), карнитины по сравнению с плацебо	+ Улучшение параметров сперматозоидов
Martinez 2015	Многогрупповое, плацебо, группа SG1002 исключена Мужчины с идиопатическим ОАТ-синдромом N = 54	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Нет — параметры сперматозоидов, данные по показателям СО не приведены	Лечение ресвератролом не оказало существенного влияния ни на один из параметров	Лечение ресвератролом не оказало существенного влияния ни на один из параметров. Применение SG1002 может способствовать регрессии олигоастенозооспермии. Данный препарат кажется более мощным антиоксидантом, чем ресвератрол
Martinez-Soto 2010	Параллельное, плацебо Бесплодные мужчины N = 50 Тезисы конференции + текст статьи от автора	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Да - параметры сперматозоидов	Никаких различий в традиционных параметрах сперматозоидов или липидном составе мембраны сперматозоидов после применения ДГК выявлено не было, только снижение процентного содержания сперматозоидов с поврежденной ДНК	+ Положительный эффект только на фрагментацию ДНК
Mehni 2014	Многогрупповое, плацебо, группы	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Да - параметры сперматозоидов	L-карнитин улучшает только подвижность	+ Положительный эффект только на

Идентификационный номер исследования	Дизайн, исследуемая группа	Результаты, описанные в разделе «Методы»	Результаты, описанные в разделе «Результаты»	Включено в мета-анализа Да или Нет	Результаты	Выводы + = положительный эффект - = отрицательный эффект или отсутствие эффекта
	пентоксифиллина исключены Бесплодные мужчины с ОАТ-синдромом N = 235				сперматозоидов, при применении в сочетании с пентоксифиллином улучшаются все параметры сперматозоидов	подвижность сперматозоидов
Micic 2017	Параллельное, плацебо Мужчины с ОАТ-синдромом N = 175 Тезисы конференции	Подвижность сперматозоидов	Подвижность сперматозоидов	Нет — подвижность сперматозоидов, данные приведены в виде медиан с ИКР Анализ 1.18	Проксид Плюс значительно улучшил поступательную подвижность сперматозоидов	+ Проксид Плюс значительно улучшил поступательную подвижность сперматозоидов в процентном отношении по прошествии шести месяцев лечения, также подчеркнута важность продолжительности лечения (3 и 6 месяцев)
Morgante 2010	Параллельное, отсутствие лечения Бесплодные мужчины с идиопатической астеноспермией N = 180	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Да - параметры сперматозоидов	Значительное улучшение подвижности сперматозоидов.	+ Повышение уровня удовлетворенности половой жизнью Значительное улучшение подвижности сперматозоидов
Nadjarzadeh 2011	Параллельное, плацебо Мужчины с идиопатическим ОАТ-синдромом N = 60	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Да - параметры сперматозоидов	Незначительные изменения параметров сперматозоидов в группе КоQ10.	Дополнительные данные по КоQ10, свидетельствующие о том, что добавка связана с купированием окислительного стресса, хотя она не оказывает существенного влияния на концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов
Nozha 2001	Прямое Мужчины с ОАТ-синдромом N = неясно, 20?	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Нет - параметры сперматозоидов, данные отсутствуют	Применение комбинации витамина Е и селена привело к значительному повышению подвижности сперматозоидов	+ Комбинация витамина Е и селена ассоциируется с более высокой подвижностью сперматозоидов по сравнению с витамином В
Omu 1998	Параллельное, отсутствие лечения Мужчины с астенозооспермией N = 100	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов, беременность, живорождение	Нет — параметры сперматозоидов, только процентное повышение или снижение, данные не пригодны для использования Да- частота наступления	Значительное улучшение качества сперматозоидов при применении лечения цинком	+ Цинк играет важную роль в улучшении параметров сперматозоидов. Значительное повышение показателей

Идентификационный номер исследования	Дизайн, исследуемая группа	Результаты, описанные в разделе «Методы»	Результаты, описанные в разделе «Результаты»	Включено в мета-анализа Да или Нет	Результаты	Выводы + = положительный эффект - = отрицательный эффект или отсутствие эффекта
				клинической беременности Да - живорождение		беременности, но не живорождения
Omu 2008	Многогрупповое, отсутствие лечения Мужчины с астенозооспермией N = 100	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Да - параметры сперматозоидов	Цинк в виде монотерапии и в комбинации с витамином Е или с витаминами Е и С ассоциировался со сравнительно улучшенными параметрами сперматозоидов и менее выраженной фрагментацией ДНК сперматозоидов	+ Лечение цинком приводит к регрессии астенозооспермии
Peivandi 2010	Перекрестное, плацебо Мужчины с бесплодием N = 30	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Да - параметры сперматозоидов Нет — частота наступления беременности, не определена как клиническая беременность Таблица 1	Значительное улучшение средней концентрации сперматозоидов и поступательной подвижности сперматозоидов по прошествии двух месяцев приема L-карнитина, однако не было выявлено значительных изменений в объеме или морфологии сперматозоидов	+ Результаты по параметрам сперматозоидов и биохимическая беременность. Применение L-карнитина приводит к эффективному улучшению среднего количества и поступательной подвижности сперматозоидов
Pourmand 2014	Параллельное, отсутствие лечения Мужчины с бесплодием по мужскому фактору и варикоцеле N = 100	Параметры сперматозоидов, фрагментация ДНК, нежелательные явления	Параметры сперматозоидов, фрагментация ДНК, нежелательные явления	Нет — параметры сперматозоидов, данные по показателям СО не приведены Нет — фрагментация ДНК, данные по показателям СО не приведены Да - нежелательные явления	Не выявлено статистически значимых различий между двумя группами (варикоцелэктомия с приемом L-карнитина или без дополнительной терапии)	Добавление 750 мг L-карнитина для ежедневного перорального приема к стандартной паховой варикоцелэктомии не дает каких-либо дополнительных преимуществ с точки зрения улучшения параметров анализа семенной жидкости или повреждения ДНК
Poveda 2013	Многогрупповое, плацебо Мужчины с бесплодием N = 60 Тезисы конференции	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Нет — параметры сперматозоидов, данные отсутствуют	L-карнитин значительно повышает концентрацию сперматозоидов, препараты Спермотренд и Мака улучшают подвижность сперматозоидов	+ Концентрация сперматозоидов при применении L-карнитина и подвижность сперматозоидов при применении комбинированного антиоксиданта Спермотренд
Pryor 1978	Перекрестное, плацебо Мужчины с тяжелой олигозооспермией N = 64 N = 64	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Нет — параметры сперматозоидов, столбчатые диаграммы с процентными долями пациентов	Аргинин оказался не более эффективным в отношении параметров сперматозоидов и	Различий в показателях зачатия жен или изменений в качестве сперматозоидов в течение каждого

Идентификационный номер исследования	Дизайн, исследуемая группа	Результаты, описанные в разделе «Методы»	Результаты, описанные в разделе «Результаты»	Включено в мета-анализа Да или Нет	Результаты	Выводы + = положительный эффект - = отрицательный эффект или отсутствие эффекта
				показывают повышение подвижности и плотности Нет — частота наступления беременности, неясно, имеется ли в виду клиническая беременность. Включено в биохимический анализ Таблица 1	частоты наступления биохимической беременности по сравнению с плацебо	периода лечения выявлено не было
Raigani 2014	Многогрупповое, плацебо Мужчины с подтвержденным бесплодием по мужскому фактору N = 83	Параметры сперматозоидов, фрагментация ДНК	Параметры сперматозоидов, фрагментация ДНК	Нет — параметры сперматозоидов, данные приведены в виде медиан с ИКР Да — фрагментация ДНК (среднее с СО)	Не было выявлено значительного улучшения показателей концентрации сперматозоидов и фрагментации ДНК в какой-либо группе	Применение добавки с сульфатом цинка и фолиевой кислотой не привело к улучшению качества сперматозоидов у бесплодных мужчин со значительно нарушенными параметрами сперматозоидов и ОАТ-синдромом.
Rolf 1999	Астеноспермия (N = 33)	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности, нежелательные явления	Параметры спермы, частота наступления беременности, нежелательные явления	Да - параметры сперматозоидов Нет – частота наступления беременности, не указано, имеется ли в виду клиническая беременность Нет — нежелательные явления, неясно, какие побочные эффекты отслеживались	Нежелательных явлений или беременностей не выявлено ни в одной из групп	В целом, не выявлено различий между витаминами E и C по сравнению с плацебо
Safarinejad 2009	Многогрупповое, плацебо Мужчины с идиопатическим ОАТ-синдромом N = 468	Параметры сперматозоидов, нежелательные явления	Параметры сперматозоидов, нежелательные явления	Да - параметры сперматозоидов Нет - нежелательные явления, не указано, какие нежелательные явления отслеживались	Все параметры сперматозоидов значительно улучшились при лечении селеном и N-ацетилцистеином. Применение селена и N-ацетилцистеина приводило к дополнительным положительным эффектам. Нежелательные явления не выявлены	+ Применение добавки с селеном и N-ацетилцистеином приводит к улучшению качества сперматозоидов. Нежелательные явления не выявлены
Safarinejad 2009a	Параллельное, плацебо Мужчины с идиопатическим ОАТ-синдромом N = 212	Параметры сперматозоидов, нежелательные явления	Параметры сперматозоидов, нежелательные явления	Да - параметры сперматозоидов Нет - нежелательные явления, не указано, какие нежелательные	Значительное повышение плотности и подвижности сперматозоидов после лечения коэнзимом Q10. Нежелательные	+ Применение добавки с коэнзимом Q10 привело к статистически значимому улучшению определенных

Идентификационный номер исследования	Дизайн, исследуемая группа	Результаты, описанные в разделе «Методы»	Результаты, описанные в разделе «Результаты»	Включено в мета-анализа Да или Нет	Результаты	Выводы + = положительный эффект - = отрицательный эффект или отсутствие эффекта
				явления отслеживались	явления не выявлены	параметров сперматозоидов. Нежелательные явления не выявлены
Safarinejad 2012	Параллельное, плацебо Бесплодные мужчины N = 228	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Да - параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов Значительное улучшение после применения коэнзима Q10	+ Коэнзим Q10 оказался значительно эффективным с точки зрения улучшения плотности, подвижности и морфологии сперматозоидов у мужчин с олигоастенотератозооспермией неустановленной этиологии
Scott 1998	Многогрупповое, плацебо Мужчины с субфертильностью и низкой подвижностью сперматозоидов N = 69	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Да - параметры сперматозоидов Нет — частота наступления беременности, показатель не пригоден для использования в связи с объединением данных из двух групп вмешательства Таблица 1	Выявлено повышение подвижности сперматозоидов в обеих группах, получавших селен, однако данный результат является значимым только при объединении данных обеих группы лечения. Изменений плотности сперматозоидов не выявлено	± Применение добавки с селеном у субфертильных мужчин с низким уровнем селена может привести к улучшению подвижности сперматозоидов и повышению вероятности успешного зачатия. Однако не все пациенты ответили на такое лечение; положительный ответ на лечение наблюдался у 56% пациентов
Sharifzadeh 2016	Параллельное, плацебо Мужчины с идиопатической субфертильностью N= 114	Параметры сперматозоидов, нежелательные явления	Параметры сперматозоидов, нежелательные явления	Да — параметры сперматозоидов Да - нежелательные явления	Значительное повышение концентрации в группе цинка	+ Выявлено повышение процентной доли сперматозоидов с нормальной морфологией и общей концентрации сперматозоидов после лечения сульфатом цинка
Sigman 2006	Параллельное, плацебо Бесплодные мужчины с низкой подвижностью сперматозоидов N = 26	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности	Да - параметры сперматозоидов Нет — частота наступления беременности, биохимическая Таблица 1	В группах карнитина или плацебо не выявлено статистически или клинически значимого увеличения подвижности или общего количества подвижных сперматозоидов от исходного уровня через 12 или 24 недели	Применение добавки с карнитином не оказало клинически или статистически значимого влияния на подвижность сперматозоидов или общее количество подвижных сперматозоидов. Изменений частоты наступления беременности не выявлено

Идентификационный номер исследования	Дизайн, исследуемая группа	Результаты, описанные в разделе «Методы»	Результаты, описанные в разделе «Результаты»	Включено в мета-анализа Да или Нет	Результаты	Выводы + = положительный эффект - = отрицательный эффект или отсутствие эффекта
Sivkov 2011	Параллельное, плацебо Мужчины с хроническим простатитом и бесплодием N = 30	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Нет — параметры сперматозоидов, данные по показателям СО не приведены Анализ 1.12	Месячный курс терапии не дал побочных эффектов и оказал положительное влияние на низкую фертильность эякулята	+ Улучшение после применения комбинации селена и цинка
Sofikitis 2016	Многогрупповое, отсутствие лечения, Аванафил исключен Бесплодные мужчины с олигоастеноноспермией N = 39 Только аннотация	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Нет - параметры сперматозоидов, данные отсутствуют	Значимых различий с точки зрения параметров сперматозоидов в группе L-карнитина не выявлено	Отсутствует прямой вывод об эффектах L-карнитина. Вывод из раздела «Результаты»: не выявлено влияния на параметры сперматозоидов после применения L-карнитина
Suleiman 1996	Параллельное, плацебо Мужчины с астеноноспермией N = 110	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов, частота наступления беременности, живорождение, выкидыш	Да - параметры сперматозоидов Да- частота наступления клинической беременности Да - живорождение Да - нежелательные явления: выкидыш	Витамин Е значительно снижал концентрацию малондиальдегида в сперматозоидах и улучшал подвижность сперматозоидов. Значительное повышение частоты наступления беременности/живорождения	+ Применение витамина Е приводит к повышению подвижности сперматозоидов, частоты наступления беременности и живорождения по сравнению с плацебо
Tremellen 2007	Параллельное, плацебо Бесплодие по мужскому фактору N = 60	Частота наступления беременности, нежелательные явления	Частота наступления беременности, нежелательные явления, живорождение по данным, предоставленным автором	Да- частота наступления клинической беременности Да - живорождение Да - нежелательные явления	В группе антиоксидантов зарегистрировано статистически значимое улучшение частоты наступления жизнеспособной беременности. Побочные эффекты антиоксиданта Менавит наблюдались редко (8%) и носили легкий характер	+ Антиоксидант Menevit, по-видимому, является полезным дополнительным лекарственным препаратом, который значительно улучшает частоту наступления беременности у пар, проходящих ЭКО-ИКСИ. Побочные эффекты антиоксиданта Менавит наблюдались редко (8%) и носили легкий характер
Wang 2010	Прямое Бесплодные мужчины с астенозооспермией N = 135	Параметры спермы, частота наступления беременности, нежелательные явления	Параметры спермы, частота наступления беременности, нежелательные явления	Да - параметры сперматозоидов Нет — частота наступления беременности, неясно, имеется ли в виду клиническая беременность Таблица 1 Нет - нежелательные явления, не выявлены, однако	Значительное увеличение подвижности сперматозоидов в группе L-карнитина и витамина Е, отсутствие различий с точки зрения плотности и морфологии сперматозоидов Частота	+ L-карнитин (в комбинации с витамином Е) значительно повышает подвижность сперматозоидов и частоту наступления беременности

Идентификационный номер исследования	Дизайн, исследуемая группа	Результаты, описанные в разделе «Методы»	Результаты, описанные в разделе «Результаты»	Включено в мета-анализа Да или Нет	Результаты	Выводы + = положительный эффект - = отрицательный эффект или отсутствие эффекта
				не указано, какие именно явления отслеживались	наступления беременности была значительно выше в группе L-карнитина и витамина E	
Wong 2002	Многогрупповое, плацебо Фертильные и субфертильные мужчины N = 103	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Нет - параметры сперматозоидов, приведены только медианы Анализ 1.14 ; анализ 1.26 ; анализ 2.5 ; Analysis 2.12	В группе субфертильных мужчин выявлено значительное увеличение общего количества нормальных сперматозоидов (на 74%) и незначительное увеличение количества аномальных сперматозоидов (на 4%)	+ Общее количество нормальных сперматозоидов увеличивается после комбинированного лечения сульфатом цинка и фолиевой кислотой как у субфертильных, так и у фертильных мужчин
Zalata 1998	Прямое, пилотное Мужчины, посещающие андрологическую клинику N = 22 Тезисы конференции	Параметры сперматозоидов	Параметры сперматозоидов	Нет — параметры сперматозоидов, приведены только данные по медианам до и после	Не выявлено значимых различий в параметрах сперматозоидов после лечения (ацетилцистеином или ДГК). Показатель повреждения ДНК, измеряемый с помощью $oh8dG$ (фмоль/мкг), значительно уменьшился после применения добавки.	Улучшения параметров сперматозоидов не выявлено
Zavaczki 2003	Параллельное, плацебо Мужчины с идиопатическим бесплодием N = 20	Параметры сперматозоидов, клиническая беременность, нежелательные явления	Параметры сперматозоидов, клиническая беременность, нежелательные явления	Да - параметры сперматозоидов Да- частота наступления клинической беременности Да - нежелательные явления	Не выявлено значимых изменений в характеристиках сперматозоидов	Применение магния не приводит к значимому улучшению параметров сперматозоидов и не повышает частоту наступления беременности

ДГК: докозагексаеновая кислота; **ВМИ:** внутриматочная инсеминация; **НАС:** N-ацетилцистеин; **ОАТ:** олигоастенотератозооспермия; **АФК:** активные формы кислорода

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Стратегия поиска по Кокрановскому специализированному реестру по гинекологии и репродуктивной медицине

Поиск проведен 1 февраля 2018 г.

Платформа PROCITE

Ключевые слова СОДЕРЖАТ «антиоксиданты» или «уровни антиоксидантов», или «витамин», или «витамин А», или «витамин В», или «витамин-В-12», или «витамин-В-12-терапевтическое применение», или «витамин В6», или «витамин С», или «витамин D», или «витамин Е», или «витамины», или «селен», или «фолиевая кислота», или «глутатион», или «меневит антиоксидант», или «карнитин», или «аскорбиновая кислота», или «цинк», или «жирные кислоты», или «жир», или «рыбий жир», или «экстракты растений», или «флавоноиды», или «L-аргинин», или «спикногенол», или «фолат», или «убихинол», или «коэнзим Q10», или «L-карнитин», или «L-карнитин», или «поливитамины», или «бета-каротин», или «N-ацетилцистеин», или «L-ацетилкарнитин», или «ацетил-L-карнитин», или «ацетилцистеин», или «этилцистеин», или «альфа-токоферол», или «пентоксифиллин», или «омега-3», или «омега-6 жирная кислота», или «инозитол», или «мио-инозитол», или «d-хиро-инозитол», или «мелатонин», или «докозагексаеновая кислота», или «магний», или «пищевая добавка», или «пищевые добавки», или Название СОДЕРЖИТ «антиоксиданты», или «уровни антиоксидантов», или «витамин», или «витамин А», или «витамин В», или «витамин-В-12», или «витамин-В-12-терапевтическое применение», или «витамин В6», или «витамин С», или «пищевая добавка», или «пищевые добавки»

И

Ключевые слова СОДЕРЖАТ «идиопатическая астеноспермия», или «идиопатическая олигозооспермия», или «ЭКО», или «ИКСИ», или «внутриматочная инсеминация», или «ВРТ», или «сперматозоиды», или «целостность ДНК сперматозоидов», или «повреждение сперматозоидов», или «качество сперматозоидов», или «параметры сперматозоидов», или «олигоастенозооспермия», или «олигоастеноспермия», или «олигоастенотератозооспермия», или «олигоспермия», или «олигозооспермия», или «астеноспермия», или «астенозооспермия», или «вспомогательные репродуктивные технологии», или «азооспермия», или «мужская», или «мужская субфертильность» или Название СОДЕРЖИТ «идиопатическая астеноспермия», или «идиопатическая олигозооспермия», или «сперматозоиды», или «целостность ДНК сперматозоидов», или «повреждение сперматозоидов», или «качество сперматозоидов», или «параметры сперматозоидов», или «олигоастенозооспермия», или «олигоастеноспермия», или «олигоастенотератозооспермия», или «олигоспермия», или «олигозооспермия», или «астеноспермия», или «астенозооспермия», или «вспомогательные репродуктивные технологии», или «азооспермия», или «мужская» (318 совпадений)

Приложение 2. Стратегия поиска по ЦЕНТРАЛЬНОМУ онлайн-реестру клинических исследований (CRSO)

Searched 1 Febuary 2018

Web platform

- #1 MeSH descriptor: [Infertility, Male] explode all trees 664
- #2 asthenozoospermia or oligospermia or azoospermia:ti,ab,kw 462
- #3 Asthenospermia or Teratospermia:ti,ab,kw 75
- #4 MeSH descriptor: [Spermatozoa] explode all trees 440
- #5 Sperm*:ti,ab,kw 3994
- #6 male subfertility:ti,ab,kw 197
- #7 male infertility:ti,ab,kw 1604
- #8 subfertile men:ti,ab,kw 48
- #9 infertile men:ti,ab,kw 265
- #10 semen:ti,ab,kw 1255
- #11 oligoasthenoteratozoospermia:ti,ab,kw 25
- #12 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 5016
- #13 MeSH descriptor: [Antioxidants] explode all trees 4250
- #14 antioxidant*:ti,ab,kw 8353
- #15 radical scavenger*:ti,ab,kw 687
- #16 MeSH descriptor: [Vitamins] explode all trees 2263
- #17 vitamin*:ti,ab,kw 19677
- #18 MeSH descriptor: [Zinc] explode all trees 1393
- #19 zinc:ti,ab,kw 4285
- #20 MeSH descriptor: [Selenium] explode all trees 584
- #21 Selenium:ti,ab,kw 1456
- #22 Glutathione or folate:ti,ab,kw 4279

#23 ubiquin\$ or folic acid:ti,ab,kw 3446
 #24 coenzyme q10:ti,ab,kw 524
 #25 MeSH descriptor: [Carnitine] explode all trees 559
 #26 carnitine\$ or carotenoid 1792
 #27 astaxanthin\$ or lycopene 564
 #28 menevit 3
 #29 multivitamin\$ 904
 #30 betacarotene\$ or beta carotene\$ 1694
 #31 ascorbic acid 3534
 #32 acetylcysteine 1587
 #33 MeSH descriptor: [Acetylcysteine] explode all trees 738
 #34 Acetylcysteine 1587
 #35 cysteine or ethylcysteine 1083
 #36 alpha-tocopherol\$ 2596
 #37 fish oil\$ 2286
 #38 omega\$ 4656
 #39 MeSH descriptor: [Fatty Acids] explode all trees 19683
 #40 fatty acid\$ 10373
 #41 arginine or flavonoid or carotenoid or riboflavin 5416
 #42 pycnogenol\$ or lutein\$ or lipoic acid\$ or Inositol 1626
 #43 MeSH descriptor: [Inositol] explode all trees 340
 #44 myoinositol or mesoinositol or melatonin 1767
 #45 cysteine or docosahexaenoic or magnesium 9176
 #46 nutritional supplement\$ 2441
 #47 nutraceutical\$ 383
 #48 #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 73432
 #49 #12 and #48 419

Приложение 3. Стратегия поиска по базе данных MEDLINE

Searched 1946 to 1 February 2018

OVID platform

1 exp male infertility/ (25443)
 2 (asthenozoospermia or oligospermia or azoospermia).tw. (6718)
 3 Asthenospermia.tw. (319)
 4 Teratospermia.tw. (157)
 5 exp Spermatozoa/ (61935)
 6 Sperm\$.tw. (123530)
 7 (male\$ adj2 subfertil\$.tw. (716)
 8 (male\$ adj2 infertile\$.tw. (10031)
 9 (subfertil\$ adj2 men).tw. (493)
 10 (infertile\$ adj2 men).tw. (4006)
 11 (male\$ adj2 fertility).tw. (5274)
 12 semen.tw. (26643)
 13 oligoasthenoteratozoospermi\$.tw. (360)
 14 or/1-13 (153999)
 15 exp antioxidants/ or free radical scavengers/ (411638)
 16 (antioxidant\$ or radical scavengers).tw. (161958)
 17 exp vitamins/ or exp ascorbic acid/ or exp dehydroascorbic acid/ or exp vitamin a/ or exp vitamin e/ or exp vitamin u/ or exp alpha- tocopherol/ or exp beta carotene/ or exp beta-tocopherol/ or exp gamma-tocopherol/ (318144)
 18 vitamin\$.tw. (184483)
 19 exp Zinc/ (55556)
 20 exp Selenium/ (18842)
 21 (Glutathione\$ or folate).tw. (134066)
 22 exp Glutathione Peroxidase/ or exp folic acid/ (52442)
 23 exp Ubiquinone/ (8226)
 24 (ubiquin\$ or folic acid).tw. (25733)
 25 coenzyme q10.tw. (2906)

26 exp Carnitine/ (8935)
 27 (carnitine\$ or carotenoid\$.tw. (30261)
 28 (astaxanthin\$ or lycopene\$.tw. (5723)
 29 menevit.tw. (3)
 30 multivitamin\$.tw. (3391)
 31 (betacarotene\$ or beta carotene\$.tw. (12411)
 32 ascorbic acid.tw. (28266)
 33 n-acetylcysteine.tw. (9954)
 34 exp Acetylcysteine/ (11959)
 35 Acetylcysteine.tw. (10732)
 36 Acetyl cysteine.tw. (3094)
 37 Acetyl-carnitine.tw. (168)
 38 ethylcysteine.tw. (62)
 39 alpha-tocopherol\$.tw. (14639)
 40 (fish adj2 oil\$.tw. (9589)
 41 omega\$.tw. (44863)
 42 exp fatty acids/ or exp fish oils/ or exp cod liver oil/ or exp fatty acids, omega-3/ or exp plant oils/ (448639)
 43 fatty acid\$.tw. (185377)
 44 (plant adj4 oil\$.tw. (2449)
 45 arginine.tw. (88608)
 46 flavonoid\$.tw. (32547)
 47 carotenoid\$.tw. (17021)
 48 riboflavin\$.tw. (9284)
 49 pycnogenol\$.tw. (345)
 50 lutein\$.tw. (36115)
 51 lipoic acid\$.tw. (3967)
 52 exp Inositol/ (22263)
 53 (Inositol or myoinositol).tw. (35152)
 54 mesoinositol.tw. (36)
 55 melatonin.tw. (21226)
 56 n acetyl cysteine.tw. (3045)
 57 docosahexaenoic acid.tw. (10078)
 58 magnesium.tw. (51372)
 59 nutritional supplement\$.tw. (5235)
 60 (diet\$ adj3 supplement\$.tw. (36417)
 61 nutraceutical\$.tw. (4403)
 62 or/15-61 (1623704)
 63 randomized controlled trial.pt. (452080)
 64 controlled clinical trial.pt. (92108)
 65 randomized.ab. (400977)
 66 placebo.tw. (190947)
 67 clinical trials as topic.sh. (182333)
 68 randomly.ab. (283901)
 69 trial.ti. (176948)
 70 (crossover or cross-over or cross over).tw. (75086)
 71 or/63-70 (1155842)
 72 (animals not (humans and animals)).sh. (4385913)
 73 71 not 72 (1063162)
 74 14 and 62 and 73 (559)

Приложение 4. Стратегия поиска по базе данных Embase

Searched 1980 to 1 February 2018

OVID platform

1 exp male infertility/ (36830)
 2 (asthenozoospermia or oligospermia or azoospermia).tw. (8576)
 3 Asthenospermia.tw. (404)
 4 Teratospermia.tw. (196)
 5 exp Spermatozoa/ (40046)
 6 Sperm\$.tw. (134402)

7 (male\$ adj2 subfertil\$.tw. (924)
8 (male\$ adj2 infertil\$.tw. (13888)
9 (subfertil\$ adj2 men).tw. (607)
10 (infertil\$ adj2 men).tw. (5561)
11 (male\$ adj2 fertility).tw. (6397)
12 semen.tw. (31205)
13 oligoasthenoteratozoospermi\$.tw. (501)
14 or/1-13 (168218)
15 vitamin\$.tw. (224591)
16 exp Zinc/ (96319)
17 exp Selenium/ (33745)
18 (zinc or selenium).tw. (136357)
19 (Glutathione\$ or folate).tw. (154128)
20 exp Ubiquinone/ (7428)
21 ubiquin\$.tw. (8388)
22 coenzyme q10.tw. (4117)
23 exp Carnitine/ (13571)
24 (carnitine\$ or carotenoid\$.tw. (34331)
25 (astaxanthin\$ or lycopene\$.tw. (6806)
26 menevit.tw. (12)
27 multivitamin\$.tw. (4547)
28 (betacarotene\$ or beta carotene\$.tw. (14287)
29 ascorbic acid.tw. (31008)
30 n-acetylcysteine.tw. (12585)
31 exp acetylcysteine/ (31271)
32 acetylcysteine.tw. (13657)
33 Acetyl cysteine.tw. (4153)
34 ethylcysteine.tw. (61)
35 alpha-tocopherol\$.tw. (15603)
36 (fish adj2 oil\$.tw. (12046)
37 omega\$.tw. (44717)
38 fatty acid\$.tw. (208396)
39 (plant adj4 oil\$.tw. (3474)
40 arginine.tw. (95239)
41 flavonoid\$.tw. (47169)
42 carotenoid\$.tw. (18326)
43 riboflavin\$.tw. (9563)
44 pycnogenol\$.tw. (439)
45 lutein\$.tw. (36273)
46 lipoic acid\$.tw. (4844)
47 exp antioxidant/ (165170)
48 free radical scavengers/ (20469)
49 (antioxidant\$ or radical scavengers).tw. (209843)
50 exp vitamin/ or exp ascorbic acid/ or exp carotenoid/ or exp multivitamin/ or vitamin b group/ (560638)
51 exp edible oil/ or exp castor oil/ or exp lyprinol/ or exp olive oil/ or exp safflower oil/ or exp essential fatty acid/ or exp arachidonic acid/ or exp linoleic acid/ or exp linolenic acid/ or exp gamma linolenic acid/ or exp unsaturated fatty acid/ or exp omega 6 fatty acid/ or exp polyunsaturated fatty acid/ (170403)
52 exp fatty acid/ (499866)
53 exp vegetable oil/ (71261)
54 exp fish oil/ (15511)
55 exp cod liver oil/ (1108)
56 exp omega 3 fatty acid/ (26841)
57 exp inositol/ (10949)
58 docosahexaenoic acid.tw. (12438)
59 magnesium.tw. (57498)
60 (Inositol or myoinositol).tw. (38014)
61 mesoinositol.tw. (10)
62 melatonin.tw. (25584)
63 nutritional supplement\$.tw. (7123)
64 nutraceutical\$.tw. (5817)

65 or/15-64 (1906582)
 66 Clinical Trial/ (963424)
 67 Randomized Controlled Trial/ (481441)
 68 exp randomization/ (76750)
 69 Single Blind Procedure/ (30162)
 70 Double Blind Procedure/ (142753)
 71 Crossover Procedure/ (53922)
 72 Placebo/ (303506)
 73 Randomized controlled trial\$.tw. (170913)
 74 Rct.tw. (26655)
 75 random allocation.tw. (1715)
 76 randomly allocated.tw. (28704)
 77 allocated randomly.tw. (2277)
 78 (allocated adj2 random).tw. (789)
 79 Single blind\$.tw. (20147)
 80 Double blind\$.tw. (177989)
 81 ((treble or triple) adj blind\$.tw. (733)
 82 placebo\$.tw. (259893)
 83 prospective study/ (418782)
 84 or/66-83 (1845002)
 85 case study/ (51632)
 86 case report.tw. (343900)
 87 abstract report/ or letter/ (1015495)
 88 or/85-87 (1402788)
 89 84 not 88 (1798045)
 90 14 and 65 and 89 (1401)

Приложение 5. Стратегия поиска по базе данных CINAHL

Поиск выполнен в интервале от 1961 г. по 1 февраля 2018 г.

Платформа EBSCO

#	Запрос	Результаты
S43	S25 И S42	100
S42	S26 ИЛИ S27 ИЛИ S28 ИЛИ S29 ИЛИ S30 ИЛИ S31 ИЛИ S32 ИЛИ S33 ИЛИ S34 ИЛИ S35 ИЛИ S36 ИЛИ S37 ИЛИ S38 ИЛИ S39 ИЛИ S40 ИЛИ S41	1 203 002
S41	TX распред* рандом*	8 211
S40	(МН «Количественные Исследования»)	18 214
S39	(МН «Плацебо»)	10 641
S38	TX плацебо*	49 628
S37	TX рандом* распред*	8 211
S36	(МН «Случайное Распределение»)	45 438
S35	TX рандом* контроль* исследование*	142 613
S34	TX ((одностор* n1 слепое*) или (одностор* n1 маск*))	13 112
S33	TX ((двойн* n1 слепое*) или (двойн* n1 маск*))	923 796
S32	TX ((тройн* n1 слепое*) или (тройн* n1 маск*))	291
S31	TX ((черверн* n1 слепое*) или (черверн* n1 маск*))	224
S30	TX ((черверн* n1 слепое*) или (черверн* n1 маск*))	224
S29	«или TX ((черверн* n1 слепое*) или (черверн* n1 маск*))»	224
S28	TX клиник* n1 исследование*	219 940
S27	PT Клиническое исследование	85 642
S26	(МН «Клинические исследования+»)	233 936
S25	S20 И S24	373
S24	S21 ИЛИ S22 ИЛИ S23	4 367

#	Запрос	Результаты
S23	ТХ сперма*	4 329
S22	(МН «Подвижность Сперматозоидов») ИЛИ (МН «Сперматозоиды») ИЛИ (МН «Количество Сперматозоидов») ИЛИ «сперматозоиды»	3 066
S21	«мужское бесплодие»	500
S20	S1 ИЛИ S2 ИЛИ S3 ИЛИ S4 ИЛИ S5 ИЛИ S6 ИЛИ S7 ИЛИ S8 ИЛИ S9 ИЛИ S10 ИЛИ S11 ИЛИ S12 ИЛИ S13 ИЛИ S14 ИЛИ S15 ИЛИ S16 ИЛИ S17 ИЛИ S18 ИЛИ S19	108 659
S19	ТХ докозагексаеновая кислота	2 993
S18	ТХ магний	6 027
S17	ТХ ацетицистеин	351
S16	ТХ мелатонин	2 528
S15	ТХ хиро-инозитол	42
S14	ТХ миоинозитол	85
S13	ТХ Инозитол	839
S12	ТХ жирная кислота	22 457
S11	ТХ омега 3	7 555
S10	ТХ Пентоксифиллин	504
S9	ТХ Ацетицистеин	1 656
S8	ТХ меневит	3
S7	ТХ коэнзим q10	579
S6	ТХ Селен	2 579
S3	ТХ Цинк	6 947
S4	ТХ карнитин	1 529
S3	ТХ витамин*	45 611
S2	ТХ антиоксидант*	22 539
S1	(МН «Антиоксиданты+») или (МН «Ягоды+») или (МН «Хлорофилл») или (МН «Флавоноиды+») или (МН «Ликопин») или (МН «Полифенолы+»)	25 644

Приложение 6. Стратегия поиска по базе данных PsycINFO

Searched from 1806 to 1 February 2018

OVID platform

1 exp Infertility/ (2007)

2 (asthenozoospermia or oligospermia or azoospermia).tw. (41)

3 exp Sperm/ (831)

4 Sperm\$.tw. (2981)

5 (male\$ adj2 subfertil\$.tw. (8)

6 (male\$ adj2 infertil\$.tw. (202)

7 (subfertil\$ adj2 men).tw. (1)

8 (infertil\$ adj2 men).tw. (94)

9 (male\$ adj2 fertility).tw. (143)

10 semen.tw. (439)

11 oligoasthenoteratozoospermi\$.tw. (2)

12 Asthenospermia.tw. (2)

13 Teratospermia.tw. (0)

14 or/1-13 (5309)

15 vitamin\$.tw. (6685)

16 exp Zinc/ (780)

17 exp Antioxidants/ (2458)

18 (zinc or selenium).tw. (2256)

19 (Glutathione\$ or folate).tw. (3469)

- 20 ubiquin\$.tw. (98)
- 21 coenzyme q10.tw. (195)
- 22 (carnitine\$ or carotenoid\$.tw. (745)
- 23 (astaxanthin\$ or lycopene\$.tw. (76)
- 24 menevit.tw. (0)
- 25 multivitamin\$.tw. (229)
- 26 (betacarotene\$ or beta carotene\$.tw. (139)
- 27 ascorbic acid.tw. (416)
- 28 n-acetylcysteine.tw. (347)
- 29 exp Cysteine/ (628)
- 30 acetylcysteine.tw. (357)
- 31 alpha-tocopherol\$.tw. (219)
- 32 (fish adj2 oil\$.tw. (278)
- 33 omega\$.tw. (2433)
- 34 fatty acid\$.tw. (4091)
- 35 (plant adj4 oil\$.tw. (40)
- 36 l-arginine\$.tw. (1068)
- 37 arginine\$.tw. (2842)
- 38 flavonoid\$.tw. (382)
- 39 carotenoid\$.tw. (352)
- 40 riboflavin\$.tw. (196)
- 41 pycnogenol\$.tw. (13)
- 42 lutein\$.tw. (1544)
- 43 lipoic acid\$.tw. (175)
- 44 (antioxidant\$ or radical scavengers).tw. (4920)
- 45 Inositol.tw. (1411)
- 46 myoinositol.tw. (130)
- 47 mesoinositol.tw. (0)
- 48 acetyl cysteine.tw. (146)
- 49 melatonin.tw. (4242)
- 50 or/15-49 (30905)
- 51 random.tw. (52089)
- 52 control.tw. (401965)
- 53 double-blind.tw. (21242)
- 54 clinical trials/ (10777)
- 55 placebo/ (5057)
- 56 exp Treatment/ (705267)
- 57 or/51-56 (1095872)
- 58 14 and 50 and 57 (34)

Приложение 7. Поисковый портал Платформы регистрации клинических исследований Всемирной организации здравоохранения

Поиск проведен 1 февраля 2018 г.

Веб-платформа

- 1) Антиоксидант* И мужчины
- 2) Витамины* И мужчины
- 3) Антиоксидант* И мужской
- 4) Витамины* И мужской
- 5) Бесплодие И мужчины
- 6) Бесплодие И мужской

Приложение 8. Реестр клинических исследований «ClinicalTrials.gov»

Поиск проведен 1 февраля 2018 г.

Веб-платформа

- 1) Антиоксиданты (клиническое состояние: бесплодие)
- 2) Витамины (клиническое состояние: бесплодие)

Приложение 9. OpenGrey

Поиск проведен 1 февраля 2018 г.

Веб-платформа

- 1) Антиоксидант*
- 2) Витамин*
- 3) Бесплодие И мужчины
- 4) Антиоксидант И репродуктивная способность

Приложение 10. База данных диссертаций и аннотаций ProQuest

Поиск проведен 1 февраля 2018 г.

Веб-платформа

- 1) Антиоксиданты И сперматозоиды И (мужчины ИЛИ мужской) И (фертильность ИЛИ бесплодие) И рандом*
- 2) Антиоксиданты И сперматозоиды И (мужчины ИЛИ мужской) И (фертильность ИЛИ бесплодие)

Приложение 11. Web of Science

Поиск проведен 1 февраля 2018 г.

Веб-платформа

- 1) Антиоксиданты И сперматозоиды И мужской И (фертильность ИЛИ бесплодие*) с ограничением по параметру «клиническое исследование»*

ЧТО НОВОГО

Дата	Событие	Описание
4 декабря 2018 г.	Был проведен новый поиск	В данную обновленную версию было включено девятнадцать новых исследований (Barekat 2016 ; Blomberg Jensen 2018 ; Boonyarangkul 2015 ; Busetto 2018 ; Cyrus 2015 ; Deng 2014 ; Ener 2016 ; Exposito 2016 ; Gamidov 2017 ; Gopinath 2013 ; Haghighian 2015 ; Haje 2015 ; Martinez 2015 ; Mehni 2014 ; Micic 2017 ; Pourmand 2014 ; Raigani 2014 ; Sharifzadeh 2016 ; Sofikitis 2016). Одно исследование было включено в список исследований, ожидающих классификации (Goswami 2015). Все исследования по пентоксифиллину были исключены. Два ранее включенных исследования были исключены из-за не соответствующих требованиям исследуемых групп
4 декабря 2018 г.	Необходим новый список литературы, и выводы были изменены	Пентоксифиллин был исключен из обзора в связи с тем, что данное средство является рецептурным лекарственным препаратом, а не добавкой, отпускаемой без рецепта. В качестве вторичного результата была добавлена поступательная подвижность сперматозоидов; данный результат имеет большее клиническое значение по сравнению с общей подвижностью сперматозоидов

ИСТОРИЯ ИЗМЕНЕНИЙ

Протокол впервые опубликован: Выпуск 4, 2008 г.

Обзор впервые опубликован: Выпуск 1, 2011 г.

Дата	Событие	Описание
10 февраля 2015 г.	Внесены изменения	Исправление некоторых меток графиков анализа.
28 ноября 2014 г.	Необходим новый список литературы, и выводы были изменены	Сравнения были реструктурированы в более логичную структуру

Дата	Событие	Описание
		В данной обновленной версии использовались данные о частоте наступления клинической беременности, а не данные о частоте наступления неопределенной беременности из исходного обзора, поскольку они обладают большей клинической значимостью при рассмотрении доказательств в пользу применения антиоксидантов
28 ноября 2014 г.	Был проведен новый поиск	В данную обновленную версию было добавлено 14 новых исследований (Attallah 2013 , Azizollahi 2013 , Dimitriadis 2010 , Eslamian 2013 , Kumamoto 1988 , Martinez-Soto 2010 , Morgante 2010 , Nadjarzadeh 2011 , Poveda 2013 , Pryor 1978 , Safarinejad 2011b , Safarinejad 2012 , Sivkov 2011 , Wang 2010). Новый поиск был проведен в августе 2014 года, и шесть исследований (Anarte 2013a ; Gopinath 2013 ; Iacono 2014 ; Nadjarzadeh 2014 ; Nashivochnikova 2014a ; Nematollahi-Mahani 2014) были включены в список исследований, ожидающих классификации.
7 декабря 2011 г.	Были добавлены ответы авторов	Сделан акцент на выводы, проведен дополнительный анализ чувствительности, отредактированы разделы «Риск систематической ошибки», «Краткий обзор результатов» и «Обсуждение», чтобы уделить больше внимания клиническим исходам беременности и живорождения в данном обзоре
3 мая 2011 г.	Внесены изменения	2.1 Анализ скорректирован в соответствии с фиксированным эффектом по методу Пето. Выводы остались без изменений
8 марта 2011 г.	Внесены изменения	Изменена сводная таблица результатов в целях отражения качества исследований
21 декабря 2010 г.	Внесены изменения	Внесены незначительные правки — без изменений выводов
4 мая 2007 г.	Необходим новый список литературы, значительные изменения	Существенные правки

ВКЛАД АВТОРОВ

RS: начиная с обновления 2018 года: поиск в других источниках, выбор исследований для включения, оценка качества, извлечение данных, ввод данных, корректировка и обновление всего исходного текста и написание финальной рецензии на обновленный обзор от 2018 года. Также предоставление специальных клинических знаний.

RM-P: выбор исследований для включения в обновленные версии от 2014 и 2018 гг., оценка качества, извлечение данных и предоставление комментариев к окончательной версии обновленного обзора. Также оказание помощи с обновлением исходного текста и вводом текста в таблицы характеристик в обновленной версии от 2014 г.

AY: участие в составлении протокола и написание раздела, касающегося фрагментации ДНК сперматозоидов, для исходной версии и обновленной версии от 2014 г. Предоставление технических консультаций по всем версиям.

MS: участие в составлении протокола и предоставление технических консультаций по параметрам сперматозоидов. Написание комментариев по всем версиям.

VJ: начиная с обновленной версии от 2018 г.: предоставление технических консультаций и написание комментариев по финальной версии обновленного обзора.

MGS: инициация разработки, концептуализация и написание протокола, проведения поиска при работе над всеми версиями. До обновленной версии от 2014 г. включительно: выбор исследований для включения, оценка качества, извлечение данных, ввод данных, написание первого обзора и обновленной версии от 2014 г. Написание комментариев по финальным версиям обновленного обзора от 2018 г.

ЗАЯВЛЕНИЕ О НАЛИЧИИ / ОТСУТСТВИИ ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТИ

Учреждение первого автора Рооса М. Смитса получило неограниченный грант на проведение исследования NCT03337360 для покрытия заработной платы координатора исследования Рооса М. Смитса. Данное исследование (NCT03337360) началось в апреле 2018 года. Из данного исследования не было извлечено никаких данных. Исследование NCT03337360 внесено в категорию «Текущие исследования». Данный вопрос был передан арбитрам организации «Кокран» по вопросам финансирования, которые подтвердили, что заявленный интерес доктора Смитса не является конфликтом интересов в соответствии с действующей политикой.

Следующие авторы сообщили о финансовой деятельности вне рамок представленной работы:

- АУ является членом консультативного совета компании MSD. Он является акционером и директором по исследованиям и разработкам компании Queensland Fertility Group. Исследовательский фонд Queensland Fertility Group получил исследовательские гранты от корманий Merck Serono, MSD и AGES Society (неограниченный грант, декабрь 2018 г.; исследовательское предложение для исследования эффективности хирургического лечения по сравнению с ЭКО в условиях реальной клинической практики). АУ получил компенсацию расходов на проезд и участие в конференциях от компаний Merck Serono (февраль 2018 г.) и Ferring (январь 2016 г. и январь 2018 г.). АУ заявляет, что ни одна из этих компаний не производит и не продает антиоксиданты.
- MS получил компенсацию расходов на проезд и участие в конференциях от компаний Merck Serono (июль 2018 г.), Finox (апрель 2017 г.) и Ferring (январь 2016 г.). VJ, MGS и RM-P не имеют каких-либо конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внутренние источники

- Кокрановская группа по вопросам гинекологии и репродуктивной медицины, другое.

Внешние источники

- Отсутствуют, другое.

РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ПРОТОКОЛОМ И ОБЗОРОМ

В полный обзор от 2011 г. были добавлены результаты «концентрация сперматозоидов» и «подвижность сперматозоидов», поскольку считается, что эти два связанные со сперматозоидами результата отражают окислительный процесс. В исследовании автора El-Taieb (El-Taieb 2009) утверждается, что «увеличение образования АФК и снижение антиоксидантной способности отрицательно коррелируют с показателям концентрации и подвижности сперматозоидов у бесплодных мужчин».

Сравнения «антиоксиданты по сравнению с плацебо» и «антиоксиданты по сравнению с отсутствием лечения» были объединены в одно сравнение «антиоксиданты по сравнению с контролем», затем в анализе чувствительности было указано, изменило бы выводы исключение исследований, в которых не используется плацебо - согласно статистическим рекомендациям в редакционных комментариях.

Были проведены разбивка на подгруппы и анализ чувствительности результатов «живорождение» и «беременность» для определения возможности переоценки пользы и систематической ошибки сообщения информации пациентами.

Был проведен анализ подгрупп в исследованиях с участием пар, проходящих ЭКО/ИКСИ, а также анализ чувствительности в исследованиях с участием мужчин, проходящие ВМИ.

Был проведен анализ чувствительности с целью определить, отличались бы выводы, если пригодность пациентов к участию была ограничена такими исследованиями без риска систематической ошибки.

Был проведен ретроспективный анализ чувствительности для изучения влияния исключения из анализа исследований, в которых сообщалось о чрезвычайно низких стандартных отклонениях, поскольку авторы обзора считали такие данные потенциально ошибочными.

В обновленной версии обзора от 2014 года показатель «частота наступления беременности на пару» был переопределен как «частота наступления клинической беременности». Результат «мертворождение» был удален; такие случаи будут зарегистрированы как неблагоприятные явления, как описывается в исследованиях. Результат «уровень повреждения ДНК сперматозоидов после лечения» был перефразирован как «уровень фрагментации ДНК сперматозоидов».

В обновленной версии от 2018 г. мы решили исключить пентоксифиллин из-за того, что данное средство является рецептурным лекарственным препаратом, а не «безрецептурной» или общедоступной добавкой. В будущем будет составлен новый кокрановский обзор исключительно по данному пункту. Мы добавили новый вторичный результат: поступательная подвижность сперматозоидов. В предыдущих версиях данного обзора мы уже обратили внимание на то, что в четырех исследованиях сообщалось только о поступательной подвижности сперматозоидов, а не об общей подвижности сперматозоидов. В данном обновлении от 2018 г. мы заметили, что еще в восьми исследованиях (из 17 новых включенных) сообщается только о поступательной подвижности сперматозоидов. Мы пришли к выводу, что поступательная подвижность сперматозоидов является результатом, имеющим большее клиническое значение.

Помимо этого, в обновленной версии 2018 г. мы уточнили, что данный обзор посвящен (как следует из названия) исключительно мужчинам с субфертильностью, мужчинам с аномальными параметрами сперматозоидов. В предыдущих обновлениях говорилось, что он включает в себя «мужчин из пар с бесплодием по мужскому фактору или бесплодием неустановленной этиологии». Тем не менее, бесплодие по мужскому фактору всегда было в центре внимания при поиске и обзоре. Включение в анализ бесплодия неустановленной этиологии изменит широту охвата обзора. Поэтому мы изменили критерии включения и исключения, которые теперь в большей мере соответствуют критериям, приведенным в обзоре «Применение антиоксидантов для лечения нарушений репродуктивной функции у женщин» (Showell 2017).

Прочие изменения были внесены в отношении оценки риска систематической ошибки маскирования: мы решили оценивать «систематическую ошибку, связанную с ходом исследования» и «систематическую ошибку, связанную с выявлением исходов» по отдельности.

ИНДЕКСНЫЕ ТЕРМИНЫ

Медицинские предметные рубрики (MeSH)

Выкидыш самопроизвольный [эпидемиология]; антиоксиданты [*терапевтическое применение]; повреждение ДНК; фрагментация ДНК; бесплодие мужское [*лекарственная терапия; этиология]; живорождение; окислительный стресс [*эффекты лекарственных препаратов]; частота наступления беременности; рандомизированные контролируемые исследования в качестве темы; количество сперматозоидов; подвижность сперматозоидов [эффекты лекарственных препаратов]; сперматозоиды [эффекты лекарственных препаратов]

Контрольные слова MeSH

Женщина; люди; мужчина; беременность