

# Диагностика мужского бесплодия: современное состояние проблемы. Клиническая лекция

Ю.Ю.Винник<sup>✉1</sup>, В.В.Борисов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

✉vinnik33@mail.ru

Мужское бесплодие – одна из ключевых проблем урологии. В России, как и во всем мире, нарушение репродуктивной функции мужчин, состоящих в бесплодном браке, приобрело не только особую медицинскую, но и социальную значимость. В лекции на современном уровне освещены классификация мужского бесплодия, влияние образа жизни, внешних факторов, врожденных и приобретенных заболеваний, методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, диагностика, спермограмма.

**Для цитирования:** Винник Ю.Ю., Борисов В.В. Диагностика мужского бесплодия: современное состояние проблемы. Клиническая лекция. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 65–69. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.7.65-69

## Review

### Diagnostics of men's infertility: current state of the problem. Clinical lecture

Yu.Yu.Vinnik<sup>✉1</sup>, V.V.Borisov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Prof. V.F.Voyno-Yasenyetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia d. 8, str. 1

✉vinnik33@mail.ru

#### Abstract

Male infertility is one of the key problems of urology. In Russia, as throughout the world, the violation of the reproductive function of men who are infertile marriage has acquired a special medical and social significance. The lecture at the modern level highlights the classification of male infertility, the influence of lifestyle, various external factors, congenital and acquired diseases, methods of clinical, laboratory and instrumental diagnostics.

**Key words:** male infertility, diagnosis, spermogram.

**For citation:** Vinnik Yu.Yu., Borisov V.V. Diagnostics of men's infertility: current state of the problem. Clinical lecture. Consilium Medicum. 2017; 19 (7): 65–69. DOI: 10.26442/2075-1753\_19.7.65-69

Сегодня, к сожалению, приходится констатировать, что наряду с социальным и психическим неуклонно ухудшается и репродуктивное здоровье мужчин, которое чаще всего обусловлено патологическими изменениями в мужской мочеполовой системе [1, 2]. Бесплодие в браке составляет важные медицинскую и социальную проблемы [3, 4]. Демография государства считается проблемной, если уровень семейного бесплодия в стране превышает 15%. Несмотря на стремление государства увеличить рождаемость, в России сохраняется один из самых высоких показателей семейного бесплодия – 19–20% (в Европе – около 15%). Повторные рождения детей в российских семьях сократились с 50 до 30%. Согласно официальной статистике суммарный коэффициент рождаемости в Российской Федерации до 2030 г. ожидается на уровне 1,4, для стабилизации демографической ситуации показатель должен быть равен хотя бы 2,1, а для прироста населения – 3,1. В результате полученных статистических данных население нашей страны, к сожалению, ежегодно уменьшается почти на 1 млн человек.

За последние 6 лет в нашей стране отмечается и увеличение средней продолжительности жизни. По данным Росстата на 2012 г., она составляет 70,3 года (средняя продолжительность жизни женщин – 76,1, мужчин – 64,3 года) по сравнению с данными 6-летней давности, когда этот показатель не превышал 66 лет (женщины – 73,9, а мужчины – 61,4 года). Однако на начало 2012 г. наша страна занимала 2-е место в мире по показателям смертности на 1 тыс. человек.

Недостаточный естественный прирост населения России во многом связан со снижением уровня жизни из-за относительно слабой социальной защиты населения. Данные анализа показывают, что при устранении только выявленных причин бесплодия и предупреждении заболеваний, которые служат причинами искусственного прерывания беременности по медицинским показаниям, возможно увеличение общего показателя рождаемости в среднем на 7%. Однако существуют и более оптимистичные предположения о том, что этот показатель может вырасти и на 30% за счет уменьшения частоты вторичного бесплодия в результате аборт. В общей структуре причин расторжения браков, по данным на 2011 г., бесплодие составляло около 7,5%. На 2–4-м годах семейной жизни уровень разводов среди бездетных супругов в 2–4 раза выше, чем среди пар, имеющих детей. Иными словами, расторгаются примерно 2/3 бесплодных браков, тогда как в семьях с детьми число разводов составляет всего 8%.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), бесплодие – это отсутствие беременности у женщины в течение 1 года и более в сексуально активной паре репродуктивного возраста, не использующей контрацептивы [5]. Женский фактор является причиной бесплодия в браке примерно в 45% случаев, мужской – в 40%, сочетанный – в 15% [6]. Нередко самое пристальное обследование не выявляет каких-либо патологических изменений у супругов. Первичным бесплодием в андрологии называют состояние, при котором беременность никогда не на-

ступала, а вторичным – отсутствие повторных беременностей в семейной паре.

Чаще всего проявляясь отклонениями в параметрах эякулята, мужское бесплодие (МБ) является не столько нозологической формой, хотя занимает в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) позицию N46, а симптомом различных патологических состояний и заболеваний [7]. Однако это имеет особое значение из-за трудностей выявления заболеваний, лежащих в основе МБ [8]. Ухудшение показателей сперматогенеза представлено во многих научных исследованиях из Дании, Израиля, Италии, Индии, Шотландии, Туниса и т.д. [9–14]. К сожалению, ежегодно неуклонно растет и молодеет популяция пациентов, имеющих существенные отклонения в спермограмме и другие репродуктивные нарушения [15].

В 30% регистрируют идиопатическое МБ, когда точной причины нарушений созревания сперматозоидов не является [16, 17]. Распространенность других причин МБ представлена следующим образом: варикоцеле (14,8%), гипогонадизм (10,1%), урогенитальные инфекции (9,3%), крипторхизм в анамнезе (8,4%), ранее перенесенные онкологические заболевания (7,8%), иммунные факторы (3,9%), нарушения эрекции/эякуляции (2,4%), системные заболевания (2,2%), обструкция семявыносящих путей (2,2%), опухоли яичка (1,2%), соматические заболевания (7,7%) [18]. Важными прогностическими факторами МБ являются: длительность периода бесплодия, установление формы бесплодия, результаты спермограммы, возраст и репродуктивный статус половой партнерши.

Классификация МБ строится с учетом локализации нарушений (гипоталамус, гипофиз, яички, простата, семявыносящие пути) и его природы. В зависимости от локализации все этиологические факторы делят на 3 группы: претестикулярные, тестикулярные и посттестикулярные [19]. Претестикулярная форма МБ обусловлена нарушением функции гипофиза и гипоталамуса с нарушением гормональной регуляции сперматогенеза (гипогонадотропный гипогонадизм). Тестикулярная форма МБ связана с непосредственным поражением паренхимы яичка. Выделяют врожденное (гипергонадотропный гипогонадизм) и приобретенное поражение ткани яичка (травмы, инфекция, варикоцеле, гидроцеле и др.). Посттестикулярная форма МБ – это любые варианты бесплодия при сохраненном сперматогенезе: воспаление добавочных половых желез (эпидидимит, простатит, везикулит); обструктивное МБ (обструкция придатка яичка, семявыносящего протока, эякуляторных протоков); нарушение доставки сперматозоидов в половые пути женщины (гипоспадия, ретроградная эякуляция, фимоз и др.).

Другой методологический подход к классификации нарушений мужской репродуктивной функции был предложен О.Л.Тиктинским [20]:

- секреторное МБ, обусловленное первичной и вторичной недостаточностью яичек;
- экскреторное МБ, обусловленное нарушением транспорта сперматозоидов по семявыносящим путям;
- иммунологическое МБ;
- сочетанное МБ, когда секреторная недостаточность половых желез сочетается с обструктивным, иммунологическим или воспалительным процессами;
- относительное МБ.

Сперматогенез – процесс превращения стволовых сперматогоний в зрелые сперматозоиды продолжается около 70 дней. Образование сперматозоидов происходит в извитых семенных канальцах, которые выстланы сперматогенным эпителием и клетками Сертоли. Первый ряд сперматогенного эпителия представлен сперматогониями, выше следуют более дифференцированные клетки – сперматоциты и сперматиды, а ближе к просвету канальца – спер-

матозоиды. Сперматогенез включает ряд последовательных митотических делений, а также морфологический и биохимический метаморфоз клеток. В результате из стволовых сперматогоний, содержащих диплоидный набор хромосом, формируются сперматозоиды, содержащие гаплоидный набор, т.е. 23 хромосомы. Из канальцев яичка сперматозоиды попадают в придаток, где они депонируются, и происходит их биохимическое созревание в течение 2 нед. В I фазу эякуляции (фазу выведения) содержимое придатков яичек продвигается в простатический отдел уретры, во II (фазу выбрасывания) – происходит выброс эякулята из наружного отверстия уретры. Далее через цервикальный канал и маточную трубу наиболее жизнеспособный сперматозоид приближается к яйцеклетке и, претерпев акросомальную реакцию, внедряет в нее свое ядро с образованием зиготы – 1-й клетки нового организма [8].

Обследование мужчины при отсутствии беременностей в супружеской паре должно проводиться планомерно и последовательно, чтобы не упустить ни одной потенциальной причины патоспермии [21]. На I этапе обследования решается вопрос о наличии МБ или его отсутствии. Важно узнать у мужчины о подробностях половой жизни (количество половых актов в неделю, наличие в прошлом беременностей у половых партнерш), перенесенных заболеваниях (сахарный диабет, злокачественные опухоли, инфекции, муковисцидоз, синдром Клайнфельтера, травмы половых органов, перекрут яичка), операциях (по поводу паховой грыжи, на органах малого таза, простате, орхипексия), сексуальном и семейном анамнезе (крипторхизм, гипо- и эписпадия, синдром Картагенера, прием тератогенных препаратов матерью во время беременности), вредных привычках (употребление алкоголя, наркотических средств, курение, частые тепловые процедуры, профессиональные вредности, воздействие ионизирующего излучения), прием лекарственных средств [22].

При физикальном обследовании оценивают рост, массу тела, артериальное давление, особенности телосложения, тип распределения волосяного покрова и подкожной жировой клетчатки [23]. Половую конституцию определяют по схеме, предложенной Г.С.Васильченко [24]. Форму и степень развития грудных и половых желез оценивают по шкале Таннера. Проводят осмотр и пальпацию органов мошонки с оценкой положения, консистенции и размеров яичек, придатков и семявыносящих протоков, размеры яичек определяют с помощью орхидометра Прадера, выявляют и классифицируют варикоцеле [25]. Для оценки простаты и семенных пузырьков выполняют пальцевое ректальное исследование [26].

В стандартное обследование мужчин помимо анамнеза и физикального обследования входит исследование эякулята – спермограмма [27]. Показатели анализа эякулята стандартизируются ВОЗ и распространяются в публикациях ВОЗ по лабораторной проверке и его обработке [28]. Двукратное лабораторное исследование эякулята является неотъемлемой частью обследования бесплодных пар, необходимой для диагностики функциональных нарушений половых желез и суждения о фертильности мужчины [29]. Полное исследование включает в себя определение макроscopicких, микроскопических, биохимических и иммунологических параметров эякулята (см. таблицу). Считается, что оно не дает однозначного ответа о мужской фертильности, но является индикатором вероятного фертильного потенциала [30].

Относительно высокая стабильность показателей сперматогенеза для каждого мужчины позволяет ограничиться одним анализом эякулята при условии нормозоспермии. При патозоспермии анализ выполняется дважды с интервалом в 7–21 день и с половым воздержанием 3–7 дней [31]. При отсутствии спермы (аспермия) и нали-

Референсные показатели спермограммы у здоровых мужчин	
Показатель	Нормативные значения показателей эякулята
Срок воздержания, дни	2–7
Объем, мл	≥1,5
pH	≥7,2
Срок разжижения	До 60 мин
Концентрация сперматозоидов в 1 мл, млн	≥15
Общее количество сперматозоидов в эякуляте, млн	≥39
Общая подвижность сперматозоидов, %	≥40 (быстрое и медленное прогрессивное движение + непрогрессивное движение сперматозоидов)
Прогрессивная подвижность сперматозоидов, %	≥32 (быстрое и медленное прогрессивное поступательное движение сперматозоидов)
Морфологически нормальные сперматозоиды, %	≥4
Живые сперматозоиды, %	≥58
Агглютинация сперматозоидов	Отсутствует
MAR-тест, %	<50 сперматозоидов, покрытых антителами
Количество лейкоцитов, млн/мл	≤1
Содержание цинка в эякуляте, мкмоль/мл	≥2,4
Содержание фруктозы в эякуляте, мкмоль/мл	≥13,0
Содержание нейтральной глюкозидазы в эякуляте, МЕД/мл	≥20,0

чии оргазма выполняется исследование посторгазменной мочи. Обнаружение сперматозоидов в пробе мочи свидетельствует о ретроградной эякуляции [32].

Некоторые патологические процессы в мужском организме могут запускать выработку антител против собственных сперматозоидов (антиспермальные антитела – АСАТ). Чаще это происходит при изменениях в семявыносящих путях, травмах органов мошонки, варикоцеле, перекруте семенного канатика, воспалении половых желез. Основными методами диагностики иммунологического бесплодия являются посткоитальный тест и MAR-тест. Посткоитальный тест – это оценка взаимодействия сперматозоидов со слизью шейки матки под микроскопом (проба Курцрока–Миллера). Его отрицательным результатом является снижение поступательного движения сперматозоидов в слизи шейки матки. MAR-тест определяет процент сперматозоидов, связанных с антителами классов иммуноглобулинов А и G. Он является международно признанным стандартом выявления АСАТ [18].

В задачу II этапа обследования пациентов с предварительным диагнозом МБ входит выявление причин и патогенетических механизмов развития бесплодия. Особое место среди причин нарушений мужской репродуктивной функции занимают эндокринные расстройства, приводящие к снижению генеративной и копулятивной функции. Этиопатогенез эндокринных нарушений у мужчин сложен ввиду вовлечения в патологический процесс не только центральной нервной системы, гонад, добавочных половых желез, но и структур нейроэндокринной системы – надпочечников, щитовидной железы, симпатoadренальных структур. Для выявления эндокринных нарушений и уточнения генеза бесплодия бывает необходимо определение уровня гормонов крови: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреотропного (ТТГ) гормонов, кортизола, общего тестостерона, эстрадиола, пролактина, глобулина, связывающего половые стероиды [33]. Уровень ФСГ является прогностическим признаком возможного улучшения показателей спермограммы, поскольку он позволяет дифференцировать obstructивную (экскреторную) и необstructивную (секреторную) формы бесплодия. Нормальный уровень ФСГ является критерием сохранности сперматогенной функции яичек, а повышенный свидетельствует о необратимых нарушениях репродуктивной функции. Повышенный уровень ФСГ может

сопровождаться повышением уровня ЛГ, при этом диагностируют гипергонадотропный гипогонадизм. При всех случаях повышения уровня ФСГ выше референсных значений медикаментозное лечение бесплодия бесперспективно.

Наиболее частыми причинами гипергонадотропного гипогонадизма являются врожденные заболевания (синдром Клайнфельтера, анорхизм, крипторхизм) и приобретенные нарушения сперматогенеза, обусловленные перенесенными воспалительными заболеваниями и травмами яичка (орхит, перекрут яичка, кастрации, ушибы и гематомы), а также токсическими воздействиями (терапия цитостатиками) [34–36]. Гипогонадотропный гипогонадизм характеризуется пониженными уровнями ФСГ/ЛГ и низким уровнем тестостерона. Его причинами могут быть врожденные заболевания. Это синдром Каллмана – нарушение секреции ФСГ и ЛГ в сочетании с anosмией или гипоосмией, синдром фертильного евнуха (Паскуалини) – изолированное нарушение секреции ЛГ, пангипопитуитаризм. Приобретенные состояния – снижение функциональной активности гипофиза или гипоталамуса любого генеза (опухоль гипофиза, краниофарингиомы, кровоизлияние в гипофиз, оперативное вмешательство на гипофизе и пр.). При гипогонадотропном гипогонадизме исследование должно включать магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга для исключения опухоли [37].

Генетические причины занимают отдельное место в изучении МБ [38]. Их роль в патогенезе нарушений созревания сперматозоидов зачастую не до конца изучена [39]. Так, по некоторым данным, именно генетические отклонения являются причиной более чем 30% случаев МБ, что по частоте и распространенности может сравниться с идиопатическим бесплодием. Количество генов, участвующих в мужской репродукции, приближается к 3 тыс., что даже сегодня, к сожалению, исключает возможность их широкого рутинного скрининга. Самыми распространенными генетическими причинами МБ, выявление которых возможно в обычной врачебной практике, являются хромосомные перестройки, делеции AZF региона Y-хромосомы и мутации гена CFTR [40, 41].

Выявление инфекций и воспалительных изменений мужских половых органов включает анализ соответствующих анамнестических данных, лейкоцито- и пиоспермии, диагностику уретрита, простатита, эпидидимита. Выде-

ляют различные патогенетические механизмы влияния инфекции на физиологию репродуктивного процесса. Вызывая воспаление и склероз в тканях, инфекция создает нарушения проходимости семявыносящих путей; многие патогенные микроорганизмы способны прикрепляться к мембране сперматозоидов, вызывая их агглютинацию и снижение подвижности; продукты воспаления (цитокины, активные радикалы) способны оказывать прямое негативное воздействие на сперматозоиды, нарушая их жизнедеятельность [42, 43].

Для обследования мужчин с нарушением репродуктивной функции широко применяются методы ультразвуковой диагностики. С их помощью уточняют состояние органов мошонки, простаты, семенных пузырьков и семявыносящих путей [44]. Если нарушена секреция гонадотропных гормонов, особенно пролактина, то для исключения аденомы гипофиза выполняют МРТ головного мозга.

На сегодняшний день единственной возможностью дифференцировать секреторную и экскреторную формы МБ при нормальных размерах яичек и уровне ФСГ является биопсия. Различают чрескожную аспирационную (PESA) и микрохирургическую биопсию придатка яичка (MESE), перкутанную аспирационную (TESA) и открытую биопсию яичка или биопсию с использованием специального пистолета (TESE). В последние годы общепринятой стала точка зрения, что биопсию яичка необходимо выполнять только открытым путем, по строгим показаниям и с обязательной возможностью криоконсервации полученных сперматозоидов [5].

Целостность цепочки ДНК сперматозоидов после оплодотворения сегодня рассматривается как один из основополагающих факторов нормального развития беременности [45]. Фрагментация ДНК сперматозоидов может быть следствием как внутренних (мутации, влияющие на компактизацию молекулы ДНК), так и внешних факторов (ионизирующее излучение, гонадотоксины, воздействия повышенных температур, окислительный стресс, инфекции) [46]. Кроме того, причиной для повышенной фрагментации ДНК в сперматозоидах может быть курение [47], варикоцеле [48], эндокринные нарушения. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность повышенного уровня фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с бесплодием достигает 8% [49]. Более того, у значительной части мужчин с бесплодием и повышенной фрагментацией ДНК сперматозоидов может не быть никаких отклонений при исследовании (нормозооспермия) [50].

Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологов [5] и Американского общества по репродуктивной медицине [51], повышенный уровень фрагментации ДНК сперматозоидов может приводить к снижению вероятности самостоятельного зачатия в паре. Однако нельзя однозначно утверждать, что ее повышение будет однозначно негативно сказываться на вероятности беременности в программах искусственной инсеминации или экстракорпорального оплодотворения [5, 51]. Тест на фрагментацию ДНК стоит назначать при наличии замерших беременностей у партнерши и неудачных попытках достижения беременности методами вспомогательных репродуктивных технологий. Применяются тесты на структуру хроматина: метод SCSA – sperm chromatin structure assay (норма – менее 25%) и методика TUNEL (норма – менее 36%) [37].

Сегодня можно с уверенностью утверждать, что диагностика МБ является достаточно сложной и многогранной проблемой. Этой патологией должны заниматься не только урологи и андрологи, но и команда смежных специалистов, включающая эндокринологов, генетиков, репродуктологов и семейных врачей. Это реальный путь совершенствования патогенетической диагностики и эффективного лечения МБ.

## Литература/References

1. Гамидов С.И., Иремашвили В.В., Тхагапсоева Р.А. Мужское бесплодие: современное состояние проблемы. Фарматека. 2009; 9: 12–7. / Gamidov S.I., Iremashvili V.V., Tkha gapsoeva R.A. Muzhskoe besplodie: sovremennoe sostoianie problemy. Farmateka. 2009; 9: 12–7. [in Russian]
2. Чалый М.Е., Ахвледиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Мужское бесплодие. Урология. 2016; S1: 2–17. / Chaly M.E., Akhvediani N.D., Kharchilava R.R. Muzhskoe besplodie. Urologia. 2016; S1: 2–17. [in Russian]
3. Божедомов В.А., Рохликов И.М., Третьяков А.А. Андрологические аспекты организации помощи бездетным парам. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2013; 3: 121–5. / Bozhedomov V.A., Rokhlikov I.M., Tret'jakov A.A. Andrologicheskie aspekty organizatsii pomoshchi bezdetnym param. Kremlevskaia meditsina. Klinicheskii vestnik. 2013; 3: 121–5. [in Russian]
4. Щеплев П.А., Аполихин О.И. Мужское бесплодие. Обсуждение консенсуса. Вестн. репродуктивного здоровья. 2010; 3–4: 37–44. / Shcheplev P.A., Apolikhin O.I. Muzhskoe besplodie. Obsuzhdenie konsensusa. Vestn. reproduktivnogo zdorov'ia. 2010; 3–4: 37–44. [in Russian]
5. Jungwirth A, Diemer T, Dohle G et al. Guidelines on Male Infertility. EAU Guidelines Office, Arnhem, Netherlands, 2015.
6. Краснополянская К.В., Назаренко Т.А. Клинические аспекты лечения бесплодия в браке. Диагностика и терапевтические программы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. / Krasnopol'skaia K.V., Nazarenko T.A. Klinicheskie aspekty lecheniia besplodiia v brake. Diagnostika i terapevticheskie programmy. M.: GEOTAR-Media, 2014. [in Russian]
7. Тюзиков И.А. Метаболический синдром и мужское бесплодие. Андрология и генитальная хирургия. 2013; 2: 5–10. / Tiuzikov I.A. Metabolicheskii sindrom i muzhskoe besplodie. Andrologiia i genital'naia khirurgiia. 2013; 2: 5–10. [in Russian]
8. Урология. Под ред. Д.Ю.Пушкаря. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. / Urologiia. Pod red. D.Iu.Pushkaria. M.: GEOTAR-Media, 2017. [in Russian]
9. Bonde JPE, Kold JT, Brixen LS et al. Year of birth and sperm count in 10 Danish occupational studies. Scand J Work Environ Health 1998; 24 (5): 407–13.
10. Almagor M, Ivnitzi I, Yaffe H, Baras M. Changes in semen quality in Jerusalem between 1990 and 2000: a cross-sectional and longitudinal study. Arch Androl 2003; 49 (2): 139–44.
11. Bilotta P, Guglielmo R, Steffe M. Analysis of decline in seminal fluid in the Italian population during the past 15 years. Minerva Ginecol 1999; 51 (6): 223–31.
12. Adiga SK, Jayaraman V, Kalthur G et al. Declining semen quality among South Indian infertile men: a retrospective study. J Hum Reprod Sci 2008; 1 (1): 15–8.
13. Shine R, Peek J, Birdsall M. Declining sperm quality in New Zealand over 20 years. N Z Med J 2008; 121 (1287): 50–6.
14. Feki NC, Abid N, Rebai A, Sellami A. Semen quality decline among men in infertile relationships: experience over 12 years in the south of Tunisia. J Androl 2009; 30 (5): 541–7.
15. Епанчицева 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. / Epanchintseva E.A., Seliatitskaia V.G., Sviridova M.A., Lutov Ju.V. Mediko-sotsial'nye faktory riska besplodiia u muzhchin. Andrologiia i genital'naia khirurgiia. 2016; 17 (3): 47–53. [in Russian]
16. Гамидов С.И., Авакян А. Идиопатическое бесплодие у мужчин: эпидемиология, этиология, патогенез, лечение. Врач. 2013; 7: 2–4. / Gamidov S.I., Avakian A. Idiopaticheskoe besplodie u muzhchin: epidemiologiya, etiologiya, patogenez, lechenie. Vrach. 2013; 7: 2–4. [in Russian]
17. Рутинский А.И. Особенности диагностики идиопатического мужского бесплодия. Медико-социальные проблемы семьи. 2013; 18 (1): 116–21. / Rutinskii A.I. Osobennosti diagnostiki idiopaticheskogo muzhskogo besplodiia. Mediko-sotsial'nye problemy sem'i. 2013; 18 (1): 116–21. [in Russian]
18. Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S. Andrology. 3rd ed. Munster: Springer, 2010.
19. World Health Organization. WHO Manual for the Standardized Investigation, Diagnosis and Management of the Infertile Male. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
20. Тиктинский О.Л., Калинина С.Н., Михайличенко В.В. Андрология. М.: МИА, 2010. / Tiktinskii O.L., Kalinina S.N., Mikhailichenko V.V. Andrologiia. M.: MIA, 2010. [in Russian]
21. Носова Г.Г., Федорцова Ю.В., Морев В.В., Корнеев И.А. Изучение факторов риска развития бесплодия у мужчин, обратившихся в центр вспомогательных репродуктивных технологий. Урологические ведомости. 2013; 3 (3): 18–21. / Nosova G.G., Fedortsova Yu.V., Morev V.V., Korneev I.A. Izuchenie faktorov riska razvitiia besplodiia u muzhchin, obrativshikhsia v tsentri vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologii. Urologicheskie vedomosti. 2013; 3 (3): 18–21. [in Russian]
22. Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н. Мужская фертильность: модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. Проблемы репродукции. 2015; 21 (5): 89–95. / Galimova E.F., Galimov Sh.N. Muzhskaja fertil'nost': modifitsiruemye i nemodifitsiruemye faktory riska. Problemy reproduksii. 2015; 21 (5): 89–95. [in Russian]

23. Ефремов Е.А., Касатонина Е.В., Мельник Я.И. Подготовка мужчины к зачатию. Урология. 2015; 3: 97–104. / Efremov E.A., Kasatonina E.V., Mel'nik Ia.I. Podgotovka muzhchiny k zachatiu. Urologiia. 2015; 3: 97–104. [in Russian]
24. Ярман В.В., Новиков А.И. Тактика лечения бесплодия мужчин в супружеской паре с учетом их половой конституции. Вестн. Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова. 2011; 3 (2):101–6. / Iarman V.V., Novikov A.I. Taktika lecheniia besplodiia muzhchin v supruzheskoi pare s uchetom ikh polovoi konstitutsii. Vestn. Severo-Zapadnogo GMU im. I.I. Mechnikova. 2011; 3 (2):101–6. [in Russian]
25. Гамидов С.И., Овчинников Р.И., Попова А.Ю. и др. Современный подход к терапии мужского бесплодия с варикоцеле. Терапевт. архив. 2012; 84 (10): 56–61. / Gamidov S.I., Ovchinnikov R.I., Popova A.Yu. i dr. Sovremennyy podkhod k terapii muzhskogo besplodiia s varikotsеле. Terapevt. arkhiv. 2012; 84 (10): 56–61. [in Russian]
26. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г.Аляева, П.В.Глыбочко, Д.Ю.Пушкаря. М.: Медфорум, 2017; с. 544. / Urologiia. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. Iu.G.Aliaeva, P.V.Glybochko, D.Yu.Pushkaria. M.: Medforum, 2017; s. 544. [in Russian]
27. Павлов Д.С., Зубкова А.Ю., Камаева И.А., Гуськова Е.Н. Спермограмма как один из важнейших лабораторных методов исследования фертильности мужчин. Молодой ученый. 2016; 26 (130): 30–4. / Pavlov D.S., Zubkova A.Yu., Kamaeva I.A., Gus'kova E.N. Spermogramma kak odin iz vazhneishikh laboratornykh metodov issledovaniia ferti'lnosti muzhchin. Molodoi uchenyi. 2016; 26 (130): 30–4. [in Russian]
28. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. М.: Капитал-принт, 2012; с. 292. / Rukovodstvo VOZ po issledovaniu i obrabotke eiakuliata cheloveka. 5-e izd. M.: Kapital-print, 2012; s. 292. [in Russian]
29. Метелев А.Ю., Богданов А.Б., Ивкин Е.В. и др. Прогностическая ценность различных показателей спермы относительно мужской фертильности. Андрология и генитальная хирургия. 2015; 16 (4): 51–4. / Metelev A.Yu., Bogdanov A.B., Ivkin E.V. i dr. Prognosticheskaia tsennost' razlichnykh pokazatelei spermy otnositel'no muzhskoi ferti'lnosti. Andrologiia i genital'naia khirurgiia. 2015; 16 (4): 51–4. [in Russian]
30. Цветкова П., Бабюк И., Иванова С., Илиева И. Цитогенетическое исследование эякулята при мужском бесплодии. Здоровье мужчины. 2012; 3 (42): 116. / Tsvetkova P., Babiuk I., Ivanova S., Ilieva I. Tsitogeneticheskoe issledovanie eiakuliata pri muzhskom besplodii. Zdorov'e muzhchiny. 2012; 3 (42): 116. [in Russian]
31. Евдокимов В.В., Жуков О.Б., Бабушкина Е.В. Анализ параметров эякулята у мужчин в различных возрастных группах. Андрология и генитальная хирургия. 2016; 17 (2): 65–7. / Evdokimov V.V., Zhukov O.B., Babushkina E.V. Analiz parametrov eiakuliata u muzhchin v razlichnykh vozrastnykh gruppakh. Andrologiia i genital'naia khirurgiia. 2016; 17 (2): 65–7. [in Russian]
32. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. Fertil Steril 2012; 98 (2): 294–01.
33. Пашкова Е.Ю., Калинин С.Ю. Мужское бесплодие в XXI веке – реалии и перспективы. Новые возможности использования комбинированной стимулирующей терапии гонадотропинами. Эффективная фармакотерапия. 2013; 1: 26–31. / Pashkova E.Yu., Kalinchenko S.Yu. Muzhskoe besplodie v XXI veke – realii i perspektivy. Noveye vozmozhnosti ispol'zovaniia kombinirovannoi stimuliruiushchei terapii gonadotropinami. Effektivnaia farmakoterapiia. 2013; 1: 26–31. [in Russian]
34. Виноградов И.В., Афанасьева Л.М. Опыт лечения бесплодия у пациентов с синдромом Клайнфельтера. Вестн. последиплом. мед. образования. 2010; 3–4: 32–3. / Vinogradov I.V., Afanas'eva L.M. Opyt lecheniia besplodiia u patsientov s sindromom Klainfel'tera. Vestn. posleddiplom. med. obrazovaniia. 2010; 3–4: 32–3. [in Russian]
35. Белый Л.Е., Ковальский И.И. Особенности нарушений сперматогенеза после перенесенного острого эпидидимоорхита. Вестн. новых мед. технологий. 2013; 20 (3): 172–4. / Belyi L.E., Kovshin I.I. Osobennosti narusheniia spermatogeneza posle perenesennogo ostrogo epididimoorkhita. Vestn. novykh med. tekhnologii. 2013; 20 (3): 172–4. [in Russian]
36. Базилицкая С.В. Особенности состояния гематотестикулярного барьера при различных формах мужского бесплодия. Здоровье мужчины. 2012; 4 (43): 142. / Bazalitskaia S.V. Osobennosti sostoiianiia gematotestikuliarnogo bar'era pri razlichnykh formakh muzhskogo besplodiia. Zdorov'e muzhchiny. 2012; 4 (43): 142. [in Russian]
37. Мсхалая Г.Ж., Калинин С.Ю., Тишова Ю.А. и др. Бесплодие у мужчин. State of art. М.: Практ. медицина, 2014; с. 80. / Mskhalaia G.Zh., Kalinchenko S.Yu., Tishova Iu.A. i dr. Besplodie u muzhchin. State of art. M.: Prakt. meditsina, 2014; s. 80. [in Russian]
38. Тавокина Л.В. Мужское бесплодие. Генетические аспекты. Почки. 2014; 2 (8): 9–13. / Tavokina L.V. Muzhskoe besplodie. Geneticheskie aspekty. Pochki. 2014; 2 (8): 9–13. [in Russian]
39. Глинкина Ж.И. Комплексное генетическое обследование мужчин: программы ИКСИ. Гинекология. 2006; 8 (4): 60–3. / Glinkina Zh.I. Kompleksnoe geneticheskoe ob sledovanie muzhchin: programmy IKSI. Ginekologiya. 2006; 8 (4): 60–3. [in Russian]
40. Martin RH. Cytogenetic determinants of male fertility. Hum Reprod Update 2008; 14: 379–90.
41. Zhang F, Lu C, Li Z et al. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility. J Med Genet 2007; 44: 437–44.
42. Сухих Г.Т., Божедомов В.А. Мужское бесплодие. М.: Эксмо, 2009. / Sukhikh G.T., Bozhedomov V.A. Muzhskoe besplodie. M.: Eksmo, 2009. [in Russian]
43. Черешнев В.А., Пичугова С.В., Тулакина Л.Г. и др. Морфофункциональные изменения сперматозоидов при урогенитальной инфекции. Вестн. Уральской медицинской академической науки. 2013; 2 (44): 88–92. / Chereshev V.A., Pichugova S.V., Tulakina L.G. i dr. Morfofunktsional'nye izmeneniia spermatozoidov pri urogenital'noi infektsii. Vestn. Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki. 2013; 2 (44): 88–92. [in Russian]
44. Жуков О.Б., Юрченко О.В., Кырпа В.И., Жуков А.А. Ультразвуковая соноэластография мошонки в диагностике фертильности мужчины. Андрология и генитальная хирургия. 2014; 2: 58–62. / Zhukov O.B., Iurchenko O.V., Kyrpa V.I., Zhukov A.A. Ul'trazvukovaia sonoelastografiia moshonki v diagnostike ferti'lnosti muzhchiny. Andrologiia i genital'naia khirurgiia. 2014; 2: 58–62. [in Russian]
45. Абубакиров А.Н. Повреждения ДНК сперматозоидов и мужское бесплодие. Урология. 2009; 3: 86–91. / Abubakirov A.N. Povrezhdeniia DNK spermatozoidov i muzhskoe besplodie. Urologiia. 2009; 3: 86–91. [in Russian]
46. Ломтева С.В., Савкина К.Г., Шестель А.Н. и др. Окислительный стресс и мужская репродуктивная система. Валеология. 2015; 1: 59–67. / Lomteva S.V., Savikina K.G., Shestel' A.N. i dr. Okislitel'nyi stress i muzhskaya reproduktivnaia sistema. Valeologiia. 2015; 1: 59–67. [in Russian]
47. Kunzle R, Mueller MD, Hanggi W et al. Semen quality of male smokers and non-smokers in infertile couples. Fertil Steril 2003; 79: 287–91.
48. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK et al. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. Fertil Steril 2003; 80: 1431–6.
49. Xing W, Krishnamurthy H, Sairam MR. Role of follitropin receptor signaling in nuclear protein transitions and chromatin condensation during spermatogenesis. Biochem Biophys Res Commun 2003; 312: 697–01.
50. Некрасова И.Л., Шестакова В.Г., Иванов А.Г., Артамонов А.А. Исследование фрагментации ДНК сперматозоидов в диагностике мужского бесплодия. Верхневолжский мед. журн. 2015; 3: 42–4. / Nekrasova I.L., Shestakova V.G., Ivanov A.G., Artamonov A.A. Issledovanie fragmentatsii DNK spermatozoidov v diagnostike muzhskogo besplodiia. Verkhnevolzhskii med. zhurn. 2015; 3: 42–4. [in Russian]
51. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. Fertil Steril 2013; 99 (3): 673–7.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Винник Юрий Юрьевич** – д-р мед. наук, проф. каф. урологии, андрологии и сексологии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого». E-mail:vinnik33@mail.ru  
**Борисов Владимир Викторович** – д-р мед. наук, проф. каф. нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»