

УДК 616.697

<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-2-131-140>

## Мужская фертильность: обзор публикаций января – марта 2022 года

© Дмитрий С. Рогозин

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

### Аннотация

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 I квартале (январь – март) 2022 года. В обзор вошли статьи, касающиеся следующих вопросов: роль коронавирусной инфекции в нарушениях сперматогенеза, эффективность ингибиторов ароматазы у бесплодных мужчин, влияние процедур вспомогательных репродуктивных технологий на репродуктивное здоровье потомства, привычное невынашивание беременности, влияние антибактериальной терапии на индекс фрагментации ДНК, роль антиспермальных антител в мужском бесплодии, частота идиопатического мужского бесплодия, 6 руководство Всемирной организации здравоохранения по исследованию эякулята, а также связь депрессии с показателями сперматогенеза.

**Ключевые слова:** антиспермальные антитела; вспомогательные репродуктивные технологии; ДНК-фрагментация; сперматозоиды; ИКСИ; ингибиторы ароматазы; мужское бесплодие; невынашивание беременности

**Аббревиатуры:** антиспермальные антитела (АСА); вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ); интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ); лютеинизирующий гормон (ЛГ); фолликулостимулирующий гормон (ФСГ); хорионический гонадотропин (ХГЧ); экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. ✉ **Корреспондирующий автор:** Дмитрий Сергеевич Рогозин; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com **Поступила в редакцию:** 14.04.2022. **Принята к публикации:** 07.06.2022. Опубликована: 26.06.2022. **Для цитирования:** Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор публикаций октября – декабря 2021 года. *Вестник урологии.* 2022;10(2):131-140. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-2-131-140.

## Male fertility: summary overview of the publications January – March 2022

Dmitriy S. Rogozin

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

### Abstract

The article presents an overview of the most significant publications on the topic of male infertility. The main selection criteria were 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 published in the first quarter (January – March) of 2022 was compiled. The review includes articles on the following issues: the role of coronavirus infection in male infertility, the effectiveness of aromatase inhibitors in infertile men, the effect of assisted reproductive technologies on the reproductive health of descendants, recurrent miscarriage, the effect of antibiotic therapy on the DNA fragmentation index, the role of antisperm antibodies in male infertility, the incidence of idiopathic male infertility, the Sixth Edition WHO guidelines for the ejaculate processing, as well as the relationship of depression with male infertility.

**Keywords:** antisperm antibodies; aromatase inhibitors; assisted reproductive technologies; DNA fragmentation; spermatozoa; ICSI; male infertility; miscarriage

**Abbreviations:** antisperm antibodies (ASA); assisted reproductive technologies (ART); chorionic gonadotropin (hCG); intracytoplasmic sperm injection (ICSI); luteinizing hormone (LH); follicle stimulating hormone (FSH); in vitro fertilization (IVF)

**Financing.** The study did not have sponsorship. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest. ✉ **Corresponding author:** Dmitriy Sergeevich Rogozin; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com **Received:** 04/14/2022. **Accepted:** 06/07/2022. **Published:** 06/26/2022. **For citation:** Rogozin D.S. Male fertility: summary overview of the publications January – March 2022. Vestn. Urol. 2022;10(2):131-140. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-2-131-140.

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-балльной шкале), а также – импакт-фактор журнала, в котором она была опубликована, по данным SCImago Journal Rank (SJR). В результате сформирован список из 10 публикаций, вышедших в I квартале (январь – март) 2022 года.

10. Associations between depression, oxidative stress, and semen quality among 1 000 healthy men screened as potential sperm donors. Ye YX, Chen HG, Sun B, Chen YJ, Duan P, Meng TQ, Xiong CL, Wang YX, Pan A. *Fertil Steril.* 2022;117(1):86-94.

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Интуитивно, и на основе личного опыта большинство врачей отмечает негативное влияние стресса и депрессии на репродуктивные показатели мужчин. Сам факт установления диагноза «Бесплодие» вызывает психологические нарушения, усугубляя и так имеющиеся медицинские проблемы. Вероятно, депрессия влияет на сперматогенез не напрямую, а опосредованно, вызывая нарушения образа жизни и питания, провоцируя приём алкоголя и другие вредные привычки, нарушая половую жизнь, режим сна и гормональный фон, а также заставляя какую-то часть пациентов принимать психотропные лекарственные препараты.

*Результаты.* Китайские авторы приняли попытку объективно оценить связь клинических показателей депрессии с параметрами спермограммы и уровнем окислительного стресса [1]. Для этого они обследовали 1000 доноров спермы. Почти у половины были обнаружены клинические симптомы легкой (39,0%), умеренной (7,0%) или тяжелой (2,0%) депрессии по данным

стандартизированных опросников. При тяжелой депрессии были на 25,0% ниже объём эякулята, на 37,0% — общее число сперматозоидов, на 14,0% — общая подвижность и на 15,0% ниже — прогрессивная подвижность сперматозоидов. Примечательно, что уровень окислительного стресса не менялся значимо в зависимости от уровня депрессии и, вероятно, не им были опосредованы нарушения сперматогенеза.

*Анализ.* В данной работе важно, что обследованы были не бесплодные мужчины, а именно потенциальные доноры спермы, т.к. сам факт наличия бесплодия может являться дополнительной (или основной) причиной депрессии и в такой группе невозможно было бы судить, где причина, а где следствие. Своей работой авторы доказательно подтвердили интуитивно понятное положение о необходимости коррекции психологического состояния бесплодных пар, возможно с привлечением профильных специалистов.

*Вывод для клинической работы.* Депрессия может негативно влиять на показатели сперматогенеза; необходимо находить возможности коррекции психологического состояния бесплодных мужчин.

9. The Sixth Edition of the WHO Manual for human semen analysis: a critical review and SWOT Analysis. Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, Vogiatzi P, Zini A, Arafa M, Agarwal A. *Life (Basel).* 2021;11(12):1368.

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* В июле 2021 года было опубликовано бое переиздание руководства ВОЗ по изучению эякулята человека [2] основного документа, на который опираются в своей работе эмбриологи, андрологи и репродуктологи всего мира. До сих пор не утихают дискуссии относительно изменений, внесённых в данный документ и того, как это влияет на ежедневную работу клиник

репродукции.

*Результаты и анализ.* В данном обзоре авторы критически рассматривают бое переиздание руководства ВОЗ, выделяя положительные и отрицательные стороны [3]. Наиболее существенным изменением в 6-й редакции стало исключение самого понятия референсных значений показателей спермограммы, авторы лишь предлагают вычисленные значения 5,0%-перцентилей, подчёркивая, что даже эти 5,0% наихудших результатов получены у фертильных мужчин. Т.е. обнаружение, к примеру морфологии 1,0% вовсе не означает, что мужчина бесплоден. Впрочем, это лишь терминологическое уточнение, т.к. в прошлой редакции использовался точно такой же принцип определения референсных значений (среди фертильных мужчин), а показатели 5,0% перцентилей всё равно неизбежно будут использоваться врачами, как референсные значения. Сам расчёт референсных значений теперь должен вызывать больше доверия, т.к. в него были добавлены высококачественные данные, полученные за прошедшую декаду, количество обследованных мужчин увеличилось почти вдвое, и они теперь представляют 13 стран с шести континентов (включая Азию и Африку).

В отношении базовых параметров спермограммы авторы возвращают обязательную отдельную оценку прогрессивной подвижности по категориям а (быстрые) и b (медленные), как это было в 4-м издании руководства. Данное изменение опирается на данные работ, показавших, что именно быстрая фракция прогрессивно подвижных сперматозоидов является наиболее функционально компетентной, способна преодолеть цервикальную слизь и дальнейшие естественные барьеры. А значит, такое разделение имеет клиническое значение, как в прогнозе зачатия, так и в оценке эффективности лечения. Однако, авторы данного обзора не согласны с таким мнением, отмечая бесполезность отдельной оценки прогрессивной подвижности, а также то, что все работы, на которые опирается руководство, старше 2010 года и были доступны ещё при подготовке 5ой редакции. Собственно, вычисленные 5,0% перцентили, которые теперь именуется не референсными значениями, а непереводаемым адекватно термином «useful values» (полезные для принятия решений границы) изменились

незначительно. Так, «норма» прогрессивной подвижности снизилась с 32,0 до 30,0%, а «норма» морфологии осталась прежней (4,0%).

Важным отличием стало введение в руководство и подробное описание ряда расширенных исследований спермы, таких как индекс фрагментации ДНК, оценка уровня окислительного стресса и флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH). Опять же, подробно описывая технологию, авторы отстраняются от обсуждения клинического значения данных тестов и не предлагают никаких референсных значений, предлагая врачам самим трактовать полученные результаты, опираясь на опыт и данные опубликованных клинических исследований. Данный документ несёт огромную ценность прежде всего для эмбриологов и других сотрудников лаборатории, предоставляя им подробнейшие пошаговые богато иллюстрированные алгоритмы изучения эякулята всеми современными способами. 6 редакция руководства ВОЗ безусловно должна стать настольной книгой данных специалистов. Что касается ежедневной работы андрологов и репродуктологов, то в неё пересмотр руководства вносит совсем незначительные изменения.

*Вывод для клинической работы.* Следует рекомендовать эмбриологам и руководителям эмбриологических лабораторий внимательно изучить бое переиздание руководства ВОЗ и работать в соответствии с ним. Андрологи должны принять во внимание незначительные изменения 5,0% перцентилей показателей спермограммы, которые ранее рассматривались, как референсные значения.

8. Extensive assessment of underlying etiological factors in primary infertile men reduces the proportion of men with idiopathic infertility. Ventimiglia E, Pozzi E, Capogrosso P, Boeri L, Alfano M, Cazzaniga W, Matloob R, Abbate C, Viganò P, Montorsi F, Salonia A. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:801125.

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Под идиопатическим бесплодием подразумевается ситуация, когда бесплодному мужчине проведено полноценное андрологическое обследование, однако причина нарушения сперматогенеза не установлена. Принято считать, что причинами идиопатического бесплодия являются генетическое

факторы, а его частота по разным данным составляет от 30,0 до 60,0% случаев. Отсутствие причины, поддающейся лечению, серьезно ограничивает наши возможности, которые сводятся к эмпирической (антиоксидантной) терапии и далее — к процедурам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). При этом не секрет, что многие случаи «идиопатического бесплодия» при более тщательном обследовании перестают быть таковыми. Поэтому, чем выше уровень врачей и диагностические возможности клиники, тем ниже процент случаев идиопатического бесплодия.

**Результаты.** В данной работе авторы из Италии изучили результаты обследования 1 147 бесплодных мужчин, чтобы установить частоту различных причин мужского бесплодия и частоту собственно идиопатического бесплодия [4]. Обследование было традиционным и соответствовало клиническим рекомендациям европейской ассоциации урологов. Оно включало сбор анамнеза и осмотр, анализ гормонального фона, тесты на инфекции мочеполовой системы, выявление сопутствующей патологии, генетические тесты и сонография мошонки. В итоге патология и, вероятно, возможная причина бесплодия была выявлена у 81,0% мужчин. Таким образом, к идиопатическому бесплодию можно было отнести лишь 19,0% обследованных пациентов. Наиболее часто выявляли андрогенодефицит (37,0%) и варикоцеле (27%). Интересно, что чем выраженнее были нарушения сперматогенеза, тем ниже была пропорция «идиопатического бесплодия». При азооспермии она составила всего 3,0%.

**Анализ.** Данная работа подтверждает тот факт, что полноценное андрологическое обследование позволяет найти модифицируемую причину мужского бесплодия в большинстве случаев, оставляя на долю «идиопатического» не более 20,0% мужчин. С другой стороны, выявление дефицита тестостерона или варикоцеле вовсе не исключает наличие «идиопатического бесплодия», генетических нарушений, которые не изучаются в рамках традиционного обследования. Со временем, когда множество генетических нарушений, вызывающих бесплодие, будут систематизированы, а тесты войдут в рутинную практику, пропорция «идиопатического бесплодия» станет значительно меньше если не сойдёт к нулю.

**Вывод для клинической работы.** При выполнении полноценного андрологического обследования в соответствии с клиническими рекомендациями необъяснёнными остаются не более 20,0% случаев мужского бесплодия.

7. Antisperm antibody testing: a comprehensive review of its role in the management of immunological male infertility and results of a global survey of clinical practices. Gupta S, Sharma R, Agarwal A et al. World J Mens Health. 2022. 40(3):380-398

**Актуальность рассматриваемой проблемы.** Антиспермальные антитела (АСА) нарушают функциональные характеристики сперматозоидов: подвижность, акросомную реакцию, капацитацию и способность к оплодотворению. Кроме того, их присутствие не только является самостоятельной проблемой, но и может быть симптомом других нарушений, приведших к повреждению гематотестикулярного барьера. Однако, показания к лабораторному определению АСА сформулированы нечётко и основные международные ассоциации в своих клинических рекомендациях не называют тесты на АСА в числе обследований первой линии у бесплодных мужчин. К примеру, в США только 5,0% клиник и лабораторий вообще занимаются определением уровня АСА в сперме. Связано это главным образом с тем, что не существует единого мнения о клиническом значении АСА в контексте мужского бесплодия (на что конкретно они влияют, как меняют тактику и какое лечение способно снижать их количество). В связи с этим международный коллектив авторов подготовил данный обзор текущего состояния проблемы [5].

**Результаты и анализ.** В первой части обзора большое внимание уделено причинам иммунного бесплодия и, как следствие – показаниям к проведению теста на АСА. К причинам появления АСА авторы относят любые травмы и операции на мошонке, включая вазектомию, опухоли, перекрут яичка, а также воспалительные процессы (включая вирусные инфекции) и варикоцеле. При этом отмечают, что появление АСА может быть идиопатическим, т.е. без явной причины. При анализе спермограммы на присутствие АСА может указывать астенозооспермия и агглютинация сперматозоидов. При наличии агглютинации повышенный

уровень АСА выявляется у трети пациентов, тогда как в отсутствие агглютинации – только у 3,0% мужчин. Нетрудно заметить, что перечень показаний довольно широкий, а, учитывая возможный идиопатический характер иммунного бесплодия, многие склоняются к тестированию на АСА всех бесплодных мужчин уже при первичном обследовании. Кроме того, именно так рекомендуют действовать авторы российских клинических рекомендаций. В отношении вариантов АСА авторы утверждают, что IgA не менее важны, чем IgG, однако при обнаружении повышенного уровня IgA почти всегда повышен также уровень IgG.

Гораздо более важным вопросом являются наши возможности лечения иммунного бесплодия, которое традиционно считается непреодолимым терапевтическими методами и рассматривается, как показание к экстракорпоральному оплодотворению/ интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ). Как правило, тактика сводится к лечению выявленных заболеваний (варикоцеле, инфекции и т.д.) и планированию процедур ВРТ. Эффективного специального лечения в отношении АСА не выработано. Единственная группа препаратов, показавшая достоверное снижение концентрации АСА — это кортикостероиды для перорального приёма. Однако, опубликованных работ мало, их результаты противоречивы, а побочные эффекты приёма кортикостероидов — существенны. Поэтому основным методом преодоления иммунного бесплодия остаётся ИКСИ, результаты которого при повышенном уровне АСА существенно не уступают результатам в отсутствие АСА.

*Вывод для клинической работы.* Тестирование на АСА следует проводить всем бесплодным мужчинам при первичном обследовании. ЭКО/ИКСИ — основной метод преодоления иммунного бесплодия.

6. Antibiotic toxicity on human spermatozoa assessed using the sperm DNA fragmentation dynamic assay. Tímermans A, Vázquez R, Otero F, Gosálvez J, Johnston S, Fernández JL. *Andrologia*. 2022;54(2):e14328.

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Мужчинам, планирующим зачатие, проходящим лечение по поводу бесплодия или готовящимся к ВРТ часто приходится получать антибактериальную терапию

(в связи с инфекциями репродуктивного тракта или других систем органов). В связи с этим встаёт вопрос о безопасности антибиотиков для сперматогенеза. Существует множество мнений о том, какие антибиотики безопаснее, но доказательная база по вопросу крайне слаба.

*Результаты.* В данной работе испанские авторы изучили влияние трёх распространённых антибиотиков (ципрофлоксацин, доксициклин и ампициллин) на показатель фрагментации ДНК сперматозоидов [6]. Эксперимент проводили путём непосредственного насыщения эякулята антибиотиком и последующей оценки динамики фрагментации ДНК. Наихудшие результаты показал ципрофлоксацин, который значительно повышал индекс фрагментации ДНК как в небольшой, так и в большой концентрациях. Доксициклин повреждал цепочки ДНК только в высоких концентрациях. Ампициллин оказался наиболее безопасным и никак не влиял на фрагментацию ДНК сперматозоидов.

*Анализ.* Данная работа безусловно полезна, так как демонстрирует негативные эффекты фторхинолонов и, в меньшей степени, доксициклина на важнейший показатель ДНК-фрагментации. Однако, было бы интереснее изучить не эффекты *in vitro*, а то, как показатели сперматогенеза меняются при пероральном приёме препаратов. Показавший свою безопасность ампициллин, к сожалению, имеет очень ограниченную нишу применения в отношении инфекций мочеполовой системы, однако он может назначаться при других инфекционно-воспалительных процессах, не влияя при этом на сперматогенез. Что касается доксициклина и фторхинолонов, широко используемых урологами, то во время их приёма и, очевидно, некоторое время после могут отмечаться негативные токсические эффекты. Не совсем ясны сроки восстановления нормальных показателей после отмены препаратов; составляют ли они несколько недель, необходимо ждать прохождения полного цикла сперматогенеза (2,5 – 3,0 месяца) или может негативные эффекты могут оказаться стойкими?

*Вывод для клинической работы.* Следует воздерживаться от назначения ципрофлоксацина при попытках зачатия или перед ВРТ, а если это невозможно, то откладывать эти попытки.

5. Reproductive function in men conceived with in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Catford SR, Halliday J, Lewis S, O'Bryan MK, Handelsman DJ, Hart RJ, McBain J, Rombauts L, Amor DJ, Saffery R, McLachlan RI. *Fertil Steril.* 2022;117(4):727-737

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Среди пациентов и даже врачей, задействованных в системе репродуктивной медицины, продолжает существовать опасение о том, что дети, рождённые в результате процедур ВРТ могут быть более склонны к развитию различных заболеваний в том числе, приводящих к мужскому бесплодию. Надо признать, что в этих опасениях есть зерно смысла. Естественные механизмы отбора сперматозоидов на их пути к оплодотворению яйцеклетки существуют не просто так; они направлены на отбор наиболее функционального компетентного сперматозоида, содержащего целостный генетический материал. В ходе процедур ЭКО и, особенно ИКСИ, часть этих барьеров преодолевается эмбриологом, и врач берёт на себя функцию выбора лучшего сперматозоида, опираясь в большинстве случаев лишь на визуальные критерии. Однако, доказательная база, которая могла бы ответить на обсуждаемый вопрос, пока что очень слаба и разрознена. К счастью, с начала внедрения процедур ЭКО/ИКСИ прошло уже довольно много времени и можно изучить репродуктивные результаты мужчин, рождённых этим путём.

*Результаты.* В данной работе австралийские авторы изучили качество спермы и уровни репродуктивных гормонов 120 мужчин, родившихся в результате ЭКО/ИКСИ в сравнении с группой контроля [7]. В основной группе (ЭКО/ИКСИ) чаще обнаруживали тяжёлую олигозооспермию (9,0% vs 5,3% в контрольной группе), но это отличие не стало статистически значимым. Не было обнаружено отличий в концентрации, общем числе и общем числе подвижных сперматозоидов. Однако, у мужчин, рождённых после ЭКО/ИКСИ были ниже средние показатели подвижности (55,0% vs 61,0%) и прогрессивной подвижности (45% против 54%), однако была лучше морфология сперматозоидов (8,5% vs 5,4%). Данные отличия были статистически значимыми. При этом у мужчин основной группы были ниже уровни фолликулостимулирующего гормона (3,3 vs 4,2 мЕ/л) и лютеинизиру-

ющего гормона (3,9 vs 11,0 мЕ/л), а также выше средний уровень общего тестостерона (19,0 vs 17,0 нмоль/л).

*Анализ.* При анализе результатов трудно заметить, что, хотя одни показатели у мужчин основной группы хуже, чем в группе сравнения, другие, напротив, лучше. Вполне возможно, что при увеличении объёма выборки данные отличия могут и вовсе исчезнуть. Это не позволяет сделать однозначный вывод о связи ЭКО/ИКСИ с последующим репродуктивным здоровьем потомства. Кроме того, следует понимать, что процедуры ВРТ выполняются не просто так, а по медицинским показаниям, парам с бесплодием, вызванным какими-то заболеваниями. И дети в какой-то степени неизбежно наследуют предрасположенность к данным состояниям. Поэтому ответственность за репродуктивные проблемы потомства могут нести вовсе не сами процедуры ВРТ, а патологические состояния и генетические нарушения родителей, которые привели их в клинику ВРТ.

*Вывод для клинической работы.* Нельзя сделать однозначного вывода о связи процедур ВРТ с репродуктивным здоровьем потомства.

4. Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. Donders GGG, Bosmans E, Reumers J, Donders F, Jonckheere J, Salembier G, Stern N, Jacquemyn Y, Ombelet W, Depuydt CE. *Fertil Steril.* 2022;117(2):287-296.

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Со времени начала пандемии COVID-19 накоплено большое количество научных данных о влиянии вируса SARS-CoV-2 на мужскую фертильность. Однако до сих пор сохраняется множество противоречий, мифов и спекуляций на эту тему. В частности, не до конца ясно, способен ли вирус преодолевать гематотестикулярный барьер, а также – какой вред приносит ткани яичка и сперматозоидам.

*Результаты.* В данной работе бельгийские авторы изучили сперму 120 мужчин, только что перенесших COVID-19 [8]. РНК вируса в сперме не было обнаружено ни у одного человека. Прогрессивная подвижность сперматозоидов была снижена у 60,0% пациентов в течение первого месяца

ца после выздоровления, у 37,0% – в период 1 – 2 месяца и у 28,0% мужчин, обследованных через более, чем два месяца после выздоровления. Концентрация сперматозоидов аналогично была снижена у 37,0% больных, обследованных менее, чем через месяц, у 29,0% на сроке 1 – 2 месяца и лишь у 6,0% мужчин после двух месяцев. Подобные результаты отмечены в отношении повышенной фрагментации ДНК сперматозоидов (менее месяца — 29,0%, 1 – 2 месяца — 11,0%, более двух месяцев — 15,0%). Тяжесть течения болезни и выраженность лихорадки не влияла на характеристики спермы, однако они существенно зависели от титра антител IgG к белку spike 1 вируса SARS-CoV-2. Также, у 2,5% пациентов было отмечено повышение антиспермальных антител.

*Анализ.* Несмотря на то, что вирус не был обнаружен в сперме пациентов, из этого вряд ли можно сделать вывод, что он не преодолевает гематотестикулярный барьер, т.к. тесты проводили минимум через неделю после выздоровления. Результаты спермограмм подтверждают ранее опубликованные данные о негативном влиянии коронавирусной инфекции на параметры спермы и о том, что показатели постепенно улучшаются со временем, но не всегда возвращаются к норме. В данной работе наиболее сильно страдали морфология и подвижность сперматозоидов, и меньше всего – концентрация. Неожиданностью стало отсутствие взаимосвязи нарушений с тяжестью заболевания, хотя ранее мы видели противоположные данные (чем тяжелее протекала болезнь, тем выраженнее были нарушения). Интересна находка о связи тяжести нарушений с титром антител к вирусу, что намекает на аутоиммунный характер поражения яичка, о чём авторы размышляют в дискуссии. Также они проводят интересные параллели с нарушениями, вызванными присутствием вируса папилломы человека в сперме, и не исключают схожесть патогенеза нарушений.

*Вывод для клинической работы.* Супружеские пары, где мужчина перенёс COVID-19, следует информировать о возможных нарушениях фертильности на протяжении минимум трёх месяцев (включая повышение фрагментации ДНК сперматозоидов), в течение которых возможно следует воздержаться от попыток зачатия.

3. Toward more accurate prediction of future pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent pregnancy loss: taking both partners into account. du Fossé NA, van der Hoorn MP, de Koning R, Mulders AGMJ, van Lith JMM, le Cessie S, Lashley EELO. *Fertil Steril.* 2022;117(1):144-152.

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Привычное невынашивание беременности – проблема, затрагивающая 2,0 – 3,0% пар репродуктивного возраста. При этом 60,0 – 70,0% таких клинических ситуаций остаются не объяснёнными в результате обследования и для таких ситуаций нет терапевтических опций, доказавших свою эффективность с позиций доказательной медицины. Пары с привычным невынашиванием беременности зачастую опасаются новых попыток, ожидая нового эпизода прерывания беременности и для них ключевой вопрос — каковы шансы на успешную беременность. Имевшиеся ранее способы прогнозирования успешной беременности несовершенны и опираются исключительно на информацию относительно матери. Поэтому авторы данной работы предприняли попытку разработать инструмент для прогнозирования невынашивания беременности, опираясь на показатели, как со стороны матери, так и со стороны отца [9].

*Результаты.* В исследование были включены 526 супружеских пар с необъяснённым привычным невынашиванием беременности. Из анализированных показателей наибольшее влияние на вероятность невынашивания оказывали: общее количество предшествующих эпизодов невынашивания, возраст (как матери, так и отца), а также наличие в анамнезе процедур ЭКО/ИКСИ. После трёх эпизодов невынашивания вероятность успешного исхода беременности снижалась на 19,0% по сравнению с двумя эпизодами, а после шести прерываний вероятность продолжения беременности до поздних сроков была на 47,0% ниже по сравнению с тремя эпизодами невынашивания. Курящие женщины имели на 38,0% меньше шансов на продолжение беременности. Зачатие путём ЭКО/ИКСИ снижало шансы на 46,0% по сравнению с естественной беременностью. Крайне значимым фактором было достижение женщиной возраста 35 лет, после чего вероятность вынашивания беременности

резко падала. Индекс массы тела родителей существенно не влиял на вероятность невынашивания.

*Анализ.* В результате авторы разработали более точную (по сравнению с предыдущими) математическую модель, позволяющую предсказывать вероятность невынашивания беременности, опираясь на вышеуказанные показатели. Возможно, модель была бы точнее, если бы в неё удалось добавить такие факторы, как исходные параметры спермограммы и особенно уровень фрагментации ДНК сперматозоидов. Последний показатель по данным многих работ ассоциирован как раз с прерыванием беременности на ранних сроках [10].

*Вывод для клинической работы.* Наиболее значимые факторы в прогнозе невынашивания беременности — количество предшествующих эпизодов невынашивания, зачатие путём ЭКО/ИКСИ, возраст матери старше 35 лет и курение.

2. Relationship among traditional semen parameters, sperm DNA fragmentation, and unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. Dai Y, Liu J, Yuan E, Li Y, Shi Y, Zhang L. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:802632.

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Роль мужского фактора в развитии привычного невынашивания беременности доказана множеством работ. Особое внимание при этом уделяют целостности генетического материала сперматозоидов, которую оценивают при помощи тестов на индекс фрагментации ДНК. Однако, данный тест до сих пор не всегда используется, не является обязательным (в соответствии с клиническими рекомендациями), что снижает эффективность лечения привычного невынашивания беременности. Однако продолжают публиковаться новые данные о связи параметров сперматогенеза с невынашиванием беременности, которые обобщаются в рамках систематических обзоров и метаанализов.

*Результаты.* В данный метаанализ китайские авторы включили 19 наиболее значимых работ о роли мужского фактора в привычном невынашивании беременности [11]. Сначала анализировали связь риска невынашивания беременности с базовыми параметрами спермограммы. Объём эякулята, концентрация и общее число

сперматозоидов не обнаружили значимой взаимосвязи с риском невынашивания. Однако значимое влияние оказывали низкая прогрессивная подвижность (ниже на 4,8% при невынашивании беременности) и общее число подвижных сперматозоидов (ниже на 10,0 млн). Также было подтверждено, что в парах с привычным невынашиванием беременности мужчины имели значимо более высокий индекс фрагментации ДНК (в среднем — на 8,5%).

*Анализ.* Представленные результаты в очередной раз доказывают роль мужского фактора в невынашивании беременности. Ключевым тестом, позволяющим оценить вклад мужчины в риск невынашивания беременности, является фрагментация ДНК сперматозоидов, что подтверждается каждой новой публикацией на данную тему. Измерение ДНК-фрагментации должно стать рутинным исследованием при двух и более эпизодах невынашивания или неудачах ВРТ. Данное исследование снова демонстрирует, что повышенная ДНК-фрагментация сильнее всего (из параметров спермограммы) коррелирует с прогрессивной подвижностью сперматозоидов. Таким образом, снижение подвижности можно также рассматривать, как относительное показание к измерению индекса фрагментации ДНК. Выявление мужского фактора невынашивания потребует андрологического обследования и дальнейшего лечения выявленных нарушений, что позволит повысить шансы на успешную беременность у таких пар.

*Вывод для клинической работы.* Необходимо измерять индекс ДНК-фрагментации сперматозоидов при привычном невынашивании беременности.

1. Clinical application of aromatase inhibitors to treat male infertility. Yang C, Li P, Li Z. *Hum Reprod Update*. 2021;28(1):30-50.

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Андрогенодефицит часто выявляется у бесплодных мужчин. При этом он рассматривается, как одна из причин нарушения сперматогенеза и, что более важно – как возможный рычаг воздействия на сложившуюся клиническую ситуацию. Т.к. терапия тестостероном бесплодным мужчинам противопоказана, для повышения тестостерона используются три группы препаратов: гонадотропины (хорионический гонадотропин (ХГЧ), ХГЧ + фолликулостимулирующий гормон)

мон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) + ФСГ), антиэстрогены (кломифен), а также ингибиторы ароматазы (анастрозол, летрозол). У каждой группы препаратов есть свои плюсы и минусы, а также – предпочтительные ниши применения. Последняя группа (ингибиторов ароматазы) применяется для стимуляции сперматогенеза уже несколько десятилетий, однако остаётся наименее изученной и реже всего назначается врачами, т.к. многим специалистам не до конца понятен механизм положительного действия ингибиторов ароматазы, их профиль эффективности и безопасности. В данной обзорной статье китайские авторы обобщили знания о применении ингибиторов ароматазы у бесплодных мужчин [12].

**Результаты.** Авторы приводят результаты масштабных рандомизированных исследований, демонстрирующих, что блокада фермента ароматазы обсуждаемыми препаратами (особенно нестероидными анастрозолом и летрозолом) позволяет достичь желаемых показателей тестостерона и ФСГ, а также улучшить показатели спермограммы. Также не выявлено серьёзных побочных эффектов, которые встречаются, но как правило не опасны и удовлетворительно переносятся пациентами. Также уделено внимание полиморфизму гена ароматазы *CYP19A1*, варианты которого могут влиять на фертильность и на эффективность гормональной модуляции. Возможно, в недалёком будущем исследование данного гена войдёт в объём обследования бесплодных мужчин.

**Анализ.** У бесплодных мужчин с андрогенодефицитом, чтобы выбрать оптимальную схему гормональной модуляции, недостаточно знать уровень тестостерона. Необходимо также измерять уровень гонадотропинов, пролактина и эстрадиола. Избыток эстрадиола или снижение соотношения тестостерон/эстрадиол ниже 10:1 — как раз является нишей применения ингибиторов ароматазы. Эстрадиол в организме мужчины напрямую не синтезируется, а превращается из тестостерона в жировой ткани посредством фермента ароматазы. Избыток жировой ткани и/или генетически обусловленная гиперактивность ароматазы повышают эстрадиол, снижают уровни гонадотропинов (их синтез в гипофизе угнетается высоким уровнем эстрадиола) и тестостерона (который превращается в эстрадиол и в целом меньше вырабатывается из-за низкого уровня ЛГ). Бесплодные мужчины с описанным метаболическим профилем — это целевая группа пациентов для ингибиторов ароматазы. Следует, однако заметить, что для многих врачей организационным препятствием для назначения ингибиторов становится off-label статус препаратов в отношении мужского бесплодия.

**Вывод для клинической работы.** Ингибиторы ароматазы (анастрозол и летрозол) эффективны и безопасны у бесплодных мужчин с андрогенодефицитом в сочетании с гиперактивностью ароматазы.

#### Литература

1. Ye YX, Chen HG, Sun B, Chen YJ, Duan P, Meng TQ, Xiong CL, Wang YX, Pan A. Associations between depression, oxidative stress, and semen quality among 1,000 healthy men screened as potential sperm donors. *Fertil Steril*. 2022;117(1):86-94. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.09.013.
2. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Sixth Edition*. Geneva: World Health Organization; 2021.
3. Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, Vogiatzi P, Zini A, Arafa M, Agarwal A. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. *Life (Basel)*. 2021;11(12):1368. DOI: 10.3390/life11121368.
4. Ventimiglia E, Pozzi E, Capogrosso P, Boeri L, Alfano M, Cazzaniga W, Matloob R, Abbate C, Viganò P, Montorsi F, Salonia A. Extensive Assessment of Underlying Etiological Factors in Primary Infertile Men Reduces the Proportion of Men With Idiopathic Infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:801125. DOI: 10.3389/fendo.2021.801125.

#### References

1. Ye YX, Chen HG, Sun B, Chen YJ, Duan P, Meng TQ, Xiong CL, Wang YX, Pan A. Associations between depression, oxidative stress, and semen quality among 1,000 healthy men screened as potential sperm donors. *Fertil Steril*. 2022;117(1):86-94. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.09.013.
2. *WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Sixth Edition*. Geneva: World Health Organization; 2021.
3. Boitrelle F, Shah R, Saleh R, Henkel R, Kandil H, Chung E, Vogiatzi P, Zini A, Arafa M, Agarwal A. The Sixth Edition of the WHO Manual for Human Semen Analysis: A Critical Review and SWOT Analysis. *Life (Basel)*. 2021;11(12):1368. DOI: 10.3390/life11121368.
4. Ventimiglia E, Pozzi E, Capogrosso P, Boeri L, Alfano M, Cazzaniga W, Matloob R, Abbate C, Viganò P, Montorsi F, Salonia A. Extensive Assessment of Underlying Etiological Factors in Primary Infertile Men Reduces the Proportion of Men With Idiopathic Infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:801125. DOI: 10.3389/fendo.2021.801125.

- Gupta S, Sharma R, Agarwal A, Boitrelle F, Finelli R, Farkouh A, Saleh R, Abdel-Meguid TA, Gül M, Zilaitiene B, Ko E, Rambhatla A, Zini A, Leisegang K, Kuroda S, Henkel R, Cannarella R, Palani A, Cho CL, Ho CCK, Zylbersztejn DS, Pescatori E, Chung E, Dimitriadis F, Pinggera GM, Busetto GM, Balercia G, Salvio G, Colpi GM, Çeker G, Taniguchi H, Kandil H, Park HJ, Maldonado Rosas I, de la Rosette J, Cardoso JPG, Ramsay J, Alvarez J, Molina JMC, Khalafalla K, Bowa K, Tremellen K, Evgeni E, Rocco L, Rodriguez Peña MG, Sabbaghian M, Martinez M, Arafa M, Al-Marhoon MS, Tadros N, Garrido N, Rajmil O, Sengupta P, Vogiatzi P, Kavoussi P, Birowo P, Kosgi R, Bani-Hani S, Micic S, Parekattil S, Jindal S, Le TV, Mostafa T, Toprak T, Morimoto Y, Malhotra V, Aghamajidi A, Durairajanayagam D, Shah R. Antisperm Antibody Testing: A Comprehensive Review of Its Role in the Management of Immunological Male Infertility and Results of a Global Survey of Clinical Practices. *World J Mens Health*. 2022;40(3):380-398. DOI: 10.5534/wjmh.210164.
- Tímermans A, Vázquez R, Otero F, Gosálvez J, Johnston S, Fernández JL. Antibiotic toxicity on human spermatozoa assessed using the sperm DNA fragmentation dynamic assay. *Andrologia*. 2022;54(2):e14328. DOI: 10.1111/and.14328.
- Catford SR, Halliday J, Lewis S, O'Bryan MK, Handelsman DJ, Hart RJ, McBain J, Rombauts L, Amor DJ, Saffery R, McLachlan RI. Reproductive function in men conceived with in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2022;117(4):727-737. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.12.026.
- Donders GGG, Bosmans E, Reumers J, Donders F, Jonckheere J, Salembier G, Stern N, Jacquemyn Y, Ombelet W, Depuydt CE. Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. *Fertil Steril*. 2022;117(2):287-296. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.10.022.
- du Fossé NA, van der Hoorn MP, de Koning R, Mulders AGMJ, van Lith JMM, le Cessie S, Lashley EEO. Toward more accurate prediction of future pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent pregnancy loss: taking both partners into account. *Fertil Steril*. 2022;117(1):144-152. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.037.
- 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;(4):60-66. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-60-66.
- Dai Y, Liu J, Yuan E, Li Y, Shi Y, Zhang L. Relationship Among Traditional Semen Parameters, Sperm DNA Fragmentation, and Unexplained Recurrent Miscarriage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:802632. DOI: 10.3389/fendo.2021.802632.
- Yang C, Li P, Li Z. Clinical application of aromatase inhibitors to treat male infertility. *Hum Reprod Update*. 2021;28(1):30-50. DOI: 10.1093/humupd/dmab036.
- Gupta S, Sharma R, Agarwal A, Boitrelle F, Finelli R, Farkouh A, Saleh R, Abdel-Meguid TA, Gül M, Zilaitiene B, Ko E, Rambhatla A, Zini A, Leisegang K, Kuroda S, Henkel R, Cannarella R, Palani A, Cho CL, Ho CCK, Zylbersztejn DS, Pescatori E, Chung E, Dimitriadis F, Pinggera GM, Busetto GM, Balercia G, Salvio G, Colpi GM, Çeker G, Taniguchi H, Kandil H, Park HJ, Maldonado Rosas I, de la Rosette J, Cardoso JPG, Ramsay J, Alvarez J, Molina JMC, Khalafalla K, Bowa K, Tremellen K, Evgeni E, Rocco L, Rodriguez Peña MG, Sabbaghian M, Martinez M, Arafa M, Al-Marhoon MS, Tadros N, Garrido N, Rajmil O, Sengupta P, Vogiatzi P, Kavoussi P, Birowo P, Kosgi R, Bani-Hani S, Micic S, Parekattil S, Jindal S, Le TV, Mostafa T, Toprak T, Morimoto Y, Malhotra V, Aghamajidi A, Durairajanayagam D, Shah R. Antisperm Antibody Testing: A Comprehensive Review of Its Role in the Management of Immunological Male Infertility and Results of a Global Survey of Clinical Practices. *World J Mens Health*. 2022;40(3):380-398. DOI: 10.5534/wjmh.210164.
- Tímermans A, Vázquez R, Otero F, Gosálvez J, Johnston S, Fernández JL. Antibiotic toxicity on human spermatozoa assessed using the sperm DNA fragmentation dynamic assay. *Andrologia*. 2022;54(2):e14328. DOI: 10.1111/and.14328.
- Catford SR, Halliday J, Lewis S, O'Bryan MK, Handelsman DJ, Hart RJ, McBain J, Rombauts L, Amor DJ, Saffery R, McLachlan RI. Reproductive function in men conceived with in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2022;117(4):727-737. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.12.026.
- Donders GGG, Bosmans E, Reumers J, Donders F, Jonckheere J, Salembier G, Stern N, Jacquemyn Y, Ombelet W, Depuydt CE. Sperm quality and absence of SARS-CoV-2 RNA in semen after COVID-19 infection: a prospective, observational study and validation of the SpermCOVID test. *Fertil Steril*. 2022;117(2):287-296. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.10.022.
- du Fossé NA, van der Hoorn MP, de Koning R, Mulders AGMJ, van Lith JMM, le Cessie S, Lashley EEO. Toward more accurate prediction of future pregnancy outcome in couples with unexplained recurrent pregnancy loss: taking both partners into account. *Fertil Steril*. 2022;117(1):144-152. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.08.037.
- 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. *Experimental and clinical urology*. 2019;(4):60-66. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-60-66.
- Dai Y, Liu J, Yuan E, Li Y, Shi Y, Zhang L. Relationship Among Traditional Semen Parameters, Sperm DNA Fragmentation, and Unexplained Recurrent Miscarriage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:802632. DOI: 10.3389/fendo.2021.802632.
- Yang C, Li P, Li Z. Clinical application of aromatase inhibitors to treat male infertility. *Hum Reprod Update*. 2021;28(1):30-50. DOI: 10.1093/humupd/dmab036.

#### Сведения об авторе

**Дмитрий Сергеевич Рогозин** — кандидат медицинских наук; доцент кафедры общей и детской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России г. Челябинск, Россия  
<https://orcid.org/0000-0002-6199-2141>  
e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

#### Information about the author

Dmitriy S. Rogozin — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc.Prof., Dept. of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University  
Chelyabinsk, Russian Federation  
<https://orcid.org/0000-0002-6199-2141>  
e-mail: rogozin.dmi@gmail.com