

© Д.С. Рогозин, 2020

УДК 616.697

DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-3-111-119

ISSN 2308-6424



Мужская фертильность: обзор литературы апреля — июня 2020 года

Дмитрий С. Рогозин

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

В статье представлен обзор наиболее значимых публикаций, посвящённых теме мужского бесплодия. Основными критериями отбора считали практическую значимость статьи, а также импакт-фактор журнала, в котором она была опубликована по данным SCImago Journal Rank (SJR). В результате сформирован список из 10 работ, вышедших во II квартале (апрель — июнь) 2020 года. В обзор вошли статьи касающиеся следующих вопросов: влияние бессимптомной инфекции половых путей на мужскую фертильность, отдалённые результаты вазо-вазоанастомозов, способы трансплантации сперматогониев, влияние алкоголя на фертильность, роль фолатного статуса в мужской фертильности, люмикринная регуляция сперматогенеза, окислительно-восстановительный баланс в мужской репродуктивной системе, сравнительная эффективность тестикулярной экстракции сперматозоидов (TESE) и микро-TESE, возможность зачатия и эффективность внутриматочной инсеминации (ВМИ) при высоких значениях MAR-теста, а также первые данные о влиянии COVID-19 на мужскую фертильность.

Ключевые слова: антиоксиданты; вспомогательные репродуктивные технологии; COVID-19; сохранение фертильности; мужское бесплодие; окислительный стресс

Раскрытие информации: Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.08.2020. **Принята к публикации:** 08.09.2020. **Опубликована:** 26.09.2020.

Автор для связи: Дмитрий Сергеевич Рогозин; тел.: +7 (952) 527-77-14; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

Для цитирования: Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор литературы апреля — июня 2020 года. *Вестник урологии*. 2020;8(3):111-119. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-111-119>

Male fertility: review of the publications of April — June 2020

Dmitriy S. Rogozin

South Ural State Medical University
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, 64 Vorovskogo str.

The article provides an overview of the most significant publications on the topic of male infertility. The main selection criteria are the practical relevance of the article, as well as the impact factor of the journal in which it was published, according to the SCImago Journal Rank (SJR). As a result, a list of 10 works published in the II quarter (April — June) of 2020 was formed. The review includes articles on the following topics: the effect of asymptomatic genital tract infection on male fertility, methods of spermatogonia transplantation, the effect of alcohol on fertility, the role of folate status in male fertility, lumicrine regulation of spermatogenesis, oxidative-reductive balance in the male reproductive system, comparison of testicular sperm extraction (TESE) and micro-TESE results, natural conception and intrauterine insemination (IUI) at high MAR test values, and the first data on the effect of COVID-19 on male fertility.

Key words: antioxidants; assisted reproductive technologies; covid 19; fertility preservation; male infertility; oxidative stress

Disclosure: The study did not have sponsorship. Author declare no conflict of interest.

Received: 10.08.2020. **Accepted:** 08.09.2020. **Published:** 26.09.2020.

For correspondence: Dmitriy S. Rogozin; tel.: +7 (952) 527-77-14; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

For citation: Rogozin D.S. Male fertility: review of the publications of April — June 2020. *Urology Herald*. 2020;8(3):111-119. (In Russ.). <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-3-111-119>

В данной статье мы представляем обзор наиболее актуальных и значимых публикаций, посвящённых вопросу мужского бесплодия. Основными критериями отбора считали практическую значимость статьи для текущей работы врача (по 5-бальной шкале), а также — импакт-фактор журнала, в котором она была опубликована, по данным SCImago Journal Rank (SJR). В результате сформирован список из 10 работ, вышедших во II квартале (апрель — июнь) 2020 года.

10. Semen infections in men with primary infertility in the real-life setting. Boeri L, Pederzoli F, Capogrosso P. *Fertility Sterility*. 2020 Jun;113(6):1174-1182.

Какое значение для мужской фертильности несёт бессимптомная инфекция репродуктивных органов? С накоплением клинических данных становится ясно, что в уретре, простате, придатках и даже самих яичках в норме присутствует масса бактерий, роль которых не совсем ясна. Необходимы новые исследования, призванные установить какие бактерии в каких ситуациях наносят вред и подлежат лечению.

В данной работе [1] авторы анализируют связь показателей фертильности с обнаружением бессимптомной инфекции в сперме. Дизайн работы довольно традиционный, в последние годы мы могли видеть множество подобных работ. Однако благодаря высокому качеству исследования и обработки данных статья вносит ценный вклад в понимание обсуждаемой проблемы.

Ценным результатом является ещё одно подтверждение негативной роли *Ureaplasma urealiticum*. Её обнаружение значимо коррелирует со снижением концентрации и подвижности сперматозоидов. Что, впрочем, не значит, что от лечения показатели станут выше (по крайней мере из этого исследования нельзя сделать такой вывод). Также показана отрицательная корреляция подвижности сперматозоидов с выявлением *Mycoplasma hominis*. Это важно, т.к. часто приходится слышать о том, что оба микроорганизма являются частью нормального микробиома и лечению не подлежат.

В целом, в данном исследовании у мужчин с бесплодием и отсутствием симптомов инфекция в том или ином виде выявлена в 21% случаев, что нам уже было известно ранее. Однако мы должны помнить, что сперма вовсе не обязана быть стерильной [2]. Важно при этом, что концентрация лейкоцитов в эякуляте не коррелирует с выявлением микробов. При этом именно лейкоспермию большинство специалистов использует, как показание к исследованию эякулята на ин-

фекции. Также заметим, что бактериологическое исследование спермы не всегда даёт результаты ввиду ограниченности возможностей этого метода. Одним из решений вопроса может быть количественное ПЦР исследование эякулята.

9. Vasovasostomy: kinetics and predictors of patency. Farber NJ, Flannigan R, Srivastava A, Wang H, Goldstein M. *Fertility Sterility*. 2020 Apr;113(4):774-780.e3.

В данной статье ведущие американские специалисты в области репродуктивной микрохирургии проанализировали свой опыт в области восстановления проходимости семявыносящих протоков путём вазо-вазоанастомоза [3]. Основными причинами такой обструкции являются: предшествующая вазорезекция с целью контрацепции и (гораздо реже) повреждение семявыносящих протоков при пластике паховых грыж и других операциях.

Для успешного результата вазо-вазоанастомоза авторы используют термин “Patency”, под которым понимают не просто появление сперматозоидов в эякуляте, а общее число подвижных сперматозоидов в эякуляте не менее 2 млн.

Рассмотрим основные результаты исследования. Сперматозоиды в эякуляте после операции отмечены у 95% больных, тогда как частота “patency” составила 79%. Среднее время после операции до появления сперматозоидов составило 3 месяца, тогда как “patency” в среднем наступало через 5 месяцев. Особый интерес представляет частота позднего рецидива обструкции после успешной операции и здесь отмечены весьма существенные цифры. Даже после изначально успешного вазо-вазоанастомоза “patency” пропадает у 23% больных, а у 11% — возвращается азооспермия. Причины этого: вторичная эпидидимальная обструкция или обструкция анастомоза (вследствие перивазальной гематомы, натяжения анастомоза, деваскуляризации анастомоза, спермогранулёмы или воспалительной реакции на шовный материал). При этом утрата “patency” наступает в среднем через 16 месяцев, а если наступает азооспермия, то это происходит раньше — в среднем через 14 месяцев.

Здесь следует сделать несколько важных ремарок:

1. Представленные данные — это результаты ведущих репродуктивных микрохирургов Америки. У клиник и отдельных хирургов, начинающих осваивать методику, результаты неизбежно будут хуже. Лишь высокий экспертный уровень в микрохирургии, обучение микрохирургической технике и большое число выполненных опера-

ций позволят приблизиться к приведённым результатам.

2. В соответствии с клиническими рекомендациями EAU [4] проводить реконструктивные операции при обструктивной азооспермии следует лишь в двух ситуациях: при большом запасе времени (молодом возрасте и сохранном овариальном резерве супруги), а также — при отказе пары от процедур BPT. В обратном случае проведение реканализирующих операций должно сочетаться с хирургическим получением сперматозоидов (TESE).

3. Целью реканализирующих операций является восстановление способности мужчины к естественному зачатию. Но при этом надо помнить, что даже после успешной операции сперматозоиды в эякуляте с большой долей вероятности могут нести антиспермальные антитела (вследствие предшествующей длительной обструкции), что само по себе снижает вероятность спонтанной беременности даже после идеально технически выполненной операции. Данный аспект в статье, к сожалению, не освещается.

8. Review of injection techniques for spermatogonial stem cell transplantation. Gul M, Hildorf S, Dong L. *Human Reproduction Update*. 2020 Apr 15;26(3):368-391.

Нерешённый вопрос репродуктивной медицины — сохранение фертильности у мальчиков, не достигших пубертата, которым показана гонадотоксичная терапия. В яичках данных пациентов нет сформировавшихся сперматозоидов. Единственный генетический материал, который можно там обнаружить — это сперматогонии, т.е. диплоидные стволовые клетки, ещё не прошедшие мейоз, которые, разумеется, нельзя использовать для оплодотворения. Помимо больных со злокачественными новообразованиями ранний забор сперматогониев может быть актуален для пациентов с синдромом Кляйнфельтера, крипторхизмом и рядом других состояний.

В связи с этим ведутся активные исследования возможностей забора и культивирования сперматогониев для сохранения фертильности препубертатных мальчиков. Три основных направления исследований это: забор «графтов» тестикулярной ткани, трансплантация сперматогониев и сперматогенез «in-vitro». Все эти технологии носят статус «исследовательских» и не применяются в рутинной медицинской практике. Однако учитывая актуальность вопроса и накопление всё большего количества данных об эффективности и безопасности конкретных методов, в ближайшем будущем перечисленные техники могут стать доступными для клиниче-

ского применения. Более того, многие исследовательские центры уже сейчас проводят забор и криоконсервацию тестикулярной ткани у таких детей в надежде на то, что в будущем её можно будет использовать для сохранения фертильности. Здесь, в обзорной статье от журнала *Human Reproduction Update* представлено современное состояние вопроса [5].

Главное препятствие в развитии данных технологий — то, что подавляющее большинство проведённых исследований — это эксперименты на животных (грызунах, домашних животных или приматах), анатомия и физиология которых существенно отличается от человеческой. Исследования на людях опираются на предшествующие результаты, полученные на животных.

В статье описаны способы выделения собственно сперматогониев из полученной тестикулярной ткани, приведены данные, согласно которым оптимальным местом для инъекции сперматогониев является *rete testis*. Также установлено, что для повышения эффективности должно быть выполнено несколько инъекций и приведены данные об оптимальном объёме вводимой инфузии, давлении, под которым она вводится и концентрации в ней сперматогониев.

7. Male alcohol consumption and fecundability. Høyer S, Riis AH, Toft G. *Human Reproduction*. 2020 Apr 28;35(4):816-825.

Приём алкоголя, особенно избыточный его приём, вреден для мужской фертильности. Этот факт не вызывает сомнений и это доказано множеством исследований. Большинство практикующих андрологов рекомендуют своим пациентам полный отказ или максимальное сокращение потребления алкоголя как при подготовке к зачатию, так и при лечении бесплодия. Единственный обсуждаемый вопрос — допустим ли приём небольших доз алкоголя и, если да, то какие дозы можно считать допустимыми. Приходится даже встречать мнения о пользе небольших доз алкоголя (красного вина, к примеру). Авторы таких мнений придают алкоголю в небольших дозах антиоксидантные, ангиопротективные эффекты. Однако ни на какую значимую доказательную базу такие рекомендации не опираются. Впрочем, концепция «допустимых доз алкоголя» существует даже в клинических рекомендациях EAU [4], где со ссылкой на недавний метаанализ говорится, что умеренное потребление алкоголя (менее 2 стандартных порций “drinks” в день) не вредит фертильности.

В данном масштабном многоцентровом исследовании [6] авторы объединили данные о более чем 2500 супружеских пар, проследив связь

между уровнем потребления алкоголя мужской и вероятностью наступления беременности в конкретном менструальном цикле. По количеству потребления алкоголя были выделены 4 группы пациентов, употребляющих 0, 1–5, 6–13 и от 14 стандартных порций алкоголя в неделю. В результате не было обнаружено значимых отличий в вероятности наступления беременности между этими группами. То есть вероятность наступления беременности не зависит от объёмов потребления алкоголя.

Данные результаты были скомпилированы из результатов двух параллельных эпидемиологических исследований из Дании и США. Интересно, что в датской части была получена отрицательная корреляция между дозами алкоголя и плодовитостью. Приём более 6 порций алкоголя в неделю снижал вероятность зачатия примерно на 20%. А в американской части исследования (где было значительно больше наблюдений) никакой взаимосвязи не было обнаружено. Также отметим, что первые три группы сравнения (0, 1–5 и 6–13 порций алкоголя в неделю) — это по сути градации умеренного потребления алкоголя (по определению). Было бы интересно разбить 4 группу (избыточного приёма алкоголя) на более мелкие подгруппы. Другим ограничением исследования является способ сбора информации путём анкетирования, т.к. мужчины, готовящиеся к зачатию, могут преуменьшать или даже отрицать приём алкоголя, что искажает результаты.

6. Paternal Folate Status and Sperm Quality, Pregnancy Outcomes, and Epigenetics: A Systematic Review and Meta-Analysis. Hoek J, Steegers-Theunissen RPM, Willemsen SP. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2020 May;64(9):e1900696.

Коррекция дефицита фолатов является важной частью прегравидарной подготовки женщин, снижая вероятность некоторых патологий плода. Часто это положение распространяют и на мужчин, назначая им фолиевую кислоту эмпирически или после регистрации дефицита фолатов в крови. Выдвигалась гипотеза о том, что концентрация фолатов влияет на целостность ДНК сперматозоидов, а также на их эпигеном, т.к. фолаты необходимы для нормального синтеза и ремонта повреждённых цепочек ДНК. Между тем, несколькими исследованиями было показано, что приём фолатов не приносит пользы, о чём мы уже говорили в прошлом обзоре [7]. Данная статья представляет собой наиболее полный систематический обзор и метаанализ данных о роли фолатного статуса в мужской фертильности [8].

В результате получены следующие результаты: низкий уровень фолатов в крови действительно

но коррелирует с более низкими параметрами спермограммы. Однако приём препаратов фолиевой кислоты не улучшает параметры спермограммы, что было показано несколькими рандомизированными исследованиями. При этом не было обнаружено ни одной работы хорошего качества, оценивавшей влияние фолатов на клинические результаты (наступление беременности, живорождение). Также отмечено, что избыточный приём фолатов в виде препаратов приносит вред мужской фертильности, когда концентрации фолатов начинают превышать нормальные значения.

Также авторы анализировали публикации, изучавшие связь приёма фолатов с целостностью генетического материала сперматозоидов. В 4 работах изучено, как меняется фрагментация ДНК у больных принимавших фолиевую кислоту. Получены противоречивые данные, которые пока не позволяют сделать однозначный вывод, снижают ли фолаты фрагментацию ДНК сперматозоидов.

При сбалансированном питании человек получает достаточное количество фолатов из фруктов, овощей, орехов. Большинство андрологов дают рекомендации по диете своим пациентам, как при лечении бесплодия, так и при подготовке к зачатию. Учитывая отсутствие данных о пользе приёма фолиевой кислоты и возможный вред от избыточных уровней фолатов, на данный момент оптимальным видится рекомендация сбалансированной диеты, а не приём препаратов фолиевой кислоты.

5. NELL2-mediated lumicrine signaling through OVCH2 is required for male fertility. Kiyozumi D, Noda T, Yamaguchi R, et al. *Science*. 2020 Jun 5;368(6495):1132-1135.

В *Science* — одном из ведущих мировых научных журналов опубликовано теоретическое исследование [9], в котором изучен один важный аспект “люмикринной” системы регуляции сперматогенеза. Под люмикринной регуляцией имеется в виду путь, когда в яичке секретируются регуляторные молекулы, которые далее, спускаясь по семявыносящим путям в придаток, регулируют там созревание сперматозоидов. Этот путь является дополнением к эндокринной (половые гормоны) и паракринной регуляции (например, клетками Сертоли, чьи секретируемые молекулы регулируют созревание соседних герминогенных клеток).

В данном исследовании авторы расшифровали сложный механизм люмикринной регуляции, который мы кратко поэтапно разберём.

1. В начальном сегменте головки придатка на внутренней поверхности семявыносящих

протоколов присутствуют рецепторы ROS-1 (c-ros oncogene 1), незаменимые для постнатальной дифференцировки придатка яичка.

2. На стадии сперматоцитов, развивающиеся в яичке герминогенные клетки вырабатывают лиганд для этих рецепторов, который до этого времени был неизвестен. Авторы установили, что это белок NELL-2 (neural epidermal growth factor-like-2). Без его воздействия на рецепторы ROS-1 не происходит созревание начального сегмента головки придатка.

3. На поверхности сперматозоидов, покидающих яичко, есть незрелый трансмембранный белок ADAM3, который в придатке должен преобразоваться в зрелый ADAM3, необходимый для прохода сперматозоидов из матки в маточные трубы и для прикрепления к *zona pellucida*. Без NELL-2 это преобразование не происходит. Воздействие NELL-2 на рецепторы ROS-1 в головке придатка приводит к выработке протеазы OVCH-2, которая и отвечает за химическое преобразование ADAM3.

4. Таким образом, в сперматозоидах, прошедших придаток без присутствия молекул NELL-2 (которые пришли вместе с ними из яичка), белок ADAM3 — незрелый. Поэтому они неспособны ни проникнуть в маточную трубу, ни прикрепиться к *zona pellucida* яйцеклетки.

5. Данная работа проливает свет на механизмы люмикринной регуляции созревания сперматозоидов в придатках яичка. Перспектив трансляции этого знания в клиническую практику немного. Во-первых — это ещё одна установленная причина мужского бесплодия, что снова сокращает массу «идиопатического бесплодия» (если конечно какие-то клиники будут в будущем исследовать больных на этот дефект). Во-вторых — отсутствие NELL-2 очевидно является показанием к ИКСИ (на данном этапе развития медицины). Скорее всего (наверняка) NELL-2 не единственный люмикринный фактор, действующий в придатке. Возможно, что люмикринные дефекты вносят существенный вклад в долю идиопатического мужского бесплодия. В будущем после расшифровки всех этих механизмов возможно будут разработаны методы доставки недостающих люмикринных факторов или коррекции генома у таких пациентов для восстановления адекватной секреции NELL-2.

4. The effect of oxidative and reductive stress on semen parameters and functions of physiologically normal human spermatozoa. Panner Selvam MK, Agarwal A, Henkel R. *Free Radical Biology & Medicine*. 2020 May 20;152:375-385.

Окислительный стресс — ведущий фактор патогенеза мужского бесплодия, что доказано во

множестве работ. Однако нужно понимать, что в любой биологической системе важно равновесие (в данном случае — окислительно-восстановительное равновесие). Окислительные агенты необходимы для нормальных физиологических процессов, а деструктивную роль приобретают, когда их концентрация превышает нормальную. При этом вред приносит смещение окислительно-восстановительного равновесия как в одну, так и в другую сторону. Помимо «окислительного» существует понятие «восстановительного» стресса, когда концентрация активных форм кислорода становится ниже нормальных значений, что нарушает базовые физиологические процессы, главным из которых является энергоснабжение клеток.

Очевидное решение — назначать антиоксиданты прицельно, после лабораторного подтверждения окислительного стресса. Однако доступные на сегодняшний день способы оценки окислительно-восстановительного равновесия — разнообразны и разнородны, их результаты могут значительно различаться и быть невоспроизводимыми. И, что самое главное — не существует установленных референсных значений уровней окислительного стресса.

В данном исследовании [10] авторы использовали сперму здоровых доноров, искусственно создавали состояние окислительного и восстановительного стресса и наблюдали изменение параметров сперматозоидов. Использована система MiOXSYS, окислительно-восстановительный статус представлен в милли-Вольтах. В результате впервые определены нормальные физиологические рамки окислительно-восстановительного состояния эякулята ($-9,46 - 1,48$ мВ/ 10^6 сперматозоидов), вне которых сперматозоиды снижают подвижность и другие параметры. Особенностью этого измерения является тот факт, что результат положительно коррелирует с концентрацией сперматозоидов (чем выше концентрация, тем выше показатель окислительного стресса), поэтому в одной из своих прошлых работ авторы рассчитали кривую поправочных коэффициентов, которую усовершенствовали здесь.

Данная крайне ценная экспериментальная работа может послужить отправной точкой для серии клинических исследований, которые позволят применять антиоксидантную терапию более осознанно.

3. Sperm retrieval rates by micro-TESE versus conventional TESE in men with non-obstructive azoospermia-the assumption of independence in effect sizes might lead to misleading conclusions. Esteves SC, Ramasamy R, Colpi GM, Carvalho JF,

Schlegel PN. *Human Reproduction Update*. 2020 Jun 18;26(4):603-605.

В одном из наших прошлых обзоров [11] мы обсуждали обескураживающий метаанализ G. Corona et al. [12], где авторы сравнили эффективность традиционной тестикулярной экстракции сперматозоидов (с-TESE) и микро-TESE при необструктивной азооспермии (NOA). Главным результатом исследования стало отсутствие значимой разницы в частоте обнаружения сперматозоидов, а значит нет смысла выполнять более сложную, более продолжительную, травматичную и более требовательную к оснащению и навыкам хирурга операцию (микро-TESE). Как и следовало ожидать, публикация всколыхнула андрологическое сообщество и довольно скоро был опубликован ответ [13], в написании которого приняли участие ведущие специалисты в данном вопросе, такие как Sandro Esteves (Бразилия), Ranjit Ramasamy (Университет Майами, США), Giovanni M. Colpi (Милан, Италия) и Peter Schlegel (Weil-Cornell Medicine, Нью-Йорк, США).

Возникло несколько важных вопросов, которые мы здесь кратко осветим:

1. Поначалу кажется, что авторы включали в метаанализ только исследования, прямо сравнивавшие с-TESE и микро-TESE. Однако далее становится ясно, что включены и несколько работ, где выполнялось только с-TESE или только микро-TESE и результаты всех работ обобщены вместе. При этом интересно, что если брать только работы, где проводили оба типа экстракции сперматозоидов, микро-TESE значимо превосходит с-TESE (57 против 37%). «Вес» данных, полученных в сравнительном исследовании может отличаться от данных «несравнительного» дизайна. Между тем, в данном метаанализе (как и должно быть) все включённые работы — равны и независимы. Проблема метаанализа также в том, что очень большая пропорция (43%) несравнительных работ, изучавших эффективность микро-TESE, изначально включали отобранную популяцию пациентов с неблагоприятным прогнозом (после неудачных биопсий и т.д.), тогда как лишь 6% исследований с-TESE включали таких пациентов.

2. Результат хирургических способов получения сперматозоидов во многом зависит от гистологического заключения, полученного при анализе ткани яичка. Худшие результаты характерны для больных с синдромом «только клеток Сертоли» (SCOS), а лучшие — при гипосперматогенезе. В обсуждаемом метаанализе пропорция больных с SCOS выше в исследованиях, оценивавших эффективность микро-TESE (57,3 против 46,8%).

При этом, если ограничить анализ только пациентами с SCOS, эффективность микро-TESE значимо выше (34,7 против 31,2%). Данное наблюдение является продолжением первого замечания, относительно того, что микро-TESE, в целом, проводили больным с худшим прогнозом.

3. Вообще, результаты гистологического исследования (которые имеют критическое значение для диагноза и вероятности обнаружения сперматозоидов) были представлены лишь в 65% исследований, включённых в метаанализ. Если ограничить анализ только несравнительными работами (которые собственно и «подорвали позиции» микро-TESE), где представлены результаты гистологического исследования, то мы опять наблюдаем преимущество микро-TESE над с-TESE (50,3 против 47,4%).

Таким образом, авторы критической статьи не соглашались с основным выводом метаанализа, отмечая недостатки его дизайна и призывают к проведению новых сравнительных рандомизированных исследований. И в этом же номере журнала был опубликован ответ авторов метаанализа [14].

1. В частности, они ответили на замечание о том, что 43% несравнительных исследований микро-TESE включали отобранных больных с неблагоприятным прогнозом. Авторы провели дополнительные расчёты и показали, что разницы в результатах между исследованиями с «отобранными» и «неотобранными» пациентами нет (эффективность операций — 48 против 49% для с-TESE и 46 против 43% для микро-TESE).

2. Включение работ, не приводящих результаты гистологических исследований, авторы объясняют тем, что существует несколько вариантов классификации гистологических нарушений при NOA и далеко не все авторы применяют шкалу Джонсона. И тот же SCOS может быть полным, когда нет шансов на получение сперматозоидов, а может быть частичным или вторичным. По мнению авторов, опираться на наличие гистологических заключений при отборе исследований для метаанализа значит лишь добавлять работе дополнительный «источник предвзятости» (source of bias). G. Corona et al. также провели несколько дополнительных расчётов. Отобрав данные только «несравнительных» исследований только по больным с SCOS, они показали, что преимущество микро-TESE статистически незначимо (31 против 25%, $p = 0,13$).

В итоге G. Corona et al. соглашались с тем, что включённые в метаанализ работы гетерогенны и на их основе нельзя сделать однозначный вывод об отсутствии преимуществ микро-TESE над

c-TESE. Данная научная дискуссия является яркой иллюстрацией того, как должно адекватно и честно функционировать научное сообщество. Ведь только благодаря предельной подробности и открытости дизайна исследования и его первичных данных такое обсуждение стало возможным. Кроме того, мы наблюдали пример того, как можно по-разному интерпретировать одни и те же первичные данные и делать из них совершенно разные выводы.

2. Relationship between natural and intrauterine insemination-assisted live births and the degree of sperm autoimmunisation. Barbonetti A, Castellini C, D'Andrea S, et al. *Human Reproduction*. 2020 Jun 1;35(6):1288-1295.

Происхождение и клиническое значение антиспермальных антител — один из самых малоизученных и противоречивых вопросов современной репродуктивной медицины. Не существует общепринятого лечения данного состояния (эффективность которого была бы доказана) и, относительно клинических эффектов антиспермальных антител также можно слышать противоречивые мнения. При этом научный интерес к проблеме неожиданно невысок. За последний год мы не встретили в мировой печати скольких-нибудь значимых публикаций на данную тему. Тем важнее появление обсуждаемой статьи в одном из ведущих журналов от итальянских авторов, в которой они ретроспективно обобщили опыт лечения 108 пациентов с критическими значениями MAR-теста [15]. Время наблюдения составляло 3 – 27 (в среднем 14 – 16) лет.

Основное внимание в статье было сосредоточено на вероятности естественного зачатия и результатах внутриматочной инсеминации (ВМИ). Основное положение авторов гласит, что при высоких значениях MAR-теста (даже 100%) — возможны и зачатие, и успешное ВМИ. Вероятность живорождения от естественного зачатия при 100% MAR-тесте составляет 4,5% (что хоть и мало, но достойно внимания), тогда как при MAR-тесте 50-99% вероятность живорождения от естественного зачатия за время наблюдения составила 30%. Между тем многие авторы и специалисты убеждены, что при 100% MAR-тесте естественное зачатие невозможно, а при значениях выше 50% — маловероятно.

Вероятность живорождения после ВМИ при значениях MAR-теста 50 – 99% составила 26,9%, а при 100% MAR-тесте — 36,8% (цифры сопоставимые с результатами ВМИ у пар, где мужчина не имеет антиспермальных антител). Авторы постулируют, что антиспермальные антитела не являются препятствием для оплодотворения яй-

цеклетки, нарушая лишь процесс транзита сперматозоидов через цервикальную слизь. ВМИ позволяет преодолеть это препятствие и может использоваться у пациентов с антиспермальными антителами, как первый малоинвазивный и недорогой метод ВРТ. После 3 неудачных циклов ВМИ всегда можно перейти к ЭКО/ИКСИ. Однако, авторы отмечают, что ключевым фактором успеха ВМИ у таких пар является молодой возраст женщины. В обратном случае следует сразу планировать ЭКО/ИКСИ.

Отражением способности сперматозоидов проникать и двигаться внутри цервикальной слизи является малоиспользуемый на сегодня посткоитальный тест (ПКТ). В данном исследовании посткоитальный тест при 100% MAR-тесте был положительным в 20,5% случаев, а при 50 – 99% — в 67,5%. Очень неожиданные результаты объясняют ненулевую вероятность естественного зачатия при 100% MAR-тесте. Для результатов ВМИ посткоитальный тест представляет лишь познавательный интерес, т.к. шейку матки сперматозоиды при ВМИ не преодолевают.

Ценные и даже уникальные клинические результаты статьи дают нам основание для двух выводов. Во-первых, бесплодным парам с высокими значениями антиспермальных антител можно (и нужно) предлагать ВМИ в качестве первой линии лечения и лишь после неудачи 1 – 3 циклов ВМИ — переходить к ЭКО/ИКСИ. Во-вторых, пациентов, категорически отказывающихся от любых процедур ВРТ не следует информировать о полной невозможности естественного зачатия. Вероятность этого события хоть и невысока, но достаточно заметна.

1. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. Pan F, Xiao X, Guo J et al. *Fertility Sterility*. 2020 Jun;113(6):1135-1139.

Важнейшей публикацией квартала стала статья на самую актуальную тему — о связи COVID-19 и мужской фертильности [16]. Последнее время появилось множество спекуляций о том, что вирус SARS-CoV-2 оказывает выраженное негативное влияние на ткань яичка и нам следует в ближайшем будущем ожидать неизбежной волны бесплодия среди переболевших мужчин. При ближайшем рассмотрении оказывается, что авторы таких высказываний опираются или на предположения, или на сведения, не позволяющие делать каких-либо подобных выводов. На данный момент отсутствует качественная доказательная база, позволяющая адекватно охарактеризовать влияние вируса на фертильность (откуда бы ей взяться за такой короткий промежуток

времени). Тем ценнее появление качественных клинических исследований, предоставляющих нам конкретные научные факты о связи COVID-19 с репродуктивной системой.

До появления статьи было уже известно, что вирус SARS-CoV-2, как и его предшественник SARS-CoV 2012 взаимодействует с клетками посредством рецепторов ACE2, обильно представленных в альвеолярных клетках лёгких, кишечнике, сердце, почках, а также в яичках. Этот научный факт не несёт никакой клинической информации, однако он и послужил поводом для волны гипотез о негативном влиянии вируса на ткань яичек. Ведь известно о способности некоторых вирусов (например, вирус эпидемического паротита) преодолевать гемато-тестикулярный барьер, вызывать специфический орхит и/или аутоиммунное поражение. Для взаимодействия вируса с рецептором ACE2 необходимо присутствие фермента TMPRSS2 (трансмембранной сериновой протеазы 2), поэтому для воздействия на клетку вероятно необходимо наличие на поверхности клетки обоих этих факторов. Также известно, что у больных COVID-19 вирус был обнаружен в крови и фекалиях, что стало основанием изучить другие физиологические субстраты (моча, сперма и т.д.) на предмет присутствия там вируса SARS-CoV-2.

В обсуждаемой работе китайские авторы из провинции Ухань изучили сперму 37 мужчин, переболевших COVID-19, на предмет наличия там вируса. Ни в одном из анализированных образцов вирус обнаружен не был. При этом средний срок забора анализа спермы после установления диагноза COVID-19 составил 31 день. Не совсем

ясно почему срок был таким большим. Несомненно, гораздо интереснее было бы изучить сперму мужчин с вирусией, болеющих в данный момент, в особенности у больных с более выраженной клинической картиной. Несмотря на это, интересным наблюдением стало то, что 6 (19%) пациентов в ходе болезни отмечали дискомфорт в яичках.

Другой задачей авторов был анализ имеющихся у них в наличии тестикулярных клеток разных типов (после предыдущего молекулярно-генетического исследования) на предмет наличия в них ACE2, TMPRSS2, а также одновременного присутствия этих двух факторов. Изучены 6490 клеток от 3 пациентов. Экспрессия анализированных факторов была скудной, а совместное присутствие ACE2 и TMPRSS2 было зарегистрировано только в 4 из 6490 клеток. Впрочем, следует отметить, что изучали экспрессию РНК, ответственных за синтез соответствующих белков. Отсутствие кодирующей РНК ещё не означает отсутствие самих белков.

Очевидные ограничения данного исследования не позволяют ни исключить, ни подтвердить, ни охарактеризовать влияние вируса SARS-CoV-2 на ткань яичек. Стало лишь известно, что у выздоравливающих от COVID-19 мужчин в сперме не выявляется соответствующий вирус, а также дополнена молекулярно-генетическая информация о присутствии генов, кодирующих синтез ACE2 и TMPRSS2 в ткани яичек. Необходимы дальнейшие клинические исследования, до появления которых рано делать какие-то выводы и, тем более транслировать эти выводы в клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boeri L, Pederzoli F, Capogrosso P, Abbate C, Alfano M, Mancini N, Clementi M, Montanari E, Montorsi F, Salonia A. Semen infections in men with primary infertility in the real-life setting. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1174-1182. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.034.
2. Altmäe S, Fransiak JM, Mändar R. The seminal microbiome in health and disease. *Nat Rev Urol.* 2019;16(12):703-721. doi: 10.1038/s41585-019-0250-y.
3. Farber NJ, Flannigan R, Srivastava A, Wang H, Goldstein M. Vasovasostomy: kinetics and predictors of patency. *Fertil Steril.* 2020;113(4):774-780.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.032.
4. Salonia A., Bettocchi C., Carvalho J. *Sexual and Reproductive Health*. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. 978-94-92671-07-3. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands. 2020.
5. Gul M, Hildorf S, Dong L, Thorup J, Hoffmann ER, Jensen CFS, Sønksen J, Cortes D, Fedder J, Andersen CY, Goossens E. Review of injection techniques for spermatogonial stem cell transplantation. *Hum Reprod Update.* 2020;26(3):368-391. doi: 10.1093/humupd/dmaa003.

REFERENCES

1. Boeri L, Pederzoli F, Capogrosso P, Abbate C, Alfano M, Mancini N, Clementi M, Montanari E, Montorsi F, Salonia A. Semen infections in men with primary infertility in the real-life setting. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1174-1182. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.01.034.
2. Altmäe S, Fransiak JM, Mändar R. The seminal microbiome in health and disease. *Nat Rev Urol.* 2019;16(12):703-721. doi: 10.1038/s41585-019-0250-y.
3. Farber NJ, Flannigan R, Srivastava A, Wang H, Goldstein M. Vasovasostomy: kinetics and predictors of patency. *Fertil Steril.* 2020;113(4):774-780.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.032.
4. Salonia A., Bettocchi C., Carvalho J. *Sexual and Reproductive Health*. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. 978-94-92671-07-3. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands. 2020.
5. Gul M, Hildorf S, Dong L, Thorup J, Hoffmann ER, Jensen CFS, Sønksen J, Cortes D, Fedder J, Andersen CY, Goossens E. Review of injection techniques for spermatogonial stem cell transplantation. *Hum Reprod Update.* 2020;26(3):368-391. doi: 10.1093/humupd/dmaa003.

6. Høyer S, Riis AH, Toft G, Wise LA, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ, Sørensen HT, Mikkelsen EM. Male alcohol consumption and fecundability. *Hum Reprod.* 2020;35(4):816-825. doi: 10.1093/humrep/dez294.
7. Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор литературы января — марта 2020 года. *Вестник урологии.* 2020;8(2):93-98. doi:10.21886/2308-6424-2020-8-2-93-98.
8. Hoek J, Steegers-Theunissen RPM, Willemsen SP, Schoenmakers S. Paternal Folate Status and Sperm Quality, Pregnancy Outcomes, and Epigenetics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64(9):e1900696. doi: 10.1002/mnfr.201900696.
9. Kiyozumi D, Noda T, Yamaguchi R, Tobita T, Matsumura T, Shimada K, Kodani M, Kohda T, Fujihara Y, Ozawa M, Yu Z, Miklossy G, Bohren KM, Horie M, Okabe M, Matzuk MM, Ikawa M. NELL2-mediated lumicrine signaling through OVCH2 is required for male fertility. *Science.* 2020;368(6495):1132-1135. doi: 10.1126/science.aay5134.
10. Panner Selvam MK, Agarwal A, Henkel R, Finelli R, Robert KA, Iovine C, Baskaran S. The effect of oxidative and reductive stress on semen parameters and functions of physiologically normal human spermatozoa. *Free Radic Biol Med.* 2020;152:375-385. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.008.
11. Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор литературы октября — декабря 2019 года. *Вестник урологии.* 2020;8(1):69-74. doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-1-69-74.
12. Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelmann-Smit M, Dohle G, Fusco F, Kadioglou A, Kliesch S, Kopa Z, Krausz C, Pelliccione F, Pizzocaro A, Rassweiler J, Verze P, Vignozzi L, Weidner W, Maggi M, Sofikitis N. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(6):733-757. doi: 10.1093/humupd/dmz028.
13. Esteves SC, Ramasamy R, Colpi GM, Carvalho JF, Schlegel PN. Sperm retrieval rates by micro-TESE versus conventional TESE in men with non-obstructive azoospermia-the assumption of independence in effect sizes might lead to misleading conclusions. *Hum Reprod Update.* 2020;26(4):603-605. doi: 10.1093/humupd/dmaa006.
14. Corona G, Minhas S, Bettocchi C, Krausz C, Pizzocaro A, Vena W, Maggi M, Sofikitis N. Reply: Sperm retrieval rates by micro-TESE versus conventional TESE in men with non-obstructive azoospermia-the assumption of independence in effect sizes might lead to misleading conclusions. *Hum Reprod Update.* 2020;26(4):606-609. doi: 10.1093/humupd/dmaa007.
15. Barbonetti A, Castellini C, D'Andrea S, Minaldi E, Totaro M, Francavilla S, Francavilla F. Relationship between natural and intrauterine insemination-assisted live births and the degree of sperm autoimmunisation. *Hum Reprod.* 2020;35(6):1288-1295. doi: 10.1093/humrep/deaa070.
16. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, Spivak AM, Alukal JP, Zhang X, Xiong C, Li PS, Hotaling JM. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1135-1139. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024.
6. Høyer S, Riis AH, Toft G, Wise LA, Hatch EE, Wesselink AK, Rothman KJ, Sørensen HT, Mikkelsen EM. Male alcohol consumption and fecundability. *Hum Reprod.* 2020;35(4):816-825. doi: 10.1093/humrep/dez294.
7. Rogozin D.S. Male fertility: review of the publications of January — March 2020. *Urology Herald.* 2020;8(2):93-98. (In Russ.) doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-93-98.
8. Hoek J, Steegers-Theunissen RPM, Willemsen SP, Schoenmakers S. Paternal Folate Status and Sperm Quality, Pregnancy Outcomes, and Epigenetics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64(9):e1900696. doi: 10.1002/mnfr.201900696.
9. Kiyozumi D, Noda T, Yamaguchi R, Tobita T, Matsumura T, Shimada K, Kodani M, Kohda T, Fujihara Y, Ozawa M, Yu Z, Miklossy G, Bohren KM, Horie M, Okabe M, Matzuk MM, Ikawa M. NELL2-mediated lumicrine signaling through OVCH2 is required for male fertility. *Science.* 2020;368(6495):1132-1135. doi: 10.1126/science.aay5134.
10. Panner Selvam MK, Agarwal A, Henkel R, Finelli R, Robert KA, Iovine C, Baskaran S. The effect of oxidative and reductive stress on semen parameters and functions of physiologically normal human spermatozoa. *Free Radic Biol Med.* 2020;152:375-385. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.008.
11. Rogozin D.S. Male Fertility: Review of the Publications of October — December 2019. *Urology Herald.* 2020;8(1):69-74. (In Russ.) doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-1-69-74.
12. Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelmann-Smit M, Dohle G, Fusco F, Kadioglou A, Kliesch S, Kopa Z, Krausz C, Pelliccione F, Pizzocaro A, Rassweiler J, Verze P, Vignozzi L, Weidner W, Maggi M, Sofikitis N. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(6):733-757. doi: 10.1093/humupd/dmz028.
13. Esteves SC, Ramasamy R, Colpi GM, Carvalho JF, Schlegel PN. Sperm retrieval rates by micro-TESE versus conventional TESE in men with non-obstructive azoospermia-the assumption of independence in effect sizes might lead to misleading conclusions. *Hum Reprod Update.* 2020;26(4):603-605. doi: 10.1093/humupd/dmaa006.
14. Corona G, Minhas S, Bettocchi C, Krausz C, Pizzocaro A, Vena W, Maggi M, Sofikitis N. Reply: Sperm retrieval rates by micro-TESE versus conventional TESE in men with non-obstructive azoospermia-the assumption of independence in effect sizes might lead to misleading conclusions. *Hum Reprod Update.* 2020;26(4):606-609. doi: 10.1093/humupd/dmaa007.
15. Barbonetti A, Castellini C, D'Andrea S, Minaldi E, Totaro M, Francavilla S, Francavilla F. Relationship between natural and intrauterine insemination-assisted live births and the degree of sperm autoimmunisation. *Hum Reprod.* 2020;35(6):1288-1295. doi: 10.1093/humrep/deaa070.
16. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, Spivak AM, Alukal JP, Zhang X, Xiong C, Li PS, Hotaling JM. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1135-1139. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024.

Сведения об авторе

Дмитрий Сергеевич Рогозин — к.м.н.; доцент кафедры общей и детской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
ORCID iD 0000-0002-6199-2141
e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

Information about the author

Dmitriy S. Rogozin — M.D., Cand.Sc.(M); Assist. Professor, Dept. of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University
ORCID iD 0000-0002-6199-2141
e-mail: rogozin.dmi@gmail.com