

Влияние ингибиторов ароматазы на мужскую фертильность: обзор литературы

Е.А. Епанчинцева^{1–3}, В.Г. Селятицкая¹, И.А. Корнеев⁴, А.Ю. Бабенко⁵

¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины»; Россия, 630117 Новосибирск, ул. Тимакова, 2;

²ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя»; Россия, 630008 Новосибирск, ул. Кирова, 29;

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 630091 Новосибирск, ул. Красный пр-кт, 52;

⁴ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Елена Александровна Епанчинцева EpanE@yandex.ru

По данным Российского общества урологов, частота бесплодных браков в разных регионах России колеблется от 8 до 17,2 %, при этом на долю мужского фактора приходится около половины всех случаев бесплодия, что требует взвешенного подхода к диагностике причин снижения фертильности и подбору персонализированной терапии.

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества урологов в терапии мужского бесплодия могут быть использованы гонадотропины, селективные модуляторы рецепторов к эстрогенам и антиоксиданты. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации урологов и Американского общества репродуктивной медицины совместно с Американской ассоциацией урологов в этот перечень могут быть включены гонадотропин-рилизинг-гормон и ингибиторы ароматазы (ИА).

Цель работы – представить современные данные литературы о влиянии ИА на мужскую фертильность и уточнить место препаратов класса ИА в лечении мужского бесплодия.

Согласно данным литературы, ИА могут способствовать повышению концентрации, подвижности и доли нормальных форм сперматозоидов, снижению фрагментации ДНК сперматозоидов и нормализации процессов протаминации. Эти эффекты были более заметны у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, а также с показателями соотношения уровней тестостерона и эстрадиола <10. В связи с важной ролью эстрогенов в сперматогенезе при использовании ИА целесообразно контролировать гормональный статус и не допускать снижения уровня эстрадиола ниже референсного диапазона с учетом его множественных эффектов. С другой стороны, данных о влиянии ИА на частоту наступления беременности и рождения ребенка накоплено мало. Очевидно, что для принятия решения о возможности применения ИА в клинической практике для лечения мужского бесплодия необходимы дальнейшие исследования, а для использования с этой целью ИА отечественными специалистами потребуется внесение соответствующих изменений в инструкции к лекарственным препаратам и изменение действующих регламентирующих документов.

Ключевые слова: мужское бесплодие, эстрогены, эстрадиол, ингибиторы ароматазы, летрозол, анастрозол, эякулят, спермограмма, морфология по строгим критериям Крюгера, фрагментация ДНК сперматозоидов, окислительный стресс, хроматин сперматозоидов

Для цитирования: Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Корнеев И.А., Бабенко А.Ю. Влияние ингибиторов ароматазы на мужскую фертильность: обзор литературы. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(4):49–58. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-49-58>

Effect of aromatase inhibitors on male fertility: literature review

E.A. Epanchintseva^{1–3}, V.G. Selyatitskaya¹, I.A. Korneev⁴, A. Yu. Babenko⁵

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine; 2 Timakova St., Novosibirsk 630117, Russia;

²Novosibirsk Center for Reproductive Medicine, “Mother and Child” Group of Companies; 29 Kirova St., Novosibirsk 630008, Russia;

³Novosibirsk State Medical University; 52 Krasniy Ave., Novosibirsk 630091, Russia;



⁴I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia;

⁵V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia

Contacts: Elena Aleksandrovna Epanchintseva EpanE@yandex.ru

According to the Russian Society of Urology the incidence of infertile couples ranges from 8 to 17.2 % in various regions of Russia, while the male factor accounts for about half of all cases, which requires a balanced approach to diagnosing the causes of reduced fertility and selecting personalized therapy. In accordance with the Russian Society of Urology guidelines, gonadotropins, selective estrogen receptor modulators and antioxidants can be used in the treatment of male infertility. According to the European Association of Urologists guidelines and American Urological Association/American Society for Reproductive Medicine guidelines, this list may also include gonadotropin-releasing hormone and aromatase inhibitors (AI).

Research objective: to review up-to-date literature data on effect of IA on male fertility and clarify the place of AI in the treatment of male infertility.

The data obtained indicate that AI can increase the concentration, mobility and percentage of normal forms of spermatozoa, reduce sperm DNA fragmentation and normalize protamination processes. These effects were more pronounced in patients with overweight and obesity, as well as in patients with testosterone-to-estradiol ratios of <10. Given the important role of estrogens in spermatogenesis, when using AI, it is advisable to control the hormonal status and prevent estradiol from falling below the reference range, taking into account its multiple effects. However, a lack of quality data causes inability to accurately predict the effect of AI treatment on pregnancy rate and childbirth. Further research is required to formulate recommendations based on evidence for the use of AI for treatment of male infertility, in Russia changes in the instructions for medicines and regulatory documents will be required.

Keywords: male infertility, estrogens, estradiol, aromatase inhibitors, letrozole, anastrozole, sperm, spermogram, morphology according to strict Kruger criteria, sperm DNA fragmentation, oxidative stress, sperm chromatin

For citation: Epanchintseva E.A., Selyatitskay V.G., Korneev I.A., Babenko A.Yu. Effect of aromatase inhibitors on male fertility: literature review. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(4):49–58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-49-58>

Введение

Мужская фертильность в последние годы все чаще становится предметом исследования специалистов разных стран. Установлено, что число сперматозоидов в эякуляте мужчин, проживающих на разных континентах, за период с 1973 по 2018 г. снизилось более чем наполовину [1]. В России частота бесплодных браков колеблется от 8 до 17,2 % в различных регионах [2]. Согласно статистическим данным, за последние 18 лет (2000–2018 гг.) показатели заболеваемости мужским бесплодием на 100 тыс. мужского населения выросли, при этом они значительно отличаются в разных регионах России: максимальные цифры отмечены в Северо-Кавказском и Уральском федеральном округах, где они превосходят общероссийские показатели в 3 раза, а минимальные – в Дальневосточном федеральном округе, где заболеваемость почти в 3 раза ниже среднероссийских данных [3], что требует взвешенного подхода к диагностике причин снижения фертильности и подбору персонализированной терапии.

Мужское бесплодие может быть следствием врожденных аномалий развития репродуктивной системы и различных заболеваний, при этом гипогонадизм выявляют у 10–16 % пациентов, а примерно у трети обследованных мужчин бесплодие считают идиопатическим, так как причины снижения у них репродуктивной функции остаются неизвестными [4]. Имеются данные,

подтверждающие, что применение эмпирической терапии при идиопатическом бесплодии может улучшить качество спермы, однако выводы исследователей противоречивы и дискуссии на эту тему продолжаются [5]. Оказалось, что у некоторых пациентов могут ухудшаться показатели эякулята на фоне эмпирического лечения (кломифен цитрат), а в единичных случаях может развиваться азооспермия [6], кроме того, не во всех случаях применения терапии наступает беременность – по усредненным данным, у 17 % партнерш мужчин, получающих эмпирическую терапию (кломифен цитрат), беременность наступает во время лечения (диапазон 0–40 %) [7].

С целью стандартизации способов выявления и коррекции снижающих фертильность мужчины патологических состояний группой экспертов под эгидой Российского общества урологов были разработаны и в 2021 г. утверждены Минздравом России клинические рекомендации [2], которыми практикующим отечественным специалистам следует руководствоваться при составлении планов обследования и лечения мужчин, состоящих в бесплодных браках. Особое внимание в ходе диагностики необходимо уделять оценке состояния эндокринной системы и при наличии показаний использовать арсенал рекомендованных лекарственных средств. Это в полной мере относится к мужчинам с гипогонадотропным гипогонадизмом, которым для

индукции сперматогенеза показано применение хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) и менотропинов (уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2): такой соответствующий принципам патогенетической терапии подход позволяет рассчитывать на появление способности к зачатию естественным путем [2]. Следуя принципам патогенетического подхода, Американское общество репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine) совместно с Американской ассоциацией урологов (American Urological Association) и Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology) указывают на возможность использования при патологии гипоталамуса пульс-терапии гонадотропин-рилизинг-гормоном [8, 9]. Однако согласно данным метаанализа, выполненного G. Rastrelli и соавт., даже в ситуации гипогонадотропного гипогонадизма терапия гонадотропинами (44 исследования) или гонадотропин-рилизинг-гормоном (16 исследований) только в ~75 % случаев инициирует сперматогенез [10]. В то же время у пациентов с идиопатическим мужским бесплодием использование лекарственных средств, воздействующих на функционирование гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (в том числе антиэстрогенов и гонадотропинов) и способствующих улучшению качества эякулята и повышению частоты спонтанного наступления беременности, было отнесено к видам терапии с ограниченной доказательностью эффективности применения.

В рекомендациях, подготовленных экспертами Американской ассоциации урологов совместно с Американским обществом репродуктивной медицины (2021) [8], указано, что у бесплодных мужчин с низким уровнем тестостерона возможно применение ингибиторов ароматазы (ИА) в режиме монотерапии или в комбинации с ХГЧ и селективными модуляторами рецепторов к эстрогенам (estrogen receptor, ER) (уровень достоверности доказательств – С). При этом авторы также рекомендовали информировать мужчин с необструктивной азооспермией о том, что имеются лишь ограниченные данные о пользе назначения этих препаратов перед хирургическим вмешательством с целью получения сперматозоидов (уровень достоверности доказательств – С).

Эксперты Европейской ассоциации урологов в клинических рекомендациях по мужскому репродуктивному здоровью, опубликованных в 2022 г., не смогли дать окончательных рекомендаций по использованию стероидного (тестолактон) или нестероидных (анастрозол и летрозол) ИА у мужчин с идиопатическим мужским бесплодием, однако отметили, что их требующее дальнейшего изучения использование в режиме офф-лейбл (т. е. не в соответствии с инструкцией по применению) хорошо переносилось пациентами, способствовало усилению эндогенной продукции тестостерона и улучшению параметров эякулята [9].

Принимая во внимание результаты исследований, авторы которых сделали выводы о благоприятном влиянии применения ИА на показатели эякулята мужчин, а также в связи с высокой распространенностью проблемы идиопатического мужского бесплодия, исследователи разных стран продолжают попытки оптимизировать режимы терапии ИА для стимуляции сперматогенеза. Настоящий обзор был подготовлен с целью представить современные данные литературы по этому вопросу.

Роль эстрогенов в сперматогенезе

Эстрогены – стероидные гормоны, которые проявляют плеiotропные эффекты, их наиболее изученная роль заключается в контроле менструального цикла женщин. Эстрогены присутствуют также у мужчин, и основным источником их эндогенной продукции являются яички. В яичках синтезируется фермент ароматаза, отвечающий за необратимое превращение тестостерона в эстрогены [11]. У мужчин концентрация 17β-эстрадиола (E2) в периферических венах составляет около 20 пг/мл и в 50 раз выше (1 нг/мл) – в семенной вене [12]. Долгое время эстрогены не считались важными в мужской репродукции, пока не было показано, что мутации гена ER, уменьшающие чувствительность рецептора, приводят к снижению фертильности у самцов мышей [13]. В последующем было проведено много исследований, посвященных передаче сигналов эстрогенов у мужчин. В настоящее время известно, что E2 связывается либо с «классическими» внутриклеточными ERs, либо с мембранным ER, таким как рецептор к эстрогену 1, связанный с G-белком (GPER, GPR30), и, следовательно, он может запускать как геномные, так и негеномные сигнальные пути [11]. Помимо дикого типа, описано несколько вариантов/изоформ ER с различными свойствами связывания ДНК или лигандов [11], эти варианты/изоформы происходят от альтернативного сплайсинга или альтернативного использования промоторов, 3'-кодирующих и 5'-некодирующих областей [14]. Поэтому знание функциональных вариантов, которые могут специфически модулировать реакцию эстрогенов, имеет решающее значение для понимания их действия.

Передача сигналов эстрогена является сложным процессом, который зависит от клеточной среды и наличия рецепторов. В настоящее время известны 2 типа классических ERs, а именно рецептор к эстрогену 1/альфа (ESR1, ERα) и рецептор к эстрогену 2/бета (ESR2, ERβ), а также трансмембранный рецептор (GPER) [11]. Важно отметить, что в последнее время описаны несколько новых мембранно-ассоциированных рецепторов, таких как ER-X, ER-x и STX-связывающий белок, но играют ли эти рецепторы роль в мужской репродукции, еще предстоит определить [11]. Эстрогены благодаря своей стероидной природе могут проходить через плазматическую мембрану и связы-

ваться с внутриклеточными рецепторами, которые активируют и запускают клеточные реакции.

Ниже приведены основные процессы с участием E2 (адаптировано из [11]):

- пролиферация сперматогоний (ER α , GPER);
- пролиферация клеток Сертоли (ER α);
- регуляция апоптоза сперматидов и сперматид (ER α , ER β , GPER);
- дифференцировка клеток Сертоли (ER β);
- предотвращение апоптоза клеток Сертоли (GPER);
- регуляция капацитации и акросомной реакции сперматозоидов;
- созревание сперматозоидов в придатке яичка (ER α);
- регуляция пролиферации гоноцитов (ER β);
- регуляция пролиферации клеток Лейдига (ER β);
- метаболизм андрогенов;
- регуляция экспрессии ER;
- система антиоксидантной защиты;
- дифференцировка круглых сперматид (ER α);
- спермация.

Искусственно индуцированная чрезмерная активация ER α или ER β у самцов крыс приводила к уменьшению размера помета и количества сперматозоидов, а также к увеличению потерь до и после имплантации [15]. Более того, выявлено, что оба рецептора играют особую роль в сперматогенезе [16]. Чрезмерная активация ER α вызывает остановку дифференцировки круглых сперматид к удлинённым в результате снижения экспрессии протамина 1 (Prm1), переходных нуклеопротеинов 1 (Tnp1) и 2 (Tnp2), что сопровождается изменениями в уровнях фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона и тестостерона [15, 16]. С другой стороны, чрезмерная активация ER β не приводит к изменениям уровня гонадотропина, но вызывает апоптоз сперматоцитов (внутренний путь — через митохондрии) и недостаточность выработки спермы в результате нарушения тубулобульбарных комплексов [15, 16]. Апикальные тубулобульбарные комплексы представляют собой структуры на основе актина на поверхности головки сперматозоидов, где образуется тесный контакт между клетками Сертоли и удлинёнными сперматидами [17]. Любое нарушение в образовании тубулобульбарных комплексов может вызвать сбой в отделении сперматозоидов от клеток Сертоли [11]. Переключение экспрессии ER α /ER β во время постнатального развития клеток Сертоли позволяет E2 опосредовать его эффекты в различных направлениях и регулировать пролиферацию незрелых клеток Сертоли, в то время как позже тот же сигнал подталкивает эти клетки к дифференцировке [18]. Помимо воздействия эстрогенов на мужскую репродуктивную систему, сперматозоиды также подвергаются воздействию E2 во время транспорта в женских половых путях, где они должны пройти капацитацию и экзоцитоз литических ферментов

во время акросомной реакции [19]. Было показано, что на оба этих процесса влияют эстрогены [11]. Поскольку правильное время созревания сперматозоидов до достижения яйцеклетки имеет решающее значение для успешного оплодотворения, любые изменения в процессах капацитации и/или акросомной реакции могут привести к снижению фертильности [20].

Влияние ингибиторов ароматазы на гормональную регуляцию сперматогенеза

Ароматаза, фермент цитохрома p450, присутствует в яичках, предстательной железе, головном мозге, костной и жировой ткани мужчин; превращает тестостерон в E2 и эстрон соответственно. E2 оказывает отрицательное действие на гипоталамус и гипофиз, уменьшая гонадотропную секрецию, в конечном итоге влияя на сперматогенез. В данном контексте ИА могут снижать выработку эстрогена путем обратимого ингибирования изоферментов цитохрома p450 2A6 и 2C19 ферментного комплекса ароматазы, ингибируя отрицательную обратную связь эстрогена на гипоталамус, что приводит к более сильным импульсам гонадотропин-рилизинг-гормона, который стимулирует гипофиз для увеличения секреции ФСГ [9].

В настоящий момент в аптечной сети России представлены препараты с действующими веществами, обладающими описанными выше механизмами действия, — летрозол и анастрозол. Зарегистрированным показанием для их применения является рак молочной железы у женщин [21, 22].

Влияние ингибиторов ароматазы на параметры эякулята, уровни репродуктивных гормонов и частоту наступления беременности

Положительный эффект ИА впервые продемонстрирован в 1981 г. при лечении бесплодных пациентов с олигозооспермией [23]. В 2001 г. С.Р. Pavlovich и соавт. [24] предложили использовать значение 10 в качестве нижнего предела нормы для отношения тестостерона к E2 (соотношение T/E2, T: нг/дл; E2: пг/мл), как основанное на наблюдениях. С тех пор в достаточно большом числе работ было продемонстрировано, что ИА играют положительную роль при лечении мужского бесплодия у пациентов со сниженным соотношением T/E2. В последние годы появились работы, авторы которых указывают, что при терапии мужского бесплодия ИА не следует ограничиваться только соотношением T/E2 < 10, что также возможен положительный эффект при нормальном соотношении T/E2 у мужчин с бесплодием [25]. В настоящее время ИА включают тестолактон, летрозол и анастрозол, но тестолактон в последнее время практически не используется из-за неудовлетворительной эффективности [26, 27].

В мировой литературе опубликован определенный пул работ о влиянии ИА на мужскую фертильность и показатели сперматогенеза. Учитывая в основном небольшие выборки, представленные в работах, целесообразно остановиться на 2 метаанализах, посвященных этому вопросу.

В метаанализе F. Del Giudice и соавт. (2020) [28] были проанализированы публикации за последние 30 лет — до декабря 2018 г.; в итоговый анализ вошли 8 оригинальных работ, включившие 517 пациентов (162 с терапией тестостероном, 214 — анастрозолом, 64 — летрозолом и 48 — плацебо), в том числе пациентов с олиго-, крипто- и азооспермией без женского фактора бесплодия (исключены пары с анамнезом гинекологических операций и/или овуляторных нарушений). Гормональный профиль включенных в анализ пациентов характеризовался концентрацией ФСГ в пределах нормального диапазона референсных значений, низким уровнем тестостерона (<400 нг/дл/ $<13,9$ нмоль/л) и сопутствующим соотношением Т/Е2 <10 . Длительность наблюдения после лечения составила 3–16 мес.

По результатам проводимой терапии ИА зафиксировано [28]:

- увеличение уровня тестостерона на 48,5 % (с $320,1 \pm 98,2$ до $475,6 \pm 60,3$ нг/дл) по данным 7 работ ($n = 417$); только в 1 работе с применением тестостерона ($n = 25$) не выявлено изменения уровня тестостерона;
- увеличение соотношения Т/Е2 на 227 % (с $7,4 \pm 1,6$ до $24,1 \pm 10,1$) по данным 5 работ ($n = 374$);
- увеличение концентрации сперматозоидов на 116,3 % (с $7,9 \pm 5,4$ до $17,2 \pm 8,1$ млн/мл) по данным 4 работ; в 1 из 4 работ, включивших пациентов с азооспермией, получены сперматозоиды в эякуляте;
- увеличение подвижности сперматозоидов на 47 % (с $18,6 \pm 12,4$ до $27,4 \pm 12,5$ %) по данным 5 работ.

В целом терапию ИА пациенты переносили хорошо, однако были зафиксированы нежелательные эффекты: субклиническая печеночная дисфункция, снижение/потеря либидо и непереносимость лекарств, в связи с чем 14 (3,2 %) пациентов прекратили терапию. Следует отметить, что значимых костно-суставных событий или осложнений, связанных со снижением плотности костной ткани, выявлено не было [28].

Авторы метаанализа делают осторожный вывод: «хотя доказательства являются многообещающими, будущие проспективные рандомизированные плацебо-контролируемые многоцентровые испытания необходимы для лучшего определения эффективности этих препаратов» [28].

Во второй метаанализ В. Guo и соавт. (2022) [29] вошли публикации до августа 2021 г. В итоговый анализ было включено 10 оригинальных работ ($n = 666$), в которых сообщается о параметрах спермы, уровнях гонадотропинов и тестостерона, достигнутых беременностях

при использовании летрозолола в дозе 2,5 мг/сут или анастрозолола 1 мг/сут. В анализ вошли пациенты с бесплодием (12 мес половой жизни без контрацепции) и соотношением Т/Е2 <10 (Т: нг/дл; Е2: пг/мл), без азооспермии.

Основные конечные точки: общее количество, концентрация, подвижность, морфология сперматозоидов и общая функциональная фракция сперматозоидов (ОФФС). ОФФС — комплексный показатель, отражающий нормальную фракцию сперматозоидов с точки зрения морфологии и подвижности во время эякуляции, который может быть определен следующим образом: общее количество сперматозоидов $\times$ процент сперматозоидов с быстрым линейным поступательным движением $\times$ процент сперматозоидов с нормальной морфологией $\times 10^{-4}$.

Вторичные конечные точки: сывороточные уровни ФСГ, лютеинизирующего гормона, тестостерона, Е2, соотношение Т/Е2, частота наступления беременности.

По результатам проводимой терапии ИА зафиксировано [29]:

- значительное улучшение показателя ОФФС (SMD (standard mean difference) 1,16; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,65–1,68; $p = 0,001$) с высокой гетерогенностью ($p = 0,002$; $I^2 = 74,6$ %); анализ в подгруппах показал, что летрозол превосходит анастрозол;
- увеличение концентрации сперматозоидов (WMD (weighted mean difference) 7,64; 95 % ДИ 3,64–11,64; $p < 0,001$), при этом исследования характеризовались гетерогенностью ($p < 0,001$; $I^2 = 97,5$ %); анализ в подгруппах показал, что увеличение концентрации сперматозоидов было сопоставимо с данными контрольной группы пациентов, получавших селективные модуляторы ER или ХГЧ (WMD $-1,61$; 95 % ДИ $-6,72 \dots 3,5$; $p = 0,537$), исследования характеризовались гетерогенностью ($p < 0,001$; $I^2 = 97,6$ %);
- увеличение общего количества сперматозоидов (SMD 2,56; 95 % ДИ 1,82–3,30; $p < 0,001$) с высокой гетерогенностью ($p < 0,001$, $I^2 = 85,6$ %);
- увеличение подвижности сперматозоидов по сравнению с исходным уровнем (WMD 9,09; 95 % ДИ 5,40–12,77; $p < 0,001$) с гетерогенностью исследований ($p < 0,001$, $I^2 = 93$ %); анализ в подгруппах показал, что ИА уступают селективным модуляторам ER или другим методам лечения для улучшения подвижности сперматозоидов (WMD $-2,55$; 95 % ДИ $-4,11 \dots -1,00$; $p = 0,001$);
- улучшение морфологии сперматозоидов по сравнению с исходным уровнем (WMD 2,49; 95 % ДИ 1,93–3,05; $p < 0,001$); после удаления исследования — источника неоднородности ($p < 0,001$, $I^2 = 81,7$ %) разница осталась значимой (WMD 3,01; 95 % ДИ 2,79–3,23; $p < 0,001$) ($p = 0,19$, $I^2 = 35$ %); анализ

в подгруппах показал, что ИА не отличаются от других методов лечения (WMD $-0,81$; 95 % ДИ $-4,48...2,86$; $p < 0,001$);

- увеличение уровней ФСГ и лютеинизирующего гормона (SMD $0,99$; 95 % ДИ $0,03-1,94$; $p = 0,044$ и SMD $0,88$; 95 % ДИ $0,13-1,63$; $p = 0,021$), однако результаты по ФСГ не были надежными и не согласуются в разных исследованиях;
- увеличение уровня тестостерона (SMD $3,67$; 95 % ДИ $2,40-4,93$; $p < 0,001$);
- снижение уровня Е2 (SMD $-3,67$; 95 % ДИ $-5,24...-2,09$; $p = 0,001$);
- увеличение соотношения Т/Е2 (SMD $4,84$; 95 % ДИ $2,58-7,11$; $p < 0,001$);
- в 2 исследованиях проведен анализ частоты наступления беременности: в работе F. Tian и соавт. [30] в группе летрозола наступила 1 беременность (1/14), частота наступления беременности при терапии летрозолом значимо не отличалась от таковой при других видах терапии: в группе тестостерона ундеcanoата (0/16), группе ХГЧ (11/65) и группе традиционной китайской медицины (5/60); L. Kooshesh и соавт. [31] сообщили о 4 беременностях (4/20) на фоне терапии летрозолом.

Из 243 пациентов, получавших ИА, в 37 (15,2 %) случаях наблюдались побочные эффекты. Среди различных неблагоприятных событий наиболее репрезентативными были снижение/потеря либидо – 6,2 % (15/243), за которыми последовали субклиническая дисфункция печени – 2,1 % (5/243), кожная сыпь – 1,2 % (3/243), головная боль и другие неприятные ощущения – 3,2 % (8/243) [29].

Важно отметить, что чрезмерное подавление синтеза эстрогенов может быть связано со снижением способности к оплодотворению у сперматозоидов [32], поэтому авторы рекомендуют прекратить прием ИА в течение 2–7 дней перед применением вспомогательных репродуктивных технологий (например, у летрозола период полураспада составляет 48 ч и полное выведение происходит через 5 периодов полураспада) [29]. Возможно, стоит рассмотреть использование более низких доз или урежение кратности приема ИА: такой подход показан на примере коррекции гиперэстрогении З.Ш. Павловой и соавт. [33]. В этой работе на фоне приема летрозола 2,5 мг 2 раза в неделю выявлено достоверное снижение уровня Е2 в 2,1 раза (с 51,4 до 24,3 пг/мл) с достижением его физиологических величин и отсутствием снижения ниже референсного диапазона [33]. С учетом важной роли эстрогенов в сперматогенезе, с нашей точки зрения, целесообразно проводить контроль гормонального статуса 1 раз в 2–4 нед и не допускать снижения уровня Е2 ниже референсных границ, используя либо уменьшение дозировки препаратов, либо урежение кратности приема в зависимости от периода полувыведения препарата.

В заключение авторы метаанализа делают вывод о том, что ИА могут быть эффективными при мужском бесплодии, а для пациентов, которым предстоит применение вспомогательных репродуктивных технологий, дают совет прекратить прием лекарств за 2–7 дней до предполагаемой даты оплодотворения. При этом они отмечают, что небольшое число обследованных пациентов не позволяет сделать окончательные выводы, и указывают на необходимость проведения дальнейших проспективных рандомизированных исследований с оценкой показателей, подтверждающих наступление беременности, прежде чем ИА можно будет рекомендовать к применению в клинической практике.

Помимо стандартных параметров спермограммы, таких как концентрация, количество, подвижность и доля морфологически нормальных форм сперматозоидов, важным представляется влияние ИА на степень окислительного стресса и целостность хроматина сперматозоидов у мужчин. Так, в работе L. Kooshesh и соавт. [31] показано, что у мужчин с идиопатической олиго/астено/тератозооспермией и соотношением Т/Е2 ≤ 10 ($n = 20$) на фоне приема летрозола в дозе 2,5 мг/сут в течение 3 мес значительно снизились уровень фрагментации ДНК сперматозоидов, определяемый методом TUNEL ($14,75 \pm 3,29$ против $9,28 \pm 2,04$; $p = 0,0401$), и дефицит протамина, оцениваемый с помощью хромомицина А3 ($43,12 \pm 2,91$ против $31,12 \pm 2,46$; $p = 0,0001$); наблюдалась сильная корреляция между процентом положительности сперматозоидов по хромомицину А3 и фрагментацией ДНК ($r = 0,832$, $p < 0,001$), однако изменение внутриклеточных уровней активных форм кислорода, оцениваемых с помощью окрашивания DCFH-DA, не было достоверным ($11,66 \pm 2,52$ против $9,4 \pm 2,36$; $p = 0,261$). Вероятно, полученные данные связаны с тем, что тестостерон обладает антиоксидантной активностью, а высокий уровень эстрогена может, наоборот, ее подавлять. Ранее были описаны 3 механизма, которые объясняют фрагментацию ДНК сперматозоидов: 1) дефектная упаковка хроматина из-за бездействия эндогенной нуклеазы (топоизомеразы II); 2) абортный апоптоз; 3) повреждение ДНК из-за окислительного стресса во время прохождения придатка яичка, когда митохондрии становятся активными для производства аденозинтрифосфата во время созревания придатка [34–37]. Учитывая то, что авторы не наблюдали значительного снижения продукции активных форм кислорода, улучшение фрагментации ДНК сперматозоидов, вероятно, связано с улучшением упаковки хроматина и апоптотического пути, которые в основном зависят от уровня половых гормонов [31, 38]. Кроме того, введение ФСГ может уменьшить повреждение ДНК сперматозоидов у мужчин с идиопатической олиго/астено/тератозооспермией [39, 40], механизм действия ФСГ в снижении повреждения

ДНК, вероятно, коррелирует с его антиапоптотическим действием. Таким образом, подавление синтеза ФСГ может увеличить апоптотическую фрагментацию ДНК [39, 41]. Также роль ФСГ в созревании сперматозоидов связана с замещением гистонов протаминами при спермиогенезе [40]. Исходя из этого, представляется, что летрозол вместе с повышением секреции ФСГ может улучшить целостность хроматина за счет правильной замены гистонов протаминами [31].

В России и странах СНГ опубликованных работ по использованию ИА для коррекции мужского бесплодия немного.

В отечественной литературе описан клинический случай проведения комбинированной терапии с использованием ИА пациенту с немозаичной формой синдрома Клайнфельтера перед биопсией яичек (сперматозоиды не найдены) [42], и зарегистрировано 2 патента на использование ИА, в которых указано на улучшение показателей сперматогенеза на фоне терапии ИА [43, 44]. Успешно защищена кандидатская диссертация, в которой показано, что у пациентов с ожирением (индекс массы тела >30) при использовании анастрозола увеличилась концентрация, подвижность и доля морфологически нормальных форм сперматозоидов [45].

Всемирная организация здравоохранения в 2016 г. опубликовала данные о распространенности у мужчин старше 18 лет избыточной массы тела и ожирения, которая составила 39 %, и только ожирения — 11 % [46]. По данным российских авторов, опубликованным в 2016 г., у мужчин из бесплодных пар частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения составила 74 %, а только ожирения — 34 % [47], что свидетельствует об ассоциации накопления избыточной жировой ткани с мужским бесплодием. В последние годы зафиксирован рост распространенности избыточной массы тела и ожирения [48]; опубликованы данные исследований и ряд метаанализов об их негативном влиянии у мужчин на вероятность развития инфертильности [49–51], концентрацию [52, 53, 54], подвижность [49] и морфологию сперматозоидов [48], уровень фрагментации ДНК сперматозоидов [49, 50, 55], эффективность вспомогательных репродуктивных технологий [49, 56], вероятность прерывания беременности [50], шанс живорождения [49] и показатели здоровья детей [49, 50]. Основными патогенетическими механизмами воздействия ожирения на мужскую фертильность являются нарушения гормональной регуляции сперматогенеза, связанные с увеличением конверсии тестостерона в Е2

в жировой ткани; снижение секреции гонадотропинов вследствие более выраженного ингибирующего влияния Е2 на гипоталамус и гипофиз; влияние гормонов жировой ткани на гормональную регуляцию репродуктивной функции и на сперматогенез; активация окислительного стресса и системного воспаления через выработку провоспалительных цитокинов адипоцитами висцеральной жировой ткани [57]. С учетом высокой частоты встречаемости избыточной массы тела и ожирения у мужчин из бесплодных пар, патогенетических механизмов влияния ожирения на работу гипоталамо-гипофизарно-яичковой оси и сперматогенез, а также сведений из работ по применению ИА у этой категории пациентов, возможно, ИА могут более широко использоваться у данной группы пациентов.

Заключение

Таким образом, в настоящее время идет накопление результатов исследований, направленных на оценку использования ИА у мужчин, состоящих в бесплодном браке. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что эти препараты могут способствовать повышению концентрации, подвижности и доли нормальных форм сперматозоидов, снижению фрагментации ДНК сперматозоидов и нормализации процессов протаминации. Эти эффекты более заметны у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, а также показателями соотношения Т/Е2 <10 . Принимая во внимание важную роль эстрогенов в процессе сперматогенеза, при использовании ИА целесообразно контролировать гормональный статус и не допускать снижения уровня Е2 ниже границ референсного диапазона с учетом его множественных эффектов. При этом авторы некоторых работ отмечают, что накоплено недостаточно данных для подтверждения влияния терапии ИА на частоту наступления беременности и рождения ребенка. По имеющимся на сегодняшний день данным всего лишь двух исследовательских групп, эффективность лечения ИА для достижения беременности нельзя считать высокой: она наступила у 1 из 5 [31] и 1 из 14 [30] партнеров пролеченных мужчин. Очевидно, что для принятия решения о возможности применения ИА в клинической практике для лечения мужского бесплодия необходимы дальнейшие исследования, а для использования с этой целью ИА отечественными специалистами также потребуются внесение соответствующих изменений в инструкции к лекарственным препаратам и изменение действующих регламентирующих документов.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Levine H., Jørgensen N., Martino-Andrade A. et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis of samples collected globally in the 20th and 21st centuries. *Hum Reprod Update* 2022;29(2):157–76. DOI: 10.1093/humupd/dmac035
- Мужское бесплодие. Клинические рекомендации. Российское общество урологов, 2021. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5_2 (дата обращения: 02.11.2022). Male infertility. Clinical recommendations. Russian Society of Urologists, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/5_2 (accessed: 02.11.2022) (In Russ.).
- Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(4):4–12. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12 Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A. et al. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2019;(4):4–12. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12
- Andrology. Male reproductive health and dysfunction. Ed. by E. Nieschlag, H.M. Behre, S. Nieschlag. Berlin: Springer Verlag, 2010. 629 p.
- Jung J.H., Seo J.T. Empirical medical therapy in idiopathic male infertility: promise or panacea? *Clin Exp Reprod Med* 2014;41(3):108–14. DOI: 10.5653/cerm.2014.41.3.108
- Gundewar T., Kuchakulla M., Ramasamy R. A paradoxical decline in semen parameters in men treated with clomiphene citrate: a systematic review. *Andrologia* 2021;53(1):e13848. DOI: 10.1111/andr.13848
- Huijben M., Huijsmans R.L.N., Lock M.T.W.T. et al. Clomiphene citrate for male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology* 2023;11(6):987–96. DOI: 10.1111/andr.13388
- Schlegel P.N., Sigman M., Collura B. et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM Guideline PART II. *J Urol* 2021;205(1):44–51. DOI: 10.1097/JU.0000000000001520
- EAU guidelines on sexual and reproductive health. European Association of Urology Arnhem, Netherlands. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health/chapter/male-infertility> (accessed: 02.11.2022).
- Rastrelli G., Corona G., Mannucci E., Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology* 2014;2(6):794–808. DOI: 10.1111/andr.262
- Dostalova P., Zatecka E., Dvorakova-Hortova K. Of oestrogens and sperm: a review of the roles of oestrogens and oestrogen receptors in male reproduction. *Int J Mol Sci* 2017;18(5):904. DOI: 10.3390/ijms18050904
- Kelch R.P., Jenner M.R., Weinstein R. et al. Estradiol and testosterone secretion by human, simian, and canine testes, in males with hypogonadism and in male pseudohermaphrodites with the feminizing testes syndrome. *J Clin Invest* 1972;51(4):824–30. DOI: 10.1172/JCI106877
- Lubahn D.B., Moyer J.S., Golding T.S. et al. Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90(23):11162–6. DOI: 10.1073/pnas.90.23.11162
- Hirata S., Shoda T., Kato J., Hoshi K. Isoform/variant mRNAs for sex steroid hormone receptors in humans. *Trends Endocrinol Metab* 2003;14(3):124–9. DOI: 10.1016/S1043-2760(03)00028-6
- Dumasia K., Kumar A., Kadam L., Balasinar N.H. Effect of estrogen receptor-subtype-specific ligands on fertility in adult male rats. *J Endocrinol* 2015;225(3):169–80. DOI: 10.1530/JOE-15-0045
- Dumasia K., Kumar A., Deshpande S. et al. Differential roles of estrogen receptors, ESR1 and ESR2, in adult rat spermatogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2016;428:89–100. DOI: 10.1016/j.mce.2016.03.024
- Upadhyay R.D., Kumar A.V., Ganeshan M., Balasinar N.H. Tubulobulbar complex: cytoskeletal remodeling to release spermatozoa. *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:27. DOI: 10.1186/1477-7827-10-27
- Lucas T.F.G., Lazari M.F.M., Porto C.S. Differential role of the estrogen receptors ESR1 and ESR2 on the regulation of proteins involved with proliferation and differentiation of Sertoli cells from 15-day-old rats. *Mol Cell Endocrinol* 2014;382(1):84–96. DOI: 10.1016/j.mce.2013.09.015
- Yanagimachi R. Mammalian fertilization. In: *The physiology of reproduction*. Ed. by E. Knobil, J.D. Neill. New York: Raven Press, 1994. Pp. 189–317.
- Ded L., Sebkova N., Cerna M. et al. *In vivo* exposure to 17 β -estradiol triggers premature sperm capacitation in cauda epididymis. *Reproduction* 2013;145(3):255–63. DOI: 10.1530/REP-12-0472
- Справочник Видаль. Инструкция по применению препарата Летрозол. Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/letrozole__29301?ysclid=lddgkcwi22729917312 (дата обращения: 12.04.2022) The Vidal Handbook. Instructions for the drug Letrozole. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/letrozole__29301?ysclid=lddgkcwi22729917312 (accessed: 12.04.2022). (In Russ.).
- Справочник Видаль. Инструкция по применению препарата Анастрозол. Доступно по: <https://www.vidal.ru/drugs/anastrozole-1?ysclid=lddgpk4z9z942508447> (дата обращения: 12.04.2022) The Vidal Handbook. Instructions for the drug Anastrozole. Available at: <https://www.vidal.ru/drugs/anastrozole-1?ysclid=lddgpk4z9z942508447> (accessed: 12.04.2022). (In Russ.).
- Vigersky R.A., Glass A.R. Effects of delta 1-testolactone on the pituitary-testicular axis in oligospermic men. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52(5):897–902. DOI: 10.1210/jcem-52-5-897
- Pavlovich C.P., King P., Goldstein M., Schlegel P.N. Evidence of a treatable endocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001;165(3):837–41. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)66540-8
- Shuling L., Sie Kuei M.L., Saffari S.E. et al. Do men with normal testosterone-oestradiol ratios benefit from letrozole for the treatment of male infertility? *Reprod Biomed Online* 2019;38(1):39–45. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.09.016
- Schlegel P.N. Aromatase inhibitors for male infertility. *Fertil Steril* 2012;98(6):1359–62. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.10.023
- Clark R.V., Sherins R.J. Treatment of men with idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor, testolactone. Results of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover. *J Androl* 1989;10(3):240–7. DOI: 10.1002/j.1939-4640.1989.tb00094.x
- Del Giudice F., Busetto G.M., De Berardinis E. et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. *Asian J Androl* 2020;22(4):360–7. DOI: 10.4103/aja.aja_101_19
- Guo B., Li J.J., Ma Y.L. et al. Efficacy and safety of letrozole or anastrozole in the treatment of male infertility with low testosterone-estradiol ratio: a meta-analysis and systematic review. *Andrology* 2022;10(5):894–909. DOI: 10.1111/andr.13185
- Tian F., Diao R., Zhen W. Clinical treatment on the low testosterone estradiol ratio of patients with oligoasthenospermia. *Chinese J Coal Ind Med* 2016.
- Kooshesh L., Bahmanpour S., Zeighami S., Nasr-Esfahani M.H. Effect of Letrozole on sperm parameters, chromatin status and ROS level in idiopathic oligo/astheno/teratozoospermia. *Reprod Biol Endocrinol* 2020;18(1):47. DOI: 10.1186/s12958-020-00591-2

32. Murad M. Aromatase inhibitors in infertile patients: effects on seminal parameters, serum and seminal plasma testosterone levels, and estradiol levels during short-term follow-up. *Turk J Med Sci* 2009;39(4):519–24.
33. Павлова З.Ш., Аметов А.С., Голодников И.И., Камалов А.А. Нормализация баланса эстрогенов и андрогенов у мужчин с гиперэстрогенией при использовании препарата класса ингибиторов ароматазы — летрозол. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2022;16(1):16–28. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.282
Pavlova Z.S., Ametov A.S., Golodnikov I.I., Kamalov A.A. Estrogen/androgen balance in men with hyperestrogenism normalized by using letrozole of the aromatase inhibitor drug class. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction* 2022;16(1):16–28. (In Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.282
34. González-Marín C., Gosálvez J., Roy R. Types, causes, detection and repair of DNA fragmentation in animal and human sperm cells. *Int J Mol Sci* 2012;13(11):14026–52. DOI: 10.3390/ijms131114026
35. Andrabi S. Mammalian sperm chromatin structure and assessment of DNA fragmentation. *J Assist Reprod Genet* 2007;24(12):561–9. DOI: 10.1007/s10815-007-9177-y
36. Nili H.A., Mozdarani H., Aleyasin A. Correlation of sperm DNA damage with protamine deficiency in Iranian subfertile men. *Reprod Biomed Online* 2009;18(4):479–85. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60123-x
37. Roca J. Topoisomerase II: a fitted mechanism for the chromatin landscape. *Nucleic Acids Res* 2008;37(3):721–30. DOI: 10.1093/nar/gkn994
38. Bakshi R., Galande S., Bali P. et al. Developmental and hormonal regulation of type II DNA topoisomerase in rat testis. *J Mol Endocrinol* 2001;26(3):193–206. DOI: 10.1677/jme.0.0260193
39. Muratori M., Baldi E. Effects of FSH on sperm DNA fragmentation: review of clinical studies and possible mechanisms of action. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:734. DOI: 10.3389/fendo.2018.00734
40. Colacurci N., De Leo V., Ruvo G. et al. Recombinant FSH improves sperm DNA damage in male infertility: a phase II clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:383. DOI: 10.3389/fendo.2018.00383
41. Ruvo G., Fornaro F., Bosco L. et al. r-FSH administration in idiopathic oligoasthenoteratozoospermic patients (iOAT) reduces the apoptotic rate in sperm cells. *Fertil Steril* 2009;92(3):S72–S3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.07.281
42. Витязева И.И., Боголюбова С.В., Брагина Е.Е., Арифуди Е.А. Возможность получения сперматозоидов у мужчин с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера в программах экстракорпорального оплодотворения. Обзор литературы и описание случая. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;15(3):16–25. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-3-16-25
Vityazeva I.I., Bogolyubov S.V., Bragina Y.Y., Arifulin Y.A. Microdissection testicular sperm extraction in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome in programme in vitro fertilization: literature review and cases report. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2014;15(3):16–25. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2014-3-16-25
43. Почерников Д.Г., Стрельников А.И., Винокуров Е.Ю. Способ коррекции гиперэстрогемии и нормогонадотропного гипогонадизма у мужчин. Патент РФ № RU 2474424 C2 от 10.02.2013. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2474424C2_20130210.pdf
Pochernikov D.G., Strelnikov A.I., Vinokurov E.Y. Method of correction of hyperestradiolemia and normogonadotropic hypogonadism in men. Patent of Russian Federation No. RU 2474424 C2, dated 10.02.2013. Available by: https://patents.s3.yandex.net/RU2474424C2_20130210.pdf (In Russ.).
44. Гамидов С.И., Тажетдинов О.Х. Способ прогнозирования эффективности ингибиторов ароматазы в лечении идиопатического бесплодия у мужчин с ожирением. Патент РФ № RU 2503008 C1 от 27.12.2013. Доступно по: https://patents.s3.yandex.net/RU2503008C1_20131227.pdf
Gamidov S.I., Tazhetdinov O.H. Method for predicting the effectiveness of aromatase inhibitors in the treatment of idiopathic infertility in obese men. Patent of Russian Federation No. RU 2503008 C1, dated 27.12.2013. Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2503008C1_20131227.pdf (In Russ.).
45. Тажетдинов О.Х. Особенности диагностики и лечения бесплодия у мужчин с ожирением. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 27 с.
Tazhetdinov O.H. Features of the diagnosis and treatment of infertility in obese men. Abstract of dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2012. 27 p. (In Russ.).
46. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ. Доступно по: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 26.09.2021). Obesity and overweight. WHO information bulletin. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed: 26.09.2021). (In Russ.).
47. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Свиридова М.А., Лутов Ю.В. Медико-социальные факторы риска бесплодия у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2016;17(3):47–53. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-3-47-53
Epanchintseva E.A., Selyatskaya V.G., Sviridova M.A., Lutov Yu.V. Sociomedical risk factors for male infecundity. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2016;17(3):47–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-3-47-53
48. Ng M., Fleming T., Robinson M. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet* 2014;384(9945):766–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
49. Campbell J.M., Lane M., Owens J.A., Bakos H.W. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015;31(5):593–604. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.07.012
50. Aly J.M., Polotsky A.J. Paternal diet and obesity: effects on reproduction. *Semin Reprod Med* 2017;35(4):313–7. DOI: 10.1055/s-0037-1602593
51. Campbell J.M., McPherson N.O. Influence of increased paternal BMI on pregnancy and child health outcomes independent of maternal effects: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract* 2019;13(6):511–21. DOI: 10.1016/j.orcp.2019.11.003
52. Bieniek J.M., Kashanian J.A., Deibert C.M. et al. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. *Fertil Steril* 2016;106(5):1070–5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.041
53. Sermondade N., Faure C., Fezeu L. et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19(3):221–31. DOI: 10.1093/humupd/dms050
54. Guo D., Wu W., Tang Q. et al. The impact of BMI on sperm parameters and the metabolite changes of seminal plasma concomitantly. *Oncotarget* 2017;8(30):48619–34. DOI: 10.18632/oncotarget.14950
55. Sepidarkish M., Maleki-Hajiagha A., Maroufizadeh S. et al. The effect of body mass index on sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2020;44(3):549–58. DOI:10.1038/s41366-020-0524-8
56. Le W., Su S.H., Shi L.H. et al. Effect of male body mass index on clinical outcomes following assisted reproductive technology: a meta-analysis. *Andrologia* 2016;48(4):406–24. DOI: 10.1111/and.12461
57. Leisegang K., Henkel R., Agarwal A. Obesity and metabolic syndrome associated with systemic inflammation and the impact on the male reproductive system. *Am J Reprod Immunol* 2019;82(5):e13178. DOI: 10.1111/aji.13178



Вклад авторов

Е.А. Епанчинцева: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста статьи;

В.Г. Селятицкая, И.А. Корнеев, А.Ю. Бабенко: обзор публикаций по теме статьи, написание и редактирование текста статьи.

Authors' contribution

E.A. Epanchintseva: development of the concept and design of the study, review of publications on the topic of the article, article writing and editing;

V.G. Selyatitskaya, I.A. Korneev, A.Yu. Babenko: review of publications on the topic of the article, article writing and editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.А. Епанчинцева / E.A. Epanchintseva: <https://orcid.org/0000-0002-9041-2687>

В.Г. Селятицкая / V.G. Selyatitskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4534-7289>

И.А. Корнеев / I.A. Korneev: <https://orcid.org/0000-0001-7347-1901>

А.Ю. Бабенко / A.Yu. Babenko: <https://orcid.org/0000-0002-0559-697X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.