

© Д.С. Рогозин, 2021
УДК 616.697
DOI 10.21886/2308-6424-2021-9-1-105-112
ISSN 2308-6424

Мужская фертильность: обзор литературы октября – декабря 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 в IV квартале (октябрь – декабрь) 2020 года. В обзор вошли статьи, касающиеся следующих вопросов: фрагментация ДНК сперматозоидов и окислительно-восстановительный баланс в мужской репродуктивной системе, старший отцовский возраст, гормональная стимуляция у больных с необструктивной азооспермией, взаимосвязь онкологических заболеваний с бесплодием, а также эмбриологические способы повышения эффективности процедур ВРТ (вспомогательных репродуктивных технологий).

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии; micro-TESE; мужское бесплодие; необструктивная азооспермия; окислительный стресс; синдром Кляйнфельтера; старший отцовский возраст; фрагментация ДНК сперматозоидов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 05.02.2021. **Принята к публикации:** 09.03.2021. **Опубликована:** 26.03.2021.

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 октября – декабря 2020 года. *Вестник урологии*. 2021;9(1):105-112. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-105-112

Male fertility: a review of the publications from October – December 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 topic of male infertility. 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 papers was formed that published from October – December 2020. The review included articles on the following issues: sperm DNA fragmentation and oxidative-reductive balance in the male reproductive system, advanced paternal age, hormonal stimulation in patients with nonobstructive azoospermia, the relationship of cancer with infertility, as well as embryological methods to increase the effectiveness of assisted reproductive technologies procedures

Key words: advanced paternal age; assisted reproductive technologies; Klinefelter's syndrome; male infertility; micro-TESE; nonobstructive azoospermia; oxidative stress; sperm DNA fragmentation

Financing. The study did not have sponsorship. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Received: 05.02.2021. **Accepted:** 09.03.2021. **Published:** 26.03.2021.

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

For citation: Rogozin D.S. Male fertility: a review of the publications from October – December 2020. *Vestn. Urol.* 2021;9(1):105-112. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-105-112

Введение

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 IV квартале (октябрь – декабрь) 2020 года.

10. Obstetric and perinatal outcomes of intracytoplasmic sperm injection versus conventional in vitro fertilization in couples with nonsevere male infertility. Liu L, Wang H, Li Z, Niu J, Tang R. *Fertil Steril*. 2020 Oct;114(4):792-800.

При проведении процедур BPT (вспомогательные репродуктивные технологии) большое значение придаётся выбору метода оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом между традиционным ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение) или ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов). Между тем, не выработано чётких критериев этого выбора, чётких показаний к тому или иному методу оплодотворения, в особенности при мужском факторе бесплодия. В большинстве клиник репродукции решение каждый раз принимается индивидуально, при этом врач опирается на личный опыт и несколько факторов, важнейшими из которых являются тяжесть мужского фактора (чем более выражены нарушения, тем больше показаний к ИКСИ), сохранность овариального резерва (чем меньше получено яйцеклеток и чем хуже их качество, тем они ценнее и, следовательно, больше показаний к ИКСИ), а также предшествующие неудачные протоколы ЭКО. Многие репродуктологи выбирают ИКСИ по умолчанию при мужском факторе бесплодия независимо от выраженности нарушений сперматогенеза.

Между тем, если опираться на существующую доказательную базу, ИКСИ даёт существенную разницу в репродуктивных результатах только в следующих ситуациях: 1) хирургически полученные сперматозоиды при азооспермии; 2) олигоастенотератозооспермия; 3) тотальная астенозооспермия; 4) глобозооспермия; 5) повышенная фрагментация ДНК; 6) планируемое предимплантационное генетическое тестирование [1, 2].

В данную работу [3] китайские авторы включили пары с так называемым «нетяжёлым мужским фактором», под которым понимали отсут-

ствие тяжёлой олигоастенотератозооспермии (концентрация сперматозоидов — более 5 млн/мл и прогрессивная подвижность — более 10%). Это довольно широкие критерии включения, под которые попадают большинство пар с мужским фактором бесплодия. Анализировано более 20 000 циклов ЭКО/ИКСИ.

В результате было установлено, что ИКСИ не даёт значимых преимуществ по сравнению с традиционным ЭКО в отношении основных репродуктивных исходов (частота наступления беременности, живорождения, невынашивания беременности и т.д.) у данной группы пациентов. Так, вероятность живорождения в группе ИКСИ составила 43%, а в группе ЭКО — 42%, что не стало статистически значимым отличием ($p = 0,6$). Впрочем, следует заметить, что перед нами ретроспективное когортное нерандомизированное исследование. Вполне возможно и очень вероятно, что в группе ИКСИ было значимо больше пациентов с более тяжёлыми нарушениями сперматогенеза, что снизило сравнительную эффективность ИКСИ. Тем не менее, перед нами ценные данные, которые позволят в дальнейшем более осознанно принимать решения о выборе между ЭКО и ИКСИ в конкретных случаях.

9. Association between male infertility and male-specific malignancies: systematic review and meta-analysis of population-based retrospective cohort studies. Del Giudice F, Kasman AM, De Bernardinis E, Busetto GM, Belladelli F, Eisenberg ML. *Fertility Sterility*. 2020 Nov;114(5):984-996.

Не ослабевает интерес к взаимосвязи мужского бесплодия с некоторыми сопутствующими (в особенности — онкологическими) заболеваниями, о чём мы неоднократно говорили в прошлых обзорах. В нескольких публикациях была подтверждена корреляция между бесплодием и опухолями яичка, а также (в меньшей степени) между бесплодием и раком простаты. Данная взаимосвязь может не быть причинно-следственной. Две нозологии, будучи независимы друг от друга, могут иметь общие причины или факторы риска (генетическую предрасположенность, вредные внешние факторы, сопутствующие заболевания и т.д.). Эти находки говорят о целесообразности более внимательного мониторинга бесплодных мужчин на предмет рака яичка и простаты, что начинает находить отражение в международных клинических рекомендациях. Так, например, главная мотивация к обязательному УЗИ мошонки в рекомендациях EAU — это вовсе не поиск варикоцеле, а необходимость исключения опухолей яичка [1].

На сегодняшний день количество накопленных научных данных стало достаточным для проведения систематического обзора и метаанализа, результаты которого были опубликованы на страницах *Fertility & Sterility* [4]. Была подтверждена корреляция бесплодия с риском рака яичка (RR — относительный риск — был выше в среднем в 2,03 раза). А риск рака простаты (что менее изучено, а значит более ценно) был выше в 1,68 раз. В дискуссии и заключении авторы весьма осторожны с выводами, что не отменяет весьма впечатляющих результатов и требует от практических врачей более внимательно относиться к мониторингу рака яичка и простаты (в будущем) у бесплодных мужчин. Международные ассоциации, в свою очередь, возможно рассмотрят возможность отнесения бесплодных мужчин к группе риска по раку простаты, что потребует более раннего и частого мониторинга ПСА и других мер по раннему выявлению заболевания.

8. Impact of sleep on female and male reproductive functions: a systematic review. Caetano G, Bozinovic I, Dupont C, Léger D, Lévy R, Sermondade N. *Fertility Sterility*. 2020 Oct 11:S0015-0282(20)32188-9.

Нарушения сна ассоциированы (могут выступать одним из факторов) с мужским бесплодием, что было ранее показано во множестве работ разного качества. Рабочая гипотеза, объясняющая данную связь, говорит о том, что нарушенный ночной сон разрушает циркадный ритм выработки гонадотропинов и тестостерона, а также негативно влияет на общесоматическое здоровье, что выливается в снижение показателей спермограммы и репродуктивные результаты. Общей проблемой большинства работ на эту тему является их низкая доказательная сила, так как в большинстве случаев они опираются на субъективные результаты анкетирования и опросы респондентов.

В данном систематическом обзоре [5] обобщены результаты 12 наиболее значимых и качественных работ, изучавших связь качества сна с показателями спермограммы. Несмотря на разнородность результатов, в общем, можно заключить, что низкая средняя продолжительность ночного сна коррелирует с ухудшением всех базовых параметров спермограммы, включая концентрацию и подвижность сперматозоидов. Также было показано снижение вероятности естественного зачатия в течение 6 месяцев, тогда как в отношении результатов ВРТ были получены противоречивые данные, которые пока не позволяют сделать однозначных выводов. Тем

не менее, нормализация режима сна уже сейчас может быть обоснованно включена в перечень рекомендаций по образу жизни для бесплодных мужчин, а также фертильных мужчин, готовящихся к зачатию.

7. Alpha-lipoic acid improves sperm motility in infertile men after varicocele: a triple-blind randomized controlled trial. Abbasi B, Molavi N, Tavalaee M, Abbasi H, Nasr-Esfahani MH. *Reproduction Biomedicine Online*. 2020 Dec;41(6):1084-1091.

Многие авторы ранее неоднократно отмечали целесообразность антиоксидантной терапии после хирургического лечения варикоцеле, предлагая, впрочем, самые разнообразные схемы лечения (в отношении выбора препаратов и продолжительности лечения). Как результат, отсутствует единый подход в данном вопросе ввиду разнородности и невысокого качества доказательной базы. Поэтому особенно ценны качественные рандомизированные исследования, оценивающие послеоперационную роль антиоксидантов при варикоцеле.

В обсуждаемой работе изучена эффективность применения альфа-липоевой кислоты (600 мг в день в течение 80 дней) по сравнению с плацебо [6]. Установлено, что, хотя значимые улучшения таких показателей, как морфология, концентрация и фрагментация ДНК сперматозоидов были достигнуты в обеих группах, значимое улучшение прогрессивной подвижности было достигнуто только в группе, получавшей лечение. Данное исследование подтверждает и научно обосновывает необходимость назначения антиоксидантов в послеоперационном периоде для улучшения результатов хирургического лечения варикоцеле.

6. The Role of Hormone Stimulation in Men With Nonobstructive Azoospermia Undergoing Surgical Sperm Retrieval. Tharakan T, Salonia A, Corona G, Dhillon W, Minhas S, Jayasena C. *J Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020 Dec 1;105(12):dgaa556.

Один из самых спорных вопросов современной репродуктивной андрологии — это возможности повышения эффективности процедур хирургического лечения сперматозоидов путём стимуляции сперматогенеза при помощи гормональных модуляторов (антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, препараты фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). Международные ассоциа-

ции (EAU, AUA) не рекомендуют эмпирическое рутинное применение гормональных модуляторов перед хирургическим получением сперматозоидов [1, 7]. При этом они опираются на результаты масштабных рандомизированных исследований, которые показали отсутствие значимого повышения эффективности micro-TESE (микрохирургической экстракции сперматозоидов из яичка) при назначении гормональной терапии всем мужчинам с необструктивной азооспермией. При этом анализ самих этих исследований даёт понять, что, вероятно, существует целевая группа пациентов, у которых гормональная стимуляция даёт выраженный положительный эффект, тогда как у большинства они неэффективны. Эмпирическое назначение такого лечения всем больным с азооспермией компрометирует методику, делая невозможным её включение в рекомендации. Целью дальнейших научных исследований должен стать поиск и чёткое определение целевой группы, с целью не эмпирического, а избирательного назначения дорогостоящего и не всегда эффективного лечения.

Ценность данной дискуссионной статьи [8] в том, что в её создании приняли участие сразу несколько соавторов международных клинических рекомендаций, ранее принимавших участие в дискуссиях относительно места гормональной стимуляции в итоговых рекомендациях. В статье представлены два ярких показательных клинических случая, на примере которых авторы показали возможные точки приложения гормональных модуляторов. Постулируется, что терапия более эффективна у мужчин с исходно имеющимся гипогонадизмом, так как одной из основных её задач является достижение нормальных уровней интратестикулярного тестостерона. Также обсуждается целесообразность назначения гонадотропинов больным с исходно высоким уровнем собственных гонадотропинов в крови. Отмечается, что экзогенные гонадотропины отличаются (молекулярно) от собственных гормонов и способны действовать независимо, преодолевая пониженную чувствительность клеток Сертоли. Выбор препаратов для гормональной терапии хоть и является сугубо индивидуальным решением, имеет несколько общих принципов. Так, у мужчин с избыточным весом и гиперэстрогенией могут быть эффективны ингибиторы ароматазы, которые также являются частым выбором при синдроме Кляйнфельтера.

Статья в очередной раз демонстрирует разнородность взглядов и доказательной базы по вопросу гормональной стимуляции у больных с необструктивной азооспермией. Авторы пока рекомендуют сохранять индивидуальный подход с

учётом всех имеющихся данных по конкретному больному и не рекомендуют рутинное применение гормональных модуляторов, призывая к проведению масштабных рандомизированных исследований в целевых группах.

5. Prediction of sperm retrieval with the aid of machine-learning models cannot help in the management of patients with non-obstructive azoospermia when a less-effective surgical treatment is used. Caroppo E, Colpi GM. *Human Reproduction*. 2020 Dec 1;35(12):2872-2873.

На страницах журнала *Human Reproduction* развернулась оживлённая дискуссия, посвящённая ранее опубликованной работе А. Zeadna и соавторов [9], в которой предложен вычислительный алгоритм, позволяющий с умеренной точностью прогнозировать результаты TESE, а значит более избирательно подходить к отбору пациентов. Предложенная авторами модель учитывала такие факторы, как размер яичек, национальность, возраст, индекс массы тела, а также уровни ФСГ, ЛГ и тестостерона сыворотки крови. Предыдущие попытки разработки подобных моделей [10] терпели неудачу, так как модели имели низкую предсказательную точность и на них нельзя было опираться в принятии решений. А в тех случаях, когда модели давали более-менее уверенный прогноз, клиническая ситуация была и так предельно ясна любому практикующему андрологу без использования каких-либо вычислительных алгоритмов.

Относительно обсуждаемой публикации Е. Саорро и соавторы сомневаются в озвученной точности предлагаемого алгоритма [11]. Они отмечают, что, судя по дизайну, исследование могло страдать (вероятно, страдало) от первичного отбора пациентов (включались не все больные с азооспермией, а лишь небольшая их часть, и принципы включения/невключения были неясны). Средний размер яичек (12,5 мл) и пропорция «удачных» TESE (65,3%) значительно выше средних и также намекают на отбор больных. При этом вероятность обнаружения сперматозоидов при гистологических заключениях «Синдром только клеток Сертоли» и «Арест сперматогенеза» составила соответственно 60,9% и 60,5%, что вызывает массу вопросов, так как в несколько раз превосходит любые ранее опубликованные данные (при том, что авторы выполняли не micro-TESE, а обычную TESE). Объяснение этому может быть только одно — отбор больных для включения в исследование, причём уже после выполненного вмешательства, когда известен его результат.

В этом же выпуске была опубликована вторая критическая статья от другой группы авторов [12]. F. Boitrelle и соавторы также отмечают вероятность наличия отбора пациентов и связанного с этим искажения результатов (selection bias). Также, опираясь на представленные клинические данные, авторы не исключают, что в исследование были включены несколько больных с обструктивной формой азооспермии, размер выборки был невелик, а использованные статистические методы не соответствовали задачам. Так, в модель на равных основаниях были включены очевидно неравноценные параметры (как, например, национальность и объём яичек). Также авторы, изучив предлагаемое «дерево решений», отмечают, что данная модель страдает общей проблемой всех подобных разработок: она обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью. То есть применительно к изучаемой проблеме модель достаточно точна в отношении отрицательных прогнозов (небольшая пропорция ложноотрицательных), но даёт слишком большое количество ложноположительных прогнозов (специфичность составляет 51%, что равноценно подбросу монетки в воздух). В итоге, авторы сомневаются как в ценности данной модели, как и вообще в возможности разработки какой-либо полезной математической модели прогнозирования успеха биопсии яичка на основе имеющихся в нашем арсенале на сегодня маркеров.

Сразу же после двух критических статей был опубликован ответ авторов исходного исследования [13], где они разъясняют многие математические вопросы (такие, как малый размер выборки и отбор пациентов), объясняя специфику избранной ими методики “machine learning” (термин, который будет точнее перевести, как «обучение машины»), в процессе которой компьютерная программа «учится» в процессе введения данных. Впрочем, они не смогли объяснить наиболее важные (собственно относящиеся к медицинской части) замечания, такие, как аномально высокий процент успеха TESE.

Вероятно, дальнейший научный поиск в данном вопросе должен идти не по пути разработки сложных математических алгоритмов обработки существующих показателей, а по пути поиска новых более специфичных маркеров прогнозирования успеха TESE и micro-TESE.

4. High DNA integrity sperm selection using surface acoustic waves. Gai J, Nosrati R, Neild A. *Labratoty on Chip*. 2020 Nov 10;20(22):4262-4272.

На данный момент существует множество разных способов отбора оптимальных спермато-

зоидов перед процедурами BPT, ни один из них не идеален. Если прогрессивно подвижные сперматозоиды, а также сперматозоиды с нормальной морфологией удаётся успешно отбирать путём морфологической оценки и несложных методик (таких, как swim-up), то оценить целостность генетического материала сперматозоидов (фрагментацию ДНК) не представляется возможным без утраты им жизнеспособности. Между тем, фрагментация ДНК сперматозоидов является ключевым фактором успеха процедур BPT, как мы неоднократно отмечали в прошлых обзорах. Исходя из этого, постоянно предпринимаются попытки разработки новых систем, позволяющих выделять фракцию сперматозоидов с низким уровнем фрагментации ДНК.

В данной статье авторы оценили эффективность системы, использующей звуковые волны в жидкой среде, позволяющую направлять в микроканалы фракцию сперматозоидов с более низкой фрагментацией ДНК [14]. В эксперименте на животных (со спермой быков) это позволило разделить исходный материал на две фракции, в первой из которых фрагментация ДНК составила 37%, во второй — 71%. Исходная фрагментация ДНК сперматозоидов в изучаемом материале составляла 61%. Следует, конечно, понимать, что технология должна теперь быть апробирована на сперматозоидах человека, прежде чем можно будет делать выводы о возможности её внедрения в практику клиник BPT.

3. An age-based sperm nomogram: the McGill reference guide. Salmon-Divon M, Shrem G, Balayla J, Nehushtan T, Volodarsky-Perel A, Steiner N, Son WY, Dahan MH. *Human Reproduction*. 2020 Oct 1;35(10):2213-2225.

Израильские авторы опубликовали в журнале Human Reproduction статью, посвящённую всё более актуальному вопросу «старшего отцовского возраста» [15]. Ранее во многих работах уже было показано, что бесплодные мужчины старше 40 лет — особая группа пациентов, требующая особого лечебно-диагностического подхода [16].

M. Salmon-Divon и соавторы на основе большого массива данных, полученных в клинике репродукции, построили возрастные номограммы по основным показателям спермограммы, то есть по сути вычислили «возрастные нормы» этих показателей. Было показано значимое влияние возраста на все параметры спермограммы за исключением морфологии, которые демонстрируют 2-фазные графики, достигая пика в четвёртой декаде жизни, а затем начиная неуклонно снижаться. На основе этих данных были вычисле-

ны проценти, 5% и 95% из которых и представляют «норму» для каждой из возрастных групп.

Авторы высказывают мнение о том, что установленные нормы ВОЗ не отражают возрастных изменений показателей сперматогенеза, и предлагают использовать свои нормы спермограммы для каждой возрастной группы. К примеру, у 50-летних мужчин норма прогрессивной подвижности сперматозоидов должна составлять не > 32%, а ниже. Эта концепция представляется очень спорной, так как снижение фертильности (пусть и в силу возраста) остаётся медицинской проблемой, по поводу которой пациенты будут обращаться за помощью. И тот факт, что показатели будут укладываться в «возрастную норму» проблему не устранил, а лечебную тактику — не изменит.

Кроме того (и сами авторы это признают), перед нами ретроспективное исследование из клиники репродукции, куда, как правило, обращаются пациенты с репродуктивными проблемами. Для построения истинных номограмм нужно привлечь к исследованию большое количество случайных (а не пришедших по собственной инициативе в клинику ВРТ) мужчин. И на основе результатов их спермограмм вычислить номограммы, включая 5% и 95% перцентили. Тем не менее, в статье представлены крайне ценные первичные результаты, подробнее описывающие возрастную динамику спермограмм, что существенно дополняет доказательную базу по вопросу «старшего отцовского возраста».

2. Role of treatment with human chorionic gonadotropin and clinical parameters on testicular sperm recovery with microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcomes in 184 Klinefelter syndrome patients. Guo F, Fang A, Fan Y, Fu X, Lan Y, Liu M, Cao S, An G. *Fertility Sterility*. 2020 Nov;114(5):997-1005.

Одна из важнейших работ за обсуждаемый период также была посвящена вопросу гормональной стимуляции сперматогенеза при не obstructивной азооспермии; на сей раз — при синдроме Кляйнфельтера [17]. Актуальность данного вопроса и крайняя разнородность подходов разных авторов уже была отмечена выше. Авторы из Китая изучили результаты микро-TESE у 184 больных синдромом Кляйнфельтера. Пациенты были разделены на две группы, первая из которых перед процедурой микро-TESE получала лечение препаратом ХГЧ (2000 МЕ x 3 раза в неделю в течение 3 месяцев. Вторая группа не получала никакой терапии, микро-TESE у них выполняли без гормональной стимуляции. В результате

было установлено, что частота получения сперматозоидов одинакова в обеих группах — около 43%. Таким образом, подготовка больных синдромом Кляйнфельтера к биопсии яичка при помощи ХГЧ не приносит пользы.

Статья, к сожалению, не даёт возможности детально вникнуть в первичные результаты, но можно сделать несколько предположений. Основной целью назначения ХГЧ является повышение интратестикулярного уровня тестостерона, поэтому ХГЧ на короткой дистанции вполне может приносить пользу пациентам с исходно низким тестостероном и сохранным резервом клеток Лейдига. Вполне вероятно, что у части больных терапия ХГЧ всё же позволила достичь улучшения, а части, к сожалению, нанесла вред из-за снижения ФСГ по принципу биологической обратной связи. А вероятность получения сперматозоидов в итоге была аналогична контрольной группе. Назначая ХГЧ эмпирически, без отбора целевой группы, сложно рассчитывать на положительный результат, что и было продемонстрировано результатами исследования.

1. DNA fragmentation of sperm: a radical examination of the contribution of oxidative stress and age in 16 945 semen samples. Vaughan DA, Tirado E, Garcia D, Datta V, Sakkas D. *Human Reproduction*. 2020 Oct 1;35(10):2188-2196.

Наиболее значимая, по нашему мнению, публикация квартала также была посвящена вопросу «старшего отцовского возраста» [18]. Ранее во многих исследованиях уже неоднократно сообщалось об изменениях параметров спермограммы, наступающих у мужчин старше 40 лет [19]. В частности, было доказано повышение фрагментации ДНК сперматозоидов, что снижает вероятность естественного зачатия, повышает риск невынашивания беременности и ухудшает основные результаты процедур ВРТ. И если клинические результаты и лабораторные показатели у мужчин старшего возраста изучены достаточно неплохо, то патофизиологические механизмы, лежащие в основе описываемых нарушений, изучены недостаточно. В данной фундаментальной работе международный коллектив авторов изучил взаимное влияние возраста, фрагментации ДНК сперматозоидов и уровня оксидативного стресса в эякуляте.

На материале почти 17 000 образцов спермы было в очередной раз показано линейное повышение фрагментации ДНК и снижение целостности укладки хроматина с возрастом мужчины. Но (что более ценно) был показан линейный рост показателей оксидативного стресса эякулята с

возрастом, а также корреляция уровня оксидативного стресса с фрагментацией ДНК. Данные находки могут свидетельствовать о том, что с возрастом меняются собственные антиоксидантные механизмы эякулята. Эти результаты могут быть в ближайшее время транслированы в клиническую практику. Возможно, что у бесплодных мужчин старшего возраста антиоксидантная

терапия окажется более необходимой. Им могут потребоваться большие дозы антиоксидантов, а учитывая возможные изменения профиля собственной антиоксидантной защиты, более эффективными могут оказаться другие препараты, чем у молодых пациентов. Однако для подтверждения этих соображений требуется проведение новых качественных клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J. Sexual and Reproductive Health. In: *EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020*. ISBN 978-94-92671-07-3. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands. 2020
2. Esteves SC, Roque M, Bedoschi G, Haahr T, Humaidan P. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol*. 2018;15(9):535-562. DOI: 10.1038/s41585-018-0051-8
3. Liu L, Wang H, Li Z, Niu J, Tang R. Obstetric and perinatal outcomes of intracytoplasmic sperm injection versus conventional in vitro fertilization in couples with nonsevere male infertility. *Fertil Steril*. 2020;114(4):792-800. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.058
4. Del Giudice F, Kasman AM, De Berardinis E, Busetto GM, Belladelli F, Eisenberg ML. Association between male infertility and male-specific malignancies: systematic review and meta-analysis of population-based retrospective cohort studies. *Fertil Steril*. 2020;114(5):984-996. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.042
5. Caetano G, Bozinovic I, Dupont C, Léger D, Lévy R, Sermondade N. Impact of sleep on female and male reproductive functions: a systematic review. *Fertil Steril*. 2020:S0015-0282(20)32188-9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.08.1429
6. Abbasi B, Molavi N, Tavalaei M, Abbasi H, Nasr-Esfahani MH. Alpha-lipoic acid improves sperm motility in infertile men after varicocele: a triple-blind randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(6):1084-1091. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.08.013
7. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, Mulhall JP, Niederberger C, Sandlow JL, Sokol RZ, Spandorfer SD, Tanrikut C, Treadwell JR, Oristaglio JT, Zini A. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. *J Urol*. 2021;205(1):44-51. DOI: 10.1097/JU.0000000000001520
8. Tharakan T, Salonia A, Corona G, Dhillon W, Minhas S, Jayasena C. The Role of Hormone Stimulation in Men With Nonobstructive Azoospermia Undergoing Surgical Sperm Retrieval. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):dgaa556. DOI: 10.1210/clinem/dgaa556
9. Zeadna A, Khateeb N, Rokach L, Lior Y, Har-Vardi I, Harlev A, Huleihel M, Lunenfeld E, Levitas E. Prediction of sperm extraction in non-obstructive azoospermia patients: a machine-learning perspective. *Hum Reprod*. 2020;35(7):1505-1514. DOI: 10.1093/humrep/deaa109
10. Ramasamy R, Padilla WO, Osterberg EC, Srivastava A, Reifsnnyder JE, Niederberger C, Schlegel PN. A comparison of models for predicting sperm retrieval before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2013;189(2):638-42. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.038
11. Caroppo E, Colpi GM. Prediction of sperm retrieval with the aid of machine-learning models cannot help in the management of patients with non-obstructive azoospermia

REFERENCES

1. Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J. Sexual and Reproductive Health. In: *EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020*. ISBN 978-94-92671-07-3. Publisher: EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands. 2020
2. Esteves SC, Roque M, Bedoschi G, Haahr T, Humaidan P. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol*. 2018;15(9):535-562. DOI: 10.1038/s41585-018-0051-8
3. Liu L, Wang H, Li Z, Niu J, Tang R. Obstetric and perinatal outcomes of intracytoplasmic sperm injection versus conventional in vitro fertilization in couples with nonsevere male infertility. *Fertil Steril*. 2020;114(4):792-800. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.058
4. Del Giudice F, Kasman AM, De Berardinis E, Busetto GM, Belladelli F, Eisenberg ML. Association between male infertility and male-specific malignancies: systematic review and meta-analysis of population-based retrospective cohort studies. *Fertil Steril*. 2020;114(5):984-996. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.042
5. Caetano G, Bozinovic I, Dupont C, Léger D, Lévy R, Sermondade N. Impact of sleep on female and male reproductive functions: a systematic review. *Fertil Steril*. 2020:S0015-0282(20)32188-9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.08.1429
6. Abbasi B, Molavi N, Tavalaei M, Abbasi H, Nasr-Esfahani MH. Alpha-lipoic acid improves sperm motility in infertile men after varicocele: a triple-blind randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(6):1084-1091. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.08.013
7. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, Mulhall JP, Niederberger C, Sandlow JL, Sokol RZ, Spandorfer SD, Tanrikut C, Treadwell JR, Oristaglio JT, Zini A. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. *J Urol*. 2021;205(1):44-51. DOI: 10.1097/JU.0000000000001520
8. Tharakan T, Salonia A, Corona G, Dhillon W, Minhas S, Jayasena C. The Role of Hormone Stimulation in Men With Nonobstructive Azoospermia Undergoing Surgical Sperm Retrieval. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):dgaa556. DOI: 10.1210/clinem/dgaa556
9. Zeadna A, Khateeb N, Rokach L, Lior Y, Har-Vardi I, Harlev A, Huleihel M, Lunenfeld E, Levitas E. Prediction of sperm extraction in non-obstructive azoospermia patients: a machine-learning perspective. *Hum Reprod*. 2020;35(7):1505-1514. DOI: 10.1093/humrep/deaa109
10. Ramasamy R, Padilla WO, Osterberg EC, Srivastava A, Reifsnnyder JE, Niederberger C, Schlegel PN. A comparison of models for predicting sperm retrieval before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2013;189(2):638-42. DOI: 10.1016/j.juro.2012.09.038
11. Caroppo E, Colpi GM. Prediction of sperm retrieval with the aid of machine-learning models cannot help in the management of patients with non-obstructive azoospermia

- when a less-effective surgical treatment is used. *Hum Reprod.* 2020;35(12):2872-2873. DOI: 10.1093/humrep/deaa260
12. Boitrelle F, Bendayan M, Robin G. Predicting sperm extraction in non-obstructive azoospermia patients. *Hum Reprod.* 2020;35(12):2871-2872. DOI: 10.1093/humrep/deaa258
13. Zeadna A, Khateeb N, Rokach L, Lior Y, Har-Vardi I, Harlev A, Huleihel M, Lunenfeld E, Levitas E. Reply: Predicting sperm extraction in non-obstructive azoospermia patients: a machine-learning perspective. *Hum Reprod.* 2020;35(12):2873-2876. DOI: 10.1093/humrep/deaa259
14. Gai J, Nosrati R, Neild A. High DNA integrity sperm selection using surface acoustic waves. *Lab Chip.* 2020;20(22):4262-4272. DOI: 10.1039/d0lc00457j
15. Salmon-Divon M, Shrem G, Balayla J, Nehushtan T, Volodarsky-Perel A, Steiner N, Son WY, Dahan MH. An age-based sperm nomogram: the McGill reference guide. *Hum Reprod.* 2020;35(10):2213-2225. DOI: 10.1093/humrep/deaa196
16. Рогозин Д.С., Миронов В.Н., Сергийко С.В., Рогозина А.А., Площанская О.Г. Клиническое значение «старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2019;11(4):60-6. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-60-66
17. Guo F, Fang A, Fan Y, Fu X, Lan Y, Liu M, Cao S, An G. Role of treatment with human chorionic gonadotropin and clinical parameters on testicular sperm recovery with microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcomes in 184 Klinefelter syndrome patients. *Fertil Steril.* 2020;114(5):997-1005. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.043
18. Vaughan DA, Tirado E, Garcia D, Datta V, Sakkas D. DNA fragmentation of sperm: a radical examination of the contribution of oxidative stress and age in 16 945 semen samples. *Hum Reprod.* 2020;35(10):2188-2196. DOI: 10.1093/humrep/deaa159
19. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2015;19:22-33. DOI: 10.1016/j.arr.2014.10.007
- when a less-effective surgical treatment is used. *Hum Reprod.* 2020;35(12):2872-2873. DOI: 10.1093/humrep/deaa260
12. Boitrelle F, Bendayan M, Robin G. Predicting sperm extraction in non-obstructive azoospermia patients. *Hum Reprod.* 2020;35(12):2871-2872. DOI: 10.1093/humrep/deaa258
13. Zeadna A, Khateeb N, Rokach L, Lior Y, Har-Vardi I, Harlev A, Huleihel M, Lunenfeld E, Levitas E. Reply: Predicting sperm extraction in non-obstructive azoospermia patients: a machine-learning perspective. *Hum Reprod.* 2020;35(12):2873-2876. DOI: 10.1093/humrep/deaa259
14. Gai J, Nosrati R, Neild A. High DNA integrity sperm selection using surface acoustic waves. *Lab Chip.* 2020;20(22):4262-4272. DOI: 10.1039/d0lc00457j
15. Salmon-Divon M, Shrem G, Balayla J, Nehushtan T, Volodarsky-Perel A, Steiner N, Son WY, Dahan MH. An age-based sperm nomogram: the McGill reference guide. *Hum Reprod.* 2020;35(10):2213-2225. DOI: 10.1093/humrep/deaa196
16. Rogozin D.S., Mironov V.N., Sergiyko S.V., Rogozina A.A., Ploschanskaya O.G. Value of the «advanced paternal age» in the management of male infertility and assisted reproductive technologies. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya.* 2019;11(4):60-6. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-60-66
17. Guo F, Fang A, Fan Y, Fu X, Lan Y, Liu M, Cao S, An G. Role of treatment with human chorionic gonadotropin and clinical parameters on testicular sperm recovery with microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcomes in 184 Klinefelter syndrome patients. *Fertil Steril.* 2020;114(5):997-1005. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.043
18. Vaughan DA, Tirado E, Garcia D, Datta V, Sakkas D. DNA fragmentation of sperm: a radical examination of the contribution of oxidative stress and age in 16 945 semen samples. *Hum Reprod.* 2020;35(10):2188-2196. DOI: 10.1093/humrep/deaa159
19. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmell NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2015;19:22-33. DOI: 10.1016/j.arr.2014.10.007

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. Prof., Dept. of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University
ORCID iD 0000-0002-6199-2141
e-mail: rogozin.dmi@gmail.com