

УДК 616.697

<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-4-147-155>

## Мужская фертильность: обзор публикаций июля — сентября 2021 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 III квартале (июль — сентябрь) 2021 года. В обзор вошли статьи, касающиеся следующих вопросов: способность ооцитов к ремонту повреждённых цепочек ДНК сперматозоидов, эффективность ИКСИ при AZF-c микроделециях, старший возраст мужчины при бесплодии, искусственный интеллект в клиниках репродукции, нормы показателей спермограммы, генетические причины бесплодия, эффект хирургического лечения варикоцеле в отношении ДНК-фрагментации, роль ИКСИ в частоте хромосомных аномалий у потомства, безопасность вакцинации от COVID-19 для сперматогенеза, а также новое 6-е руководство ВОЗ по исследованию эякулята.

**Ключевые слова:** варикоцеле; вспомогательные репродуктивные технологии; ДНК-фрагментация сперматозоидов; ИКСИ; искусственный интеллект; мужское бесплодие; не-обструктивная азооспермия; старший отцовский возраст; AZF-фактор; COVID-19

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

✉ **Автор, ответственный за переписку:** Дмитрий Сергеевич Рогозин; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

**Поступила в редакцию:** 17.11.2021. **Принята к публикации:** 14.12.2021. **Опубликована:** 26.12.2021.

**Для цитирования:** Рогозин Д. С. Мужская фертильность: обзор публикаций июля — сентября 2021 года. *Вестник урологии*. 2021;9(4):147–155. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-147-155.

## Male fertility: a review of the publications July — September 2021

© Dmitriy S. Rogozin

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

### Abstract

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, we formed a list of 10 articles published in the III quarter (July — September) of 2021. The review included articles concerning the following issues: the ability of oocytes to repair damaged DNA-chains of sperm cells, the effectiveness of ICSI in AZF-c microdeletions, the advanced paternal age, artificial intelligence in reproductive clinics, genetic causes of infertility, the effect of surgical treatment of varicocele concerning DNA fragmentation, the role of ICSI in the frequency of chromosomal abnormalities in offspring, the safety of COVID-19 vaccination for spermatogenesis, as well as the novel WHO 6 manual for semen investigation.

**Keywords:** advanced paternal age; artificial intelligence; assisted reproductive technologies; AZF factor; COVID-19; DNA fragmentation of sperm; ICSI; male infertility; nonobstructive azoospermia; varicocele

**Financing.** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

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

**Received:** 11/17/2021. **Accepted:** 12/14/2021. **Published:** 12/26/2021.

**For citation:** Rogozin D. S. Male fertility: a review of the publications July — September 2021. *Vestn. Urol.* 2021;9(4):147–155. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-4-147-155.

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 по данным SCImago Journal Rank (SJR), в котором она была опубликована. В результате сформирован список из 10 работ, вышедших в III квартале (июль — сентябрь) 2021 года.

*10. Oocyte ability to repair sperm DNA fragmentation: the impact of maternal age on intracytoplasmic sperm injection outcomes. Setti AS, Braga DPAF, Provenza RR, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Fertility Sterility. 2021, Jul;116 (1):123–129.*

На данный момент уже можно считать доказанным факт того, что повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов ассоциирована с бесплодием, невынашиванием беременности и неудачами ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии). Также мы неоднократно отмечали, что данный показатель повышается с возрастом мужчины [1]. Сперматозоид не обладает инструментами для «ремонта» разрывов цепочек ДНК, однако известно, что этими инструментами может обладать яйцеклетка и что данные механизмы вступают в силу после её оплодотворения сперматозоидом. При этом ранее была высказана гипотеза (и уже нашла подтверждение в клинических исследованиях) о том, что данные ресурсы «ремонта» ДНК сперматозоида тем мощнее, чем моложе женщина. Высокий возраст отца и ассоциированная с ним повышенная ДНК-фрагментация перестают быть критическим препятствием к рождению здорового ребёнка в случае, если мать моложе 30 (а в идеале 25) лет. В обсуждаемой работе [2] бразильские авторы проверяют данную гипотезу.

Изучены результаты протоколов ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов) 540 супружеских пар. В соответствии с возрастом матери их разделили на 3 группы (до 36 лет, 37–40 лет, старше 40 лет), а также на 2 группы — в соответствии с ДНК-фрагментацией сперматозоидов (менее 30% и более 30%). Установлено, что повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов наиболее существенно ухудшает результаты ИКСИ при возрасте женщины старше 40 лет (вероятность наступления бе-

ременности — 7,7% против 20%, вероятность невынашивания — 100% против 12,5%). Неожиданный результат — отсутствие значимого отличия между группами до 36 и 37–40 лет.

Таким образом, яйцеклетки женщин моложе 40 лет сохраняют эффективные механизмы «ремонта» повреждённых цепочек ДНК сперматозоидов, тогда как пары, где женщина старше 40 лет, а у мужчины имеется повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов, имеют крайне низкую вероятность живорождения. До начала протокола ЭКО/ИКСИ необходимо информировать об этом пациентов, а также использовать все возможности для снижения фрагментации ДНК.

*9. Poor intracytoplasmic sperm injection outcome in infertile males with azoospermia factor c microdeletions. Zhang L, Mao JM, Li M, Lian Y, Lin SL, Chen LX, Yan LY, Qiao J, Liu P. Fertility Sterility. 2021 Jul;116 (1):96–104.*

У пациентов с азооспермией или тяжёлой олигозооспермией в 10–20% случаев причиной являются микроделеции длинного плеча Y-хромосомы (AZF-фактор), при этом данная частота может существенно различаться в разных регионах мира. Пациенты с делециями региона AZF-с встречаются чаще всего и сохраняют шансы (в отличие от AZF-a и AZF-b) на успех после ИКСИ. При этом данные об эффективности ИКСИ у таких пациентов существенно разнятся. В данной работе [3] авторы из Китая определили эффективность ИКСИ у пациентов с микроделециями AZF-с. Контрольной группой выступили больные с азооспермией или тяжёлой олигозооспермией, вызванными другими причинами.

Было установлено, что результаты ИКСИ у пациентов с AZF-с делециями значимо хуже по сравнению с другими причинами азооспермии или тяжёлой олигозооспермии (вероятность живорождения 35% против 53%). Однако при анализе статьи сразу бросается в глаза существенный недостаток. Судя по всему, из контрольной группы не были исключены больные с обструктивной азооспермией, хорошие результаты которых возможно повлияли на итоговый результат. Кроме того, вероятность живорождения в 35% всё равно является неплохим шансом, который можно и нужно использовать.

*8. Is increasing paternal age negatively associated with donor oocyte recipient success? A paired analysis using sibling oocytes. McCarter*

*K, Setton R, Chung A, An A, Rosenwaks Z, Spandorfer S. Fertility Sterility. 2021 Aug;116 (2):373–379.*

Высокий возраст отца (под которым чаще всего понимают возраст старше 40 лет) ассоциирован с ухудшением параметров спермы, повышением фрагментации ДНК сперматозоидов и, как следствие, со снижением репродуктивных показателей и результатов ВРТ [4]. Между тем не все исследования подтверждают данный факт, сообщая противоречивые данные. Вероятно, это связано с тем, что крайне трудно в рамках дизайна работы «выделить» возраст отца как независимый фактор в отрыве от таких параметров, как возраст матери, сопутствующая патология, особенности протоколов ВРТ и т. д. В обсуждаемой работе [5], чтобы максимально нивелировать все сопутствующие факторы, авторы из Университета Нью-Йорка (Weill Cornell Medical College) избрали уникальный дизайн. 154 мужчины разделили на пары (в каждой паре были пациенты младше и старше 45 лет) и выполняли ИКСИ с донорскими яйцеклетками, при этом в каждой паре были использованы яйцеклетки от одной и той же женщины-донора. Это позволило минимизировать роль всех других сопутствующих факторов.

В результате было установлено, что возраст отца независимо от других факторов влияет на основные результаты ИКСИ, такие как вероятность наступления беременности (69% против 81%) и живорождения (53% против 65%). После статистической коррекции было установлено, что вероятность наступления беременности на 65% ниже у отцов старше 45 лет, вероятность живорождения — более, чем в 2 раза ниже, а вероятность невынашивания беременности — в 1,5 раза выше.

Следует отметить, что ранее не было опубликовано исследований подобного дизайна. Оно подтверждает влияние отцовского возраста на результаты ВРТ, что возможно связано с возрастным ростом уровня фрагментации ДНК сперматозоидов.

*7. Artificial intelligence in the fertility clinic: status, pitfalls and possibilities. Riegler MA, Stensen MH, Wiczak O, Andersen JM, Hicks SA, Hammer HL, Delbarre E, Halvorsen P, Yazidi A, Holst N, Haugen TB. Human Reproduction. 2021 Aug 18;36 (9):2429–2442.*

Медицинские результаты репродуктивных клиник исключительно сильно зависят

от уровня эмбриологической лаборатории и квалификации эмбриологов. Каждый день эмбриологу приходится принимать трудные решения в отношении того, какой метод оплодотворения выбрать, какой сперматозоид выбрать для ИКСИ, какой эмбрион выбрать для переноса. Кроме того, эмбриолог проводит исследование эякулята, предоставляя данные, на которые опирается андролог. Все эти решения субъективны и ни для кого не секрет, что несмотря на наличие чётких критериев существует очень высокая вариабельность (между разными эмбриологами и лабораториями) в трактовке одних и тех же данных и визуальных образов.

Существует отчётливый тренд, проявляющий себя в постоянных попытках автоматизировать и унифицировать процессы эмбриологической оценки сперматозоидов и эмбрионов, попытках заменить эмбриолога (там, где это возможно) вычислительными алгоритмами. В данной статье [6] представлен обзор современных достижений в этой области. В основе применения систем искусственного интеллекта лежит «машинное обучение» (или, точнее, «обучение машины»). Невозможно заранее прописать компьютеру рабочий алгоритм, который подойдёт для любой ситуации (если бы он существовал, данное обсуждение было бы бессмысленным). Критерии оценки (сперматозоидов и эмбрионов) сформирует сама вычислительная система по мере загрузки в неё данных (визуальных образов сперматозоидов и эмбрионов, объективных данных, таких как возраст, лабораторные показатели, а также результаты лечения). По мере накопления данных нейронная сеть должна выделить ключевые взаимосвязи и, к примеру, выбрать из большого числа сперматозоид оптимальный для ИКСИ и сделать это лучше человека.

Очень интересны перспективы анализа эякулята при помощи систем искусственного интеллекта. Существующие системы компьютерного анализа эякулята (CASA) несовершенны и основаны на простых, заранее заложенных алгоритмах. Внедрение искусственного интеллекта подразумевает постоянное обучение компьютерной системы, когда в систему загружают фото и видео сперматозоидов, аналогичные тому, что видит эмбриолог. Далее загружается тщательно выверенный (после независимого изучения несколькими эмбриологами) результат исследования. Чем больше таких образцов

(визуальный образ — трактовка) получит система, тем точнее она будет оценивать новый материал.

Несмотря на то, что на сегодняшний день уже опубликованы десятки работ по вопросу применения искусственного интеллекта, пока что данные технологии являются исследовательскими и не внедрены в клиническую работу. Однако в ближайшем будущем это несомненно будет происходить.

6. *Semen parameter thresholds and time-to-conception in subfertile couples: how high is high enough?* Keihani S, Verrilli LE, Zhang C, Presson AP, Hanson HA, Pastuszak AW, Johnstone EB, Hotaling JM. *Human Reproduction*. 2021 Jul 19;36 (8):2121–2133.

Как мы уже неоднократно говорили ранее, параметры спермограммы не позволяют уверенно говорить о возможности или невозможности наступления беременности от данного конкретного пациента. Однако она всё же предоставляет нам ценную информацию, которая помогает строить стратегию и тактику лечения, планировать сроки и выбирать метод ВРТ. В данной работе [7] американские авторы в очередной раз попытались определить значения показателей спермограммы (thresholds), ассоциированные с быстрым наступлением беременности.

Для решения этой задачи они анализировали спермограммы 6061 мужчины и затем наблюдали за их репродуктивными результатами (как за естественными беременностями, так и за достигнутыми после ВРТ) в течение 5 лет. Используемые статистические методы показали, что наиболее значимой «отсечкой», ниже которой существенно снижается вероятность зачатия и повышается время до зачатия, является показатель общего числа подвижных сперматозоидов (TMSC) в 50 млн. сперматозоидов. Когда TMSC превышал 50 млн., вероятность зачатия в течение 5 лет была на 45% выше, а время до зачатия составляло в среднем 19 месяцев против 36 месяцев у остальных мужчин. Когда была отдельно проанализирована группа пациентов, у которых наступило естественное зачатие, данная «отсечка» TMSC была ниже и составляла 20 млн. сперматозоидов. Когда показатель был выше, беременность наступала значимо раньше. В итоге, мы ещё раз наблюдаем важность показателя TMSC, который наиболее важен в прогнозе наступления беременности, но далеко не всегда

оценивается и используется для принятия решений.

5. *A Catalog of Human Genes Associated With Pathozoospermia and Functional Characteristics of These Genes*. Ignatieva EV, Osadchuk AV, Kleshchev MA, Bogomolov AG, Osadchuk LV. *Front Genet*. 2021 Jul 5;12:662770.

Разнообразные генетические дефекты, вероятно, являются причиной большинства тех случаев, которые мы называем «идиопатическим мужским бесплодием» (30–50% пациентов). Имеются в виду как отдельные мутации генов, сочетание этих мутаций, так и неблагоприятные сочетания вариантов разных генов (ассоциации «фенотип — генотип»). На данный момент идентифицированы сотни генных дефектов или просто вариантов того или иного гена, которые способны негативно влиять на различные аспекты сперматогенеза. Разумеется, исследования этих дефектов в рутинной клинической практике не проводятся. А если бы такие тесты и проводились, было бы неясно, как трактовать их результаты и какое влияние они окажут на тактику лечения. В практической работе, как и прежде, используются лишь три основных исследования (в различных вариациях) — это исследование кариотипа, микроделеций Y-хромосомы и мутаций гена CFTR. Остальное остаётся прерогативой исследовательских работ. Между тем, ни у кого нет сомнений в том, что в ближайшем будущем будут предприниматься попытки обобщить разрозненные данные с целью трансляции накопленных знаний в лечебную работу. В одном из прошлых обзоров мы уже обсуждали одну из перспективных попыток создать инструмент («генный атлас»), общую, постоянно пополняемую базу генных дефектов, ответственных за бесплодие [8].

Здесь перед нами важная статья российских авторов из Новосибирска в авторитетном журнале *Frontiers of Genetics* [9]. Данная работа в своей сути очень похожа на прошлую [10] и представляет собой общедоступную, постоянно пополняемую базу, к которой смогут обращаться врачи и учёные. В перспективе это возможно позволит перейти от наблюдения за нарушениями к попыткам разработки методов коррекции нарушений, связанных с той или иной генетической аномалией. Следует заметить, однако, что упомянутая немецкая база включает не только генные дефекты, но и разнообразные нарушения

эпигенома и даже метаболома. Безусловно, со временем один из подобных проектов станет общепринятым. И случится это с той базой, которую будут постоянно поддерживать, совершенствовать и пополнять.

4. *Effect of varicocelectomy on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. Lira Neto FT, Roque M, Esteves SC. Fertility Sterility. 2021 Sep;116 (3):696–712.*

Показания к хирургическому лечению варикоцеле при бесплодии в браке — не такая однозначная тема, как может показаться. Множеством исследований доказана эффективность коррекции варикоцеле в отношении сперматогенеза и клинических показателей фертильности [11]. Однако существует множество клинических ситуаций, когда лечение варикоцеле не приносит пользы супружеской паре, например, при наличии явного женского фактора, сниженном овариальном резерве, нетяжёлых нарушениях сперматогенеза, субклиническом варикоцеле и т. д. Между тем, есть и другая группа ситуаций, когда, учитывая низкий овариальный резерв, рано устанавливаются показания к ЭКО (несмотря на наличие варикоцеле), которое терпит неудачу, в результате чего теряется ещё больше времени. Поэтому необходимы дополнительные критерии для установления показаний к хирургическому лечению варикоцеле, одним из которых с недавнего времени стала повышенная фрагментация ДНК, что отражено в последней редакции клинических рекомендаций Европейской ассоциации урологов [12].

Повышенная фрагментация ДНК сперматозоидов — один из важных параметров, влияющих на прогноз успеха ЭКО [13]. Одна из задач операции — снизить ДНК-фрагментацию. В данной статье [14] представлен метаанализ работ, изучающих влияние хирургического лечения варикоцеле на ДНК-фрагментацию. Изучено 19 исследований на материале 1070 пациентов, в результате чего установлено, что коррекция варикоцеле значительно снижает ДНК-фрагментацию (в среднем на 7,2%). При этом, что ещё более важно, этот эффект заметен только в случае, если ДНК-фрагментация была изначально повышенной. Именно этой группе пациентов лечение приносит максимальную пользу. Из этого можно заключить, что измерение

ДНК-фрагментации сперматозоидов необходимо использовать, как дополнительное показание к хирургическому лечению, особенно в спорных случаях и при планировании ВРТ.

3. *A systematic review and meta-analysis on the association between ICSI and chromosome abnormalities. Berntsen S, Laivuori H, la Cour Freiesleben N, Loft A, Söderström-Anttila V, B Oldereid N, Romundstad LB, Magnusson Å, Petzold M, Bergh C, Pinborg A. Human Reproduction Update. 2021 Aug 20;27 (5):801–847.*

В отношении процедур ВРТ (особенно ЭКО и ИКСИ) в обществе существуют опасения (как среди пациентов, так и среди врачей) в отношении повышения риска рождения детей с врождёнными генетическими дефектами. Данные опасения невозможно игнорировать, так как любому врачу репродуктивной клиники приходится ежедневно обсуждать этот вопрос с пациентами. И надо признать, что данные опасения небеспочвенны, так как опираются на доказательную базу, и мы ранее неоднократно обсуждали работы, изучавшие риск патологии детей, рождённых после ВРТ [15].

В обсуждаемой работе скандинавских авторов представлен систематический обзор и метаанализ 27 исследований, целью которого было установить частоту хромосомных аномалий у детей, рождённых после ИКСИ по сравнению с обычным ЭКО и естественным зачатием. При анализе статистически скорректированных данных не было обнаружено значимых отличий в группе ИКСИ. Однако в отсутствие статистической коррекции в группе ИКСИ хромосомные аномалии встречались значительно чаще (в 1,4 раза по сравнению с ЭКО и в 2,6 раз чаще по сравнению с естественным зачатием). Таким образом, пока не удаётся сделать однозначный вывод о повышении риска хромосомных аномалий у детей, рождённых в результате ИКСИ. Кроме того, даже если этот риск и выше, мы опять вынуждены задать всё тот же вопрос. В чём причина — в самой процедуре ИКСИ или в патологии одного или обоих супругов, которая вынудила прибегнуть к ИКСИ?

2. *Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J, Ramasamy R. JAMA. 2021 Jul 20;326 (3):273–274.*

*Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на сперматогенез у мужчин. Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В., Шатылко Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Красный А.М., Гамидов С.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Акушерство и гинекология. 2021. № 7. С. 88–94.*

Другой важнейший вопрос, на который приходится ежедневно отвечать врачам клиник репродукции, это вопрос безопасности вакцин, применяемых для профилактики коронавирусной инфекции. К сожалению, в практике постоянно приходится встречать пациентов, которые в рамках собственного решения или даже по совету врача воздерживаются от вакцинации перед зачатием или перед процедурами ВРТ. Для того, чтобы обоснованно отвечать на эти вопросы, необходимы качественные работы, оценивающие влияние вакцин на сперматогенез. Здесь мы приводим сразу две опубликованные почти одновременно работы (российскую и американскую), оценивающие безопасность вакцин [16, 17].

В российском исследовании, выполненном в Институте акушерства и гинекологии им. В. И. Кулакова оценивали динамику показателей спермограммы у 45 мужчин (до вакцинации и через 90 дней после вакцинации вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)). Не обнаружено значимых изменений базовых параметров эякулята, а также таких параметров, как жизнеспособность сперматозоидов, MAR-тест и фрагментация ДНК. Американское исследование, проведённое в Университете Майами, имело абсолютно аналогичный дизайн, также включало 45 мужчин, которым параметры спермограммы оценивали до и через 70 (в среднем) дней после вакцинации препаратами BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) и mRNA-1273 (Moderna). Также не было обнаружено никаких негативных эффектов на базовые параметры спермограммы, более того они стали значимо лучше. В дискуссии авторы отмечают, что не стоит считать, будто вакцина приносит пользу сперматогенезу, так как все параметры колебались внутри референсных значений и укладывались в допустимую вариабельность. На основе представленных данных можно сделать вывод о том, что вакцинация безопасна для сперматогенеза в отличие от самой коронавирусной инфекции, от которой вакцины призваны защитить.

1. *WHO laboratory manual for the examination*

*and processing of human semen Sixth Edition. Geneva: World Health Organization; 2021. 292 p.*

Наиболее значимой публикацией за обозреваемый период времени безусловно стало 6-е переиздание официального руководства ВОЗ по лабораторному изучению эякулята [18], которое должно стать новой настольной книгой для персонала всех эмбриологических лабораторий. Безусловно, главную ценность руководство несёт для эмбриологов, потому что содержит подробные инструкции, описание техники и критериев лабораторной диагностики эякулята. Однако и на работу андрологов оно должно оказать существенное влияние. Не имея возможности подробно разбирать каждый раздел документа, остановимся на самых значимых изменениях.

Первое, что следует отметить, — это изменение, которое назревало и многократно озвучивалось на самых разных площадках. Руководство ВОЗ вообще не даёт нам референсных значений для показателей эякулята. Авторы отмечают, что на основе спермограммы нельзя назвать мужчину бесплодным или, наоборот, фертильным. Исследования, позволившие вычислить 5% процентилю (статистическое определение нормы), проводились у фертильных мужчин. То есть вошедшие в исследование мужчины с морфологией сперматозоидов 3% или 1% тоже по факту были фертильны. Руководство предлагает использовать 5% процентилю по основным параметрам лишь как клинические ориентиры, говорящие нам о вероятном наличии проблем с фертильностью. Впрочем, большинство квалифицированных андрологов ранее именно так и трактовали показатели спермограмм. В обсуждениях широко упоминается термин «decision limits», который связывают именно с 5% процентилями по основным параметрам. Между тем, в тексте руководства этот термин упоминается вскользь, чётко не определён и лишь высказывается пожелание о необходимости сформулировать эти самые «decision limits» (что бы это ни значило).

Второе, что следует обсудить, — это сами значения 5% процентилю, которые неизбежно будут рассматриваться как новые референсные значения, несмотря на всё сказанное ранее. Они были незначительно скорректированы, так как были добавлены несколько новых качественных исследований из различных регионов мира. В таблице 1 приведено сравнение основных показателей с предыдущей пятой редакцией руководства.

**Таблица 1.** Сравнение показателей спермограммы  
**Table 1.** Comparison of semen analysis

Показатель <i>Parameter</i>	ВНО 5 (2010) 5 процентиль (ДИ) <i>5<sup>th</sup> percentile (CI)</i>	ВНО 6 (2021) 5 процентиль (ДИ) <i>5<sup>th</sup> percentile (CI)</i>
Объём эякулята, мл <i>Ejaculate volume, ml</i>	1,5 (1,4–1,7)	1,4 (1,3–1,5)
Общее количество, млн. <i>Total sperm count, mio</i>	39 (33,0–46,0)	39 (35,0–40,0)
Концентрация, млн./мл <i>Sperm concentration, mio/ml</i>	15 (12,0–16,0)	16 (15,0–18,0)
Общая подвижность, % <i>Total motility, %</i>	40 (38,0–42,0)	42 (40,0–43,0)
Прогрессивная подвижность, % <i>Progressive motility, %</i>	32 (31,0–34,0)	30 (29,0–31,0)
Жизнеспособность, % <i>Sperm vitality, %</i>	58 (55,0–63,0)	54 (50,0–56,0)
Морфология, % <i>Sperm morphology, %</i>	4 (3,0–4,0)	4 (3,9–4,0)

Из таблицы видно, что произошедшие изменения незначительны, норма концентрации повысилась с 15 до 16 млн./млн., норма прогрессивной подвижности снизилась с 32 до 30%, а норма морфологии осталась прежней и составила 4%.

Традиционно большинство вопросов у общества возникало по поводу оценки морфологии сперматозоидов. Несмотря на то, что норма осталась прежней, руководство приводит и 50% процентиль по данному показателю (по сути, среднее значение в популяции), которое составляет 14%, а 97,5% процентиль составляет 45% сперматозоидов с нормальной морфологией. То есть у половины населения морфология сперматозоидов должна быть 14–45%. Это даже не нужно комментировать, так как мы никогда не наблюдаем таких цифр морфологии из ведущих эмбриологических лабораторий. Это говорит лишь о том, что, очевидно, наши эмбриологи используют другие, более строгие критерии оценки, чем те, которыми руководствовались авторы исследований, использованных для создания руководства. До тех пор, пока оценка морфологии не будет унифицирована, приведённые в руководстве нормы трудно будет использовать (с уверенностью) для принятия каких-либо решений. Это снова возвращает нас к необходимости или более унифицированного обучения эмбриологов или внедрения автоматических валидизированных систем оценки параметров эякулята.

Также в руководстве рекомендовано вернуться к оценке подвижности по 4-м самостоятельным группам, то есть прогрессивную подвижность нужно снова разделить на отдельные категории а и b. Это изменение очень логично, так как множество работ показали значимость показателя пропорции «быстрых» прогрессивно подвижных сперматозоидов. Они наиболее функционально компетентны, способны преодолеть цервикальную слизь и т.д. Между тем, выделяя показатель в отдельную самостоятельную категорию, авторы не дают нам в отношении него никаких норм и процентилей. Это необходимо будет сделать на основе существующих публикаций и собственных данных из своих лабораторий.

Отдельно отметим, что в руководстве подробно описаны техники новых методов изучения эякулята, приобретших важное клиническое значение за прошедшие 11 лет. Речь идёт об измерении фрагментации ДНК сперматозоидов, измерении окислительного стресса, а также о методе FISH (флуоресцентная гибридизация *in situ*).

Несмотря на множество вопросов и противоречий, перед нами новый этап в эволюции исследования эякулята, на основе которого нам предстоит работать в ближайшие годы, а обозначенные противоречия лишь отражают недостаток нашего понимания проблемы, что является основанием для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- 1 Rogozin D.S., Mironov V.N., Sergiyko S.V., Rogozina A.A., Ploschanskaya O.G. Патофизиологические и генетические аспекты бесплодия у мужчин старшей возрастной группы. Проблемы репродукции. 2020;26(3):76–84. DOI: 10.17116/repro20202603176
- 2 Setti AS, Braga DPAF, Provenza RR, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Oocyte ability to repair sperm DNA fragmentation: the impact of maternal age on intracytoplasmic sperm injection outcomes. Fertil Steril. 2021;116(1):123–129. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.045.
- 3 Zhang L, Mao JM, Li M, Lian Y, Lin SL, Chen LX, Yan LY, Qiao J, Liu P. Poor intracytoplasmic sperm injection outcome in infertile males with azoospermia factor c microdeletions. Fertil Steril. 2021;116(1):96–104. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.025.
- 4 Rogozin D.S., Mironov V.N., Sergiyko S.V., Rogozina A.A., Ploschanskaya O.G. Клиническое значение «старшего отцовского возраста» в контексте мужского бесплодия и вспомогательных репродуктивных технологий. Экспериментальная и клиническая урология. 2019;11(4):60–66. DOI: 10.29188/2222–8543–2019–11–4–60–66
- 5 McCarter K, Setton R, Chung A, An A, Rosenwaks Z, Spandorfer S. Is increasing paternal age negatively associated with donor oocyte recipient success? A paired analysis using sibling oocytes. Fertil Steril. 2021;116(2):373–379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.037.
- 6 Riegler MA, Stensen MH, Witczak O, Andersen JM, Hicks SA, Hammer HL, Delbarre E, Halvorsen P, Yazidi A, Holst N, Haugen TB. Artificial intelligence in the fertility clinic: status, pitfalls and possibilities. Hum Reprod. 2021;36(9):2429–2442. DOI: 10.1093/humrep/deab168.
- 7 Keihani S, Verrilli LE, Zhang C, Presson AP, Hanson HA, Pastuszak AW, Johnstone EB, Hotaling JM. Semen parameter thresholds and time-to-conception in subfertile couples: how high is high enough? Hum Reprod. 2021;36(8):2121–2133. DOI: 10.1093/humrep/deab133.
- 8 Rogozin D.S. Мужская фертильность: обзор литературы июля — сентября 2020 года. Вестник урологии. 2020;8(4):122–128. DOI: 10.21886/2308–6424–2020–8–4–122–128
- 9 Ignatieva EV, Osadchuk AV, Kleshchev MA, Bogomolov AG, Osadchuk LV. A Catalog of Human Genes Associated With Pathozoospermia and Functional Characteristics of These Genes. Front Genet. 2021;12:662770. DOI: 10.3389/fgene.2021.662770.
- 10 Krenz H, Gromoll J, Darde T, Chalmel F, Dugas M, Tüttelmann F. The Male Fertility Gene Atlas: a web tool for collecting and integrating OMICS data in the context of male infertility. Hum Reprod. 2020;35(9):1983–1990. DOI: 10.1093/humrep/deaa155.
- 11 Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Хагалсоева Р.А., Ижбаев С.К. Современный подход к терапии мужского бесплодия у больных с варикоцеле. Терапевтический архив. 2012;84(10):56–61. eLIBRARY ID: 18515727
- 12 Salonia A., Bettocchi C., Carvalho J. Sexual and Reproductive Health. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health presented at the EAU Annual Congress Amsterdam; 2020. EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands. 2020.
- 1 Rogozin D.S., Mironov V.N., Sergiyko S.V., Rogozina A.A., Ploschanskaya O.G. Pathophysiologic and genetic aspects of infertility among men of older age. Russian Journal of Human Reproduction. 2020;26(3):76–84. (In Russ.). DOI: 10.17116/repro20202603176
- 2 Setti AS, Braga DPAF, Provenza RR, Iaconelli A Jr, Borges E Jr. Oocyte ability to repair sperm DNA fragmentation: the impact of maternal age on intracytoplasmic sperm injection outcomes. Fertil Steril. 2021;116(1):123–129. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.045.
- 3 Zhang L, Mao JM, Li M, Lian Y, Lin SL, Chen LX, Yan LY, Qiao J, Liu P. Poor intracytoplasmic sperm injection outcome in infertile males with azoospermia factor c microdeletions. Fertil Steril. 2021;116(1):96–104. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.01.025.
- 4 Rogozin D., 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;11(4):60–66. DOI: 10.29188/2222–8543–2019–11–4–60–66.
- 5 McCarter K, Setton R, Chung A, An A, Rosenwaks Z, Spandorfer S. Is increasing paternal age negatively associated with donor oocyte recipient success? A paired analysis using sibling oocytes. Fertil Steril. 2021;116(2):373–379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.037.
- 6 Riegler MA, Stensen MH, Witczak O, Andersen JM, Hicks SA, Hammer HL, Delbarre E, Halvorsen P, Yazidi A, Holst N, Haugen TB. Artificial intelligence in the fertility clinic: status, pitfalls and possibilities. Hum Reprod. 2021;36(9):2429–2442. DOI: 10.1093/humrep/deab168.
- 7 Keihani S, Verrilli LE, Zhang C, Presson AP, Hanson HA, Pastuszak AW, Johnstone EB, Hotaling JM. Semen parameter thresholds and time-to-conception in subfertile couples: how high is high enough? Hum Reprod. 2021;36(8):2121–2133. DOI: 10.1093/humrep/deab133.
- 8 Rogozin D.S. Male fertility: review of the publications of July — September 2020. Vestnik Urologii. 2020;8(4):122–128. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308–6424–2020–8–4–122–128
- 9 Ignatieva EV, Osadchuk AV, Kleshchev MA, Bogomolov AG, Osadchuk LV. A Catalog of Human Genes Associated With Pathozoospermia and Functional Characteristics of These Genes. Front Genet. 2021;12:662770. DOI: 10.3389/fgene.2021.662770.
- 10 Krenz H, Gromoll J, Darde T, Chalmel F, Dugas M, Tüttelmann F. The Male Fertility Gene Atlas: a web tool for collecting and integrating OMICS data in the context of male infertility. Hum Reprod. 2020;35(9):1983–1990. DOI: 10.1093/humrep/deaa155.
- 11 Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.V., Tkhangapsoeva R.A., Izhbayev S.K. Current approach to therapy for male infertility in patients with varicocele. Terapevticheskiy arkhiv. 2012;84(10):56–61. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18515727
- 12 Salonia A., Bettocchi C., Carvalho J. Sexual and Reproductive Health. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health presented at the EAU Annual Congress Amsterdam; 2020. EAU Guidelines Office. Place published: Arnhem, The Netherlands. 2020.



- 13 Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Даренков С.П. Прогностическая ценность показателя ДНК-фрагментации сперматозоидов в успехе программ вспомогательных репродуктивных технологий. Эмпирическая антиоксидантная терапия в коррекции ДНК-фрагментации на фоне патологического окислительного стресса эякулята. Экспериментальная и клиническая урология. 2017;(3):70–7. eLIBRARY ID: 30556997
- 14 Lira Neto FT, Roque M, Esteves SC. Effect of varicocele on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2021;116(3):696–712. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.003.
- 15 Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор литературы января — марта 2020 года. Вестник урологии. 2020;8(2):93–8. DOI: 10.21886/2308–6424–2020–8–2–93–98
- 16 Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J, Ramasamy R. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. JAMA. 2021;326(3):273–274. DOI: 10.1001/jama.2021.9976.
- 17 Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В., Шатылко Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., Кречетова Л.В., Красный А.М., Гамидов С.И., Байрамова Г.Р., Сухих Г.Т. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на сперматогенез у мужчин. Акушерство и гинекология. 2021;(7):88–94. DOI: 10.18565/aig.2021.7.88–94
- 18 WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Sixth Edition. Geneva: World Health Organization; 2021.
- 13 Korshunov M.N., Korshunova E.S., Darenkov S.P. Predictive value of DNA fragmentation index in sperm cells for the success of assisted reproductive techniques. Empirical antioxidant therapy for the correction of DNA fragmentation in the setting of pathological oxidative stress of the ejaculate. Experimental & clinical urology. 2017;(3):70–7. eLIBRARY ID: 30556997
- 14 Lira Neto FT, Roque M, Esteves SC. Effect of varicocele on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2021;116(3):696–712. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.04.003.
- 15 Rogozin D.S. Male fertility: review of the publications of January — March 2020. Vestnik Urologii. 2020;8(2):93–98. (In Russ.) DOI: 10.21886/2308–6424–2020–8–2–93–98
- 16 Gonzalez DC, Nassau DE, Khodamoradi K, Ibrahim E, Blachman-Braun R, Ory J, Ramasamy R. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. JAMA. 2021;326(3):273–274. DOI: 10.1001/jama.2021.9976.
- 17 Drapkina Yu.S., Dolgushina N.V., Shatylo T.V., Nikolaeva M.A., Menzhinskaya I.V., Ivanets T.Yu., Krechetova L.V., Gamidov S.I., Bairamova G.R., Sukhikh G.T. Gam-COVID-Vac (Sputnik V) vaccine has no adverse effect on spermatogenesis in men. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and gynecology. 2021; 7: 88–94 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.7.88–94
- 18 WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Sixth Edition. Geneva: World Health Organization; 2021.

#### 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); Assist. 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