

УДК 616.697

<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-4-201-210>

## Мужская фертильность: обзор публикаций апреля – сентября 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 во II-III кварталах (апрель – сентябрь) 2022 года. В обзор вошли статьи, касающиеся следующих вопросов: роль коронавирусной инфекции в нарушениях сперматогенеза, эффективность гормональной стимуляции перед хирургическим получением сперматозоидов, влияние препаратов для лечения сахарного диабета на репродуктивное здоровье потомства, новые методы отбора сперматозоидов для ИКСИ, эффективность антиоксидантов, безопасность вакцин от SARS-CoV-2, значение генетических тестов и прогностические факторы успеха микро-TESE.

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

**Аббревиатуры:** внутриматочная инсеминация (ВМИ); вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ); лютеинизирующий гормон (ЛГ); микрохирургическая экстракция тестикулярных сперматозоидов / testicular spermatozoa extraction (микро-TESE); «микрофлюидных» устройств / "microfluidic" devices (MFD); необструктивной азооспермией (НОА); полное секвенирование экзома / whole exome sequencing (WES); физиологическая интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ПИКСИ); фолликулостимулирующий гормон (ФСГ); центрифугирование по градиенту плотности / density gradient centrifugation (DGS); экстракорпоральное оплодотворение / интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ)

**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:** 17.02.2022. **Принята к публикации:** 09.03.2022. **Опубликована:** 26.12.2022.

**Для цитирования:** Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор публикаций апреля – сентября 2022 года. *Вестник урологии.* 2022;10(4):201-210. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-201-210.

## Male fertility: a summary overview of the publications April – September 2022

© Dmitriy S. Rogozin

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

### Abstract

The article provides an overview of the most significant publications on male infertility. The main selection criteria were the practical relevance of the article, as well as the impact factor of the journal it was published, according to the SCImago Journal Rank (SJR). As a result, a list of 10 papers published in Q2 – Q3 (April – September) 2022 was formed. The summary overview includes articles on the following topics: role of coronavirus infection in disorders of spermatogenesis, efficacy of hormonal stimulation before surgical sperm extraction, therapy consequences of diabetes mellitus on progeny reproductive health, new methods for selecting spermatozoa in ICSI, the efficacy of antioxidants, the safety of vaccines against SARS-CoV-2, the importance of genetic tests and predictive factors for micro-TESE success.

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

**Abbreviations:** assisted reproductive technologies (ART); density gradient centrifugation (DGS); follicle stimulating hormone (FSH); intrauterine insemination (IUI); in vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI); luteinizing hormone (LH); microsurgical testicular spermatozoa extraction / testicular spermatozoa extraction (micro-TESE); "microfluidic" devices (MFD); non-obstructive azoospermia (NOA); physiological intracytoplasmic sperm injection (PICSI); whole exome sequencing (WES)

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

✉ **Corresponding author:** Dmitry Sergeevich Rogozin; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

**Received:** 02/17/2022. **Accepted:** 03/09/2022. **Published:** 12/26/2022.

**For citation:** Rogozin D.S. Male fertility: a summary overview of the publications April – September 2022. *Vestn. Urol.* 2022;10(4):201-210. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-4-201-210.

В данной статье мы представляем обзор наиболее актуальных и значимых публикаций, посвящённых вопросу мужского бесплодия. Основными критериями отбора считали практическую значимость статьи для текущей работы врача (по 5-бальной шкале), а также импакт-фактор журнала, в котором она была опубликована, по данным SCImago Journal Rank (SJR). В результате сформирован список из 10 работ, вышедших во II – III квартале (апрель – сентябрь) 2022 года.

#### **10. Effectiveness and safety of intrauterine insemination vs. assisted reproductive technology: emulating a target trial using an observational database of administrative claims. Chiu YH, Yland JJ, Rinaudo P, Hsu J, McGrath S, Hernández-Díaz S, Hernán MA. *Fertil Steril.* 2022;117(5):981-991.**

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Внутриматочная инсеминация (ВМИ) — доступная, недорогая и безопасная процедура вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которая во многих случаях позволяет добиться беременности у бесплодных пар. Тем не менее, у многих специалистов есть сомнения в общей эффективности ВМИ, и они склонны сразу прибегать к экстракорпоральному оплодотворению / интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ), в особенности при наличии мужского фактора бесплодия, считая ЭКО/ИКСИ в целом более эффективным методом ВРТ. Американские авторы провели масштабное исследование [1], в котором сравнили общую эффективность 1 протокола ЭКО по сравнению с тремя последовательными попытками ВМИ.

*Результаты.* Проанализированы ре-

зультаты процедур ВРТ у более чем 29 тысяч женщин из бесплодных пар, которые ранее не предпринимали попыток ВРТ. Вероятность живорождения составила 27% для одного протокола ЭКО и 26% — для 3 последовательных ВМИ, что не явилось значимым отличием. При этом после ЭКО была значимо выше вероятность многоплодной беременности (на 4,3%), преждевременных родов (на 3,4%) и вероятности госпитализации в отделение патологии беременности (на 1,5%). Общие результаты двух стратегий были сопоставимы у женщин моложе 40 лет, в то время как при возрасте старше 40 лет вероятность живорождения была существенно выше после ЭКО (14 против 7%).

*Анализ.* Рассматривая приведённые результаты, следует понимать, что, хотя дизайн работы подразумевает сопоставимые исходные данные групп сравнения, но это всё же не рандомизированное, а наблюдательное ретроспективное исследование. Разумеется, при отборе пациентов и выборе метода ВРТ репродуктолог (не знающий, что в будущем эти результаты будут изучены в рамках исследования) в группу для ЭКО будет помещать исходно «более тяжёлых» пациентов. Соответственно, результаты будут неизбежно искажены в пользу ВМИ. Тем не менее, перед нами ценная работа, демонстрирующая, что ВМИ также является эффективной во многих случаях бесплодия в браке. Учитывая её доступность и безопасность, можно её широко применять, в том числе как первый этап перед процедурами ЭКО/ИКСИ.

*Вывод для клинической работы.* Три последовательные попытки ВМИ не уступают в эффективности 1 протоколу ЭКО.

**9. Azoospermic men with isolated elevation of folliclestimulating hormone represent a specific subpopulation of patients with poor reproductive outcomes. Gamidov S, Shatylko T, Popova A, Gasanov N, Sukhikh G. Clin Exp Reprod Med. 2022;49(1):62-69.**

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* У пациентов с необструктивной азооспермией (НОА) микрохирургическая экстракция тестикулярных сперматозоидов (микро-TESE) чаще всего является единственным шансом на биологическое отцовство. Однако эффективность данной процедуры по разным данным составляет лишь 30–50%. Очевидно, что среди общей группы больных с НОА есть пациенты с хорошим прогнозом и есть пациенты с плохим прогнозом. При этом у нас нет эффективных инструментов для прогноза результатов микро-TESE. Имеющиеся прогностические факторы (размер яичек, перенесённые заболевания и операции в анамнезе, генетические тесты, уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерона и ингибина-В) почти никогда не позволяют уверенно судить, будут ли получены сперматозоиды. В этом ключе представляют особый интерес работы, дополняющие наше знание о данных прогностических факторах. Наш интерес привлекло исследование российского исследовательского коллектива из НИИ акушерства и гинекологии им. Кулакова [2].

*Результаты.* Авторы анализировали результаты микро-TESE 565 мужчин с НОА. Общая эффективность процедуры составила 33,3%, что соответствует литературным данным. При этом авторы обнаружили, что самый неблагоприятный прогноз был в группе больных с изолированным повышением ФСГ (при нормальном уровне тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ), у которых вероятность получения сперматозоидов составила всего 8%. При этом чувствительность теста была на уровне 32%, а специфичность — 94%. Фактически, такая высокая специфичность означает, что выявление изолированного повышения ФСГ позволяет с довольно большой уверенностью прогнозировать неудачу процедуры микро-TESE, хотя и не исключает полностью вероятность обнаружения сперматозоидов.

*Анализ.* Если рассматривать уровень ФСГ, как «отдельно стоящий» фактор прогноза успеха микро-TESE, его ценность

нельзя считать очень высокой. Линейная зависимость (чем выше ФСГ, тем хуже прогноз) хотя и присутствует, но высокий уровень ФСГ сам по себе вовсе не исключает обнаружения сперматозоидов и ни в коем случае не может являться основанием для отказа от биопсии. Например, синхронное повышение ФСГ и ЛГ наблюдается у пациентов с исходно нормальным сперматогенезом, у которых он пострадал на каком-то этапе жизни (крипторхизм, орхит и т.д.). Пациенты с изолированным же повышением ФСГ главным образом имеют генетические нарушения, приводящие к раннему аресту сперматогенеза при сохранной популяции клеток Leydig и Sertoli. Выявление группы мужчин имеющих НОА при изолированном повышении ФСГ позволяет прогнозировать неблагоприятный результат микро-TESE, информировать об этом больного и более эффективно планировать протоколы ВРТ.

*Вывод для клинической работы.* Группа больных с НОА на фоне изолированного повышения ФСГ имеет плохой прогноз получения сперматозоидов при микро-TESE.

**8. Microfluidic preparation of spermatozoa for ICSI produces similar embryo quality to density-gradient centrifugation: a pragmatic, randomized controlled trial. Quinn MM, Ribeiro S, Juarez-Hernandez F, Simbulan RK, Jalalian L, Cedars MI, Rosen MP. Hum Reprod. 2022;37(7):1406-1413.**

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Одна из нерешённых проблем современной эмбриологии — поиск способа отбора оптимальных сперматозоидов для проведения ИКСИ. На данный момент большинство эмбриологов опираются при выборе на визуальные критерии (морфологию и подвижность), тогда как генетическое содержание сперматозоидов оценить перед ИКСИ невозможно, так как они после этой оценки (ДНК-фрагментации) погибают. Разработано несколько перспективных методов отбора сперматозоидов, претендующих на то, что после такого отбора эмбриолог получает фракцию сперматозоидов с меньшей ДНК-фрагментацией, и некоторые из таких методов (например, ПИКСИ — физиологическая ИКСИ) активно используются клиниками репродукции. Однако ни одна из таких методик до сих пор не показала надёжных результатов в отношении клинических результатов ВРТ. В рассматриваемой

работе [3] американские авторы в рамках рандомизированного клинического исследования изучили результаты применения одной из таких методик отбора, а именно отбора сперматозоидов с помощью «микрофлюидных» устройств / "microfluidic" devices (MFD), которые ранее показали свою способность отбирать фракцию сперматозоидов с неповреждённой ДНК. Они сравнили результаты MFD с традиционной методикой отбора при помощи центрифугирования по градиенту плотности / density gradient centrifugation (DGS).

*Результаты и анализ.* 386 пациентов рандомизировали на 2 равные группы — MFD и DGS. Далее после проведения ИКСИ сравнили клинические результаты. Поначалу было отмечено незначительное превосходство группы MFD в отношении пропорции эмбрионов высокого качества на начальной стадии дробления (68% против 66% в группе DGS), что не стало статистически значимым отличием ( $p = 0,5$ ). Однако на стадии бластоцисты данная разница полностью исчезла (37,4% против 37,4%). Аналогично не было обнаружено отличий между методиками в отношении вероятности наступления беременности и живорождения.

*Вывод для клинической работы.* Микрофлюидные устройства для отбора сперматозоидов перед ИКСИ не превосходят методику DGS в отношении клинических результатов ВРТ.

**7. Sperm selection with hyaluronic acid improved live birth outcomes among older couples and was connected to sperm DNA quality, potentially affecting all treatment outcomes. West R, Coomarasamy A, Frew L, Hutton R, Kirkman-Brown J, Lawlor M, Lewis S, Partanen R, Payne-Dwyer A, Román-Montañana C, Torabi F, Tsagdi S, Miller D. *Hum Reprod.* 2022;37(6):1106-1125.**

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Физиологическая интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ПИКСИ) — метод, при котором для ИКСИ отбираются сперматозоиды, способные прикрепляться к гиалуроновой кислоте. Несмотря на то, что метод широко распространён и активно применяется в большинстве крупных репродуктивных клиник, данные исследований противоречивы, хотя есть несколько серьёзных работ, показавших снижение вероятности невынашивания

беременности по сравнению с обычным ИКСИ. Это говорит о наличии патологического фактора, который не виден при визуальном отборе сперматозоидов и частично отсеивается при отборе сперматозоидов, способных прикрепиться к гиалуроновой кислоте. В данном исследовании [4] авторы из Великобритании изучили эффективность ПИКСИ у пар старшего возраста, наиболее подверженных невынашиванию достигнутой при ИКСИ беременности.

*Результаты и анализ.* Полученные результаты не позволяют сделать уверенный вывод о большей эффективности ПИКСИ в отношении основных результатов ВРТ. Вероятность наступления клинической беременности в группах (ПИКСИ против ИКСИ) была одинаковой. Вероятность живорождения (в данном контексте — вынашивания беременности) была несколько выше в группе ПИКСИ (36% против 31%), что, однако, не стало статистически значимым отличием ( $p = 0,08$ ). Интересно, что в группе ПИКСИ была значимо ниже вероятность фертилизации (68% против 71%), однако вероятность беременности уже была одинаковой (42% против 41% в группе ИКСИ), а в отношении живорождения ПИКСИ продемонстрировала преимущество. То есть при ПИКСИ реже удавалось получить эмбрионы, но они были лучшего качества. Вероятно, это связано с дополнительным временем и манипуляциями, которым подвергаются сперматозоиды с момента эякуляции до момента ИКСИ в данных группах сравнения. Возможно, техническое совершенствование самой эмбриологической процедуры позволит снизить этот небольшой вред, и тогда мы получим более убедительные доказательства преимущества ПИКСИ в отношении риска невынашивания беременности.

*Вывод для клинической работы.* ПИКСИ можно рассматривать как опцию у пар с высоким риском невынашивания беременности (старший возраст родителей, повышенная ДНК-фрагментация, предшествующие эпизоды невынашивания, неудачи ВРТ).

**6. Whole-exome sequencing in patients with maturation arrest: a potential additional diagnostic tool for prevention of recurrent negative testicular sperm extraction outcomes. Ghieh F, Barbotin AL, Swierkowski-Blanchard N, Leroy C, For-**

**temps J, Gerault C, Hue C, Mambu Mambu H, Jaillard S, Albert M, Bailly M, Izard V, Molina-Gomes D, Marcelli F, Prasivora-vong J, Serazin V, Dieudonne MN, Delcroix M, Garchon HJ, Louboutin A, Mandon-Pepin B, Ferlicot S, Vialard F. *Hum Reprod.* 2022;37(6):1334-1350.**

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* При азооспермии операция микро-TESE позволяет получить сперматозоиды в 30 – 50% случаев. В случае неудачи первой процедуры микро-TESE бывает непросто принимать решение о целесообразности повторной биопсии даже после гормональной стимуляции. Наиболее важным фактором в прогнозе успеха или неудачи является морфологический вариант нарушения сперматогенеза (гипосперматогенез, синдром только-клеток Sertoli или арест сперматогенеза), выявленный при гистологическом исследовании ткани яичка после первой биопсии. Большая часть случаев НОА связана с генетическими нарушениями. Рутинно в клинической практике проводятся лишь три генетических теста: анализ кариотипа, AZF-фактор и определение мутаций гена CFTR. По данным этих анализов, абсолютным противопоказанием к биопсии яичка является только 46,XX кариотип и микроделеции AZF-a и AZF-b. Между тем, уже накоплено большое количество информации о связи других генетических нарушений с фенотипом нарушений сперматогенеза. Если одни из них ведут к снижению подвижности, морфологии и т.д., другие вызывают ранний арест сперматогенеза, делая бесперспективными попытки получения сперматозоидов. Тестирование на такие дефекты путём полного секвенирования экзома / whole exome sequencing (WES) позволит более уверенно планировать процедуры микро-TESE, в особенности, повторные (после первой неудачной попытки).

*Результаты.* Авторы из Франции проанализировали результаты WES у 26 мужчин после неудачного микро-TESE при наличии полного ареста сперматогенеза на стадии сперматоцитов (по данным гистологического исследования) [5]. Тем самым они идентифицировали генетические варианты, ассоциированные с гарантированной неудачей биопсии яичка. Это были дефекты генов, ранее уже ассоциированные с арестом сперматогенеза: TEX11, MEI1, PSMC3IP,

SYCE1 и FANCM. Также выявлено несколько новых генов, варианты или мутации которых также приводят к аресту сперматогенеза: CTCFL, MOV10L1, C11ORF80 и EXO1. Авторам удалось подтвердить генетическую этиологию ареста сперматогенеза у большинства обследованных мужчин. Из них 7 человек были кровными родственниками и у них у всех был выявлен хотя бы один из перечисленных дефектов. За исключением дефекта гена MEI1, который обнаружили у 2 пациентов, остальные дефекты выявлены по 1 разу, что демонстрирует высокую генетическую разнородность причин ареста сперматогенеза. Вряд ли можно рассчитывать на широкое внедрение WES у пациентов с НОА в ближайшее время. Да и результаты требуют подтверждения на больших выборках. Однако можно рассматривать возможности применения WES для оценки перспектив повторной микро-TESE, что позволит избежать ненужных бесполезных биопсий у пациентов не имеющих шансов на получение сперматозоидов.

*Вывод для клинической работы.* Возможно применение WES у пациентов после неудач микро-TESE и отказ от повторной биопсии при обнаружении генных дефектов, ассоциированных с ранним арестом сперматогенеза.

**5. COVID-19 vaccination does not affect reproductive health parameters in men. Reschini M, Pagliardini L, Boeri L, Piazzini F, Bandini V, Fornelli G, Dolci C, Cermisoni GC, Viganò P, Somigliana E, Coccia ME, Papaleo E. *Front Public Health.* 2022;10:839967.**

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* На данный момент уже опубликовано большое количество работ, описывающих вред, который коронавирусная инфекция приносит мужской репродуктивной системе. Вакцинация от COVID-19 позволяет снизить риск инфицирования, а если заболевание наступило, то облегчить его течение и тем самым снизить вред для репродуктивной системы. Тем не менее среди пациентов, планирующих зачатие, проходящих лечение от бесплодия или готовящихся к ВРТ, существуют опасения относительно вакцинации и её возможных побочных эффектов. Ранее мы уже приводили результаты двух исследований (российского и зарубежного), демонстрирующих безопасность вакцинации в отношении параметров спермограмм-

мы. В обсуждаемой работе [6] помимо оценки параметров спермограммы (до и после вакцинации) также изучено влияние вакцинации на результаты ВРТ.

**Результаты.** В исследование вошли 106 мужчин, которые участвовали в протоколах ВРТ дважды — до и после вакцинации. Используются разные виды вакцин (Pfizer-BioNTech (69%), Moderna (19%), Oxford/AstraZeneca (9%) и Johnson & Johnson's Janssen (1%)). При анализе спермограмм не отмечено никаких значимых различий до и после вакцинации в отношении таких показателей, как объём эякулята, концентрация, общее число сперматозоидов и общее число подвижных сперматозоидов, общая и прогрессивная подвижность, а также морфология сперматозоидов. Для оценки результатов ВРТ был выбран показатель частоты фертилизации, и он так же значимо не отличался до и после вакцинации, составив 75% до вакцинации и 80% — после ( $p = 0,64$ ).

**Анализ.** Данная работа подтверждает безопасность вакцинации в отношении показателей фертильности, дополняя скудную (на сегодняшний день) доказательную базу по проблеме. Её особой ценностью является оценка динамики клинических результатов ВРТ, хотя дизайн нельзя считать безупречным. В исследование вошли мужчины, которые дважды вступали в протокол ВРТ, то есть, очевидно, первый протокол был неудачным (по самым разным причинам). Это несколько снижает ценность результатов, так как анализируемая группа полностью состояла из пациентов, у которых не увенчалась успехом первая попытка ВРТ (до вакцинации), а если она завершалась беременностью, то пациенты (возможно, демонстрировавшие другие цифры до вакцинации) не попадали в исследование. Несмотря на замечания, работа представляет большую ценность, дополняя слабую доказательную базу о безопасности вакцин.

**Вывод для клинической работы.** Вакцины от COVID-19 не ухудшают показатели фертильности у бесплодных мужчин.

**4. The effect of antioxidants on sperm quality parameters and pregnancy rates for idiopathic male infertility: a network meta-analysis of randomized controlled trials. Li KP, Yang XS, Wu T. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:810242.**

**Актуальность рассматриваемой проблемы.** Нет сомнений в том, что окислительный стресс — один из главных патогенетических факторов, наносящих вред мужской фертильности. Это доказано множеством исследований, показавших, что окислительный стресс повышен в эякуляте 30 – 80% бесплодных мужчин. Исходя из данных, антиоксиданты стали наиболее часто назначаемыми препаратами для эмпирической терапии мужского бесплодия. При этом клинические исследования, изучающие уже не фундаментальную роль окислительного стресса, а клиническую эффективность конкретных антиоксидантов, не всегда демонстрируют их пользу. Поэтому авторы клинических рекомендаций, опираясь на крайне разнородную и противоречивую доказательную базу, пока не могут однозначно рекомендовать антиоксиданты для эмпирической терапии мужского бесплодия, требуя новых более качественных работ. Благо подобные работы публикуются практически каждый месяц, а наиболее значимые из них обобщаются в рамках систематических обзоров и метаанализов.

**Результаты.** В данной работе [7] авторы из Китая провели метаанализ, в который вошли 23 наиболее качественных рандомизированных клинических исследования эффективности антиоксидантов у бесплодных мужчин. Качественная доказательная база имела в отношении 10 субстанций: L-карнитин (ЛК), L-карнитин + Ацетил-L-карнитин (ЛК+АЛК), коэнзим-Q10 (Q10), омега-3 жирные кислоты (ОЗ), селен (Se), цинк (Zn), витамин E + витамин C (E+C), фолиевая кислота (ФК) и N-ацетилцистеин (АЦЦ). Авторы провели парный и сетевой метаанализ рандомизированных исследований (сравнение препаратов с плацебо и с другими субстанциями). Подвижность сперматозоидов значимо повышали пять препаратов: ЛК (на 8,7%), Q10 (на 4,6%), ОЗ (на 4,3%), ЛК+АЛК (на 3,8%) и Se (на 3,3%). Сетевой метаанализ показал наибольшую эффективность ЛК, за которым следовали Q10 и ЛК+АЛК.

В отношении концентрации сперматозоидов значимо лучше, чем плацебо, проявили себя 4 субстанции: ОЗ (на 10,1 млн/мл), Q10 (на 5,7 млн/мл), Se (на 3,9 млн/мл) и ЛК (на 3,7 млн/мл). По данным сетевого метаанализа, лучшие результаты также показали препараты ОЗ, за которыми следо-

вали Q10, Se и ЛК.

Морфологию значимо улучшали только три препарата: ЛК (на 3,1%), Q10 (на 1,7%) и ОЗ (на 0,5%). По данным же сетевого метаанализа можно констатировать, что в отношении морфологии сперматозоидов значимое превосходство над плацебо и другими препаратами продемонстрировал только ЛК.

*Анализ.* В последнее время мы видели и анализировали целый ряд подобных систематических обзоров, включая Кокрейновский обзор. Ценность данной работы в том, что здесь применён метод сетевого метаанализа, позволивший в рамках одного исследования сравнить эффективность антиоксидантов как с плацебо, так и друг с другом и составить рейтинг эффективности препаратов в отношении разных аспектов мужской фертильности. Ожидаемо, наилучшие результаты показали препараты L-карнитина, которые превосходили другие субстанции в отношении влияния на подвижность и морфологию сперматозоидов. Также неожиданно хорошие данные были получены по эффективности препаратов Омега-3-жирных кислот, которые сильнее всего повышали концентрацию сперматозоидов. Данную комбинацию (L-карнитин + Омега-3) следует считать оптимальной для эмпирической терапии идиопатического мужского бесплодия. Очевидно, что их эффекты отличаются, вероятно потому, что они влияют на разные аспекты сперматогенеза и могут взаимодополнять друг друга. Отметим также позитивные (примерно одинаковые) результаты, которые показали Коэнзим-Q10 и Селен, они также могут рассматриваться, как часть схем эмпирической терапии.

*Вывод для клинической работы.* L-карнитин и Омега-3-жирные кислоты показано включать в схемы эмпирической терапии мужского бесплодия.

**3. Quantitative selection of single human sperm with high DNA integrity for intracytoplasmic sperm injection. Zhang Z, Dai C, Shan G, Chen X, Liu H, Abdalla K, Kuznyetsova I, Moskovstev S, Huang X, Librach C, Jarvi K, Sun Y. *Fertil Steril.* 2021;116(5):1308-1318.**

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Множеством последних работ было доказано, что фрагментация ДНК сперматозоидов — важный показатель, влияющий

на результаты программ ВРТ. В связи с этим существует сложная нерешённая задача: как эмбриологу выбрать для ИКСИ сперматозоиды с самым низким уровнем фрагментации ДНК. Прямого надёжного метода, позволяющего измерять ДНК-фрагментацию, сохраняя при этом пригодность сперматозоидов для ИКСИ, не существует. Поэтому эмбриолог опирается на визуальные критерии, такие как подвижность и морфологию, уровень которых коррелирует с фрагментацией ДНК. Данная задача крайне требовательна к уровню квалификации эмбриолога, в связи с чем идёт активная разработка автоматизированных систем как для выбора сперматозоидов для ИКСИ, так и для диагностического исследования эякулята. В данном исследовании [8] канадские авторы оценили эффективность компьютерного алгоритма для оценки фрагментации ДНК отдельных сперматозоидов по визуальным критериям после того, как сперматозоиды были изучены компьютерным алгоритмом их подвергли измерению ДНК-фрагментации методом ДНК-комет / Single-cell gel electrophoresis assay (COMET).

*Результаты и анализ.* Авторы установили, что и нормальная морфология, и прогрессивная подвижность отдельно взятого сперматозоида в равной степени ассоциированы с тем фактом, что у него окажется неповреждённая ДНК. Если связь прогрессивной подвижности с ДНК-фрагментацией ранее уже неоднократно отмечалась и не является сюрпризом, то связь нормальной морфологии с низкой фрагментацией ДНК отмечали далеко не все исследователи. Это подчёркивает полезность измерения ДНК-фрагментации в том числе у пациентов с тяжёлой тератозооспермией, особенно перед планируемыми протоколами ЭКО / ИКСИ. В целом, следует признать, что главные результаты исследования вряд ли способны повлиять на решения эмбриологов, так как они и так для ИКСИ склонны выбирать сперматозоиды с нормальной морфологией и подвижностью. Ценностью работы следует считать демонстрацию эффективности компьютерного алгоритма для отбора оптимальных сперматозоидов, а также тот факт, что при дальнейшем сравнении результаты работы компьютерного алгоритма оказались лучше, чем выбор, сделанный тремя квалифицированными эмбриологами. Это вновь приводит нас к размышлениям об

изменении отношения к компьютерному анализу эякулята. Технологии, существующие уже сейчас, не уступают (а местами и превосходят) возможности эмбриолога. Более широкое внедрение компьютерных аналитических систем позволит исключить человеческий фактор и унифицировать процедуру анализа эякулята и отбора сперматозоидов для ИКСИ.

*Вывод для клинической работы.* Компьютерные системы визуальной оценки качества отдельных сперматозоидов превосходят возможности эмбриолога при отборе сперматозоидов для ИКСИ.

## **2. Preconception antidiabetic drugs in men and birth defects in offspring: a nationwide cohort study. Wensink MJ, Lu Y, Tian L, Shaw GM, Rizzi S, Jensen TK, Mathiesen ER, Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R, Eisenberg ML. *Ann Intern Med.* 2022;175(5):665-673.**

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Известно, что сахарный диабет ухудшает качество спермы и, соответственно, принято считать, что бесплодным мужчинам необходимо продолжать проводимую коррекцию углеводного обмена во время попыток зачатия или подготовки к процедурам ВРТ. Метформин — один из самых часто применяемых препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа может оказывать влияние на репродуктивную систему, не связанное с углеводным обменом. Однако до сих пор его влияние не было изучено, препарат было принято считать безопасным в данном аспекте. Датские учёные провели исследование национального масштаба [9], уже вызвавшее большой резонанс в научном мире. Они изучили влияние приёма мужчиной метформина и других препаратов для лечения сахарного диабета на риск пороков развития у потомства.

*Результаты.* В исследовании были анализированы карты более миллиона мужчин с сахарным диабетом и их детей. Общая вероятность рождения ребёнка с врождённым пороком составила 3,3%. Приём мужчиной инсулина не повышал данный риск. Приём пациентами метформина и препаратов сульфонилмочевины значительно повышал риск пороков развития у детей — в 1,40 и 1,34 раза соответственно. При этом при сравнении этой группы (детей, зачатых на фоне приёма метформина) с их братьями

и сёстрами, зачатыми теми же самыми отцами без приёма метформина, у последних частота пороков развития не была повышена. Данные негативные эффекты не были стойкими; при отмене метформина более, чем за год до зачатия, частота пороков не превышала среднюю. Среди детей, зачатых на фоне приёма метформина, наиболее часто встречались генитальные пороки у мальчиков, частота которых возрастала в 3,4 раза.

*Анализ.* Речь в статье идёт о крайне часто назначаемых препаратах. Андролог, консультирующий бесплодных мужчин, встречает пациентов, принимающих метформин ежедневно и до сего дня мы считали данную терапию безопасной и необходимой для зачатия и рождения здорового ребёнка. Вышеописанные результаты были получены в рамках масштабного национального исследования, в которое вошли более миллиона человек. Они поднимают вопросы относительно безопасности метформина и требуют от нас информировать пациентов о рисках, а также совместно с эндокринологами рассмотреть возможности коррекции их лечения.

*Вывод для клинической работы.* Пациентов принимающих метформин и планирующих зачатие, следует дополнительно консультировать у эндокринолога, чтобы рассмотреть возможность отмены/замены препарата на время попыток зачатия.

## **1. Does hormonal therapy improve sperm retrieval rates in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Tharakan T, Corona G, Foran D, Salonia A, Sofikitis N, Giwercman A, Krausz C, Yap T, Jayasena CN, Minhas S. *Hum Reprod Update.* 2022;28(5):609-628.**

*Актуальность рассматриваемой проблемы.* Необструктивная азооспермия (НОА) — самый тяжёлый вариант мужского бесплодия. В большинстве случаев НОА единственный шанс пациента стать биологическим отцом — хирургическое получение сперматозоидом путём операции микро-TESE, эффективность которой не превышает 50%. Один из проблемных вопросов современной репродуктивной медицины заключается в следующем: есть ли смысл в консервативном лечении пациентов с НОА перед планируемой микро-TESE, повышает ли она вероятность обнаружить



сперматозоиды? В первую очередь речь идёт о гормональной стимуляции гонадотропинами или другими гормональными модуляторами. У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом эффективность гонадотропинов доказана и целесообразность лечения сомнений не вызывает. При исходно нормальном (или повышенном) уровне тестостерона и ФСГ данные исследований противоречивы. Интуитивно кажется, что такая терапия бессмысленна, однако она может быть обоснована с точки зрения физиологии. Смысл применения гонадотропинов состоит в повышении не циркулирующего, а интратестикулярного тестостерона (который должен быть в 40 – 180 раз выше, чем в крови). ФСГ же, вводимый извне, может работать иначе, чем собственный, вызывающий при повышенном уровне снижение чувствительности рецепторов (теория гонадотропиновой перезагрузки). Исходя из этих соображений, международный коллектив авторов выполнил систематический обзор и метаанализ работ, изучавших эффективность гормональной стимуляции перед микро-TESE [10].

**Результаты и анализ.** Авторы включили в обзор 22 исследования, из которых 10 вошли в метаанализ и лишь одно было рандомизированным клиническим исследованием. В метаанализ включили 10 работ, в которых использовались как гонадотропины, так и антиандрогены и ингибиторы ароматазы, что несколько снижает ценность полученных результатов.

С другой стороны, задача была повысить уровни тестостерона и ФСГ, что достигалось разными путями. В результате метаанализа было показано, что после гормональной стимуляции вероятность получения сперматозоидов повышается в 2 (1,96) раза ( $p = 0,03$ ). При выделении отдельно пациентов с синдромом Klinefelter были аналогичные результаты: вероятность получения сперматозоидов была выше в 2 (1,9) раза ( $p = 0,04$ ). Наиболее эффективной терапия ожидалась у больных с нормальным уровнем тестостерона и ФСГ: сперматозоиды обнаруживались в 2,13 раз чаще ( $p = 0,02$ ). У гипергонадотропных пациентов эффективность терапии была ниже: вероятность повышалась в 1,7 раз, но отличие не было статистически значимым ( $p = 0,43$ ). Нельзя сказать, что данные результаты стали неожиданностью. Большинство андрологов, постоянно проводящих микро-TESE и подготовку к нему, транслируют подобное видение ситуации. Однако в клинических рекомендациях до сих пор нет чёткой позиции о гормональной стимуляции перед микро-TESE у эугонадотропных и гипергонадотропных мужчин. Данное исследование добавляет уверенности врачам в принятии решений и может повлиять на следующие пересмотры клинических рекомендаций.

**Вывод для клинической работы.** Гормональная стимуляция перед микро-TESE эффективна у эугонадотропных пациентов с НОА, повышая в 2 раза вероятность обнаружения сперматозоидов.

#### Список литературы | References

1. Chiu YH, Yland JJ, Rinaudo P, Hsu J, McGrath S, Hernández-Díaz S, Hernán MA. Effectiveness and safety of intrauterine insemination vs. assisted reproductive technology: emulating a target trial using an observational database of administrative claims. *Fertil Steril*. 2022;117(5):981-991. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.02.003>
2. Gamidov S, Shatylo T, Popova A, Gasanov N, Sukhikh G. Azoospermic men with isolated elevation of folliclestimulating hormone represent a specific subpopulation of patients with poor reproductive outcomes. *Clin Exp Reprod Med*. 2022;49(1):62-69. <https://doi.org/10.5653/cerm.2021.04623>
3. Quinn MM, Ribeiro S, Juarez-Hernandez F, Simbulan RK, Jalalian L, Cedars MI, Rosen MP. Microfluidic preparation of spermatozoa for ICSI produces similar embryo quality to density-gradient centrifugation: a pragmatic, randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2022;37(7):1406-1413. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac099>
4. West R, Coomarasamy A, Frew L, Hutton R, Kirkman-Brown J, Lawlor M, Lewis S, Partanen R, Payne-Dwyer A, Román-Montañana C, Torabi F, Tsagdi S, Miller D. Sperm selection with hyaluronic acid improved live birth outcomes among older couples and was connected to sperm DNA quality, potentially affecting all treatment outcomes. *Hum Reprod*. 2022;37(6):1106-1125. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac058>
5. Ghieh F, Barbotin AL, Swierkowski-Blanchard N, Leroy C, Fortemps J, Gerault C, Hue C, Mambu Mambueni H, Jaillard S, Albert M, Bailly M, Izard V, Molina-Gomes D, Marcelli F, Prasivoravong J, Serazin V, Dieudonne MN, Delcroix M, Garchon HJ, Louboutin A, Mandon-Pepin B, Ferlicot S, Vialard F. Whole-exome sequencing in patients with maturation arrest: a potential additional diagnostic tool for prevention of recurrent negative testicular sperm extraction outcomes. *Hum Reprod*. 2022;37(6):1334-1350. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac057>

6. Reschini M, Pagliardini L, Boeri L, Piazzini F, Bandini V, Fornelli G, Dolci C, Cermisoni GC, Viganò P, Somigliana E, Coccia ME, Papaleo E. COVID-19 Vaccination Does Not Affect Reproductive Health Parameters in Men. *Front Public Health*. 2022;10:839967. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.839967>
7. Li KP, Yang XS, Wu T. The Effect of Antioxidants on Sperm Quality Parameters and Pregnancy Rates for Idiopathic Male Infertility: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:810242. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.810242>
8. Zhang Z, Dai C, Shan G, Chen X, Liu H, Abdalla K, Kuznyetsova I, Moskovstev S, Huang X, Librach C, Jarvi K, Sun Y. Quantitative selection of single human sperm with high DNA integrity for intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1308-1318. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.016>
9. Wensink MJ, Lu Y, Tian L, Shaw GM, Rizzi S, Jensen TK, Mathiesen ER, Skakkebaek NE, Lindahl-Jacobsen R, Eisenberg ML. Preconception Antidiabetic Drugs in Men and Birth Defects in Offspring: A Nationwide Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2022;175(5):665-673. <https://doi.org/10.7326/M21-4389>
10. Tharakan T, Corona G, Foran D, Salonia A, Sofikitis N, Givercman A, Krausz C, Yap T, Jayasena CN, Minhas S. Does hormonal therapy improve sperm retrieval rates in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022;28(5):609-628. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmac016>

#### Сведения об авторе | Information about the author

**Дмитрий Сергеевич Рогозин** — кандидат медицинских наук; доцент кафедры общей и детской хирургии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России  
г. Челябинск, Россия

**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>  
[rogozin.dmi@gmail.com](mailto:rogozin.dmi@gmail.com)