

УДК 616.697
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-135-146>



Мужская фертильность: обзор публикаций октября – декабря 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. В результате сформирован список из 10 работ, вышедших в IV квартале (октябрь – декабрь) 2021 года. В обзор вошли статьи, касающиеся следующих вопросов: генетические причины мужского бесплодия, эффективность антиоксидантов у бесплодных мужчин, использование тестикулярных сперматозоидов при интрацитоплазматической инъекции, влияние ДНК-фрагментации сперматозоидов на результаты вспомогательных репродуктивных технологий, связь мужской фертильности с физической активностью, потреблением подслащённых напитков и приёмом витамина D, а также прогностическое значение уровня антимюллера гормона крови перед биопсией яичка.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии; ДНК-фрагментация; сперматозоиды; интрацитоплазматическая инъекция; микрохирургическая тестикулярная экстракция сперматозоидов; мужское бесплодие; необструктивная азооспермия

Аббревиатуры: антимюллеров гормона (АМГ); вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ); интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ); микрохирургическая тестикулярная экстракция сперматозоидов (Microsurgical Testicular Sperm Extraction — микро-TESE); фолликулостимулирующий гормон (ФСГ); экстракорпорального оплодотворения (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: 17.02.2022. **Принята к публикации:** 09.03.2022. **Опубликована:** 26.03.2022.

Для цитирования: Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор публикаций октября – декабря 2021 года. *Вестник урологии*. 2022;10(1):135-146. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-135-146.

Male fertility: summary overview of the publications October – December 2021

© 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. As a result, a list of 10 articles published in the IV quarter (October — December) of 2021 was compiled. The review includes articles on the following topics: genetic causes of male infertility, the effectiveness of antioxidants, the use of testicular spermatozoa in Intra Cytoplasmic Sperm Injection, the impact of DNA fragmentation of spermatozoa on the results of assisted reproductive technology, the relationship of male fertility with physical activity, the consumption of sweetened beverages and vitamin D intake, as well as the prognostic value of blood anti-Mullerian hormone levels before testicular biopsy.

Keywords: assisted reproductive technologies; DNA fragmentation; spermatozoa; intracytoplasmic injection; microsurgical testicular sperm extraction; male infertility; non-obstructive azoospermia

Abbreviations: anti-Mullerian hormone (AMH); assisted reproductive technologies (ART); intracytoplasmic sperm injection (ICSI); microsurgical testicular sperm extraction (Microsurgical Testicular Sperm Extraction — micro-TESE); 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:** Dmitry Sergeevich Rogozin; e-mail: rogozin.dmi@gmail.com

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

For citation: Rogozin D.S. Male fertility: summary overview of the publications October – December 2021. *Vestn. Urol.* 2022;10(1):135-146. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-135-146.

В данной статье мы представляем обзор наиболее актуальных и значимых публикаций, посвящённых вопросу мужского бесплодия. Основными критериями отбора считали практическую значимость статьи для текущей работы врача (по 5-бальной шкале), а также импакт-фактор журнала, в котором она была опубликована, по данным SCImago Journal Rank (SJR). В результате сформирован список из 10 работ, вышедших в IV квартале (октябрь – декабрь) 2021 года.

10. Anti-Mullerian hormone level as a predictor of sperm retrieval with microdissection testicular sperm extraction in nonobstructive azoospermia. Aboukhshaba A, Punjani N, Doukakis S, Schlegel PN. *Andrologia.* 2021;53(11):e14220.

Актуальность рассматриваемой проблемы: Микро-TESE — операция выбора при необструктивной азооспермии, позволяющая получить сперматозоиды и выполнить ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов) даже при самых тяжёлых нарушениях сперматогенеза. Тем не менее, средняя эффективность микро-TESE, по данным большинства исследований, не превышает 40 – 50%. При этом у нас нет надёжных способов прогнозировать, обнаружим мы сперматозоиды или нет. Существующие критерии (уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), ингибина-В, тестостерона) позволяют оценить вероятность, но уверенно опираться на них в принятии решений нельзя [1]. Расширение перечня маркеров для прогноза успеха / неудачи микро-TESE позволило бы нам чаще избегать ненужных инвазивных вмешательств, более уверенно планировать сроки и виды процедур вспомогательных репродуктив-

ных технологий (ВРТ). Один из возможных (пусть и не очевидных) маркёров такого прогноза — уровень антимюллера гормона (АМГ). АМГ — это гликопротеин, синтезируемый клетками Sertoli под действием ФСГ. В случае мужчин он необходим для нормального созревания плода, затем — полового созревания ребёнка, утрачивая своё основное физиологическое значение после пубертата. Однако какое-то его количество остаётся циркулировать в плазме крови и может являться показателем количества и сохранности функции сперматогенного эпителия. Как видно из описания, суть и значение данного показателя довольно близки к сути уровня ингибина-В, а значит необходимо оценить его клиническое значение для прогнозирования успеха биопсии яичка.

Результаты. В данной работе [2] американские авторы изучили уровень АМГ у 46 пациентов, проходивших процедуру микро-TESE. Авторы вычислили множество показателей, однако ключевой, по нашему мнению, — это сравнение уровня АМГ в зависимости от обнаружения сперматозоидов. При обнаружении сперматозоидов уровень АМГ составил 5,9 нг/мл, а при их отсутствии — 3,5 нг/мл, что не стало статистически значимым отличием ($p = 0,22$). Что наиболее интересно, так это анализ ROC-кривых, который позволяет определить оптимальные диагностические значения АМГ для прогнозирования обнаружения сперматозоидов (cut-off точки), а также оценить чувствительность и специфичность такой диагностики. Оптимальным значением АМГ для прогноза был показатель 1,43 нг/мл с чувствительностью 0,75 и специфичностью 0,38. При этом показатель АUC (площадь под кривой) составил 0,53.

Анализ. Самый простой для понимания показатель — прямое сравнение групп по уровню АМГ — не показал значимого отличия. Однако интересно понять, насколько можно доверять измеренной отсечке уровня АМГ в 1,43 нг/мл. Чувствительность 0,75 и специфичность 0,38 фактически означает, что в 75% случаев, если уровень АМГ выше 1,43 нг/мл, мы обнаружим сперматозоиды в 75% случаев, однако уровень АМГ ниже отсечки позволит предсказать неудачу биопсии только в 38% случаев. «Площадь под кривой» составила 0,53. Если не вдаваться в статистические подробности, это фактически означает, что метод непригоден для прогнозирования результатов биопсии яичка, так как его прогностическая ценность чуть выше простого подброса монетки в воздух.

Вывод для клинической работы. Не следует использовать уровень АМГ в крови для прогнозирования результатов биопсии яичка.

9. Male vitamin D status and male factor infertility. Banks N, Sun F, Krawetz SA, Coward RM, Masson P, Smith JF, Trussell JC, Santoro N, Zhang H, Steiner AZ. *Fertility & Sterility*. 2021;116(4):973-979.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Несмотря на большое количество работ, показавших неэффективность приёма витамина D (даже в случае коррекции его дефицита) у бесплодных мужчин, большое количество практикующих врачей продолжают назначать препараты витамина D, опираясь на популярные ранее гипотезы о роли данного гормона в физиологии сперматозоидов. Ответом на этот запрос становятся всё новые качественные исследования, изучающие клиническую эффективность препарата у мужчин с бесплодием.

Результаты. Американские авторы провели рандомизированное плацебо-контролируемое исследование у 146 бесплодных мужчин [3]. Основная группа в течение 6 месяцев получала 2000 МЕ витамина D в день, контрольная получала плацебо. Показатели спермограммы через 3 месяца лечения не отличались между группами и не зависели от уровня витамина D в крови. Вероятность наступления беременности также не повышалась и не зависела от уровня витамина D. Однако

низкий уровень витамина D в крови у мужчины (менее 20 нг/мл) был ассоциирован с более высокой частотой невынашивания беременности ($p = 0,009$).

Анализ. Никто не отрицает важную роль витамина D в регуляции обмена кальция, что важно не только для костной и почечной ткани, но и для всех без исключения клеток и тканей организма. Подтверждённый дефицит витамина D безусловно должен быть компенсирован приёмом соответствующих препаратов. Однако зачастую мы наблюдаем назначение витамина D пациентам без дефицита, его длительный приём в больших дозах, повышение его концентрации в крови до супрафизиологических значений, что нецелесообразно и не обосновано никакой доказательной базой.

Вывод для клинической работы. Следует проводить коррекцию дефицита (концентрация в крови менее 20 нг/мл) витамина D у бесплодных мужчин, что снижает вероятность невынашивания беременности.

8. Effectiveness of exercise training on male factor infertility: a systematic review and network meta-analysis. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Chehrazi M. *Sports Health*. 2021:19417381211055399.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Известно, что физические нагрузки оказывают позитивное влияние, как на соматическое здоровье мужчины в целом, так и на его репродуктивное здоровье. Однако не до конца ясно, насколько это влияние выражено, какой объём физических нагрузок оптимален, а также то, какие варианты тренировок оптимальны для мужской фертильности. Действует ли здесь принцип «Чем больше активности, тем лучше» или существует оптимальный уровень нагрузок?

Результаты. Как выяснилось, данный вопрос оказался уже достаточно неплохо изучен. Авторы обсуждаемого систематического обзора и метаанализа [4] обнаружили 336 исследований, из числа которых 7 рандомизированных исследований были высокого качества и подошли критериям включения в метаанализ. Основной численный результат метаанализа — показатель «относительного риска» (OR, relative risk), который отражает вероятность того, что данное вмешательство принесёт значимую пользу по сравнению с контрольной

группой. В результате установлено, что наибольшую пользу для вероятности наступления беременности несёт комбинация аэробных тренировок с «тренировками на сопротивление» (resistive training). Данный вариант обозначался аббревиатурой SET и показатель ОР составил максимальные 27,8. «Продолжающиеся тренировки умеренной интенсивности» (MICT) показали сопоставимый ОР в размере 26,7, «тренировки на сопротивление» без аэробных нагрузок (RT) — 12,5, «продолжающиеся тренировки высокой интенсивности» (HICT) — 5,6, а наименьшую пользу принесли популярные комплексы «высокоинтенсивных интервальных тренировок» (HIIT), где ОР составил 4,6. Для вероятности живорождения иерархия была иной; максимальную пользу приносили MICT (ОР = 10,1), далее следовали RT (ОР = 4,9), HIIT (ОР = 4,4), SET (ОР = 2,2) и HICT (ОР = 1,6). Условный рейтинг тренировочных программ в отношении улучшения показателей спермограммы имел вид SET > MICT > HICT > RT > HIIT, в отношении показателей окислительного стресса — SET > MICT > HIIT > HICT > RT, в отношении маркеров воспаления в сперме — SET > MICT > HIIT > RT > HICT.

Анализ. В отношении большинства параметров оптимальным видится вариант комбинации аэробных тренировок с «тренировками на сопротивление» (SET). Хотя самый главный клинический показатель — живорождение — наиболее выражено повышался на фоне MICT, следует понимать, что вероятность живорождения организационно труднее всего изучать (по сравнению с лабораторными показателями и даже с вероятностью наступления беременности), таких работ очень мало, заметная часть пациентов оказывается недоступна опросу в намеченных контрольных точках, поэтому статистический «вес» данных о живорождении в данном случае невелик.

Вывод для клинической работы. Для улучшения показателей фертильности следует рекомендовать комбинацию аэробных тренировок с «тренировками на сопротивление».

7. Association between intake of soft drinks and testicular function in young men. Nassan FL, Priskorn L, Salas-Huetos A, Halldorsson TI, Jensen TK, Jørgensen N, Chavarro JE. Human Reproduction. 2021;36(12):3036-3048.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Практически каждый андролог, помимо лечебных мероприятий, даёт свои пациентам с бесплодием рекомендации по питанию и здоровому образу жизни. Опыт показывает, что такие списки рекомендаций существенно варьируются по своему составу и отдельные позиции в них далеко не всегда имеют под собой хоть какую-то доказательную базу. Поэтому актуальны и ценны работы, которые объективно оценивают значение разных модифицируемых факторов (диеты или образа жизни) на мужскую фертильность. Один из таких факторов — уровень потребления подслащённых напитков, под которыми понимают любые сладкие газированные напитки (кола и другие), подслащённые соки, энергетики и так далее.

Результаты. В данной работе [5] международный коллектив авторов изучил связь показателей спермограммы 2 935 молодых (в среднем 19 лет) здоровых мужчин (а также соотношения ингибин-В / ФСГ в сыворотке крови) с уровнем потребления искусственно подслащённых напитков. Уровень потребления оценивали по данным опросников. Было установлено, что у мужчин, потреблявших большое количество подслащённых напитков (в среднем 220 мл в день), концентрация сперматозоидов была в среднем на 13,2 млн/мл ниже, чем у тех, кто не потребляет данные напитки. Кроме того, у них в среднем было на 28 млн ниже общее число сперматозоидов, на 12 пг/мл ниже уровень ингибина-В и на 9 ниже соотношение ингибин-В / ФСГ. При этом данные эффекты были дозозависимы — каждая порция напитка (200 мл) в день в среднем снижала концентрацию сперматозоидов на 3,4 млн/мл, а ингибин-В — на 7 пг/мл.

Анализ. Несмотря на то, что интуитивно большинство врачей осознают вред от избыточного потребления изученных напитков, объективных данных относительно реального их влияния на функцию яичек не было. Данное исследование является крупнейшим подобного рода, хотя авторы отмечают и ограничения работы. К ним относятся поперечный дизайн (работа отражает срез на один конкретный момент, доказательнее было бы отметить динамику показателей на фоне приёма напитков по сравнению с группой сравнения), субъек-

тивный характер анкет, а также тот факт, что потребление, например энергетиков может быть ассоциировано с другими факторами образа жизни и питания, а не быть изначальной причиной нарушений сперматогенеза.

Вывод для клинической работы. Следует рекомендовать пациентам, планирующим зачатие, исключить или снизить потребление подслащённых напитков.

6. Genetic incompatibility of the reproductive partners: an evolutionary perspective on infertility. Kekäläinen J. Human Reproduction. 2021;36(12):3028-3035.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Иногда встречаются необъяснимые случаи бесплодия в браке, когда у партнёров отсутствуют какие-либо отклонения, однако беременность не наступает, попытки лечения также оказываются неудачными. Существует довольно популярная теория о так называемой «генетической несовместимости партнёров», а некоторые клиники даже проводят некие дорогостоящие тесты на «генетическую совместимость», которые обычно не имеют под собой никакой доказательной базы. Однако не всё так просто, естественное зачатие — это крайне требовательный к сперматозоиду процесс. Лишь 1 из миллиона сперматозоидов способен преодолеть все препятствия (поставленные на его пути эволюцией) и просто добраться до яйцеклетки, и лишь небольшое число сперматозоидов способно потом оплодотворить яйцеклетку. Зачатие зависит не только от качества сперматозоидов в эякуляте, но и от их взаимодействия с множеством объектов женской репродуктивной системы. Все эти барьеры возможно призваны не только отсеять «некачественные» сперматозоиды, но и отобрать «генетически совместимые» гаметы для яйцеклетки — своеобразный выбор партнёра на уровне гамет. В данном фундаментальном обзоре [6] автор из Финляндии попытался ответить, есть ли под этими гипотезами какая-то научная база.

Результаты. Для подобных процессов в литературе существует уже устоявшийся термин «загадочный женский выбор» (CFC, cryptic female choice), когда женская репродуктивная система на основе не всегда понятных критериев «принимает решение» допускать эти конкретные сперматозои-

ды к оплодотворению яйцеклетки или нет. Различные клетки и молекулы, содержащиеся в секретах женской репродуктивной системы, взаимодействуют с молекулами на поверхности сперматозоидов, ускоряя (например, вызывая капацитацию, выделяя хемоаттрактанты) или затрудняя продвижение сперматозоида и собственно оплодотворение. При этом в экспериментальных работах было показано, что эти механизмы у одной конкретной женщины существенно облегчают деятельность сперматозоидов одних мужчин и существенно затрудняют деятельность сперматозоидов других мужчин. Гены, отвечающие за «генетическую совместимость», проявляют себя индивидуальным набором антигенов (белков и углеводов) на поверхности сперматозоидов и яйцеклеток, а также клеточным и молекулярным составом фолликулярной жидкости. На данный момент обнаружено 4 таких гена для ооцитов и 11 таких генов для сперматозоидов, хотя большинство из них отвечают уже за сам процесс оплодотворения, до которого сперматозоидам ещё нужно добраться. Так, было показано, что хемоаттрактанты фолликулярной жидкости конкретной женщины довольно избирательно привлекают сперматозоиды одних мужчин и слабее действуют на сперматозоиды других. Связано это конечно с большей тропностью рецепторов на поверхности сперматозоидов к этим конкретным хемоаттрактантам и может быть вызвано как врождёнными генетическими причинами (и рецепторы и хемоаттрактанты синтезируются на основе существующего генотипа), так и приобретёнными состояниями (активность генов может меняться из-за эпигенетических факторов, может страдать формирование рецепторов сперматозоидов на уровне придатка и так далее). Интересно, что взаимодействие сперматозоидов с женскими половыми путями было наиболее продуктивным в случаях, когда у партнёров максимально различался набор генов системы HLA (human leucocyte antigen). Кроме HLA на успешность сперматозоидов в половой системе конкретной женщины влияет структурная схожесть иммуноглобулинов мужчины и женщины. Таким образом одной из задач процесса CFC, вероятно, является оценка иммуногенной совместимости партнёров перед оплодотворением. Иммунная система, например

шейки матки, может атаковать сперматозоиды с «неблагоприятным» набором антигенов даже при отсутствии какой-либо патологии у мужчины. Однако, несмотря на большое количество полученных научных данных, на сегодняшний день нет надёжных диагностических инструментов для выявления генетической совместимости или несовместимости партнёров. Автор статьи рассматривает возможность применения некоторых функциональных тестов «на совместимость» партнёров, подобно вышедшему из употребления посткоитальному тесту, когда мы наблюдаем взаимодействие сперматозоидов с объектами половой системы конкретной женщины.

Вывод для клинической работы: Генетическая совместимость / несовместимость партнёров — это реальное клиническое явление, которое может вызывать бесплодие в браке. Однако, на данный момент нет надёжных инструментов для его диагностики и лечения.

5. Genetic diagnosis, sperm phenotype and ICSI outcome in case of severe asthenozoospermia with multiple morphological abnormalities of the flagellum. Ferreux L, Bourdon M, Chargui A, Schmitt A, Stouvenel L, Lorès P, Ray P, Lousqui J, Pocate-Cheriet K, Santulli P, Dulioust E, Toure A, Patrat C. *Human Reproduction*. 2021;36(11):2848-2860.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Множественные морфологические аномалии жгутика сперматозоидов (multiple morphological abnormalities of the sperm flagella — MMAF) — генетически детерминированное состояние, которое вызывает тотальную астенозооспермию и делает невозможным как естественное зачатие, так и успех внутриматочной инсеминации и традиционного экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) может позволить таким парам достичь беременности, однако рядом авторов сообщалось о плохих результатах ИКСИ, что иногда служило основанием отказываться от повторных попыток и прибегать к донорским сперматозоидам. Однако этот вопрос (насколько MMAF компрометирует результаты ИКСИ) изучен недостаточно.

Результаты. Французские авторы ретроспективно изучили результаты ИКСИ у 20 пар, где у мужчины был обнаружен фенотип

MMAF, а также провели электронную микроскопию сперматозоидов и полное секвенирование экзома в поисках генетических причин [7]. При электронной микроскопии из возможных дефектов жгутика наиболее часто выявляли отсутствие центральной пары аксонемных микротрубочек. При секвенировании у 54% больных обнаружены уже известные генетические дефекты, ответственные за MMAF и первичную цилиарную дискинезию (мутации генов CFAP43, CFAP44, CFAP69, DNAH1, DNAH8, AK7, TTC29 и MAATS1). В результате 40 циклов ИКСИ вероятность оплодотворения яйцеклетки при MMAF не отличалась от этой вероятности в группе сравнения и составляла 66% и не зависела от результатов генетического исследования или вида нарушений при электронной микроскопии. Вероятность наступления беременности в группе MMAF была ниже (23,3% против 37,1%), хотя это отличие не стало статистически значимым.

Анализ. Работа, безусловно, имеет ограничения, главным из которых является небольшой объём выборки и отсутствие полных данных о вероятности живорождения. Хотя некоторые выводы можно сделать. Основной — в том, что вероятно MMAF влечёт за собой главным образом функциональные нарушения, ограничивая подвижность сперматозоидов, тогда как их генетический материал и способность к оплодотворению не скомпрометированы. Кроме того, результаты ИКСИ могут ухудшаться и по другим причинам. Например, при выборе сперматозоидов для ИКСИ эмбриолог руководствуется визуальным образом сперматозоидов, а также их подвижностью. Очевидно, что при MMAF критерий подвижности для эмбриолога доступен очень ограниченно, а значит качество выбора «лучшего» сперматозоида снижается, что может влиять на итоговый результат.

Вывод для клинической работы. ИКСИ у пациентов с MMAF является эффективным методом преодоления бесплодия, хотя имеет некоторые особенности на эмбриологическом этапе.

4. Sperm DNA fragmentation index and cumulative live birth rate in a cohort of 2,713 couples undergoing assisted reproduction treatment. Vončina SM, Stenqvist A, Bungum M, Schyman T, Giwercman A. *Fertility & Sterility*. 2021;116(6):1483-1490.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Процедуры ВРТ представляют собой затратные мероприятия с точки зрения финансов, времени и, в некоторых ситуациях — здоровья пациентов. Необходимы инструменты, которые позволят повысить эффективность процедур ВРТ (в отношении вероятности живорождения) настолько, насколько это возможно. Одно из наиболее сложных и неочевидных решений, которые приходится принимать команде репродуктивной клиники при планировании ВРТ — это выбор между методами оплодотворения, в частности выбор между ЭКО и ИКСИ. ИКСИ — более дорогая процедура, однако она более эффективна при тяжёлом мужском факторе (когда сперматозоиды неспособны самостоятельно оплодотворить яйцеклетку). Исходя из этих данных, есть соблазн просто всегда делать ИКСИ даже при минимальном мужском факторе, так как каждый конкретный врач стремится максимально повысить вероятность успеха ВРТ в каждом конкретном случае. Однако широко известно, что при отсутствии тяжёлых нарушений сперматогенеза традиционное ЭКО так же эффективно, как ИКСИ. Более того, многие авторы полагают (опираясь на доказательную базу), что традиционное ЭКО в этих случаях безопаснее, так как оно подобно естественному процессу оплодотворения, хоть и перенесено из половых путей женщины в лабораторию. Существуют ограниченные и спорные данные (которые, однако, невозможно игнорировать), что ИКСИ ассоциировано с повышением риска патологии плода и болезней у рождённого ребёнка. Авторы объясняют это тем, что при традиционном ЭКО симулируется естественный процесс «биологического соревнования» между сперматозоидами, тогда как при ИКСИ это решение принимает эмбриолог, опираясь на визуальный образ сперматозоида и свой опыт. Выбирать между ЭКО и ИКСИ было бы проще, если бы существовали чёткие критерии для этого решения, опирающиеся на доказательную базу. Одним из таких показателей возможно является фрагментация ДНК сперматозоидов, повышенный уровень которой ассоциирован с неудачами процедур ВРТ [8].

Результаты. В своё исследование авторы из Швеции включили 2 713 бесплодных пар, которым было выполнено в общей сложности 5 422 протокола ЭКО или ИКСИ

[9]. Изучили итоговую эффективность лечения (в отношении живорождения, сколько бы протоколов ВРТ ни потребовалось) в зависимости от уровня фрагментации ДНК. Измеряли её методом SCSA, а повышением считали уровень выше 20%. Главной находкой стал тот факт, что при повышенном (более 20%) уровне ДНК-фрагментации значимо снижалась вероятность живорождения (51 против 56%) при проведении традиционного ЭКО. При проведении ИКСИ сравниваемые группы (ДНК-фрагментация ниже и выше 20%) между собой значимо не отличались. Из этого авторы делают вывод, что при повышенном уровне ДНК-фрагментации ИКСИ обладает преимуществом перед традиционным ЭКО, так как его результаты не зависят от ДНК-фрагментации.

Анализ. Безусловно, данная работа добавляет почвы для продолжающихся дебатов о ценности тестов на ДНК-фрагментацию. Однако возникает ряд вопросов к дизайну исследования. Главный из них — выбранная «отсечка» уровня ДНК-фрагментации в 20%. Многие авторы считают уровень ДНК фрагментации 20 – 30% умеренным повышением, которое действительно не всегда является препятствием к успеху ВРТ. Если бы авторы отдельно проанализировали результаты ВРТ у пар с уровнем ДНК-фрагментации выше 30%, мы, вполне вероятно, увидели бы ухудшение результатов ИКСИ. Впрочем, результаты традиционного ЭКО в этой группе скорее всего ухудшились бы ещё сильнее. Таким образом, итоговый вывод авторов вполне можно считать верным.

Вывод для клинической работы. Уровень ДНК-фрагментации сперматозоидов можно использовать как дополнительный критерий при выборе метода ВРТ. При значении показателя выше 20% следует отдавать предпочтение ИКСИ перед традиционным ЭКО.

3. Testicular sperm extraction vs. ejaculated sperm use for nonazoospermic male factor infertility. Kendall Rauchfuss LM, Kim T, Bleess JL, Ziegelmann MJ, Shenoy CC. *Fertility & Sterility*. 2021;116(4):963-970.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Хирургическое получение сперматозоидов в большинстве случаев используется при азооспермии, когда оно является един-

ственной возможностью. Однако в последние годы активно обсуждаются некоторые ситуации, когда биопсия яичка может быть возможной опцией даже когда сперматозоиды в эякуляте есть. Так как тестикулярные сперматозоиды могут быть предпочтительнее для ИКСИ, чем сперматозоиды из эякулята, например, в случае повышенной фрагментации ДНК после нескольких неудачных протоколов ИКСИ [10]. Доказано, что тестикулярные сперматозоиды в среднем имеют меньший уровень ДНК-фрагментации. Выйдя из яичка в придаток, и далее, в ходе транзита по семявыносящим путям, и даже после эякуляции сперматозоиды испытывают окислительный стресс, накапливая повреждения ДНК, что снижает вероятность живорождения.

Результаты. Исследователи клиники Мауо включили в работу 51 бесплодную пару, где у мужчины общее число подвижных сперматозоидов (TMS) было менее 25 млн [11]. У 32 выполнили ИКСИ со сперматозоидами из эякулята, у 19 – выполнили TESE и использовали тестикулярные сперматозоиды. Далее сравнили результаты ИКСИ в двух группах. Оплодотворение яйцеклетки значимо чаще наступало при использовании сперматозоидов эякулята (81 против 60%, $p = 0,017$). Однако в дальнейшем не было обнаружено значимых отличий в отношении вероятности наступления беременности, невынашивания и, самое главное, в отношении живорождения. Хотя, если взглянуть на цифры в отрыве от статистической значимости, в группе, где использованы сперматозоиды эякулята результаты были лучше (живорождение – 50 против 31,3%).

Анализ. В обсуждении авторы сами признают ряд недостатков в дизайне работы. Группы сравнения не были рандомизированы и поэтому были разнородны. В группе TESE почти в 2 раза чаще использовалась гормональная модуляция кломифеном. Кроме того, пациенты данной группы исходно имели более тяжёлые нарушения сперматогенеза: у них была значимо ниже исходная подвижность сперматозоидов (41 против 29%, $p = 0,029$), что говорит о вероятно более высокой ДНК-фрагментации. При этом от измерения ДНК-фрагментации авторы осознанно отказались, хотя она могла бы выступить критерием включения в исследование и показанием к использова-

нию тестикулярных сперматозоидов (Коршунов). Гипотеза авторов в целом понятна: «Если тестикулярные сперматозоиды лучше при повышенной ДНК-фрагментации, может они и в целом предпочтительнее для ИКСИ?». Однако исследование показало, что это не так. Должны использоваться дополнительные показания (повышенная ДНК-фрагментация, неудачи ВРТ) для использования тестикулярных сперматозоидов, хотя даже в этих ситуациях преимущества тестикулярных сперматозоидов пока ещё под большим вопросом.

Вывод для клинической работы: В отсутствие данных о ДНК-фрагментации использование тестикулярных сперматозоидов не улучшает средние результаты ИКСИ, если применять их у всех пациентов с TMS менее 25 млн.

2. Effect of antioxidants on sperm quality parameters in subfertile men: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Su L, Qu H, Cao Y, Zhu J, Zhang SZ, Wu J, Jiao YZ. *Advances in Nutrition*. 2021:nmab127.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Антиоксиданты — наиболее часто назначаемые и наиболее изученные препараты при мужском бесплодии. Однако не все исследования однозначно подтверждают их эффективность, а потому международные ассоциации врачей не дают однозначных рекомендаций по применению антиоксидантов. Новые работы, изучающие клиническую эффективность разных антиоксидантов, публикуются каждую неделю. Результаты этих исследований очень противоречивы, в них изучаются разные препараты, комбинации препаратов, различаются дозы и обстоятельства применения. Поэтому очень трудно делать из них какие-то выводы. По мере накопления доказательной базы авторы разных стран обобщают существующие исследования в рамках систематических обзоров, один из которых рассмотрим сегодня [12].

Результаты. В работе использован дизайн сетевого мета-анализа (network meta-analyses), когда выполняется не только прямое сравнение результатов работ, но и не прямое сравнение результатов, объединённых в общую сеть. Анализирована эффективность восьми наиболее изученных антиоксидантных средств: фолиевая

кислота, цинк, витамин Е, карнитин, селен, коэнзим-Q10, N-ацетилцистеин и витамин С. Критериям включения в исследование удовлетворили всего 18 исследований. В отношении концентрации сперматозоидов эффективность показал только коэнзим-Q10, в среднем повышая концентрацию на 6 млн/мл. Подвижность сперматозоидов наиболее сильно улучшал карнитин, в среднем повышая её на 12,4%. Коэнзим-Q10 также значительно повышал подвижность (в среднем на 7,3%). Морфологию сперматозоидов значительно не улучшал ни один из препаратов, хотя наибольшую эффективность показал витамин С.

Анализ. Из этого метаанализа можно сделать несколько выводов. Во-первых, мы в очередной раз убеждаемся в том, что одни и те же данные можно проанализировать по-разному, так как качественных работ добавилось совсем немного и, по большому счёту, изучены те же самые исследования, что в предыдущих обзорах (включая Cochrane reviews). Тем не менее можно констатировать, что единственный препарат, стабильно подтверждающий свою эффективность, — это карнитин, причём его эффективность распространяется только на подвижность сперматозоидов, снижение которой является главным результатом окислительного стресса. Коэнзим-Q10 также подтверждает свою эффективность, хотя здесь она более высока, чем в прошлых обзорах. В очередной раз отметим, что измеряемая эффективность антиоксидантов могла быть существенно выше, если их назначать только при доказанном окислительном стрессе.

Вывод для клинической работы. В рамках эмпирической терапии мужского бесплодия следует назначать препараты карнитина и коэнзима-Q10 в адекватных дозировках.

1. [A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships.](#) Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, Friedrich C, Conrad DF, Aston KI, Krausz C, Tüttelmann F, O'Bryan MK, Veltman JA, Oud MS. *Human Reproduction Update.* 2021;28(1):15-29.

Актуальность рассматриваемой проблемы. Даже если бесплодному мужчине было проведено полноценное андрологическое

обследование, не менее 30% пациентов в итоге попадают в категорию «идиопатического бесплодия». Фактически это значит, что мы не знаем причину бесплодия и у нас нет надёжных методов лечения (за исключением ВРТ), так как эмпирическая терапия хоть и может принести пользу, но её возможности ограничены. Считается, что большинство таких случаев вызваны генетическими нарушениями, их сочетаниями, «неудачными комбинациями» вариантов различных генов, принимающих участие в сперматогенезе. На данный момент мы не используем в рутинной работе генетические исследования помимо трёх основных генетических тестов (кариотип, AZF-фактор, CFTR). И причина не в том, что мы не способны выполнять такие тесты, а скорее, в том, что не знаем, как потом поступать с полученной информацией, как она изменит нашу тактику. Уже накоплено огромное количество научных данных, выявлены сотни генных дефектов (генетических вариантов), ассоциированных с бесплодием. Какие-то из них являются по-настоящему важными и могут повлиять на лечение, другие являются лишь неблагоприятным фактором, обнаружение которого ничего не даёт врачу. Необходимо в текущем порядке обобщать новые данные о роли генетических дефектов и пытаться понять, как интегрировать эти результаты в клиническую работу.

Результаты. В данной публикации [13] перед нами результат большой работы, проведённой международным коллективом авторов. Они обобщили всю имеющуюся доказательную базу относительно связи конкретных моногенных нарушений и их связи с мужским бесплодием. В результате выявили 104 гена, определённо ассоциированных с различными фенотипами мужского бесплодия и разделили их на три группы (I — умеренно, II — сильно, III — без сомнений, ассоциированных с бесплодием). В отношении 47 генов при обнаружении у пациента такого дефекта можно с полной уверенностью говорить о том, что это и есть причина бесплодия. Они вызывают следующие нарушения:

- гипогонадотропный гипогонадизм, включая синдром Кальмана и другие дефициты гормонов гипофиза (13 генов: *ANOS1, CHD7, FGFR1, GNRHR, KISS1R, LHB, PROKR2, PROP1, POU1F1, SEMA3A, SOX10,*

SOX2, TACR3);

- 46 XY или 46 XX нарушение полового созревания (5 генов: *HSD17B3, CYP17A1, NR5A1, SRD5A2, SRY*);
- множественные морфологические аномалии жгутика (*MMAF*) (4 гена: *CFAP251, CFAP43, CFAP44, DNAH1*);
- врожденная гиперплазия надпочечников (3 гена: *CYP21A2, HSD3B2, CYP11B1*);
- 2-стороннее отсутствие семявыносящих протоков (2 гена: *ADGRG2, CFTR*);
- необструктивная азооспермия (2 гена: *AR, TEX11*);
- синдром персистирующих мюллеровых протоков (2 гена: *AMH, AMHR2*);
- врожденная недостаточность надпочечников (2 гена: *CYP11A1, NROB1*);
- макрозооспермия (*AURKC*);
- глобозооспермия (*DPY19L2*);
- невозможность фертилизации (*PLCZ1*);
- ацефалия сперматозоидов (*SUN5*);
- синдром частичной нечувствительности к андрогенам (*AR*);
- синдром избытка ароматазы с гинекомастией или 46 XY нарушение полового созревания, вызванное недостатком ароматазы (*CYP19A1*);
- дисфункция клеток Лейдига с гипогонадизмом или преждевременное созревание (*LHCGR*);

Данный перечень — это лишь те генные дефекты (и соответствующие им состояния), роль которых безусловно доказана. Помимо этого, в статье обобщается значение десятков других генетических дефектов, по которым доказательная база есть, но пока что не настолько сильна.

Анализ. Безусловно, не каждая из этих находок способна повлиять на решения врача. Например, если при изучении спермы отмечается ацефалия, глобозооспермия, макрозооспермия или *MMAF*, дальнейшая тактика и так ясна без дорогостоящего генетического обследования. Однако просматриваются ситуации, когда генетический анализ способен принести существенную пользу.

Дефект гена *PLCZ1* делает невозможным активацию и оплодотворение яйцеклетки при этом спермограмма может быть даже нормальной. У данной группы пациентов невозможно естественное зачатие, бесперспективны любая терапия, внутриматочная инсеминация и традиционное ЭКО, а прогноз успеха ИКСИ очень плох. Таким парам

показана ИКСИ со стимуляцией ооцитов. Выявление данного генного дефекта сэкономит месяцы, а то и годы, потраченные на бессмысленные курсы лечения и неудачные протоколы ВРТ.

Выявление дефектов, вызывающих obstructивную азооспермию (*CFTR* и другие), говорит о хороших шансах хирургического получения сперматозоидов. Соответственно, нет потребности в микро-TESE, можно достаточно уверенно планировать fresh-протоколы ЭКО / ИКСИ, когда биопсия яичка и пункция / оплодотворение выполняются в один день без криоконсервации сперматозоидов. В свою очередь выявление дефектов *CFTR* является основанием для обследования жены на аналогичные дефекты, так как соответствующее заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и может быть передано ребёнку, чего можно избежать предимплантационным генетическим тестированием эмбрионов.

Обнаружение дефектов, связанных с гормональными нарушениями (например, нечувствительность к андрогенам, избыток ароматазы, гиперплазия надпочечников) потенциально может очень серьезно влиять на выбор гормональной терапии, так как даёт нам чёткое понимание имеющихся нарушений и позволяет выбрать оптимальные препараты или, наоборот, признать бесперспективность гормональной терапии и не терять время.

Крайне важным может стать генетическое тестирование больных с необструктивной азооспермией для определения прогноза успеха микро-TESE. Разные дефекты приводят к разным нарушениям. Одни из них вызывают гипосперматогенез (хороший прогноз микро-TESE), другие всегда вызывают арест сперматогенеза или синдром только клеток Sertoli (крайне плохой прогноз). Пример — различие между *AZF-a,b* и *AZF-c*. Но если *AZF*-фактор — это уже рутинный анализ для клиник репродукции, то остальные позиции малоизвестны, хотя несут для нас схожую, очень ценную клиническую информацию.

Некоторые из перечисленных дефектов могут иметь важное значение не только для деторождения, но и в целом для соматического здоровья пациента и возможных рисков в будущем. Например, некоторые гены, ответственные за ремонт повреждённой ДНК, ассоциированы как с бесплодием,

так и с риском злокачественных опухолей. А дефекты, вызывающие нарушение формирования жгутика сперматозоида, ассоциированы с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей. Идентификация причины гормональных нарушений позволит объяснить неэффективность лечения и подобрать более осознанную схему терапии.

Конечно, предстоит ещё изучить экономическую целесообразность изучения всех указанных генетических нарушений, что будет зависеть от их стоимости (снижающейся каждый год), частоты в популяции бесплодных мужчин и от того, каких расходов можно будет избежать при обнаружении того или иного дефекта. Однако

авторы убеждены, что рано или поздно мы придём к тому, что будем проводить полное секвенирование экзома всем пациентам с бесплодием и в соответствующую панель должны входить все 104 гена, в отношении которых доказана их роль в развитии бесплодия.

Вывод для клинической работы. Крупные клиники репродукции могут рассмотреть возможность введения в свою работу избирательного тестирования на некоторые наиболее важные моногенные дефекты, такие как *PLCZ1* (особенно при необъяснимых повторных неудачах ЭКО / ИКСИ), тестов на причины азооспермии (обструктивной и необструктивной), а также на причины врождённых гормональных нарушений.

Литература

1. 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):62-9. DOI: 10.5653/cerm.2021.04623.
2. Aboukhshaba A, Punjani N, Doukakis S, Schlegel PN. Anti-Müllerian hormone level as a predictor of sperm retrieval with microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Andrologia.* 2021;53(11):e14220. DOI: 10.1111/and.14220.
3. Banks N, Sun F, Krawetz SA, Coward RM, Masson P, Smith JF, et al. Male vitamin D status and male factor infertility. *Fertil Steril.* 2021;116(4):973-9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.035.
4. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Chehraz M. Effectiveness of Exercise Training on Male Factor Infertility: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Sports Health.* 2021;19417381211055399. DOI: 10.1177/19417381211055399.
5. Nassan FL, Priskorn L, Salas-Huetos A, Halldorsson TI, Jensen TK, Jørgensen N, Chavarro JE. Association between intake of soft drinks and testicular function in young men. *Hum Reprod.* 2021;36(12):3036-48. DOI: 10.1093/humrep/deab179.
6. Kekäläinen J. Genetic incompatibility of the reproductive partners: an evolutionary perspective on infertility. *Hum Reprod.* 2021;36(12):3028-35. DOI: 10.1093/humrep/deab221
7. Ferreux L, Bourdon M, Chargui A, Schmitt A, Stouvenel L, Lorès P, Ray P, Lousqui J, Pocate-Cheriet K, Santulli P, Dulouost E, Toure A, Patrat C. Genetic diagnosis, sperm phenotype and ICSI outcome in case of severe asthenozoospermia with multiple morphological abnormalities of the flagellum. *Hum Reprod.* 2021 Oct 18;36(11):2848-60. DOI: 10.1093/humrep/deab200.

References

1. 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):62-9. DOI: 10.5653/cerm.2021.04623.
2. Aboukhshaba A, Punjani N, Doukakis S, Schlegel PN. Anti-Müllerian hormone level as a predictor of sperm retrieval with microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Andrologia.* 2021;53(11):e14220. DOI: 10.1111/and.14220.
3. Banks N, Sun F, Krawetz SA, Coward RM, Masson P, Smith JF, et al. Male vitamin D status and male factor infertility. *Fertil Steril.* 2021;116(4):973-9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.035.
4. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Chehraz M. Effectiveness of Exercise Training on Male Factor Infertility: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Sports Health.* 2021;19417381211055399. DOI: 10.1177/19417381211055399.
5. Nassan FL, Priskorn L, Salas-Huetos A, Halldorsson TI, Jensen TK, Jørgensen N, Chavarro JE. Association between intake of soft drinks and testicular function in young men. *Hum Reprod.* 2021;36(12):3036-48. DOI: 10.1093/humrep/deab179.
6. Kekäläinen J. Genetic incompatibility of the reproductive partners: an evolutionary perspective on infertility. *Hum Reprod.* 2021;36(12):3028-35. DOI: 10.1093/humrep/deab221
7. Ferreux L, Bourdon M, Chargui A, Schmitt A, Stouvenel L, Lorès P, Ray P, Lousqui J, Pocate-Cheriet K, Santulli P, Dulouost E, Toure A, Patrat C. Genetic diagnosis, sperm phenotype and ICSI outcome in case of severe asthenozoospermia with multiple morphological abnormalities of the flagellum. *Hum Reprod.* 2021 Oct 18;36(11):2848-60. DOI: 10.1093/humrep/deab200.

8. 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.
9. Vončina SM, Stenqvist A, Bungum M, Schyman T, Giwercman A. Sperm DNA fragmentation index and cumulative live birth rate in a cohort of 2,713 couples undergoing assisted reproduction treatment. *Fertil Steril*. 2021;116(6):1483-90. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.049.
10. Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Даренков С.П. Клиническая эффективность использования тестикулярных сперматозоидов в программах вспомогательных репродуктивных технологий при высоком показателе ДНК-фрагментации. *Урологические ведомости*. 2017;7(15):57-8. URL: <https://journals.eco-vector.com/uroved/article/view/6611>.
11. Kendall Rauchfuss LM, Kim T, Bleess JL, Ziegelmann MJ, Shenoy CC. Testicular sperm extraction vs. ejaculated sperm use for nonazoospermic male factor infertility. *Fertil Steril*. 2021;116(4):963-70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.087.
12. Su L, Qu H, Cao Y, Zhu J, Zhang SZ, Wu J, Jiao YZ. Effect of Antioxidants on Sperm Quality Parameters in Subfertile Men: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2021:nmab127. DOI: 10.1093/advances/nmab127.
13. Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, Friedrich C, Conrad DF, Aston KI, Krausz C, Tüttelmann F, O'Bryan MK, Veltman JA, Oud MS. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update*. 2021;28(1):15-29. DOI: 10.1093/humupd/dmab030.
8. 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 and Clinical Urology*. 2017;(3):70-7. (In Russ.). eLIBRARY ID: 30556997.
9. Vončina SM, Stenqvist A, Bungum M, Schyman T, Giwercman A. Sperm DNA fragmentation index and cumulative live birth rate in a cohort of 2,713 couples undergoing assisted reproduction treatment. *Fertil Steril*. 2021;116(6):1483-90. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.049.
10. Korshunov M.N., Korshunova E.S., Darenkov S.P. Klinicheskaya effektivnost' ispol'zovaniya testikulyarnykh spermatozoidov v programmakh vspomogatel'nykh reproductivnykh tekhnologiy pri vysokom pokazatele DNK-fragmentatsii. *Urology reports (St. - Petersburg)*. 2017;7(15):57-8. (In Russ.). URL: <https://journals.eco-vector.com/uroved/article/view/6611>.
11. Kendall Rauchfuss LM, Kim T, Bleess JL, Ziegelmann MJ, Shenoy CC. Testicular sperm extraction vs. ejaculated sperm use for nonazoospermic male factor infertility. *Fertil Steril*. 2021;116(4):963-70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.05.087.
12. Su L, Qu H, Cao Y, Zhu J, Zhang SZ, Wu J, Jiao YZ. Effect of Antioxidants on Sperm Quality Parameters in Subfertile Men: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2021:nmab127. DOI: 10.1093/advances/nmab127.
13. Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, Friedrich C, Conrad DF, Aston KI, Krausz C, Tüttelmann F, O'Bryan MK, Veltman JA, Oud MS. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. *Hum Reprod Update*. 2021;28(1):15-29. DOI: 10.1093/humupd/dmab030.

Сведения об авторах

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 authors

Dmitry 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