

© Д.С. Рогозин, 2020

УДК 616.697

DOI 10.21886/2308-6424-2020-8-4-122-128

ISSN 2308-6424



Мужская фертильность: обзор литературы июля – сентября 2020 года

Дмитрий С. Рогозин

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ
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 в III квартале (июль – сентябрь) 2020 года. В обзор вошли статьи, касающиеся следующих вопросов: окислительно-восстановительный баланс в мужской репродуктивной системе, старший отцовский возраст, влияние новой назальной формы тестостерона на фертильность, корреляция уровня ПСА с бесплодием, а также новые данные о влиянии COVID-19 на мужскую фертильность.

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

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

Поступила в редакцию: 10.11.2020. **Принята к публикации:** 08.12.2020. **Опубликована:** 26.12.2020.

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 июля – сентября 2020 года. *Вестник урологии*. 2020;8(4):122-128. DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-4-122-128

Male fertility: review of the publications of July – September 2020

Dmitriy S. Rogozin

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

The article provides an overview of the most significant publications on the male infertility topic. The main selection criteria were considered the practical significance 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 third quarter (July – September) of 2020 was formed. The review included articles on the following issues: redox balance in the male reproductive system, advanced paternal age, the effect of a new nasal form of testosterone on fertility, the correlation of PSA levels with infertility, as well as new data on the effect of COVID-19 on male fertility.

Key words: antioxidants; assisted reproductive technologies; COVID-19; male infertility; oxidative stress

Disclosure: The study did not have sponsorship. The author declares no conflict of interest.

Received: 10.11.2020. **Accepted:** 08.12.2020. **Published:** 26.12.2020.

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 July – September 2020. *Urology Herald*. 2020;8(4):122-128. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-4-122-128

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 в III квартале (июль – сентябрь) 2020 года.

10. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. Yang M, Chen S, Huang B, et al. *European Urology Focus*. 2020 Sep 15;6(5):1124-1129.

Одна из самых активно обсуждаемых новых тем последних месяцев это, как и следовало ожидать, влияние COVID-19 на мужскую фертильность. Первые наблюдения породили множество опасений, предположений и теорий (зачастую не подтверждённых качественными клиническими данными). К счастью, большое количество научных коллективов по всему миру продолжают накапливать и обобщать данные по вопросу. Это даёт нам возможность делать более обоснованные выводы о том, насколько в действительности страдает мужская половая система от действия вируса SARS-CoV-2.

В данном исследовании [1] китайские авторы провели гистологическое исследование яичек 11 мужчин, умерших от COVID-19. У всех пациентов в ткани яичка были поражения, связанные с поражением, гибелью или снижением числа клеток Лейдига и Сертоли. При этом у 4 из 11 было обнаружено тяжёлое поражение ткани яичка. При этом самого вируса в ткани яичка не было обнаружено ни в одном случае.

Следует, однако отметить, что данные изменения обнаружены у пациентов умерших от осложнений коронавирусной инфекции. Очевидно, что на пути к летальному исходу пациенты какое-то время находились в тяжёлых состояниях, таких как шок и сепсис, сопровождающихся централизацией кровообращения, гипоксией всех тканей, что оказывает негативное влияние на все без исключения системы органов. Кроме того, эти пациенты получают интенсивную терапию, включающую большое количество разных препаратов, а непосредственно перед смертью какое-то время (зависящее от успешности реанимационных мероприятий) проводят в терминальных состояниях, предшествующих умиранию. Из имеющихся данных невозможно ответить на вопрос, что является причиной описанных изменений — эти события или специфическое действие вируса.

9. Re: The Effect of Antioxidants on Male Factor Infertility: The Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) Randomized Clinical Trial. Kuchakulla M, Ramasamy R. *European Urology*. 2020 Aug 23:S0302-2838(20)30625-4.

В мартовском номере журнала *Fertility Sterility* были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования эффективности антиоксидантной терапии в отношении идиопатического мужского бесплодия [2], в результате которого авторы не обнаружили значимой пользы антиоксидантов в отношении параметров спермограммы, фрагментации ДНК сперматозоидов и частоты живорождения. Исследование и его неоднозначные результаты вызвали оживлённую научную дискуссию, одним из проявлений которой стал ответ авторов из Университета Майами (США) на страницах головного журнала *European Urology* [3].

Авторы критической статьи отмечают, что пациентов включали в исследование на основе всего одного результата спермограммы, а лечение у части пациентов продолжалось всего 3 месяца, тогда как общепринятым является срок 26 недель, покрывающий 2 полных цикла сперматогенеза. Также авторы отмечают ряд методологических недостатков и тот факт, что в группе плацебо после 3 месяцев наблюдения отмечено значимое улучшение параметров спермограммы, что вызывает вопросы к дизайну, но не объясняется в исходной статье. В итоге авторы не разделяют выводов о бесполезности антиоксидантов и призывают к проведению более крупных и методологически качественных исследований.

8. Infertile Men Have Higher Prostate-specific Antigen Values than Fertile Individuals of Comparable Age. Boeri L, Capogrosso P, Cazzaniga W, et al. *European Urology*. 2020 Aug 17:S0302-2838(20)30615-1.

В исследовании авторов из Италии был проведён ретроспективный анализ уровня простатспецифического антигена (ПСА) в группах фертильных мужчин и мужчин с бесплодием [4]. В исследование вошли 1312 пациентов. Установлено, что мужчины с бесплодием имеют значительно более высокие значения ПСА и, вероятно, более высокий риск развития рака простаты. При этом уровень ПСА выше 1 нг/мл (что меняет график мониторинга ПСА в соответствии с рекомендациямиEAU) был отмечен у 32% бесплодных мужчин против 20% фертильных мужчин.

На данный момент уже опубликовано большое количество эпидемиологических работ, показавших взаимосвязь (возможно не причинно-следственную, но по меньшей мере кор-

реляционную) мужского бесплодия с общим статусом здоровья. У бесплодных мужчин чаще обнаруживают разнообразные метаболические нарушения, сердечно-сосудистые, эндокринные и онкологические заболевания. Общеизвестно, что риск рака яичка у бесплодных мужчин более, чем в 3 раза выше по сравнению с общей популяцией, а в группе больных с олигозооспермией — в 10 раз выше. Среди бесплодных мужчин чаще встречаются дефицит тестостерона, метаболический синдром, ожирение, артериальную гипертензию. Среди них выше риск смертности (от любых причин). В этом нет ничего удивительного. Бесплодие часто выступает не следствием одной конкретной причины, а итогом, результатом синтеза множества факторов, включающих образ жизни, вредные привычки, стереотипы питания, метаболические нарушения, врождённые и приобретённые сопутствующие заболевания, а также генетический статус данного пациента. При этом одни и те же факторы могут влиять на риск как бесплодия, так и рака простаты (применительно к данному исследованию).

Подобная ситуация отмечается среди пациентов с эректильной дисфункцией, у которых нарушения эрекции могут выступать первым знаком системной сосудистой патологии. В этом случае большинство квалифицированных урологов после обследования направляют пациентов к кардиологу. Данный клинический сценарий успешно реализуется во всём мире, позволяя не столько повысить эрекцию пациента, сколько своевременно вмешаться в развитие сердечно-сосудистой патологии на ранней стадии. Аналогично мужчины с бесплодием, по мнению авторов обсуждаемой работы (и других, ей подобных), могут выступать в качестве группы риска по раку простаты (в данном случае), требуют более тщательного обследования в отношении тех заболеваний и нарушений, в отношении которых доказана корреляция с мужским бесплодием. Это позволит не только решить локальную задачу достижения беременности, но и даст возможность раньше выявить сопутствующую патологию, повысить продолжительность и качество жизни пациента.

7. Effect of Natesto on Reproductive Hormones, Semen Parameters and Hypogonadal Symptoms: A Single Center, Open Label, Single Arm Trial. Ramasamy R, Masterson TA, Best JC, et al. *Journal of Urology*. 2020 Sep;204(3):557-563.

Общеизвестным фактом является негативное действие экзогенного тестостерона на мужскую фертильность. Вводимый извне тестостерон действует на центральные регуляторные центры

гипоталамус и гипофиз, снижая по принципу биологической обратной связи выработку гонадотропинов. Заместительная гормональная терапия тестостероном разрушает циркадный ритм выработки, как гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), так и собственного тестостерона внутри яичка. В результате внутрияичковая концентрация тестостерона не только не повышается, но уравнивается с его концентрацией в периферической крови (хотя она должна быть в 40 раз выше для адекватного сперматогенеза). Как следствие, длительная терапия тестостероном приводит к нарушению сперматогенеза вплоть до азооспермии.

Однако в нескольких работах отмечено, что данные эффекты максимальны для инъекционных форм тестостерона, в особенности для «депо-форм». Топические препараты тестостерона (трансдермальные и назальные) вводятся раз в сутки, имитируя естественный циркадный ритм секреции тестостерона. Поэтому вред от их использования существенно ниже.

Natesto — относительно новый препарат тестостерона с назальной доставкой, пока недоступный на российском рынке. Авторы проанализировали его действие на уровни гонадотропинов и показатели спермограммы [5]. Установлено, что, хотя негативное воздействие всё же отмечается, упомянутые показатели сохраняются в пределах референсных значений.

Главное, что следует подчеркнуть — данные препараты, хотя и менее вредны для мужской фертильности, пользы ей они всё же не приносят, так как не повышают внутрияичковый тестостерон. Они не должны использоваться для лечения бесплодия (при наличии гипогонадизма). Нишей для применения топических препаратов тестостерона является лечение мужчин, которым в данный момент требуется заместительная гормональная терапия, но они заинтересованы в сохранении фертильности в будущем.

6. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. *Fertility Sterility*. 2020 Jul;114(1):33-43.

В журнале *Fertility-Sterility* также было опубликовано важное морфологическое исследование, касающееся механизмов взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с мужской репродуктивной системой [6]. Для того, чтобы вирус проник в клетку необходимы два фактора 1— рецептор ACE2 (к которому прикрепляется вирус) и сериновая протеаза TMPRSS2 (с помощью которой вирус проникает в клетку). На клетке обязательно должны быть оба этих фактора. Ранее неоднократно сообщалось об обильном присутствии ACE2 в клет-

ках яичка, однако исследований, изучавших оба фактора применительно к тканям яичка, ранее не было.

В результате своей работы авторы не обнаружили совместного присутствия ACE2 и TMPRSS2 ни в одной клетке яичка, включая сперматозоиды. В итоге они делают вывод: сомнительно, что вирус SARS-CoV-2 наносит какой-то долгосрочный вред мужской фертильности. Здесь, однако, следует оговориться: то, что вирус не проникает в клетки яичка, безусловно, внушает оптимизм. Но это ещё не значит, что он не наносит никакого вреда фертильности. Само присутствие иммунного вируса внутри зоны иммунной привилегии яичка может вызывать аутоиммунный ответ, миграцию лейкоцитов, выработку цитокинов, повышение уровней оксидативного стресса. Таким образом, действие вируса может быть не прямым, но опосредованным.

5. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen: a cohort study. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, et al. *Fertility Sterility*. 2020 Aug;114(2):233-238.

Несмотря на любые морфологические находки, гораздо более важными являются клинические проявления действий вируса SARS-CoV-2 на мужскую репродуктивную систему. Содержится ли вирус в эякуляте, ухудшает ли лабораторные и клинические показатели фертильности, являются ли эти нарушения стойкими и необратимыми или фертильность восстанавливается после выздоровления? Некоторые ответы получены в данной работе немецких авторов [7].

Было проведено исследование методом ПЦР эякулята 20 пациентов, переболевших или больных COVID-19, на предмет наличия РНК вируса SARS-CoV-2. Вирус не был обнаружен ни у одного пациента. Подобное исследование уже было опубликовано чуть раньше с таким же результатом [8]. Недостатком предыдущего исследования было то, что обследовали пациентов через некоторое время после выздоровления, а не во время болезни. Поэтому невозможно сказать, был ли вирус в эякуляте во время болезни и потом исчез или его не было там вообще. В обсуждаемой работе тоже всего 2 из 20 больных были в острой фазе болезни на момент анализа (вирус не обнаружен). Остальные 18 проходили тест через 8 – 54 дней после исчезновения симптомов. Эти данные уже более показательны, хотя тоже пока не позволяют сделать однозначных выводов.

Другой, ещё более важной задачей исследования было оценить изменения в спермограмме больных коронавирусной инфекцией лёгкого и среднетяжёлого течения. При лёгком течении заболевания показатели спермограммы не от-

личались от контрольной группы. Тогда как при среднетяжёлом течении отмечено выраженное ухудшение показателей спермограммы. Средняя концентрация сперматозоидов составила 16,2 млн/мл против 95,9 млн/мл в группе лёгкого течения инфекции. Однако неясно, насколько стойки эти нарушения, сохраняются ли они через 3 – 6 месяцев после выздоровления.

4. Relationships between the age of 25,445 men attending infertility clinics and sperm chromatin structure assay (SCSA) defined sperm DNA and chromatin integrity. Evenson DP, Djira G, Kasperon K, Christianson J. *Fertility Sterility*. 2020 Aug;114(2):311-320.

Пациенты старшего возраста — особая, сложная для лечения группа среди бесплодных мужчин. При этом существуют разногласия относительно как патофизиологических основ бесплодия у мужчин старшего возраста, так и самого определения этого «старшего возраста». В нескольких публикациях ранее сообщалось о повышении уровня фрагментации ДНК с возрастом мужчины, что снижает вероятность зачатия, повышает вероятность невынашивания беременности и ухудшает результаты вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

В данном исследовании был подтверждён факт повышения уровня фрагментации ДНК сперматозоидов с возрастом мужчины [9]. Помимо общего тренда к повышению показателя с возрастом, наиболее резко фрагментация начинает расти после возраста 41,6 лет (в большинстве работ «отсечкой» старшего отцовского возраста принято считать возраст 40 лет). Кроме того, показано снижение пропорции сперматозоидов с неповреждённым хроматином.

Данная работа является дополнительным доводом к выделению бесплодных больных старшего возраста в особую группу, которым возможно следует измерять уровень фрагментации ДНК сперматозоидов в ходе первичного обследования.

3. The Male Fertility Gene Atlas: a web tool for collecting and integrating OMICS data in the context of male infertility. Krenz H, Gromoll J, Darde T, et al. *Human Reproduction*. 2020 Sep 1;35(9):1983-1990.

Несмотря на большой прогресс в области выявления причин конкретных случаев мужского бесплодия, достигнутый за последние десятилетия, 30–50% бесплодных мужчин в итоге после обследования устанавливают диагноз «Идиопатическое бесплодие». Фактически это означает, что причина бесплодия без сомнения есть, но в ходе традиционного обследования её установить

не представляется возможным. Считается, что за существенную долю таких случаев отвечают разнообразные генетические дефекты, исследования на которые не проводится в рутинной клинической практике. А даже если бы такие тесты и проводились, неясно, как трактовать их результаты, неясно, какое влияние они окажут на тактику лечения.

На данный момент накоплено огромное количество разнородных научных данных о роли десятков различных генных дефектов или просто вариантов того или иного гена в отношении фертильности. Однако по-прежнему в практической работе используются лишь три основных исследования (в различных вариациях): это исследование кариотипа, микроделеций Y-хромосомы и мутаций гена CFTR. Остальное остаётся прерогативой исследовательских работ и не находит пути в ежедневную клиническую практику. Между тем, ни у кого нет сомнений, что в ближайшем будущем будут предприниматься попытки обобщить разрозненные данные с целью трансляции накопленных знаний в лечебную работу.

В данной статье авторы предлагают инструмент для обобщения существующих публикаций относительно роли различных генных нарушений (любого вида — от хромосомных аномалий до эпигенетических и протеомных нарушений) [10]. Это позволит создать наглядную общедоступную доказательную базу, которая возможно позволит учёным и врачам-андрологам перейти от наблюдения за нарушениями к попыткам разработки методов коррекции нарушений, связанных с той или иной генетической аномалией.

2. Baseline levels of seminal reactive oxygen species predict improvements in sperm function following antioxidant therapy in men with infertility. Vessey W, Saifi S, Sharma A, et al. *Clinical Endocrinology (Oxford)*. 2020 Sep 7.

Как мы уже неоднократно отмечали в рамках наших обзоров, антиоксидантная терапия идиопатического мужского бесплодия далеко не всегда приносит пользу. У части пациентов отмечается улучшение лабораторных и клинических показателей фертильности, у остальных терапия не даёт эффекта или даже вызывает ухудшение. В результате, масштабные РКИ, а также основанные на их результатах метаанализы часто оказываются неспособны статистически доказать положительный эффект антиоксидантов. Метаанализы находятся на вершине «иерархии» доказательной медицины, поэтому международные ассоциации врачей, к примеру EAU [11], опираясь на них, не могут рекомендовать антиоксиданты для применения у бесплодных мужчин. При этом

авторы гайдлайнов и систематических обзоров, таких, как Кохрейновский обзор [12], отмечают, что «в некоторых случаях» антиоксиданты могут приносить пользу, улучшая показатели спермограммы, повышая вероятность спонтанного зачатия и результаты ВРТ. Подробно анализируя результаты исследований и собственный опыт, можно прийти к выводу, что существует группа пациентов, которым приём антиоксидантов приносит явную пользу; для остальных они бесполезны или даже вредны. Включая в первоначальные выборки всех мужчин с идиопатическим бесплодием, авторы клинических исследований и метаанализов неизбежно «усредняют» результаты и получают данные о невысокой эффективности антиоксидантов. Очевидным решением является осознанное выделение целевой группы пациентов, которым приём антиоксидантов принесёт пользу.

Для этого нужно понять причину, почему антиоксиданты не всегда эффективны. Мы должны помнить, что в любой биологической системе важно равновесие (в данном случае — окислительно-восстановительное равновесие). Окислительные агенты жизненно необходимы для многих физиологических репродуктивных процессов, но быстро обретают деструктивную роль, когда их концентрация превышает нормальную. Оксидативный стресс — это дисбаланс между активными формами кислорода (ROS) и собственной антиоксидантной системой (в пользу ROS). Однако вред приносит смещение окислительно-восстановительного равновесия как в одну, так и в другую сторону. Помимо «окислительного стресса» существует понятие «восстановительного» (редуктивного стресса), когда концентрация активных форм кислорода становится ниже нормальных значений, что нарушает базовые физиологические процессы, главным из которых является энергоснабжение клеток. Таким образом, мы не должны ставить своей задачей свести к минимуму концентрацию активных форм кислорода в репродуктивной системе.

В обсуждаемой работе авторы оценили эффективность применения комбинированного антиоксидантного комплекса, включающего L-карнитин (1000 мг), ацетил-L-карнитин (500 мг), селен, коэнзим Q10 и ряд других компонентов [13]. При этом больных разделили на две группы — с доказанным лабораторно оксидативным стрессом и с отсутствием оксидативного стресса, по данным ROS-теста. В группе без оксидативного стресса лечение не принесло значимого улучшения ни по одному из показателей. В группе с повышенным уровнем ROS после лечения

отмечено значимое улучшение концентрации и прогрессивной подвижности сперматозоидов. Как и отмечалось в более ранних исследованиях, терапия препаратами карнитина не влияет существенно на морфологию сперматозоидов.

Данные результаты снова говорят о том, что назначение антиоксидантов должно быть прицельным, целевой группе пациентов с подтверждённым лабораторно оксидативным стрессом. Тут, однако, заметим, что доступные на сегодняшний день способы измерения оксидативного стресса очень разнообразны и разнородны, конкретные клиники репродукции располагают разными тест-системами, принципы действия и результаты которых могут значительно отличаться и быть невоспроизводимыми в других лабораториях. Не существует установленных референсных значений уровней ROS, а результаты некоторых методик сильно зависят от исходной концентрации сперматозоидов (чем выше концентрация, тем выше уровень ROS), требуя введения поправочных коэффициентов, использования номограмм и / или предварительной обработки эякулята. Ряд тест-систем позволяет не напрямую измерять концентрацию ROS, а определять состояние собственных антиоксидантных ресурсов эякулята, оценивая их способность нейтрализовывать вводимые в эякулят оксидативные агенты (такие, как перекись водорода). Поэтому на сегодняшний день нельзя полностью полагаться на результаты ROS-тестов в принятии клинических решений, что отражено и в последних рекомендациях EAU. Однако ежедневно выходят новые работы, изучающие вопрос. С накоплением клинических данных эта техническая проблема должна быть решена, но и сейчас можно использовать данные ROS-тестов как дополнительный довод для назначения антиоксидантной терапии.

1. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. du Fossé NA, van der Hoorn MP, van Lith JMM, et al. *Human Reproduction Update*. 2020 Sep 1;26(5):650-669.

Самая важная, по нашему мнению, работа за отчётный период также посвящена вопросу «старшего отцовского возраста» [14]. Ранее во многих публикациях отмечалась связь возраста отца с риском невынашивания беременности. При этом чуть ранее мы уже обсуждали феномен возрастного повышения уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. А именно высокая фрагментация ДНК ассоциирована с невынашиванием беременности.

Данный метаанализ на более высоком доказательном уровне подтверждает взаимосвязь между «старшим отцовским возрастом» и риском невынашивания беременности. Анализированы 10 исследований высокого качества, в которых изучен риск невынашивания только естественных беременностей (без включения процедур ВРТ). Границей, после которой возраст отца признавался «старшим», был выбран возраст в 40 лет.

Общий риск невынашивания беременности (на сроке до 20 недель) при возрасте отца старше 40 повышался в 1,23 раза, а при возрасте старше 45 — в 1,43 раза. При этом в 1 триместре (до 13 недель) возраст отца играл ещё более важную роль. При возрасте старше 40 лет он также возрастал в 1,2 раза, а при возрасте старше 45 лет — в 1,74 раза.

Данные результаты также свидетельствуют о необходимости особого подхода к лечению бесплодных мужчин старшего возраста. В частности, следует рассмотреть возможность тестирования всех пациентов старше 40 лет на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов, не дожидаясь эпизодов невынашивания беременности или неудачной процедуры ВРТ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yang M, Chen S, Huang B, Zhong JM, Su H, Chen YJ, Cao Q, Ma L, He J, Li XF, Li X, Zhou JJ, Fan J, Luo DJ, Chang XN, Arkun K, Zhou M, Nie X. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):1124–9. DOI: 10.1016/j.euf.2020.05.009
2. Steiner AZ, Hansen KR, Barnhart KT, Cedars MI, Legro RS, Diamond MP, Krawetz SA, Usadi R, Baker VL, Coward RM, Huang H, Wild R, Masson P, Smith JF, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; Reproductive Medicine Network. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2020;113(3):552-560.e3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.008
3. Kuchakulla M, Ramasamy R. Re: The Effect of Antioxidants on Male Factor Infertility: The Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) Randomized Clinical Trial. *Eur Urol*. 2020;S0302-2838(20)30625-4. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.008. Epub ahead of print.
4. Boeri L, Capogrosso P, Cazzaniga W, Ventimiglia E, Pozzi E, Belladelli F, Schifano N, Candela L, Alfano M, Pederzoli F, Abbate C, Montanari E, Valsecchi L, Papaleo E, Viganò P, Rovere-Querini P, Montorsi F, Salonia A. Infertile Men Have Higher Prostate-specific Antigen Values than Fertile Individuals of Comparable Age. *Eur Urol*. 2020;S0302-2838(20)30615-1. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.001. Epub ahead of print.
5. Ramasamy R, Masterson TA, Best JC, Bitran J, Ibrahim E, Molina M, Kaiser UB, Miao F, Reis IM. Effect of Natesto on Reproductive Hormones, Semen Parameters and Hypogonadal Symptoms: A Single Center, Open Label, Single Arm Trial. *J Urol*. 2020;204(3):557-563. DOI: 10.1097/JU.0000000000001078

6. Stanley KE, Thomas E, Leaver M, Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril.* 2020;114(1):33-43. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.001
7. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, Kruessel JS, Bielfeld AP. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen—a cohort study. *Fertil Steril.* 2020;114(2):233-238. DOI:10.1016/j.fertnstert.2020.05.028
8. 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 the semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1135-1139. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024
9. Evenson DP, Djira G, Kaspersen K, Christianson J. Relationships between the age of 25,445 men attending infertility clinics and sperm chromatin structure assay (SCSA®) defined sperm DNA and chromatin integrity. *Fertil Steril.* 2020;114(2):311-320. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.03.028
10. Krenz H, Gromoll J, Darde T, Chalmel F, Dugas M, Tüttelmann F. The male fertility gene atlas: A web tool for collecting and integrating OMICS data in the context of male infertility. *Hum Reprod.* 2020;35(9):1983–90. DOI: 10.1093/humrep/deaa155
11. 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.* The Netherlands, Arnhem: EAU Guidelines Office; 2020.
12. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4
13. Vessey W, Saifi S, Sharma A, McDonald C, Almeida P, Figueiredo M, Minhas S, Virmani A, Dhillon WS, Ramsay JW, Jayasena CN. Baseline levels of seminal reactive oxygen species predict improvements in sperm function following antioxidant therapy in men with infertility. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;00:1–9. DOI: 10.1111/cen.14328
14. du Fossé NA, van der Hoorn MP, van Lith JMM, le Cessie S, Lashley EELO. Advanced paternal age is associated with an increased risk of spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020;26(5):650-669. DOI: 10.1093/humupd/dmaa010

Сведения об авторе

Дмитрий Сергеевич Рогозин — к.м.н.; доцент кафедры общей и детской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России
г. Челябинск, Россия
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