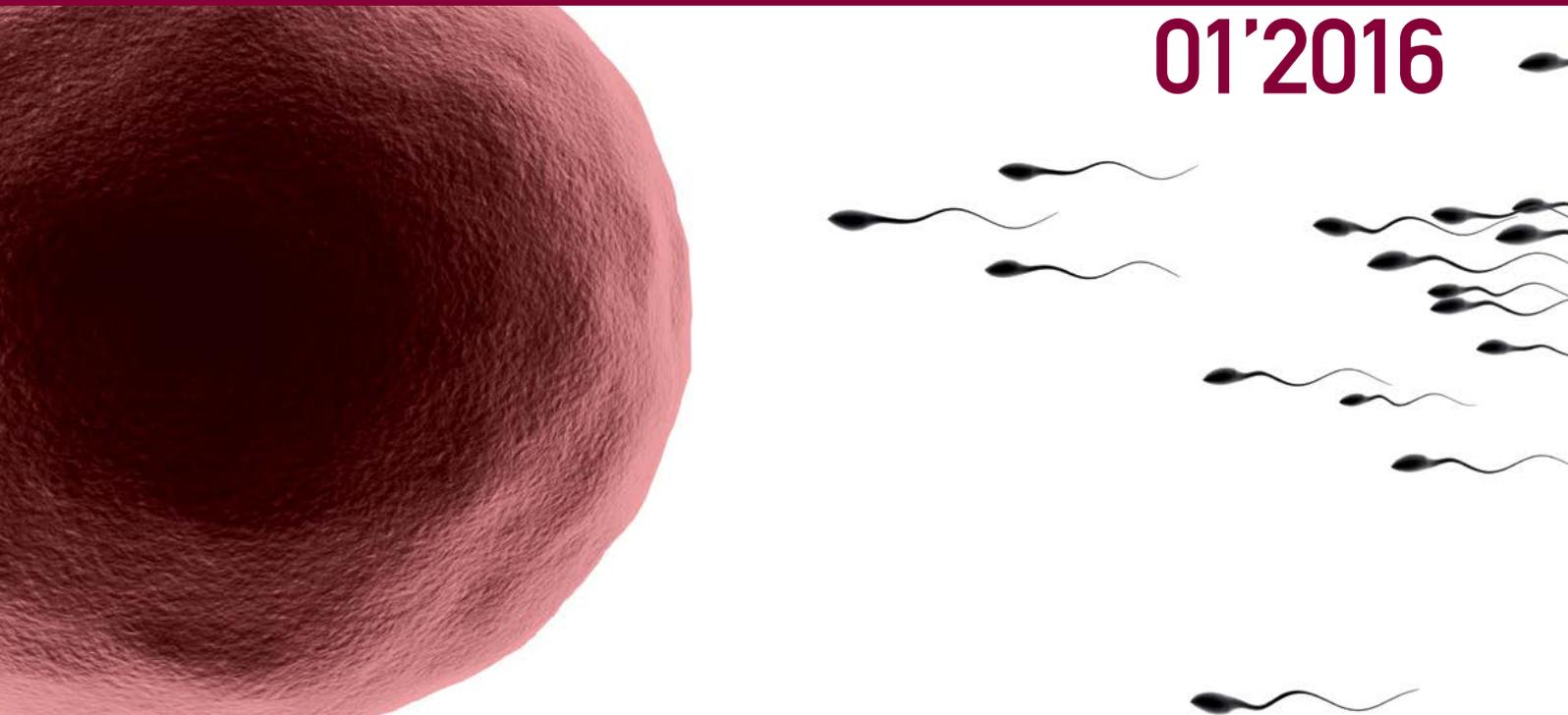


PRODIGEST

для СПЕЦИАЛИСТОВ ПО РЕПРОДУКТИВНОМУ ЗДОРОВЬЮ

от ПРОфессионалов для ПРОфессионалов

01'2016



ОБЗОР МЕЖДУНАРОДНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ ПО ТЕМАМ:

-  Образ жизни и окружающая среда
-  Общие и урологические заболевания и бесплодный брак
-  Вспомогательные репродуктивные технологии
-  Идиопатическое бесплодие
-  Фрагментация ДНК и оксидативный стресс
-  Женское бесплодие

Содержание

ОБРАЗ ЖИЗНИ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

- 2 Влияние курения на процентные доли жирных кислот в составе мембранных фосфолипидов в сперматозоидах и уровень малондальдегида в семенной плазме человека.
- 2 Воздействие ограничения питания на характеристики сперматозоидов и окислительный стресс в тканях яичка у молодых крыс, подвергшихся длительному тепловому стрессу.
- 3 Сперматозоиды человека и температура: проблема, о которой никто не хочет говорить
- 4 Связь между концентрацией фталатов в моче и качеством спермы в общей популяции.
- 6 Количество мяса в рационе мужчины и исходы применения вспомогательных репродуктивных технологий в паре
- 7 Индекс массы тела, соотношение окружности талии и бедер, обхват талии и соотношение талии и роста не позволяют предсказать качество спермы: отчет об исследовании с участием 1231 субфертильного жителя Китая.
- 7 Воздействие антиоксидантов Melissa лекарственной (*Melissa officinalis*) и чая мате (*Ilex paraguensis*) на качество эпидидимальных сперматозоидов, степень перекисного окисления липидов и окисления ДНК в них.
- 8 Оценка экстрактов лука и чеснока в качестве потенциального средства против биохимических изменений в предстательной железе крысы, вызванных кадмием.
- 9 Ожирение неблагоприятно сказывается на мужской фертильности и исходе применения вспомогательных репродуктивных технологий: систематический обзор и мета-анализ

ОБЩИЕ И УРОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И БЕСПЛОДНЫЙ БРАК

- 10 Эпидидимит: открытия на стыке клинической практики и фундаментальных наук
- 11 Микоплазмоз и уреоплазмоз и мужское бесплодие: систематический обзор и мета-анализ.
- 12 Воздействие терапии метформином и пищевыми добавками на показатели спермограммы у мужчин с гиперинсулинемией.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

- 13 Европейский взгляд на криоконсервацию тканей яичка для сохранения фертильности у мальчиков препубертатного и подросткового возраста
- 15 Влияние возраста родителей на репродуктивный исход при использовании донорских яйцеклеток: систематический обзор

ИДИОПАТИЧЕСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

- 16 Совокупное влияние вариантов генотипа глутатион-S-трансферазы и курения сигарет на развитие идиопатического мужского бесплодия.
- 17 Эпидидимосомы: гетерогенная популяция микровезикул, играющих различную роль в созревании и хранении сперматозоидов
- 18 Использование комбинации витамина Е и кломифена цитрата для лечения пациентов с идиопатической олигоастено-зооспермией: проспективное рандомизированное исследование
- 19 Уровень антимюллера гормона в семенной плазме мужчин, страдающих идиопатическим бесплодием, во время лечения рекомбинантным фолликуло-стимулирующим гормоном человека в циклах искусственного оплодотворения.
- 20 Новые молекулярные механизмы гормональной регуляции синтеза лактата в клетках Сертоли
- 21 Генетические основы мужского бесплодия: от исследований в врачебной практике
- 22 Профиль экспрессии микроРНК мышечных сперматозоидов существенно изменяется во время их созревания в придатке яичка
- 22 Связь между характером общего метилирования ДНК и экспрессией метилтрансфераз ДНК у пациентов с нарушением сперматогенеза
- 23 Варикоцеле оказывает неблагоприятное воздействие на митохондриальное дыхание сперматозоидов
- 24 Варикоцеле связано с варикозным расширением вен: популяционное исследование по методу «случай-контроль»
- 25 Воздействие варикоцелэктомии на функциональные показатели сперматозоидов и метилирование ДНК.

ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК И ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС

- 26 Хромосомная анеуплоидия и фрагментация ДНК сперматозоидов мужчин, подвергшихся воздействию перфорированных соединений.
- 27 Дифференциальная экспрессия новых биомаркеров (TLR-2, TLR-4, COX-2 и Nrf-2) воспаления и окислительного стресса при лейкоцитоспермии.
- 28 Фрагментация ДНК сперматозоидов связана с их морфологическими характеристиками, определяемыми при окрашивании
- 29 Употребление белого чая восстанавливает качество сперматозоидов у крыс с преддиабетом и предотвращает окислительное повреждение тканей яичка

ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ

- 30 Скорректированная распространенность бесплодия у женщин 30–49 лет в зависимости от используемого подхода к оценке: популяционное исследование методом «поперечного среза».
- 32 Планы по созданию семьи и личные соображения замужних и незамужних женщин 35–43 лет, откладывающих рождение детей и обращающихся за обследованием и консультацией по вопросу фертильности.
- 33 Симптомы послеродовой депрессии и вспомогательные репродуктивные технологии: систематический обзор и мета-анализ
- 35 Значение полиморфизма генов гонадотропинов и их рецепторов для репродуктивного успеха у человека
- 35 Изменение уровня митохондриальной ДНК связано с возрастом женщины и анеуплоидией, а также служит независимым показателем потенциала имплантации эмбриона.
- 37 Прием антиоксидантов изменяет морфологию плацентарной площадки и исход репродуктивного цикла у мышей старшего возраста.
- 38 Воздействие препаратов для улучшения фертильности на частоту развития рака, за исключением рака молочной железы и злокачественных новообразований половых путей
- 39 Прием антиоксиданта во внутри-утробном периоде предотвращает опосредованную никотином гипертензию во взрослом возрасте у помета крыс.
- 39 Рак у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий
- 40 Защитный потенциал пищевой добавки с α-токоферолом против вызванного этанолом дизморфогенеза у мышечных эмбрионов после имплантации
- 41 Влияние способа зачатия на акушерские исходы зависит от индекса массы тела
- 42 Двухнитевые разрывы ДНК, ее восстановление в незрелых яйцеклетках человека и значимость этих процессов для возобновления мейотического деления.
- 43 Дефицит фолиевой кислоты нарушает децидуализацию и изменяет характер метилирования генома мышей.
- 43 У крыс ожирение, вследствие питания едой из фастфудов, снижает фертильность, воздействуя на несколько мишеней в яичниках

От редактора



Глубокоуважаемые специалисты по репродуктивному здоровью — урологи, андрологи, эндокринологи, гинекологи, репродуктологи, генетики, эмбриологи, биологи и многие другие!

В свет вышел очередной, уже шестой, а этом 2016 году - первый номер журнала ProDigest. Он, как и всегда, посвящен обзору самых новых публикаций в области репродукции. На этот раз не только мужской, но и женской. Хотя, конечно, разделять репродукцию по гендерным признакам нельзя. Друг без друга, без мужчины, без женщины – ни о каком потомстве не может быть и речи!

В этот номер вошли статьи по разнообразным тематикам, начиная от клинических работ, до теоретических основ фундаментальной медицины. Надеюсь, каждый из вас найдет для себя что-то новое, важное и с успехом сможет применить в своей практической деятельности.

В этом выпуске вы увидите много работ, посвященных основам биологии, фундаментальной медицине, казалось бы, далекой от клиники. Однако, что сегодня теория, то завтра – новые методы лечения, каждодневная практика.

Недаром, в нашем федеральном «Научном Центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ открыты новые отделения и лаборатории: клеточных технологий, регенеративной медицины, молекулярно-генетических методов, протеомики репродукции человека, молекулярной патофизиологии клетки, репродуктивной генетики, геномики и эпигенетики, митохондриальной медицины, цитологии и др. За ними будущее медицины! Взаимодействие теории и практики — ключ к быстрому успеху. Это мы и пытаемся сделать в условиях нашего Центра.

Друзья! Наша страна вступила в нелегкий период своей истории. Но это не только трудности, но и новые возможности для России. Постараемся же, несмотря на санкции, по-прежнему быть на современном уровне развития медицины и оказания помощи пациентам. Надеюсь международное сотрудничество в медицине не подвластно политике.

За работу, вперед!

Овчинников Руслан Игоревич,

к.м.н., заведующий отделением андрологии и урологии по клинике ФГБУ «НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава РФ,
r_ovchinnikov@oparina4.ru, riododc@rambler.ru, +7 (495) 995-3040 (моб.)

PRODIGEST

Журнал для специалистов по репродуктивному здоровью «Обзор международных периодических изданий ПРОдайджест (PROdigest)». Выходит в свет с мая 2015 года. Учредитель и издатель: ООО «ПРОФАРМА ГРУП». Адрес редакции: 121087 Россия Москва, Багратионовский проезд, 7/20в. Менеджер проекта: Ермолович С.Ю. | Ermolovich.Sergey@profarma.info. Подписано в печать: 02.2015. Тираж: 2000 экз. Распространяется бесплатно.

Главный редактор:



Гамидов Сафаил Исраилович
д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ГБОУ ВПО «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, руководитель отделения андрологии и урологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова» МЗ РФ



Попова Алина Юрьевна
к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ГБОУ ВПО «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, с.н.с. отделения андрологии и урологии ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова» МЗ РФ.



Ефремов Евгений Александрович
Заведующий отделом андрологии и репродукции человека ФГБУ «НИИ урологии» Минздравсоцразвития России. Доктор медицинских наук

Мониторинг, скрининг: Касатонова А.В. Перевод: Чашникова Е.П.
Дизайн и вёрстка: Кирьянова Е.Ю.

Редакционная коллегия:

Влияние курения на процентные доли жирных кислот в составе мембранных фосфолипидов в сперматозоидах и уровень малондиальдегида в семенной плазме человека.



Andrologia, 47: 967–973.
doi: 10.1111/and.12365

Štramová, X., Čegan, A., Hampl, R., Kandár, R.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.12365/abstract>

Значимая корреляция между процентной долей отдельных жирных кислот в сперматозоидах и подвижностью и морфологией сперматозоидов у курящих и некурящих мужчин не выявлена.

Цель этого исследования — изучить набор жирных кислот в составе фосфолипидов мембран сперматозоидов, оценить уровень перекисного окисления липидов, исходя из концентрации малондиальдегида, и описать различия между мужчинами, которые курят или прекратили недавно, и некурящими мужчинами. Уровень малондиальдегида составил $1,51 \pm 0,56$ мкмоль/л у всех пациентов, $1,36 \pm 0,59$ мкмоль/л у курящих и $1,53 \pm 0,55$ мкмоль/л у некурящих. Был описан общий набор жирных кислот (ЖК) в фосфолипидах мембран сперматозоидов: процентная доля насыщенных ЖК ($61,86 \pm 9,02\%$ у курящих и $61,20 \pm 11,66\%$ у некурящих), полиненасыщенных омега-3 ЖК ($12,62 \pm 8,18\%$ у курящих и $14,28 \pm 13,65\%$ у некурящих), полиненасыщенных омега-6 ЖК ($9,13 \pm 4,37\%$ у курящих и $10,10 \pm 3,79\%$ у некурящих) и других кислот ($14,36 \pm 3,94\%$

у курящих и $13,88 \pm 2,31\%$ у некурящих). Была показана значимая корреляция между уровнем малондиальдегида (МДА) и общей подвижностью сперматозоидов у всех пациентов ($r = -0,358$, $P = 0,013$), между уровнем МДА и долей сперматозоидов с прогрессивным движением ($r = -0,465$, $P = 0,001$) и между уровнем МДА и общей подвижностью ($r = -0,382$, $P = 0,037$) у некурящих пациентов. Отсутствовали статистически значимые различия между процентными долями важных жирных кислот в составе фосфолипидов мембраны сперматозоидов у курящих и некурящих мужчин. В результате исследования не было найдено значимой корреляции между процентной долей отдельных жирных кислот в сперматозоидах и подвижностью и морфологией сперматозоидов у курящих и некурящих мужчин.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р.И.:

- Несмотря на то, что влияния курения на состав жирных кислот мембран сперматозоидов в данном исследовании не выявлено, отрицательная роль малондиальдегида на качество сперматозоидов очевидна.

Effects of smoking on fatty acid composition of phospholipid sperm membrane and the malondialdehyde levels in human seminal plasma.



The aim of this study was to investigate fatty acids composition of sperm phospholipids, level of lipoperoxidation represented by malondialdehyde and to examine differences between recent smokers and nonsmokers. The levels of malondialdehyde were in the group of all patients 1.51 ± 0.56 $\mu\text{mol l}^{-1}$, in smokers 1.36 ± 0.59 $\mu\text{mol l}^{-1}$ and in non-

smokers 1.53 ± 0.55 $\mu\text{mol l}^{-1}$. Total sperm membrane phospholipid fatty acids were profiled into several groups, saturated acids (in smokers $61.86 \pm 9.02\%$, in nonsmokers $61.20 \pm 11.66\%$), polyunsaturated acids n-3 (in smokers $12.62 \pm 8.18\%$, in nonsmokers $14.28 \pm 13.65\%$), polyunsaturated acids n-6 (in smokers $9.13 \pm 4.37\%$, in nonsmokers

$10.10 \pm 3.79\%$) and other acids (in smokers $14.36 \pm 3.94\%$, in nonsmokers $13.88 \pm 2.31\%$). Significant correlations were found between the level of malondialdehyde (MDA) and total sperm motility in all patients ($r = -0.358$, $P = 0.013$), between both the level of MDA and progressive motility ($r = -0.465$, $P = 0.001$) and between the level of MDA and total

motility ($r = -0.382$, $P = 0.037$) in nonsmokers. There were no statistically significant differences between composition of sperm phospholipid important fatty acids in smokers and nonsmokers. Significant correlations between selected sperm fatty acids and sperm motility and morphology in smokers and nonsmokers were not observed.

Воздействие ограничения питания на характеристики сперматозоидов и оксидативный стресс в тканях яичка у молодых крыс, подвергшихся длительному тепловому стрессу.

Aydilek, N.,
Varisli, O.,
Kocyigit, A.,
Taskin, A.,
Kaya, M. S.

Диетическое питание не улучшило качество спермы и оксидативный статус при тепловом воздействии

Это исследование проводили для оценки воздействия ограничения питания на оксидативный стресс и параметры спер-

матозоидов у крыс, подвергшихся длительному тепловому стрессу. Сорок здоровых крыс Спрег-Дули в возрасте 2,5

месяцев разделили на четыре группы по 10 животных, содержащихся в различных условиях (комнатная температура (22°C), корм без ограничений; комнатная температура и ограничение количества корма (40%); высокая температура (38°C), корм без ограничений; высокая температура и ограничение количества корма). В конце 9-й недели измерили уровень некоторых окислителей (гидроперокси липидов, общий окислительный статус, индекс оксидативного стресса) и антиоксидантов (общий антиоксидантный статус, сульфгидрильные группы, уровень церулоплазмينا, активность параоксоназы и арилэстеразы) в тканях яичек.

Измеряли концентрацию, подвижность, объем, количество патологических сперматозоидов, целостность акросомы и мембраны эпидидимальных сперматозоидов и уровень тестостерона в яичках. Высокая температура не изменила оксидативные и антиоксидантные параметры, за исключением количества сульфгидрильных групп и церулоплазмينا, но негативно сказалась на всех показателях сперматозоидов. Ограничение питания не оказало ника-

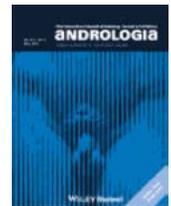
кого воздействия ни на показатели сперматозоидов, ни на оксидативный стресс в тканях яичек, за исключением количества сульфгидрильных групп, церулоплазмينا и активности арилэстеразы. Полученные результаты позволяют предположить, что длительный тепловой стресс не оказывает значимого влияния на оксидативный статус яичек, в то время как сперматозоиды молодых крыс оказались чувствительны к тепловому воздействию.

Диетическое питание не улучшило качество спермы и оксидативный статус, за исключением некоторых антиоксидантных параметров. Напротив, оно снизило уровень тестостерона в яичках у молодых крыс, подвергшихся длительному тепловому стрессу.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- Отрицательное влияние повышенной температуры на сперматогенез давно известно. Однако, данные о снижении уровня тестостерона при диетическом питании, в отличие от нормального питания при тепловом стрессе весьма интересны.



Andrologia, 47: 1055–1061.
doi: 10.1111/and.12377

Effect of dietary restriction on sperm characteristic and oxidative status on testicular tissue in young rats exposed to long-term heat stress.



This study was conducted to evaluate the effects of dietary restriction on oxidative status and sperm parameters in rats exposed to long-term heat stress. Forty healthy Sprague–Dawley rats, aged 2.5 month, were divided into four groups of 10 with respect to feeding and temperature regimen (room temperature (22°C)-ad libitum, room temperature–dietary restriction (40%), high temperature (38°C)-ad libi-

tum, high temperature–dietary restriction). At the end of the 9th week, some oxidants (lipid hydroperoxide, total oxidant status, oxidative stress index) and antioxidants (total antioxidant status, sulfhydryl groups, ceruloplasmin, paraoxonase and arylesterase activities) were measured in the testis tissue. The concentration, motility, volume, abnormal sperm count, acrosome and membrane integrity of

epididymal spermatozoon and intratesticular testosterone levels were evaluated. High temperature did not change oxidative and antioxidative parameters except for sulfhydryl groups and ceruloplasmin, yet it impaired all sperm values. Neither sperm values nor oxidative status apart from sulfhydryl groups, ceruloplasmin and arylesterase was affected by dietary restriction in the testis tissue. These results

suggest that long-term heat stress does not have a significant effect on testicular oxidative status, while the spermatozoa are sensitive to heat stress in young rats. Dietary restriction failed to improve the sperm quality and oxidative status except some individual antioxidant parameters; conversely, it decreased intratesticular testosterone level in the young rats exposed to long-term heat stress

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.12377/abstract>

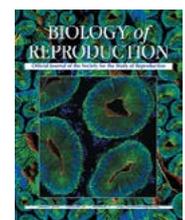
Сперматозоиды человека и температура: проблема, о которой никто не хочет говорить

Рассмотрена проблема отрицательного влияния высоких температур на органы мошонки и сперматогенез.

Bedford JM.

Для человека характерно образование малого количества сперматозоидов, а зачастую и худшая морфология и подвижность сперматозоидов по сравнению с другими крупными млекопитающими. Роль температуры в этой картине — спорный вопрос. Однако эксперименты с животными позволяют предположить, что увеличение температуры мошонки примерно на 4°C за счет одежды оказывает отрицательное воздействие на эпителий половых путей и придатки яичек у мужчин. Перенос яичек из мо-

шонки в брюшную полость у животных двух видов способствовал повышению температуры яичек всего лишь на 1,5°C, но снизил количество образующихся сперматозоидов и вызвал нарушения сперматогенеза (искривленное ядро сперматозоида, общая акросома), которые часто встречаются у мужчин наряду с нормальными морфологическими формами. Перенос придатка яичка из мошонки в брюшную полость у лабораторных животных не подавил созревание сперматозоидов, но последствия



Biol Reprod. 2015 Oct;93(4):97. doi: 10.1095/biolreprod.115.130658.

>>

этого действия для придатка яичка видны по некоторым аналогичным параметрам у мужчин. Помимо типичного небольшого размера хвоста придатка яичка у человека к таким параметрам относится зачастую быстрый проход сперматозоидов по придатку яичка, быстрая капацитация in vitro, небольшой запас

сперматозоидов (что видно по резкому снижению количества сперматозоидов в последовательно полученных эякулятах) и невозможность поддержания жизнеспособности сперматозоидов в хвосте придатка яичка (что видно по их различной подвижности и отрицательному воздействию воздержания на сперматозоиды). Поскольку от количества качественных сперматозоидов, попавших в женские половые пути, зависит скорость оплодотворения и (или) частота наступления беременности, отрицательное влияние температуры мошонки может способствовать тому, что женщинам для наступления беременности требуется, в среднем, около пяти циклов с половой жизнью без предохранения.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- В мини-обзоре, представленном J. Michael Bedford из медицинского колледжа Weill Cornell, кафедра акушерства и гинекологии и Центра репродуктивной медицины, Нью-Йорка, указаны точные патогенетические звенья нарушения сперматогенеза при повышении температуры. Не соглашусь с авторами, это хорошо известная и давняя проблема. Новый взгляд на нее, с помощью гинекологов, расширяет лечебные возможности у мужчин.

Human Spermatozoa and Temperature: The Elephant in the Room.



Men are notable for low sperm production, relative to that of other large mammals, and often inferior morphology and motility of their spermatozoa. The extent to which temperature plays a role in this picture has been a moot point. However, animal experiments suggest that an increased scrotal temperature of approximately +4°C brought by inguinal clothing has a negative impact on the germinal epithelium and on the epididymis in man. In two

animal species with inguinal testes, their transposition to the abdomen, raising the testis temperature by a modest approximate 1.5°C brought reduced sperm production and abnormalities of spermiogenesis (distorted sperm nuclei, shared acrosomes), a picture seen commonly in man alongside morphologically normal spermatids. Reflection of the scrotal epididymis to the abdomen in laboratory animals did not inhibit sperm maturation

there, but the consequences of this for other epididymal parameters are mirrored in several features seen in man. In addition to the typically puny form of the human cauda, these include often rapid epididymal sperm transit, rapid capacitation in vitro, a poor sperm reserve (as reflected in the steep decline in sperm numbers in successive ejaculates), and not least, the cauda's failure to maintain the viability of spermatozoa there (reflected in both

their mixed potential for motility and the negative outcome of abstinence). Because the number of competent spermatozoa inseminated relates to prompt fertilization and/or incidence of pregnancy in some animal models, the negative effects of scrotal temperature may be an important factor in the need for an average of approximately five cycles of unprotected intercourse in order to establish pregnancy in human females.

<http://www.biolreprod.org/content/93/4/97.abstract>

Связь между концентрацией фталатов в моче и качеством спермы в общей популяции.

Фталаты обладают антиандрогенным действием, что связано с уменьшением общего количества и более высокой долей патологических форм сперматозоидов.

M.S. Bloom,
B.W. Whitcomb,
Z. Chen,
A. Ye,
K. Kannan,
G.M. Buck Louis

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ВОПРОС.

Связана ли концентрация фталатов в моче с изменением качества спермы у мужчин из общей популяции?

ОСНОВНОЙ РЕЗУЛЬТАТ.

Присутствие в моче метаболитов сложных эфиров фталевой кислоты связано с уменьшением общего количества сперматозоидов, большим размером головки сперматозоида и более высокой долей патологических форм сперматозоидов.

ЧТО УЖЕ ИЗВЕСТНО.

Эксперименты с использованием высоких доз у крыс показали, что фталаты обладают антиандрогенным действием. Результаты исследований с участием бес-

плодных мужчин, обратившихся за медицинской помощью, позволяют предположить, что фталаты влияют на показатели качества спермы, и это вызывает беспокойство относительно их безопасности для мужчин из общей популяции.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.

В этом проспективном когортном исследовании участвовал 501 мужчина из пар, прекративших предохраняться и планирующих беременность. Мужчин набирали в 16 округах США с использованием популяционного подхода к составлению выборки с 2005 по 2009 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Образцы мочи и спермы получили на визите исходного уровня у 473 (94%) муж-

<http://humrep.oxfordjournals.org/content/30/11/2645.abstract>

чин, из которых 378 (80%) в течение месяца после этого предоставили второй образец. Уровень 14 метаболитов-моноэфиров, диэфиров фталата определяли в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией. Образцы спермы анализировали на предмет 34 параметров качества, разделенных на следующие категории: общие, подвижность, морфология, головка сперматозоида и структура хроматина сперматозоида.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

Уровни моно-[2-(карбоксиметил)гексил]фталата (MCMHP), моно-(2-этил-5-гидрокси-гексил)фталата (MEHP), монобензилфталата (MBzP) и моноизононилфталата (MNP) в моче в значимой степени положительно коррелировали со снижением общего количества и концентрации сперматозоидов, увеличением размера головки сперматозоида, увеличением доли сперматозоидов с большими головками и (или) другими морфологическими изменениями. Уровни монометилфталата (MMP) и моноциклогексилфталата (MCPHP)

в моче в значимой степени положительно коррелировали со снижением подвижности сперматозоидов, а уровень моно-2-этилгексилфталата (MEHP) — с повышением подвижности сперматозоидов.

ОГРАНИЧЕНИЯ. Несмотря на отмеченные неблагоприятные зависимости, значение результатов исследования в контексте репродуктивного потенциала пары и фертильности еще предстоит установить. Интерпретировать данные следует с осторожностью в связи с использованием в исследовании только одного измерения уровня фталатов и отсутствия поправки на множественные сравнения.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. ФИНАНСИРОВАНИЕ. Данное исследование было спонсировано в рамках Внутринститутской исследовательской программы Национального института детского здоровья и развития человека им. Юнис Кеннеди Шрайвер (N01-HD-3-3355, N01-HD-3-3356 и N01-HD-3-3358). Авторы заявляют об отсутствии фактических или потенциальных конфликтов финансовых интересов.



Hum. Reprod. (2015) 30 (11):
2645-2657 first published online
September 7, 2015 doi:10.1093/
humrep/dev219

ФТАЛАТЫ благодаря своим свойствам являются недорогими пластификаторами, которые добавляют в ПВХ (примерно 90% изделий), резину, краски. Своё применение они нашли и в других областях, преимущественно в косметическом и парфюмерном производстве. В настоящее время, в связи с негативным влиянием этой группы веществ на здоровье, идёт общая тенденция замены низкомолекулярных (DEHP) фталатов высокомолекулярными (DINP и DIDP) в качестве предпочтительного пластификатора. В декоративную косметику их добавляют для придания мягкости, создания масляной плёнки, как растворитель и связывающий компонент. Входит в состав детских игрушек, сделанных из ПВХ и резины — мячи, куклы, соски, прорезыватели для зубов, резинки для плетения. Огромные концентрации выявляются в помещениях, где использованы натяжные потолки низкого качества, оконные рамы, некоторые отделочные и смазочные материалы, ковровые и настенные покрытия. Обнаруживаются в медицинских изделиях — катетеры, трубки, системы для переливания крови, оболочки некоторых таблеток.

Associations between urinary phthalate concentrations and semen quality parameters in a general population



STUDY QUESTION

Are urinary phthalate concentrations associated with altered semen quality parameters among males recruited from the general population?

SUMMARY ANSWER

Urinary levels of metabolites of phthalate diesters are associated with lower total sperm counts, larger sperm head sizes, and higher percentages of morphologically abnormal sperm.

WHAT IS KNOWN ALREADY

High dose experiments in rats implicate phthalates as anti-androgens. Studies involving infertile men seeking care suggest that phthalates influence measures of semen quality raising concern about the implications for men in the general population.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION

This prospective cohort study comprised 501 male partners in couples discontinuing contraception to become pregnant, who were recruited from 16 US counties using population-based sampling frameworks from 2005 to 2009.

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS

Urine and semen samples were obtained at baseline from 473 (94%) men, of whom 378 (80%) men provided a second sample the following month. Urine was analyzed for 14 monoester metabolites of phthalate diesters by high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. Semen samples were analyzed for 34 quality parameters categorized as general,

motility, morphology, sperm head and sperm chromatin structure.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE

Urinary mono-[2-(carboxymethyl) hexyl] phthalate (MCMHP), mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate (MEHP), mono-benzyl phthalate (MBzP), and mono-isononyl phthalate (MNP) were significantly associated with lower total sperm counts and concentrations, larger sperm head sizes, higher proportions of megalog head sperm morphology, and/or other morphological changes. Urinary mono-methyl phthalate (MMP) and mono-cyclohexyl phthalate (MCPHP) were significantly associated with lower sperm motility, and urine mono-2-ethylhexyl phthalate (MEHP) was significantly associated with higher sperm motility.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION

While adverse associations were observed, the implications of the findings for couple fecundity and fertility remain to be established. Cautious interpretation is needed in light of reliance on a single measurement of phthalate measure and no correction for multiple comparisons.

STUDY FUNDING/COMPETING INTEREST(S)

This study was supported by the Intramural Research Program of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (N01-HD-3-3355, N01-HD-3-3356 and N01-HD-3-3358). The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Количество мяса в рационе мужчины и исходы применения вспомогательных репродуктивных технологий в паре

Xia, Wei et al.



Fertility and Sterility, Volume 104, Issue 4, 972 – 979

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р.И.:

- Интересные данные, требуют уточнения: чем еще различались мужчины в двух группах: масса тела, уровень липидов, гормональный профиль, сопутствующие заболевания и пр. Может быть вид употребляемого мяса определял соматические заболевания или предрасположенность к ним?

Количество мяса птицы в рационе положительно связано с частотой оплодотворения, а количество мясopодуктов отрицательно при прохождении стандартного протокола ЭКО.

ЦЕЛЬ

Изучить взаимосвязь между количеством мяса в рационе мужчины и клиническими исходами в парах, проходящими лечение бесплодия с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

ДИЗАЙН

Проспективное когортное исследование.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Центр лечения бесплодия.

ПАЦИЕНТЫ

Всего 141 мужчина, чьи партнерши прошли 246 циклов ВРТ с 2007 по 2014 г.

ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Отсутствуют. По результатам заполнения опросников на тему питания подсчитали общее количество мяса и количество отдельных видов мяса в рационе.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИСХОДА

Частота оплодотворения, имплантации, наступления клинической беременности и рождения живых детей на один цикл. Модель смешанных эффектов учитывала возможность прохождения одной женщиной нескольких циклов ЭКО.

РЕЗУЛЬТАТЫ.

Отмечена положительная связь между употреблением мяса птицы и частотой

оплодотворения: у мужчин из четверти с максимальным употреблением птицы частота оплодотворения была на 13% выше, чем у мужчин из четверти с минимальным употреблением птицы (78% против 65%). Количество употребляемых мясopодуктов было обратно пропорционально связано с частотой оплодотворения в обычных циклах ЭКО, но не в циклах ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида. Скорректированная частота оплодотворения от мужчин в возрастающих квартилях по употреблению мясopодуктов составила 82%, 67%, 70% и 54% в обычных циклах ЭКО. Общее количество мяса в рационе мужчины, а также количество определенных видов мяса не было связано с частотой имплантации, наступления клинической беременности или рождения живого ребенка.

ВЫВОДЫ

Количество мяса птицы в рационе было положительно связано с частотой оплодотворения, а количество мясopодуктов было отрицательно связано с частотой оплодотворения в парах, проходящих традиционный цикл ЭКО. Однако эта зависимость не переносится на частоту наступления клинической беременности или рождения живых детей.

Men's meat intake and treatment outcomes among couples undergoing assisted reproduction



OBJECTIVE

To study the relationship between men's meat intake and clinical outcomes in couples undergoing infertility treatment with the use of assisted reproductive technology (ART).

DESIGN Prospective cohort study.

SETTING Fertility center.

PATIENT(S)

A total of 141 men whose female partners underwent 246 ART cycles from 2007 to 2014.

INTERVENTION(S)

None. Total and specific types of meat intake were estimated from dietary questionnaires.

MAIN OUTCOME MEASURE(S)

Fertilization, implantation, clinical pregnancy, and live-birth rates per initiated cycle. Mixed-effects models account for multiple IVF cycles per woman.

RESULT(S)

There was a positive association between poultry intake and fertilization rate, with a 13%

higher fertilization rate among men in the highest quartile of poultry intake compared with those in the lowest quartile (78% vs. 65%). Processed meat intake was inversely related to fertilization rate in conventional IVF cycles but not in IVF cycles using intracytoplasmic sperm injection. The adjusted fertilization rates for men in increasing quartiles of processed meat intake were 82%, 67%, 70%, and 54% in conventional IVF cycles. Men's total meat intake, including

intake of specific types of meat, was not associated with implantation, clinical pregnancy, or live-birth rates.

CONCLUSION(S)

Poultry intake was positively associated with fertilization rates, whereas processed meat intake was negatively associated with fertilization rates among couples undergoing conventional IVF. This, however, did not translate into associations with clinical pregnancy or live-birth rates.

[http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(15\)00464-1/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(15)00464-1/abstract)

Индекс массы тела, соотношение окружности талии и бедер, обхват талии и соотношение талии и роста не позволяют предсказать качество спермы: отчет об исследовании с участием 1231 субфертильного жителя Китая.

Body mass index, waist-to-hip ratio, waist circumference and waist-to-height ratio cannot predict male semen quality: a report of 1231 subfertile Chinese men.



There were controversial results between obesity-associated markers and semen quality. In this study, we investigated the correlations between age, obesity-associated markers including body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), waist-to-height ratio (WHtR) and waist circumference (WC), the combination of age and obesity-associated markers, semen param-

eters and serum reproductive hormone levels in 1231 subfertile men. The results showed that BMI, WC, WHR and WHtR were positively related to age, and there were also positive relations between BMI, WHR, WC and WHtR and between sperm concentration (SC), total sperm count (TSC), progressive motility (PR), sperm motility and per-

cent of normal sperm morphology (NSM). However, age, each of obesity-associated markers and the combination of obesity-associated markers and age were unrelated to any of semen parameters including total normal-progressively motile sperm count (TNPMS). Age, BMI, WHR, WC and WHtR were negatively related to serum testosterone and SHBG levels. However, only serum LH and FSH levels were

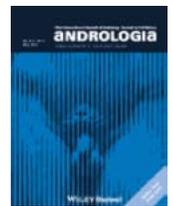
negatively related to sperm concentration, NSM and sperm motility. In a conclusion, although age and obesity have significant impacts on reproductive hormones such as testosterone, SHBG and oestradiol, semen parameters related to FSH and LH could not be influenced, indicating that obesity-associated markers could not predict male semen quality.

Lu, J.-C.,
Jing, J.,
Dai, J.-Y.,
Zhao, A. Z.,
Yao, Q.,
Fan, K.,
Wang, G.-H.,
Liang, Y.-J.,
Chen, L.,
Ge, Y.-F.,
Yao, B.

Параметры и маркеры ожирения не позволяют предположить ухудшение качества эякулята.

Получены противоречивые результаты о взаимосвязи маркеров ожирения и качества спермы. В этом исследовании мы изучили корреляцию между возрастом, маркерами ожирения, такими как: индекс массы тела (ИМТ), соотношение окружности талии и бедер (СТБ), соотношение талии и роста (СТР) и обхват талии (ОТ), комбинации возраста и маркеров ожирения, показателями спермограммы и сывороточным уровнем половых гормонов — у 1231 субфертильного китайца. Полученные результаты показывают положительную связь ИМТ, ОТ, СТБ и СТР с возрастом, а также положительные связи между ИМТ, ОТ, СТБ и СТР и концентрацией сперматозоидов (КС), общим количеством сперматозоидов (ОКС), прогрессивной подвижностью (ПП), подвижностью сперматозоидов и долей сперматозоидов с нормальной морфологией (СНМ). Однако возраст, каж-

дый из маркеров ожирения по отдельности и комбинации маркеров ожирения с возрастом не связаны ни с каким из показателей спермограммы, в том числе с общим количеством сперматозоидов с нормальной прогрессивной подвижностью (TNPMS). Возраст, ИМТ, ОТ, СТБ и СТР отрицательно связаны с уровнем тестостерона в сыворотке и уровнем глобулина, связывающего половые гормоны, (ГСПГ). Однако только уровни ЛГ и ФСГ в сыворотке были отрицательно связаны с концентрацией сперматозоидов, СНМ и подвижностью сперматозоидов. Итак, хотя возраст и ожирение оказывают значимое воздействие на уровень половых гормонов, таких как тестостерон, ГСПГ и эстрадиол, их действие не распространяется на показатели спермограммы, связанные с ФСГ и ЛГ, то есть маркеры ожирения не позволяют предсказать качество спермы.



Andrologia, 47:
1047–1054. doi: 10.1111/
and.12376

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р.И.:

- Исследование еще раз показывает, что не все мужчины с ожирением или гипогонадизмом страдают бесплодием.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.12376/abstract>

Воздействие антиоксидантов Melissa officinalis и чая мате (Ilex paraguensis) на качество эпидидимальных сперматозоидов, степень перекисного окисления липидов и окисления ДНК в них.

Добавление в среду для криоконсервации экстракта Melissa лекарственной или мате снизило степень перекисного окисления липидов мембраны сперматозоидов

В этом исследовании мы изучили защитный эффект добавления экстрактов двух

растений, Melissa лекарственной и мате, обладающих антиоксидантным действи-

Luño, V., Gil, L., Olaciregui, M.,
Jerez, R. A., de Blas, I., Hozbor, F.



Andrologia, 47:
1004–1011. doi: 10.1111/
and.12370

ем, на качество размороженных эпидидимальных сперматозоидов кабана. В местной скотобойне были получены яички половозрелых кабанов, и путем промывания были получены образцы сперматозоидов из придатков яичек. Сперматозоиды криоконсервировали в буферном растворе с добавлением лактозы и яичного желтка, а также экстрактов Melissa лекарственной и мате в различных концентрациях (0; 2,5; 5 и 10 г/л) в специальных пробирках. Были оценены показатели подвижности, целостности акросомы и плазматической мембраны, уровень перекисного окисления липидов

и окислительного нарушения целостности ДНК (повреждение 8-гидрокси-2'-деоксигуанозина). Экспериментальные группы не различались по подвижности сперматозоидов, их жизнеспособности, целостности акросомы и плазматической мембраны; однако добавление экстракта Melissa лекарственной в наибольшей концентрации привело к значимому ($P < 0,05$) увеличению скорости перемещения сперматозоида по траектории, выпрямлению траектории и снижению амплитуды латерального смещения головки после размораживания. Добавление в среду для криоконсервации экстракта Melissa лекарственной или мате снизило степень перекисного окисления липидов мембраны сперматозоидов, и только мате защищало ДНК от окислительного повреждения во время криоконсервации через 120 мин после размораживания ($P < 0,05$). Экспериментальная среда с добавлением экстракта мате в концентрации 10 г/л обеспечила наименьшее окисление ДНК и образование малондиальдегида в сперматозоидах, поэтому мате можно считать кандидатом на использование в качестве антиоксиданта в среде для криоконсервации сперматозоидов кабана.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- Хотя в статье опубликованы результаты исследования сперматозоидов кабана, это очень интересная работа. Новые данные о природных антиоксидантах, содержащихся в экстрактах Melissa лекарственной и мате, могут быть интересны эмбриологам и репродуктологам, для повышения качества сперматозоидов во время криоконсервации спермы для программ ВРТ. Возможно, наряду с пентоксифиллином, эта предложенная экспериментальная среда будет способствовать увеличению подвижности сперматозоидов, в т.ч. и при оценке их жизнеспособности и пригодности к криоконсервации во время микрохирургической биопсии яичек и придатков (MESA, микроTESE) при азооспермии.

Antioxidant effect of lemon balm (*Melissa officinalis*) and mate tea (*Ilex paraguensis*) on quality, lipid peroxidation and DNA oxidation of cryopreserved boar epididymal spermatozoa.



In this study, we investigated the protective ability of the addition of two antioxidant herb extracts, mate tea and lemon balm, on boar epididymal frozen-thawed spermatozoa quality. Testes from mature boars were collected at local slaughterhouse, and sperm samples from epididymis were recovered by flushing. Spermatozoa were cryopreserved in lactose-egg yolk buffer supple-

mented with various concentrations of lemon balm and mate tea (0, 2.5, 5 and 10 g l⁻¹) using the straw-freezing procedure. Motion parameters, acrosome and plasma membrane integrity, lipoperoxidation levels and DNA oxidative damage (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine base lesion) were evaluated. There were no differences among experimental groups with regard to

motility characteristics, viability, acrosome and plasma membrane integrity; however, the highest concentration of lemon balm produced significant ($P < 0.05$) improvement in curvilinear trajectory, straightness and amplitude of lateral head displacement after thawing. The supplementation of freezing extender with mate tea and lemon balm reduced sperm lipid membrane peroxidation,

and only mate tea protected DNA against oxidative damage during cryopreservation at 120 min post-thawing ($P < 0.05$). Mate tea experimental extender at concentration of 10 g l⁻¹ showed the lowest percentage of sperm oxidised DNA and malondialdehyde generation; thus, mate tea is a potential candidate such as antioxidant compound on boar sperm cryopreservation medium.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.12370/abstract>

Оценка экстрактов лука и чеснока в качестве потенциального средства против биохимических изменений в предстательной железе крысы, вызванных кадмием.



Andrologia, 47:
1075–1082. doi: 10.1111/
and.12383

Onion and garlic extracts as potential antidotes for cadmium-induced biochemical alterations in prostate glands of rats.



Cadmium (Cd) has been implicated in increased prostate gland malignancy risk in both wildlife and humans. This study examines the chemoprotective roles of onion and garlic extracts on Cd-induced biochemical alterations in the prostate glands of rats. Adult male Wistar rats were randomly divided into nine groups: control group received double distilled water; Cd group

received Cd alone (1.5 mg/100 g bwt per day); extract-treated groups were pre-treated with varied doses of onion and/or garlic extract (0.5 ml and 1.0 ml/100 g bwt per day) for 1 week and then co-treated with Cd (1.5 mg/100 g bwt per day) for additional 3 weeks. Oxidant/antioxidant status and acid phosphatase (ACP total and ACP prostatic) activity were examined in

prostate glands. Cd intoxication caused a marked ($P < 0.001$) increase in lipid peroxidation (LPO) and glutathione S-transferase (GST) levels, whereas glutathione (GSH), superoxide dismutase and catalase levels were markedly ($P < 0.001$) decreased. We also observed significant ($P < 0.001$) decrease in ACP total and ACP prostatic activities in prostate glands and a concomitant sig-

nificant ($P < 0.001$) increase in the plasma. However, treatment of Cd-intoxicated rats with onion and/or garlic extract significantly minimised these alterations. The onion extract offered a dose-dependent protection. Our findings suggest a chemoprotective capability for onion and garlic extracts against Cd-induced biochemical alteration in the prostate glands.

Ola-Mudathir, F. K., Suru, S. M.

Экстракты лука и чеснока могут быть назначены с целью профилактики токсических воздействий на предстательную железу

Считается, что кадмий (Cd) повышает риск развития злокачественных новообразований предстательной железы у диких животных и человека. В этом исследовании изучается химическое защитное действие экстрактов лука и чеснока на вызванные Cd биохимические изменения в предстательной железе крысы. Взрослых самцов крыс линии Вистар случайным образом разделили на девять групп: контрольная группа получала дважды дистиллированную воду; группа Cd получала только Cd (1,5 мг/100 г массы тела в день); получавшие экстракты группы получали различные дозы экстракта лука и (или) чеснока (0,5 мл и 1,0 мл/100 г массы тела в день) в течение 1 недели и затем в дополнение к этому получали Cd (1,5 мг/100 г массы тела в день) в течение еще 3 недель. В предстательной железе оценивали оксидантный/антиоксидантный статус и активность кислой фосфатазы (общую активность КФ и ее простатическую фракцию). Интоксикация Cd вызвала значимое ($P < 0,001$) усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ) и уровня глутатион-S-трансферазы (GST), в то время как уровень глутатиона (GSH), супероксиддисмутазы и катала-

зы значимо ($P < 0,001$) понизился. Мы также наблюдали значимое ($P < 0,001$) снижение общей активности КФ и ее простатической фракции в предстательной железе и сопутствующее значимое ($P < 0,001$) повышение этих показателей в плазме. Однако лечение интоксикации Cd у крыс экстрактом лука и (или) чеснока в значимой степени осла-

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА**ОВЧИННИКОВ Р. И.:**

- Употреблять или нет в пищу лук и чеснок с целью повышения иммунитета – каждый решает для себя сам. Что будет с окружающими – покажет время, а вот данное исследование продемонстрировало защитное действие экстрактов лука и чеснока на развитие злокачественных новообразований в простате. Правда, перед этим необходимо определить уровень кадмиевой интоксикации.

Полученные данные могут быть применены для разработки новых нутрицевтиков.

било эти изменения. Защитный эффект лукового экстракта зависел от дозы. Полученные нами данные позволяют говорить о способности экстрактов лука и чеснока защищать от вызванных Cd биохимических изменений в предстательной железе.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.12383/abstract>

Ожирение неблагоприятно сказывается на мужской фертильности и исходе применения вспомогательных репродуктивных технологий: систематический обзор и мета-анализ

Campbell, Jared M. et al.

Тесты на степень фрагментации ДНК и мембранный потенциал митохондрий могут быть рекомендованы страдающим ожирением мужчинам.

Данный систематический обзор проводился с целью изучения влияния ожирения у родителей на репродуктивный потенциал. Был проведен поиск по базам данных Pubmed, Ovid, Web of Science, Scopus, Cinahl и Embase. Статьи были критически оценены двумя экспертами, данные были извлечены с помощью стандартизованного инструмента. Изучались следующие исходы: вероятность бесплодия, развитие эмбриона, клини-

ческая беременность, рождение живого ребенка, жизнеспособность плода, развитие младенца; сперматозоиды: концентрация, морфология, подвижность, объем, степень фрагментации ДНК, конденсация хроматина, мембранный потенциал митохондрий (МПП) и факторы семенной плазмы. В обзор были включены тридцать статей; общее количество участников — 115 158. У мужчин, страдающих ожирением, вероятность

>>



Reproductive BioMedicine
Online, Volume 31, Issue 5,
593 – 604

бесплодия была выше (ОШ=1,66, 95% ДИ: 1,53–1,79), частота рождения живого ребенка на цикл применения вспомогательных репродуктивных технологий (BPT) была снижена (ОШ=0,65, 95% ДИ: 0,44–0,97), и у них был 10% абсолютный

риск повышения шанса гибели плода. Кроме того, у мужчин, страдающих ожирением, была выше доля сперматозоидов с низким МПМ, фрагментированной ДНК и морфологическими аномалиями. Не было показано клинически значимых различий по стандартным параметрам спермы. Эти данные позволяют сделать вывод, что у мужчин ожирение связано со снижением репродуктивного потенциала. Кроме того, включение тестов на степень фрагментации ДНК и МПМ в анализ спермы может быть полезным, особенно у страдающих ожирением мужчин, результаты анализа которых говорят о нормальной фертильности.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- Как и положено в настоящей науке, есть противоположные данные, говорящие о влиянии ожирения на мужскую фертильность. Причем, это влияние невозможно установить по стандартным параметрам спермограммы, требуются функциональные сперм-тесты, в т. ч. новые, как мембранный потенциал митохондрий. Нельзя не доверять столь уважаемым авторам (Jared M. Campbell, Австралия и др.) и журналу (Impact Factor 3,015).

Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis



This systematic review investigated the effect of paternal obesity on reproductive potential. Databases searched were Pubmed, Ovid, Web of Science, Scopus, Cinahl and Embase. Papers were critically appraised by two reviewers, and data were extracted using a standardized tool. Outcomes were: likelihood of infertility, embryo development, clinical pregnan-

cy, live birth, pregnancy viability, infant development, sperm; concentration, morphology, motility, volume, DNA fragmentation, chromatin condensation, mitochondrial membrane potential (MMP), and seminal plasma factors. Thirty papers were included, with a total participant number of 115,158. Obese men were more likely to experience infertility (OR=1.66, 95%

CI 1.53–1.79), their rate of live birth per cycle of assisted reproduction technology (ART) was reduced (OR=0.65, 95% CI 0.44–0.97) and they had a 10% absolute risk increase of pregnancy non-viability. Additionally, obese men had an increased percentage of sperm with low MMP, DNA fragmentation, and abnormal morphology. Clinically significant differences

were not found for conventional semen parameters. From these findings it can be concluded that male obesity is associated with reduced reproductive potential. Furthermore, it may be informative to incorporate DNA fragmentation analysis and MMP assessment into semen testing, especially for obese men whose results suggest they should have normal fertility.

[http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(15\)00377-6/abstract](http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(15)00377-6/abstract)

Эпидидимит: открытия на стыке клинической практики и фундаментальных наук

Michel Vera, Pilatz Adrian, Hedger Mark P, Meinhardt Andreas

Выраженный воспалительный ответ при эпидидимите может привести к сопутствующему нарушению структуры и функции придатка яичка с исходом в олигозооспермию или азооспермию.

Острый эпидидимит — распространенное заболевание у амбулаторных пациентов урологических клиник. В большинстве случаев эпидидимит вызывается восхождением бактерий по мочеполовым путям, то есть патоген представляет собой возбудителя заболевания, передающегося половым путем, или инфекции мочеполовых путей.

Хотя традиционная антимикробная терапия возможна у большинства пациентов и обычно достаточна для устранения патогена, исследования показали, что примерно у 40% этих пациентов сохраняются олигозооспермия и азооспермия. Созданы животные модели эпидидимита для изучения причин этого явления, и было показано, что это заболевание ча-

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- Последствия острого эпидидимита и его влияние на фертильность в будущем весьма разнообразны. От полного выздоровления до развития азооспермии, причем не только обструктивной формы. В связи с этим, мы предложили новый термин – пост-обструктивная азооспермия (обструктивная азооспермия с секреторным компонентом), при которой поражаются не только придаток, но и ткань яичка. Это зависит от разных факторов: этиологии возникновения, вида возбудителя, места локализации воспаления, длительности заболевания, иммунного ответа и многих других. Профилактика данных нарушений – предмет дальнейших перспективных исследований.

сто сопровождается дополнительным нарушением функции сперматозоидов.

Накопленные данные говорят о том, что на протяжении протока придатка яичка работают разные клетки иммунной системы, различается экспрессия иммунорегуляторных генов и молекул, участвующих в распознавании патогена. Имеющиеся данные позволяют предположить, что среда головки придатка яичка вызывает иммунологическую толерантность, а воспалительный ответ имеет наибольшую интенсивность в хвосте придатка яичка. Это согласуется с необходимостью организма защищаться от новых антигенов спермато-

зоидов, выходящих из яичек, не нарушая способность справляться с восходящими инфекциями. Однако, выраженный воспалительный ответ, в частности в хвосте, может привести к сопутствующему нарушению структуры и функции придатка яичка. Сопоставление клинических данных и исследований на животных должно дать лучшее понимание работы иммунной системы во время эпидидимита, факторов, повышающих предрасположенность к эпидидимиту, и терапевтических подходов, которые могут смягчить повреждение придатка яичка и последующие проблемы с фертильностью.



Asian Journal of Andrology
Year : 2015 | Volume: 17 | Issue
Number: 5 | Page: 756-763

Epididymitis: revelations at the convergence of clinical and basic sciences



Acute epididymitis represents a common medical condition in the urological outpatient clinic. Mostly, epididymitis is caused by bacterial ascent through the urogenital tract, with pathogens originating either from sexually transmitted diseases or urinary tract infections. Although conservative antimicrobial therapy is possible in the majority of patients and is usually sufficient to eradicate the pathogen, studies have shown persistent oligo-

zoospermia and azoospermia in up to 40% of these patients. Animal models of epididymitis are created to delineate the underlying reasons for this observation and the additional impairment of sperm function that is often associated with the disease. Accumulated data provide evidence of a differential expression of immune cells, immunoregulatory genes and pathogen-sensing molecules along the length of the epididy-

mal duct. The evidence suggests that a tolerogenic environment exists in the caput epididymidis, but that inflammatory responses are most intense toward the cauda epididymidis. This is consistent with the need to provide protection for the neo-antigens of spermatozoa emerging from the testis, without compromising the ability to respond to ascending infections. However, severe inflammatory responses, particularly in the cauda, may

lead to collateral damage to the structure and function of the epididymis. Convergence of the clinical observations with appropriate animal studies should lead to better understanding of the immunological environment throughout the epididymis, the parameters underlying susceptibility to epididymitis, and to therapeutic approaches that can mitigate epididymal damage and subsequent fertility problems.

<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/1008-682X.155770>

Микоплазмоз и уреоплазмоз и мужское бесплодие: систематический обзор и мета-анализ.

Huang, C., Zhu, H.L., Xu, K.R., Wang, S.Y., Fan, L.Q. and Zhu, W.B.

Существует значимая взаимосвязь между *U. urealyticum* и *M. hominis* и мужским бесплодием.

Проводились подробные исследования связи между инфекцией, вызываемой микоплазмой и уреоплазмой, и мужским бесплодием, но полученные результаты неоднозначны. В настоящем мета-анализе изучалась связь между генитальным уреоплазмозом (*Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*) и микоплазмозом (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*) и риском мужского бесплодия. Также сравнивали распространенность уреоплазмоза и микоплазмоза у китайцев и мужчин других национальностей. Данные исследований были получены из PubMed, Embase и Китайской национальной базы знаний (China National Knowledge Infrastructure). Для оценки связи использовали общее отношение шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ). Также проводили оценку гетерогенности и си-

стематических ошибок, связанных с выбранной публикацией и положительными результатами исследования.

Всего использовали данные 14 исследований: пять исследований типа «случай-контроль» с участием 611 бесплодных пациентов и 506 контрольных пациентов с инфекцией *U. urealyticum*, а также девять исследований типа «случай-контроль» с участием 2410 бесплодных пациентов и 1223 контрольных пациентов с инфекцией *M. hominis*. Еще два возбудителя (*U. parvum* и *M. genitalium*) оценивали в пяти и трех исследованиях, соответственно. Мета-анализ показал, что генитальная инфекция *U. parvum* и *M. genitalium* не связана с мужским бесплодием.

Однако, существует значимая взаимосвязь между *U. urealyticum* и *M. hominis* и мужским бесплодием. В Китае отмеча-



Andrology, 3: 809–816. doi:
10.1111/andr.12078

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р.И.:

- Представленный мета-анализ показывает важность выявления и лечения данных возбудителей, особенно при идиопатическом бесплодии.

ется значимо более высокая распространенность *U. urealyticum*, но достоверно более низкая распространенность *M.*

hominis и у бесплодных и у контрольных пациентов по сравнению с общемировым средним значением.

Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis.



The relationship between mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility has been studied widely; however, results remain controversial. This meta-analysis investigated the association between genital ureaplasmas (*Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*) and mycoplasmas (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*), and risk of male infertility. Differences in

prevalence of ureaplasma and mycoplasma infection between China and the rest of the world were also compared. Study data were collected from PubMed, Embase and the China National Knowledge Infrastructure. Summary odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) was applied to assess the relationship. Heterogeneity testing and publication bias testing were also per-

formed. A total of 14 studies were used: five case-control studies with 611 infertile cases and 506 controls featuring *U. urealyticum* infection, and nine case-control studies with 2410 cases and 1223 controls concerning *M. hominis* infection. Two other infection (*U. parvum* and *M. genitalium*) were featured in five and three studies, respectively. The meta-analysis results indicated that *U. parvum*

and *M. genitalium* are not associated with male infertility. However, a significant relationship existed between *U. urealyticum* and *M. hominis* and male infertility. Comparing the global average with China, a significantly higher positive rate of *U. urealyticum*, but a significantly lower positive rate of *M. hominis*, was observed in both the infertile and control groups in China.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12078/abstract>

Воздействие терапии метформином и пищевыми добавками на показатели спермограммы у мужчин с гиперинсулинемией.

Bosman, E., Esterhuizen, A. D., Rodrigues, F. A., Becker, P. J. and Hoffmann, W. A.

Терапия метформином у мужчин с гиперинсулинемией может быть оправданной стратегией в лечении бесплодного брака



Andrologia, 47: 974–979.
doi: 10.1111/andr.12366

Ранее сообщалось, что у мужчин с гиперинсулинемией выше доля нарушений компактизации ДНК в сперматозоидах и меньше шансы на успех в программах ЭКО (*Andrologia*, 45, 2003, 18; *Andrologia*, 2014, doi: 10.1111/andr.12227). Цель данного исследования — изучить воздействие метформина (*Glucophage®*) и терапии антиоксидантами (*StaminoGro®*) на показатели спермограммы у мужчин с гиперинсулинемией. Девятнадцать мужчин с гиперинсулинемией в течение 3 месяцев получали лечение только метформином (группа А), а пятнадцать мужчин получали метформин в комбинации с пищевой добавкой (группа В). Анализ объединенных данных двух групп (до и после

лечения) показал значимые различия по морфологии сперматозоидов ($P=0,0003$) и значению СМАЗ ($P<0,0001$). Улучшение морфологии сперматозоидов после лечения в тех же группах было сходным ($P<0,05$). Средняя доля морфологически нормальных форм увеличилась с 3,9 до 5,5% и с 4,2 до 5,5% в группах А и В, соответственно. В группе В, получавшей комбинацию метформина и пищевой добавки, качество конденсации хроматина повысилось в большей степени, но статистически незначимо ($P=0,5929$) по сравнению с группой А, получавшей только метформин. Качество конденсации хроматина в группе В улучшилось на 10%, а в группе А — приблизительно

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- В последнее время увеличилось количество мужчин с бесплодием, единственной определяемой причиной которого может являться инсулинорезистентность. Все чаще, консультируя пациентов, мы впервые выявляем сахарный диабет, т.н. преддиабет, нарушение толерантности к глюкозе, метаболический синдром. Сюда нельзя отнести всех больных с ожирением или гипогонадизмом, многие из них совсем не страдают бесплодием.

Однако, предлагаемая терапия может значительно улучшить качество сперматозоидов у больных с бесплодием за счет снижения инсулинорезистентности, уменьшения нейропатии и микроангиопатии в сосудах яичек, как самых небольших по диаметру в организме.

Похоже, что наряду с эректильной дисфункцией, возникновение бесплодия у таких больных может являться предиктором нарушений обмена веществ (гормонов, липидов и углеводов) и возникновения сердечно-сосудистых заболеваний в будущем.

но на 8,3%. Следовательно, бесплодные мужчины с гиперинсулинемией могут получить пользу от лечения метформи-

ном, и им следует рекомендовать прием пищевых добавок с антиоксидантными свойствами.

<http://www.apjr.net/Issues/201503/PDF/11.pdf>

Effect of metformin therapy and dietary supplements on semen parameters in hyperinsulinaemic males.



Previous reports indicated that hyperinsulinaemic men may exhibit a higher percentage of poorly compacted DNA in their spermatozoa and less success in an IVF programme (Andrologia, 45, 2003, 18; Andrologia, 2014, doi: 10.1111/and.12227). The aim of this study was to investigate the effect of metformin (Glucophage®) and antioxidant treatment (StaminoGro®) on the semen parameters of hyper-

insulinaemic men. Nineteen hyperinsulinaemic male patients were treated for 3 months with metformin alone (Group A), and fifteen patients used metformin in combination with the nutritional supplement (Group B). Combined data of the two groups (pre- and post-treatment) differ significantly regarding sperm morphology ($P=0.0003$) and CMA3 ($P<0.0001$) values. The improvement in sperm morphol-

ogy after treatment was similar for the two respective groups ($P<0.05$). The morphological normal sperm forms increased from the mean percentage of 3.9 to 5.5% and from 4.2 to 5.5% for Group A and B respectively. Where a combination of metformin and the supplement were used (Group B), the combination treatment proved to be superior in obtaining enhanced chromatin packaging quality

although not statistically significant ($P=0.5929$) when compared with the metformin (Group A) group. The chromatin packaging quality in Group B improved with 10% while the improvement in Group A was approximately 8.3%. Therefore, infertile hyperinsulinaemic men can benefit from metformin treatment and should be advised on the use of nutritional supplements with antioxidant properties.

Европейский взгляд на криоконсервацию тканей яичка для сохранения фертильности у мальчиков препубертатного и подросткового возраста

Helen M. Picton, Christine Wyns, Richard A. Anderson, Ellen Goossens, Kirsi Jahnukainen, Sabine Kliesch, Rod T. Mitchell, G. Pennings, Natalie Rives, Herman Tournaye, Ans M.M. van Pelt, Ursula Eichenlaub-Ritter, u Stefan Schlatt от имени рабочей группы ESHRE по сохранению фертильности при тяжелых заболеваниях

Рассмотрен опыт и перспективы использования криоконсервации тканей яичка для сохранения фертильности у мальчиков пре- и пубертатного возраста (до 16 лет).

ИССЛЕДОВАНИЕ. Какая клиническая практика, какие стратегии ведения пациентов и экспериментальные методы в настоящее время используются для сохранения и восстановления фертильности у мальчиков препубертатного и подросткового возраста?

ОСНОВНОЙ РЕЗУЛЬТАТ. На основании обзора клинической литературы и результатов исследований замораживания сперматозоидов и криоконсервации тканей яичка и после рассмотрения соответствующих этических и юридических аспектов был предложен алгоритм криоконсервации сперматозоидов и тканей яичка у мальчиков препубертатного и подросткового возраста с высоким риском утраты фертильности.

ЧТО УЖЕ ИЗВЕСТНО. Известный отдаленный эффект химиотерапевтических средств и режимов лучевой терапии, используемых для лечения рака и незлокачественных заболеваний у детей, — это повреждение и (или) утрата пролиферирующих сперматогонимальных стволовых клеток яичек. Криоконсервация сперматозоидов — терапия первой линии для сохранения фертильности у подростков. Если

извлечение сперматозоидов невозможно, например, у мальчиков препубертатного возраста, или это неосуществимо у подростков до начала абляционной терапии, можно предложить в качестве действенных способов сохранения фертильности альтернативные экспериментальные методы, такие как криоконсервация тканей яичка и сбор и хранение изолированных сперматогонимальных стволовых клеток.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. Были рассмотрены достижения в сфере клинического лечения, стратегий ведения пациентов и методов исследования, используемых для сохранения сперматозоидов и тканей яичка у мальчиков препубертатного и подросткового возраста. Краткий обзор использования криоконсервации тканей яичка для сохранения фертильности у мальчиков до декабря 2012 г. был проведен с помощью опросника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Был проведен тщательный обзор литературы. Кроме того, представлены результаты опроса на тему замораживания тканей яичка у молодых пациентов, проведенного в 24 европейских центрах и университетских больницах Израиля.



Hum. Reprod. (2015) 30 (11): 2463-2475 first published online September 10, 2015 doi:10.1093/humrep/dev190

>>

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

В настоящее время нарабатывается опыт использования криоконсервации тканей яичка для сохранения фертильности у мальчиков пре- и пубертатного возраста (до 16 лет). Опрос показал, что половина из 14 заполнивших опросник центров уже предлагают услуги по криоконсервации тканей яичка в качестве меры по сохранению фертильности у мальчиков и подростков: более 260 молодых пациентов (в возрасте от менее 1 года до 16 лет) уже прошли процедуры извлечения и сохранения тканей яичка с целью поддержания фертильности.

В остальных центрах рассматривают внедрение программы сохранения фертильности путем консервации тканей мальчиков, проходящих онкологическое лечение.

ОГРАНИЧЕНИЯ.

Собранные данные были ограничены составленным опросником, географи-

ческими регионами проведения опроса и небольшим количеством респондентов.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ.

Поднятые клинические и исследовательские вопросы и соответствующие этические и юридические аспекты имеют большое значение для междисциплинарных команд, разрабатывающих стратегии лечения с целью сохранения фертильности у мальчиков пубертатного и подросткового возраста с высоким риском утраты фертильности вследствие абляционных вмешательств, травмы или генетической предрасположенности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. ФИНАНСИРОВАНИЕ.

Работа спонсирована Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE). Конфликты интересов отсутствуют.

<http://humrep.oxfordjournals.org/content/30/11/2463.abstract>

A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys



STUDY QUESTION What clinical practices, patient management strategies and experimental methods are currently being used to preserve and restore the fertility of prepubertal boys and adolescent males?

SUMMARY ANSWER Based on a review of the clinical literature and research evidence for sperm freezing and testicular tissue cryopreservation, and after consideration of the relevant ethical and legal challenges, an algorithm for the cryopreservation of sperm and testicular tissue is proposed for prepubertal boys and adolescent males at high risk of fertility loss.

WHAT IS KNOWN ALREADY A known late effect of the chemotherapy agents and radiation exposure regimes used to treat childhood cancers and other non-malignant conditions in males is the damage and/or loss of the proliferating spermatogonial stem cells in the testis. Cryopreservation of spermatozoa

is the first line treatment for fertility preservation in adolescent males. Where sperm retrieval is impossible, such as in prepubertal boys, or it is unfeasible in adolescents prior to the onset of ablative therapies, alternative experimental treatments such as testicular tissue cryopreservation and the harvesting and banking of isolated spermatogonial stem cells can now be proposed as viable means of preserving fertility.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION Advances in clinical treatments, patient management strategies and the research methods used to preserve sperm and testicular tissue for prepubertal boys and adolescents were reviewed. A snapshot of the up-take of testis cryopreservation as a means to preserve the fertility of young males prior to December 2012 was provided using a questionnaire.

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS A comprehensive literature review was

conducted. In addition, survey results of testis freezing practices in young patients were collated from 24 European centres and Israeli University Hospitals.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE There is increasing evidence of the use of testicular tissue cryopreservation as a means to preserve the fertility of pre- and peri-pubertal boys of up to 16 year-old. The survey results indicate that of the 14 respondents, half of the centres were actively offering testis tissue cryobanking as a means of safeguarding the future fertility of boys and adolescents as more than 260 young patients (age range less than 1 year old to 16 years of age), had already undergone testicular tissue retrieval and storage for fertility preservation. The remaining centres were considering the implementation of a tissue-based fertility preservation programme for boys undergoing oncological treatments.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION The data collected were limited by the scope of the questionnaire, the geographical range of the survey area, and the small number of respondents.

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS The clinical and research questions identified and the ethical and legal issues raised are highly relevant to the multi-disciplinary teams developing treatment strategies to preserve the fertility of prepubertal and adolescent boys who have a high risk of fertility loss due to ablative interventions, trauma or genetic pre-disposition.

STUDY FUNDING/COMPETING INTEREST(S) The work was funded by the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). There were no conflicts of interest.

TRIAL REGISTRATION NUMBER Not applicable.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- Очень важное проспективное исследование, проводимое группой авторитетнейших экспертов в области репродуктологии.

Важность подтверждена спонсорством ESHRE.

Вопросы онкофертильности, особенно у детей и подростков – нерешенная проблема в настоящее время. Одной криоконсервации сперматозоидов до лечения бывает недостаточно или она неприменима. Путь сохранения тканей яичек (как и тканей яичника у женщин) – наиболее перспективный. Однако, остается много вопросов – как применить эти ткани, как будут работать стволовые клетки, какой результат? Несомненно, требуется накопление новых данных в этой области. В рамках одного центра или даже страны это невозможно, а проблема требует скорейшего решения. Требуется объединение усилий за счет международного сотрудничества.

Влияние возраста родителей на репродуктивный исход при использовании донорских яйцеклеток: систематический обзор

Sagi-Dain, Lena et al.

Старший возраст родителей не связан с частотой наступления и исходов беременности при использовании донорских яйцеклеток

ЦЕЛЬ

Провести мета-анализ литературных данных с целью изучения влияния возраста родителей на исход цикла ЭКО с использованием донорских яйцеклеток.

ДИЗАЙН

Систематический обзор литературы без ограничений по языку или дате.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИСХОДА

Беременность и количество детей, родившихся живыми.

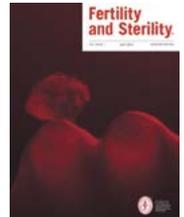
РЕЗУЛЬТАТ

Два исследователя независимо друг от друга просмотрели заголовки и резюме публикаций и отобрали оригинальные исследования, в которых изучалось влияние возраста родителей на исход циклов ЭКО с использованием донорских яйцеклеток. В анализ были включены двенадцать статей, в которых рассмотрены в совокупности 12 538 случаев использования донорских яйцеклеток. В большинстве исследований не было показано статистически значимой корреляции между старшим возрастом родителей и частотой оплодотворения, деления эмбриона, имплантации, наступления беременности, выкидышей или рождения живых детей. В двух статьях предполагалось статистически значимое снижение частоты образования blastocysts. С возрастом изменялись объем и, возможно, подвижность

сперматозоидов, но не их концентрация и морфология. Однако общее качество доказательных данных по критериям системы оценки, разработки и изучения рекомендаций GRADE было очень низким.

ВЫВОД

Имеющиеся доказательные данные позволяют предположить, что старший возраст родителей не связан с неблагоприятными исходами использования донорских яйцеклеток, в том числе с частотой наступления беременности и рождения живых детей. Однако неоптимальное качество имеющихся данных требует проведения высококачественных проспективных исследований с продуманным дизайном, нацеленных в том числе на оценку дополнительных исходов, таких как врожденные пороки развития и различные специфические хронические заболевания.



Fertility and Sterility, Volume 104, Issue 4, 857 - 865.e1

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- По литературным данным, возраст отца может влиять на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов и репродуктивные исходы: уменьшение мужского фертильного потенциала, низкая частота наступления беременности, привычное невынашивание беременности, снижение эффективности программ ВРТ, хромосомные нарушения и врожденные дефекты у детей, уменьшение срока жизни потомства. Представленные данные, как и пишут сами авторы, требуют уточнения в связи с низким качеством доказательности и разнородностью статей, вошедших в мета-анализ.

Effect of paternal age on reproductive outcomes in oocyte donation model: a systematic review

OBJECTIVE

To perform a meta-analysis of the literature examining the influence of paternal age on oocyte donation outcomes.

DESIGN Systematic review of the literature with no language or time restrictions.

SETTING Not applicable.

PATIENT(S) None.

INTERVENTION(S) None.

MAIN OUTCOME MEASURE(S) Pregnancy and live-birth rates.

RESULT(S)

By independent screening of titles and abstracts, two investigators selected original studies examining the influence of paternal age on oocyte donation outcomes. Twelve articles were included, encompassing a total of 12,538 oocyte-donation cases. No statistically significant correlation was found by most studies between advanced paternal age and the rate

of fertilization, cleavage embryo development, implantation, pregnancy, miscarriage, or live birth. A statistically significant decrease in blastocyst embryo formation was suggested in two articles. Except for volume and possibly motility, other sperm characteristics such as concentration and morphology did not alter with age. However, the overall quality of the evidence was rated as very low according to Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation criteria.

CONCLUSION(S)

The available evidence suggests that advancing paternal age is not associated with adverse oocyte donation outcomes, including pregnancy and live-birth rates. However, the suboptimal quality of the available evidence necessitates high-quality, well-adjusted prospective trials that are also aimed at evaluating additional outcomes such as congenital anomalies and various specific long-term disorders.

[http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(15\)00463-X/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(15)00463-X/abstract)

Совокупное влияние вариантов генотипа глутатион-S-трансферазы и курения сигарет на развитие идиопатического мужского бесплодия.

Yarosh, S. L., Kokhtenko, E. V., Churnosov, M. I., Solodilova, M. A. and Polonikov, A. V.

Воздействие генов, участвующих в развитии идиопатического мужского бесплодия в совокупности усиливается при курении.



Andrologia, 47: 980–986. doi: 10.1111/and.12367

Непоследовательные результаты исследований роли генов глутатион-S-трансферазы в развитии идиопатического мужского бесплодия можно объяснить этническими генетическими различиями и воздействием на гены окружающей среды. В этом исследовании мы изучили совокупное влияние полиморфизма генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 и курения сигарет на риск идиопатического бесплодия у русских мужчин. Было проведено генотипирование образцов ДНК 203 бесплодных и 227 фертильных мужчин методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (делеции GSTM1 и GSTT1) и методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) с полиморфизмом длины рестрикционных фрагментов (GSTP1 I105V).

Комбинации генотипов GSTP1 105II/GSTT1 del (G1), GSTM1 del/GSTT1 del (G2) и GSTM1 + /GSTT1 del (G3) были связаны с пониженным риском мужского бесплодия ($P \leq 0,003$), а комбинация генотипов GSTP1 105IV/GSTT1 + (G4) — с повышенным риском заболевания ($P=0,001$). Показана значимая связь комбинаций генотипов G3 и G4 с бесплодием у курящих; но и у некурящих носителей этих генов присутствует риск бесплодия. Таким образом, гены GSTM1, GSTT1 и GSTP1 участвуют в развитии идиопатического мужского бесплодия, а их фенотипическое воздействие на риск заболевания усиливается при курении сигарет.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.12367/abstract>

Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility.



Inconsistent results of association studies investigated the role of glutathione S-transferase genes in idiopathic male infertility may be explained by ethnic differences in gene-gene and gene-environment interactions. In this study, we investigated a joint contribution of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 gene polymorphisms and cigarette smoking to the

risk of idiopathic infertility in Russian men. DNA samples from 203 infertile and 227 fertile men were genotyped by a multiplex polymerase chain reaction (GSTM1 and GSTT1 deletions) and PCR-restriction fragment length polymorphism (GSTP1 I105V) methods. The GSTP1 genotype 105IV was associated with increased risk of male infertility (OR=1.50

95% CI 1.02–2.20 $P=0.04$). Genotype combinations GSTP1 105II/GSTT1 del (G1), GSTM1 del/GSTT1 del (G2) and GSTM1 + /GSTT1 del (G3) were associated with decreased risk of male infertility ($P \leq 0.003$), whereas a genotype combination GSTP1 105IV/GSTT1 + (G4) was associated with increased disease risk ($P=0.001$). The genotype combinations G3 and G4

showed a significant association with infertility in smokers; however, nonsmokers carriers did show the disease risk. In conclusion, GSTM1, GSTT1 and GSTP1 genes are collectively involved in the development of idiopathic male infertility and their phenotypic effects on the disease risk are potentiated by cigarette smoking.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- С гордостью за Россию ознакомился с интересной работой отечественных авторов – биологов из Курска и Белгорода, опубликованной в престижном англоязычном журнале "Andrologia" (первый международный журнал андрологии, Impact Factor: 1,63). В результате обследования большой когорты мужчин с ($n=430$) показано негативное влияние генотипов G3 и G4 генов GSTM1, GSTT1 и GSTP1 в развитии идиопатического бесплодия, особенно при курении. Таким образом, эта работа доказывает нашу гипотезу о том, что т.н. идиопатическое бесплодие является, скорее всего, следствием некоторых тонких генетических нарушений, которые не выявляются при рутинном (даже генетическом) обследовании. Необходим дальнейший поиск новых генетических маркеров бесплодия, как и с успехом показано в данном исследовании.

Эпидидимосомы: гетерогенная популяция микровезикул, играющих различную роль в созревании и хранении сперматозоидов

Robert Sullivan

Существует не менее двух популяций эпидидимосом с различными функциями.

Внеклеточные микровезикулы в эпидидимальной жидкости называют эпидидимосомами. Многие связанные с эпидидимосомами белки переносятся в сперматозоиды во время созревания последних в протоке придатка яичка. Эпидидимосомы гетерогенны, их размер составляет от 50 до 250 нм. Из бычьей эпидидимальной жидкости с помощью центрифугирования в различных режимах выделили две популяции эпидидимосом, различающихся по белковому составу и диаметру. Одну субпопуляцию эпидидимосом охарактеризовали с помощью CD9 и других партнеров тетраспанина. Инкубация с антителами к белкам тетраспанина предотвращала перенос белков из этих эпидидимосом в созревающие сперматозоиды. Таким образом, эта популяция эпидидимосом участвует в поступлении в сперматозоид белков, необходимых для его созревания в придатке яичка. Другая популяция эпидидимосом была охарактеризована ELSPBP1 (эпидидимальным связывающим сперматозоиды белком 1), известным средством с группой фосфолипидов холина. Проточная цитометрия показала, что ELSPBP1-положительные эпидидимосомы взаимодействовали только с умирающими или мертвыми эпидидимальными сперматозоидами при участии ионов Zn²⁺. Показано, что биливердинредуктаза (BLVRA) — партнер ELSPBP1. Этот фермент восстанавливает биливердин до били-

рубина, молекулы с сильными антиоксидантными свойствами.

Мы выдвинули гипотезу, что BLVRA участвует в механизмах акцепции свободных радикалов, защищающих живые эпидидимальные сперматозоиды от разрушающих молекул активных форм кислорода (АФК), высвобождаемых умирающими клетками. Следовательно, по-видимому, существует не менее двух популяций эпидидимосом с различными функциями: направление определенных белков в проходящие по протоку сперматозоиды с помощью слияния с цитоплазматической мембраной, опосредованного тетраспанином, и защита эпидидимальных сперматозоидов от АФК, высвобождаемых умирающими клетками. Требуются дальнейшие исследования для понимания роли эпидидимосом в физиологических процессах в придатке яичка и в созревании и хранении сперматозоидов.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- Известно, что в придатках яичек происходит два практически противоположных процесса: окончательное дозревание сперматозоидов до готовых к оплодотворению форм и увеличение степени фрагментации ДНК за счет апоптоза дефектных клеток.

Наличие двух видов эпидидимосом может помочь понять патогенез процессов, происходящих в придатках яичек, и, воздействуя на них, улучшить результаты лечения больных.



Asian Journal of Andrology
Volume 17, Issue 5
(September 2015) 17, 726–729;
10.4103/1008-682X.155255

Epididymosomes: a heterogeneous population of microvesicles with multiple functions in sperm maturation and storage



Extracellular microvesicles present in the epididymal fluid have been named epididymosomes. Many epididymosome-associated proteins are transferred to spermatozoa during their maturation in the excurrent duct. Epididymosomes are heterogeneous, with their size varying between 50 and 250 nm. Two distinct populations of epididymosomes characterized by different protein compositions and diameters have been isolated from the bovine epididymal fluid using different centrifugation protocols.

One subpopulation of epididymosomes was characterized by CD9 and other tetraspanin partners. Transfer of proteins from these epididymosomes to maturing spermatozoa in co-incubation experiments was inhibited by antibodies against tetraspanin proteins. This suggests that this subpopulation of epididymosomes is involved in the acquisition of proteins involved in maturation by spermatozoa in the epididymis. The other population of epididymosomes was characterized by ELSPBP1 (epididymal

sperm binding protein 1), known for its affinity for the phospholipid choline group. Flow cytometric analyses showed that ELSPBP1-positive epididymosomes only interacted with dying or dead epididymal spermatozoa in a Zn²⁺-dependent manner. BLVRA (biliverdin reductase) was identified as a partner of ELSPBP1. This enzyme reduces biliverdin to bilirubin: two molecules with powerful anti-oxidant properties. We hypothesize that BLVRA is involved in an ROS-scavenging mechanism protecting live

epididymal spermatozoa against detrimental molecules (ROS) released by dying cells. Therefore, it appears that there are at least two epididymosome populations with distinct functions: targeting specific proteins to transiting spermatozoa by tetraspanin-mediated membrane fusion, and protection of epididymal spermatozoa against ROS released from dying cells. Further work is needed to understand functions of epididymosomes in epididymal physiology and sperm maturation and storage.

<http://www.asiaandro.com/Abstract.asp?doi=10.4103/1008-682X.155255>

Использование комбинации витамина Е и кломифена цитрата для лечения пациентов с идиопатической олигоастенозооспермией: проспективное рандомизированное исследование

ElSheikh, M. G.,
Hosny, M. B.,
Elshenoufy, A.,
Elghamrawi, H.,
Fayad, A.,
Abdelrahman, S.



Andrology, 3: 864–867. doi:
10.1111/andr.12086

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12086/abstract>

Сочетание антиоксидантной и антиэстрогеновой терапии — обоснованный вариант лечения идиопатической олигоастенозооспермии.

Наиболее распространенная причина мужского бесплодия — идиопатическая олигоастенозооспермия. Эмпирическое медикаментозное лечение идиопатического мужского бесплодия все еще обсуждается. Цель настоящего исследования — оценить любые возможные эффекты комбинации антиоксиданта витамина Е и антиэстрогена кломифена цитрата на концентрацию и подвижность сперматозоидов в сравнении с монотерапией каждым из этих препаратов у больных идиопатической олигоастенозооспермией. Это сравнительное проспективное рандомизированное исследование.

Девяносто пациентов с идиопатической олигоастенозооспермией случайным образом распределили в три равные группы.

Группа А получала витамин Е (500 мг/сут) в течение 6 месяцев. Группа В получала кломифена цитрат (25 мг в сутки) в течение 6 месяцев. Группа С получала комбинацию препаратов в тех же дозах в течение 6 месяцев. Все пациенты прошли следующие процедуры: сбор анамнеза, общее и андрологическое обследование, спермограмма, определение уровня ФСГ и общего тестостерона в сыворотке и ду-

плексное сканирование сосудов мошонки. Спермограмму проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ 2010 г. в начале лечения и через 3 и 6 месяцев лечения. В группе витамина Е отмечено незначительное увеличение средней концентрации сперматозоидов через 6 месяцев лечения по сравнению с исходным уровнем. С другой стороны, в других группах отмечено значимое повышение средней концентрации сперматозоидов через 6 месяцев лечения; в группе комбинированной терапии степень выраженности была выше ($p=0,001$). Средняя общая подвижность сперматозоидов улучшилась по сравнению с исходным уровнем у всех пациентов; это изменение имело большую значимость в группе комбинированной терапии. В группе витамина Е изменение составило $28,07 \pm 9,65\%$ ($p=0,000$), в группе кломифена цитрата — $33,33 \pm 14,10\%$ ($p=0,003$), а в группе комбинированной терапии — $40,50 \pm 17,54\%$ ($p=0,000$). Сочетание антиоксидантной и антиэстрогеновой терапии — обоснованный вариант лечения определенной популяции мужчин с необъяснимой изолированной олигоастенозооспермией.

Combination of vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: A prospective, randomized trial.



The most common cause of male infertility is idiopathic oligoasthenozoospermia. Empirical medical treatment for idiopathic male infertility is still a controversial issue. The aim of this study was to evaluate any possible effects of combining vitamin E as antioxidant and clomiphene citrate as antiestrogen on spermatozoa concentration and motility in comparison to give either of medications alone in patients with idiopathic oligoasthenozoospermia. This is a comparative prospective randomized

study. Ninety patients with idiopathic oligoasthenozoospermia were randomized into equally three groups: Group A: received vitamin E (400 mg/day) for 6 months. Group B: received clomiphene citrate (25 mg daily) for 6 months. Group C: received combination of both drugs in the same doses for 6 months. All patients were subjected to the following: history taking, general and genital examination, semen analysis, serum FSH, total testosterone, and scrotal duplex. Semen examination was per-

formed according to the guidelines of (WHO, 2010), at the start of treatment and was repeated after 3 months and after 6 months of treatment. Regarding vitamin E group, there was insignificant increase in mean sperm concentration after 6 months of treatment in comparison to baseline. On the other hand, there was a significant improvement of mean sperm concentration in the other two groups after 6 months of treatment, with more significance in combination therapy group ($p=0.001$). The

mean total sperm motility has improved in all patients groups, in comparison to baseline, with more significance in combination therapy group. In vitamin E group, it was $28.07 \pm 9.65\%$ ($p=0.000$). For those in clomiphene citrate group, was $33.33 \pm 14.10\%$ ($p=0.003$) and $40.50 \pm 17.54\%$ ($p=0.000$) in combination therapy group. Combining antioxidant and anti-estrogen therapy is a valid option for the treatment of a selected group of men with unexplained isolated oligoasthenozoospermia.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- На сегодняшний день считается, что при идиопатическом мужском бесплодии у указанных препаратов нет доказанной эффективности в популяции в целом. Однако, каждый практикующий врач может привести примеры больных с улучшением показателей спермограммы и даже наступлением беременности, на фоне терапии кломифеном и витаминами, в т.ч. витамином Е. Это подтверждается данными исследователей из Египта. Мы в своей практике стараемся перед назначением антиэстрогенов или ингибиторов ароматазы в обязательном порядке определять уровень эстрадиола. В то же время, соглашусь с исследователями, к сожалению, обычно фармакотерапия не оказывает влияния на морфологию сперматозоидов, в отличии от концентрации и подвижности. По-видимому, необходимо применять другие виды лечения в зависимости от первопричины бесплодия.

Уровень антимюллера гормона в семенной плазме мужчин, страдающих идиопатическим бесплодием, во время лечения рекомбинантным фолликуло-стимулирующим гормоном человека в циклах искусственного оплодотворения.

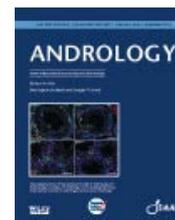
Caprio, F., De Franciscis, P., Trotta, C., Ianniello, R., Mele, D. and Colacurci, N.

Уровень АМГ в семенной плазме может использоваться как маркер для определения успеха терапии препаратами ФСГ.

Был разработан дизайн проспективного исследования для изучения воздействия рекомбинантного фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) человека на уровень антимюллера гормона (АМГ) в семенной плазме мужчин с идиопатической олигоастенотератозооспермией (иОАТ), а также изучения возможных взаимосвязей между изменением уровня АМГ в семенной плазме и ответом на лечение.

В исследовании приняли участие тридцать девять мужчин, которым планировали проводить интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида (ИКСИ) по причине иОАТ. Пациенты получали 150 МЕ рчФСГ 1 раз в два дня в течение не менее 3 месяцев до применения вспомогательных репродуктивных технологий. Основным показателем исхода был уровень АМГ в семенной плазме до и после лечения рчФСГ. После лечения у 16 пациентов (ответивших на лечение) количество сперматозоидов повысилось по сравнению с исходным уровнем ($7,6 \pm 2,9$ по сравнению с $19,3 \pm 7,7$, $p < 0,001$), в то время как у 23 мужчин (не ответивших на лечение) показатели сперматозоидов не изменились. Исходный уровень АМГ в семенной плазме у ответивших на лечение пациентов был значимо

выше, чем у не ответивших ($53,0 \pm 30,6$ против $34,6 \pm 18,5$, $p < 0,025$). У ответивших на лечение пациентов уровень АМГ повысился в большей степени, чем у не ответивших ($\Delta = 24,8 \pm 36,4$ против $\Delta = 6,4 \pm 11,2$, $p < 0,028$). Показана значимая положительная корреляция уровня АМГ в семенной плазме с количеством сперматозоидов (коэффициент корреляции после лечения рчФСГ составил $0,647$, $p < 0,001$). Результаты нашего исследования позволяют предположить, что рчФСГ повышает количество сперматозоидов у некоторых мужчин с иОАТ, и у пациентов, ответивших на лечение, исходный уровень АМГ в семенной плазме выше, чем у не ответивших. Уровень АМГ в семенной плазме может использоваться для отбора бесплодных мужчин, которые могут получить пользу от лечения рчФСГ.



Andrology, 3: 843–847. doi: 10.1111/andr.12065.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- Интересное исследование, хотелось бы в перспективе знать — есть такая же корреляция между ответом на лечение рекомбинантным ФСГ и уровнем АМГ не в семенной плазме, а в плазме крови?

Seminal anti-Müllerian hormone levels during recombinant human follicle-stimulating hormone treatment in men with idiopathic infertility undergoing assisted reproduction cycles.



A prospective study was designed to investigate the effects of recombinant human follicle-stimulating hormone (rhFSH) on seminal anti-Müllerian hormone (AMH) levels in men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia (iOAT), researching possible relationships between the seminal AMH behavior and the response to the treatment. Thirty-nine men who were candidates for intracytoplasmic

sperm injection (ICSI) because of iOAT were enrolled. Patients were treated on alternate days with 150 IU of rhFSH for at least 3 months before assisted reproduction cycles. Main outcome measures were seminal AMH concentrations before and after rhFSH therapy. After treatment, 16 subjects (responders) showed an improvement in their sperm count compared to baseline (7.6 ± 2.9 vs. 19.3 ± 7.7 , $p < 0.01$) where-

as 23 men (non-responders) experienced no sperm modifications. Baseline seminal AMH concentrations were significantly higher in responders than in non-responders (53.0 ± 30.6 vs. 34.6 ± 18.5 , $p < 0.025$). Following therapy, a greater increase in AMH levels was observed in responders compared to non-responders ($\Delta = 24.8 \pm 36.4$ vs. $\Delta = 6.4 \pm 11.2$, $p < 0.028$). Seminal AMH levels significantly and posi-

tively correlated with sperm count (after rhFSH treatment $\rho = 0.647$, $p < 0.001$). Our study suggests that rhFSH improves sperm count in a quota of iOAT men, and the subjects who respond to the treatment have higher baseline seminal AMH concentrations than the patients who are not responsive. Seminal AMH could be helpful to select those infertile men who may benefit from rhFSH treatment.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12065/abstract>

Новые молекулярные механизмы гормональной регуляции синтеза лактата в клетках Сертоли

Regueira, Silvana Lucía Artagaveytia, María Noel Galardo, Eliana Herminia Pellizzari, Selva Beatriz Cigorraga, Silvana Beatriz Meroni, and María Fernanda Riera



Reproduction
150/4/311

Получены новые сведения о гормональной регуляции энергетического обмена в клетках Сертоли для поддержания фертильности.

Целью исследования было проанализировать молекулярные механизмы, вовлеченные в регуляцию фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) и основным фактором роста фибробластов (bFGF) синтеза лактата в клетках Сертоли. Регуляция доступного количества пирувата, который превращается в лактат, может использоваться гормонами для обеспечения половых клеток лактатом. Регуляция экспрессии 6-фосфофрукто-2-киназы / фруктоза-2,6-бисфосфатазы (PFKFB) может усилить гликолиз, но увеличение доступного количества пирувата может также быть следствием менее активного превращения его в ацетил-коА благодаря подавлению активности комплекса пируватдегидрогеназы (PDC) путем фосфорилирования. В настоящем исследовании использовали культуры клеток Сертоли, полученные от 20-дневных крыс. Стимуляция культур с помощью ФСГ или bFGF показала, что ФСГ усиливает экспрессию Pfkfb1 и Pfkfb3, а bFGF повышает

уровень мРНК Pfkfb1. Кроме того, мы наблюдали ингибирование стимулированной ФСГ секреции лактата в присутствии ингибитора PFKFB3, что говорит о физиологической значимости этого механизма. Анализ экспрессии киназы пируватдегидрогеназы (Pdk) после регуляции PDC показал, что ФСГ повышает уровень мРНК Pdk3 и понижает уровень мРНК Pdk4, в то время как bFGF усиливает экспрессию всех Pdk. Кроме того, мы показали, что bFGF повышает уровень фосфорилированной PDC и что стимулированный bFGF синтез лактата частично подавляется в присутствии ингибитора PDK. В целом, наше исследование дало новые сведения о ранее неизвестных молекулярных механизмах гормональной регуляции синтеза лактата в клетках Сертоли. Если учесть, что лактат необходим для производства энергии в сперматоцитах и сперматиде, эти механизмы могут способствовать поддержанию сперматогенеза и мужской фертильности

<http://www.reproduction-online.org/content/150/4/311.abstract>

Novel molecular mechanisms involved in hormonal regulation of lactate production in Sertoli cells



The aim of the study was to analyze molecular mechanisms involved in FSH and basic fibroblast growth factor (bFGF) regulation of lactate production in rat Sertoli cells. The regulation of the availability of pyruvate, which is converted to lactate, could be a mechanism utilized by hormones to ensure lactate supply to germ cells. On one hand, the regulation of 6-phosphofruco-2-kinase/fructose-2,6-biphosphatase (PFKFB) expression could re-

sult in increased glycolysis, while an increase in pyruvate availability may also result from a lower conversion to acetyl-CoA by negative regulation of pyruvate dehydrogenase complex (PDC) activity by phosphorylation. Sertoli cell cultures obtained from 20-day-old rats were used. Stimulation of the cultures with FSH or bFGF showed that FSH increases Pfkfb1 and Pfkfb3 expression while bFGF increases Pfkfb1 mRNA levels. Additionally,

we observed that FSH-stimulated lactate production was inhibited in the presence of a PFKFB3 inhibitor, revealing the physiological relevance of this mechanism. As for the regulation of PDC, analysis of pyruvate dehydrogenase kinase (Pdk) expression showed that FSH increases Pdk3 and decreases Pdk4 mRNA levels while bFGF increases the expression of all Pdk. In addition, we showed that bFGF increases phosphorylated PDC levels and

that bFGF-stimulated lactate production is partially inhibited in the presence of a PDK inhibitor. Altogether, these results add new information regarding novel molecular mechanisms involved in hormonal regulation of lactate production in Sertoli cells. Considering that lactate is essential for the production of energy in spermatocytes and spermatids, these mechanisms might be relevant in maintaining spermatogenesis and male fertility.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- Настоящее глубоко научное физиологическое исследование. За такими разработками будущее медицины. Однако, в клинике важным вопросом является как различается экспрессия bFGF, PFKFB, PDC и мРНК Pdk при синдроме «только клеток Сертоли» и нормозооспермии?

Генетические основы мужского бесплодия: от исследований к врачебной практике

Csilla Krausz, Antoni Riera Escamilla,
and Chiara Chianese

Рассмотрены пути расширения диагностических возможностей для сохранения мужской фертильности

Мужское бесплодие — многофакторное сложное заболевание с высоко гетерогенными фенотипическими проявлениями. Более чем в 15% случаев это заболевание связано с известными генетическими нарушениями, в том числе на уровне хромосом и отдельных генов. Неизвестна этиология примерно 40% случаев первичной недостаточности яичек, а другая часть их, вероятно, вызвана еще не известными генетическими нарушениями. За последние 10 лет поиск «скрытых» генетических факторов по большей части не позволил выявить часто встречающиеся факторы с потенциальным клиническим применением. Только для скрининга на связанные с Y хромосомой делеции gr/gr в популяциях с непротиворечивыми данными и известным риском было использовано множество диагностических тестов. С другой стороны, полиморфизм единичных нуклеотидов и сравнительная геномная гибридизация явно показывают, что у мужчин с нарушением сперматогенеза могут быть редкие варианты мутаций (особенно делеции). В эру секвенирования нового поколения мы ожидаем расширения наших диагностических возможностей, поскольку к бесплодию теоретически могут вести мутации в нескольких сотнях генов, каждый из которых, вероятно, отвечает лишь за малую часть всех случаев. Системная биология, которая позволяет выявлять возможные взаимодействия генов и распространенные биологические пути, может предоста-

вить информативный инструмент интерпретации данных секвенирования нового поколения.

Хотя эти новые подходы определенно помогут узнать «скрытые» генетические факторы, более детальная картина этиопатогенеза идиопатического мужского бесплодия будет получена только при условии параллельного исследования сложного мира генетических взаимодействий с окружающей средой и эпигенетическими факторами.



Reproduction 150 (5)
R159-R174, doi: 10.1530/REP-15-0261

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

Конечно, на сегодняшний день в некоторых случаях представляется трудным объяснить причины, этиологию мужского бесплодия у конкретного больного. Более того, это наиболее частый вопрос, который задают пациенты. Однако, даже знание определенной генетической причины, поменяет ли тактику лечения? Что врачи могут предложить больному? На современном этапе развития медицины еще невозможно корректировать генные изменения у человека. И, по-всей видимости, еще будет невозможно в течение 10-20 лет в лучшем случае. Надеюсь, я ошибаюсь.

Взаимодействие теории и практики – ключ к быстрому успеху! Это мы и пытаемся сделать в условиях «Научного Центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова», сотрудничая с новыми лабораториями Центра: молекулярно-генетических методов, протеомики репродукции человека, регенеративной медицины, клеточных технологий, молекулярной патофизиологии клетки, репродуктивной генетики, геномики и эпигенетики, митохондриальной медицины, цитологии и др.

Genetics of male infertility: from research to clinic



Male infertility is a multifactorial complex disease with highly heterogeneous phenotypic representation and in at least 15% of cases, this condition is related to known genetic disorders, including both chromosomal and single-gene alterations. In about 40% of primary testicular failure, the etiology remains unknown and a portion of them is likely to be caused by not yet identified genetic anomalies. During the last 10

years, the search for 'hidden' genetic factors was largely unsuccessful in identifying recurrent genetic factors with potential clinical application. The armamentarium of diagnostic tests has been implemented only by the screening for Y chromosome-linked gr/gr deletion in those populations for which consistent data with risk estimate are available. On the other hand, it is clearly demonstrated by both single nucleotide polymorphisms

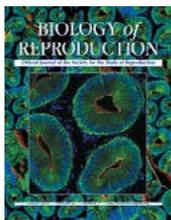
and comparative genomic hybridization arrays, that there is a rare variant burden (especially relevant concerning deletions) in men with impaired spermatogenesis. In the era of next generation sequencing (NGS), we expect to expand our diagnostic skills, since mutations in several hundred genes can potentially lead to infertility and each of them is likely responsible for only a small fraction of cases. In this regard, system biology, which

allows revealing possible gene interactions and common biological pathways, will provide an informative tool for NGS data interpretation. Although these novel approaches will certainly help in discovering 'hidden' genetic factors, a more comprehensive picture of the etiopathogenesis of idiopathic male infertility will only be achieved by a parallel investigation of the complex world of gene environmental interaction and epigenetics.

<http://www.reproduction-online.org/content/150/5/R159>.
abstract

Профиль экспрессии микроРНК мышечных сперматозоидов существенно изменяется во время их созревания в придатке яичка

Nixon B,
Stanger SJ,
Mihalas BP, Reilly JN,
Anderson AL,
Tyagi S,
Holt JE,
McLaughlin EA.



Biol Reprod. 2015 Oct;93(4):91. doi: 10.1095/biolreprod.115.132209.

<http://www.biolreprod.org/content/93/4/91.abstract>

Придаток яичка — важное звено формирования эпигенома сперматозоида.

В последние годы много усилий было направлено на понимание эпигенетического контроля развития сперматозоидов, что привело к признанию важности путей РНК-интерференции, в частности микроРНК — основных регуляторов сперматогенеза и созревания сперматозоидов в придатке яичка. Было показано, что сперматозоиды снабжены большим количеством микроРНК, участвующих в различных аспектах оплодотворения и развития эмбриона. Однако на данный момент не сообщалось о том, постоянен ли набор микроРНК сперматозоида или на него оказывает влияние длительное созревание клетки в мужских половых путях. Чтобы изучить это явление, мы применили метод секвенирования нового поколения для систематического описания набора микроРНК в созревающих сперматозоидах мышей.

В результате мы предоставили первое доказательство изменения набора микроР-

НК в сперматозоидах после выхода этих клеток из яичек в нормальных физиологических условиях. Такие изменения включают утрату и приобретение довольно большого количества, 113 и 115 микроРНК, соответственно, на участке между проксимальными и дистальными сегментами придатка яичка. Интересно, что большая часть этих изменений происходит в конце созревания и включает захват новых видов микроРНК в дополнение к существующему возрастанию уровня многих микроРНК, изначально экспрессируемых незрелым сперматозоидом. Поскольку сперматозоиды не способны к повторной транскрипции, полученные данные говорят о том, что придаток яичка — важное место формирования эпигенома сперматозоида, который может воздействовать на среду женских половых путей в процессе зачатия, способствовать наследованию приобретенных качества и (или) изменять развитие потомства.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р.И.:

- Исследования в области микроРНК нарастают по всему миру. Посмотрим, что даст это в практике.

The MicroRNA Signature of Mouse Spermatozoa Is Substantially Modified During Epididymal Maturation.



In recent years considerable effort has been devoted to understanding the epigenetic control of sperm development, leading to an increased appreciation of the importance of RNA interference pathways, and in particular miRNAs, as key regulators of spermatogenesis and epididymal maturation. It has also been shown that sperm are endowed with an impressive array of miRNA that have been implicated in various aspects of fertilization

and embryo development. However, to date there have been no reports on whether the sperm miRNA signature is static or whether it is influenced by their prolonged maturation within the male reproductive tract. To investigate this phenomenon, we employed next-generation sequencing to systematically profile the miRNA signature of maturing mouse spermatozoa. In so doing we have provided the first evidence for the posttesticular

modification of the sperm miRNA profile under normal physiological conditions. Such modifications include the apparent loss and acquisition of an impressive cohort of some 113 and 115 miRNAs, respectively, between the proximal and distal epididymal segments. Interestingly, the majority of these changes occur late in maturation and include the uptake of novel miRNA species in addition to a significant increase in many miRNAs

natively expressed in immature sperm. Because sperm are not capable of de novo transcription, these findings identify the epididymis as an important site in establishing the sperm epigenome with the potential to influence the peri-conceptual environment of the female reproductive tract, contribute to the inheritance of acquired characteristics, and/or alter the developmental trajectory of the resulting offspring.

Связь между характером общего метилирования ДНК и экспрессией метилтрансфераз ДНК у пациентов с нарушением сперматогенеза

Deepika Jaiswal,
Sameer Trivedi,
Neeraj K Agrawal,
Kiran Singh

Степень общего метилирования ДНК может быть одним из маркеров нарушения сперматогенеза

ЦЕЛЬ: Проанализировать общее метилирование ДНК и экспрессию метилтрансфераз ДНК (DNMT) на уровне транскрипции

у пациентов с нарушением сперматогенеза с целью выяснения роли этой связи в патофизиологии мужского бесплодия.

МЕТОДЫ:

Содержание метилированного цитозина (мЦ) определяли с использованием системы твердофазного иммуноферментного анализа (набор для количественного определения Imprint Methylated DNA, Sigma-Aldrich) в 31 биоптате тканей яичка с признаками нарушения сперматогенеза и в 8 биоптатах с нормальным сперматогенезом. Для анализа уровня мРНК DNMT (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B и DNMT3L) в биоптатах с разным фенотипом тканей яичка проводили полимеразно-цепную реакцию с обратной транскриптазой в реальном времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ:

Отмечено значимое усиление общего метилирования в различных фенотипах с нарушением функции яичек по сравнению с нормой. Анализ экспрессии показал

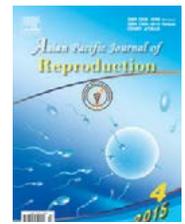
значимое увеличение экспрессии DNMT1 и положительную корреляцию ее уровня с общим метилированием ДНК.

ВЫВОД:

Увеличение степени общего метилирования при нарушении сперматогенеза может быть одним из факторов, способствующим аномальной экспрессии генов у бесплодных пациентов.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА**ОВЧИННИКОВ Р. И.:**

- Работа подтверждает важность оценки уровня метилирования ДНК – усиление степени общего метилирования приводит к нарушениям сперматогенеза. Интересно, как объясняли необходимость проведения биопсии яичек пациентом с нормальным сперматогенезом?



Asian Pacific Journal of Reproduction 2015; 4(4):

Association of the patterns of global DNA methylation and expression analysis of DNA methyltransferases in impaired spermatogenic patients

**OBJECTIVE:**

To analyse global DNA methylation along with DNA methyltransferases (DNMTs) expression at transcript level in patients with impaired spermatogenesis to dissect its role in pathophysiology of human male infertility.

METHODS:

The content of global methylated cytosine (mC) was determined using ELISA system (Imprint Methylated DNA Quantification Kit, Sigma-Aldrich) in 31 testicular biopsies showing impaired spermatogenesis and 8 with normal spermatogenesis. Real-time reverse transcription-polymerase

chain reaction was done to analyze DNMTs (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B and DNMT3L) mRNA levels in biopsies with different testicular phenotypes. Results: There was significant increase in levels of global methylation in different impaired testicular phenotypes as compared to normal.

EXPRESSION ANALYSIS

revealed significantly increased expression of DNMT1 and its positive correlation with global DNA methylation. Conclusion: In conclusion, increased levels of global methylation in impaired cases might be the one of the contributing factors for aberrant gene expression in infertile patients.

<http://www.apjr.net/Issues/201504/PDF/3.pdf>

Варикоцеле оказывает неблагоприятное воздействие на митохондриальное дыхание сперматозоидов

Ferramosca, Alessandra et al.

У мужчин с варикоцеле повышен уровень маркеров оксидативного стресса и снижена дыхательная активность митохондрий.

ЦЕЛЬ

Оценить воздействие варикоцеле на оксидативный стресс, эффективность митохондриального дыхания сперматозоидов, морфологию этих клеток и параметры спермы.

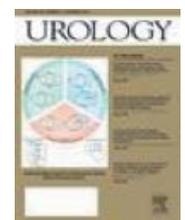
МЕТОДЫ

В медицинском центре, специализирующемся на репродуктивной биологии, было набрано 20 пациентов с варикоцеле и 20 пациентов с нормозооспермией без варикоцеле (контрольная группа). Уровень активных метаболитов кислорода в сыворотке и продуктов перекисного окисления липидов в сперме определяли в обеих группах. Степень фрагментации ДНК сперматозоидов измеряли методом

дисперсии хроматина. Дыхательную активность митохондрий оценивали с помощью полярографического анализа потребления кислорода сперматозоидами в гипотонической среде.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В этом исследовании пациентов с варикоцеле сравнивали с мужчинами без этого заболевания. У пациентов с варикоцеле найдены маркеры оксидативного стресса в сыворотке и семенной плазме: у них повышен уровень активных метаболитов кислорода в сыворотке (на 59%, $P < 0,05$) и в 3 раза повышен уровень продуктов перекисного окисления липидов в сперматозоидах. Отмечено параллельное значимое увели-



Urology
October 2015
Volume 86, Issue 4, p649-848,
e17-e22

>>

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р.И.:

-Как показывают авторы, дыхательная активность митохондрий, как и уровень оксидативного стресса сперматозоидов, по всей видимости, может являться критерием отбора пациентов для хирургического лечения варикоцеле при бесплодии.

[http://www.goldjournal.net/article/S0090-4295\(15\)00661-5/abstract](http://www.goldjournal.net/article/S0090-4295(15)00661-5/abstract)

чение (в 2 раза, $P < 0,05$) степени фрагментации ДНК в сперматозоидах. У больных варикоцеле по сравнению с контрольной группой была на 27% понижена ($P < 0,05$) дыхательная активность митохондрий. Также выявлено повышение на 32% ($P < 0,05$) доли сперматозоидов с дефектами средней части и понижение на 41% ($P < 0,05$) концентрации и подвижности сперматозоидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У мужчин с варикоцеле повышен уровень маркеров оксидативного стресса и снижена дыхательная активность митохондрий. Эти результаты коррелируют с отклонением от нормы параметров сперматозоидов. Что касается морфологии, уровни маркеров коррелируют с долей сперматозоидов с дефектами средней части.

Varicocele Negatively Affects Sperm Mitochondrial Respiration



OBJECTIVE

To evaluate the effect of varicocele on oxidative stress, sperm mitochondrial respiratory efficiency, sperm morphology, and semen parameters.

METHODS

A total of 20 patients with varicocele and 20 normozoospermic subjects without varicocele (control group) were recruited from a medical center for reproductive biology. The levels of serum reactive oxygen metabolites and

seminal lipid peroxides were assessed for both control and varicocele subjects. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation was measured by sperm chromatin dispersion test. Mitochondrial respiratory activity was evaluated with a polarographic assay of oxygen consumption carried out in hypotonically treated sperm cells.

RESULTS

In this study, varicocele patients were compared with men without varicoceles. Oxidative stress

was observed in the serum and seminal fluid of varicocele patients. These patients showed an increase of 59% ($P < 0.05$) in serum reactive oxygen metabolites and a 3-fold increase in the level of sperm lipid peroxides. A parallel and significant increase (a 2-fold increase; $P < 0.05$) in the degree of sperm deoxyribonucleic acid fragmentation was also observed. Varicocele patients showed a 27% decrease ($P < 0.05$) in mitochondrial respiratory activity in comparison to the

control group. A 32% increase ($P < 0.05$) in sperm midpiece defects and a 41% decrease ($P < 0.05$) in sperm concentration and motility were also observed.

CONCLUSION

Men with varicocele have increased markers of oxidative stress and decreased mitochondrial respiratory activity. These results correlated with abnormalities in semen parameters. For morphology, these correlated with midpiece defects.

Варикоцеле связано с варикозным расширением вен: популяционное исследование по методу «случай-контроль»

Lai, Y.-W., Hsueh, T. Y., Hu, H.-Y., Chiu, Y.-C., Chen, S. S.-S. and Chiu, A. W.

Рекомендуется обследовать мужчин с варикозным расширением вен на наличие варикоцеле.

ЦЕЛЬ

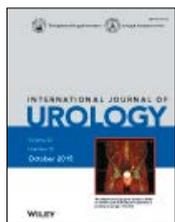
Проанализировать связь между пациентами с варикоцеле и варикозным расширением вен в Тайвани.

МЕТОДЫ

В период с 2001 г. по 2010 г. в ретроспективном общенациональном популяционном исследовании были проанализированы исчерпывающие данные по пациентам с варикоцеле и варикозным расширением вен на Тайване. Данные были получены из Тайваньской национальной исследовательской базы данных медицинского страхования. Всего в исследование были включены 2727 случаев варикозного расширения вен и 10 908 отобранных случайным образом контрольных случаев. Для изучения связи между варикозным расширением вен и варикоцеле была использована условная логистическая регрессия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Варикоцеле встречается в 1,3% и 0,3% исследуемых случаев (с варикозным расширением вен) и контрольных случаев (без варикозного расширения вен), соответственно ($P < 0,001$). Условный логистический регрессионный анализ показал, что отношение шансов предыдущего диагноза варикозного расширения вен составило 4,71 (95% доверительный интервал: 2,87–7,89) по сравнению с контрольными случаями с поправкой на возраст, диабет, сердечно-сосудистое заболевание, хроническое обструктивное заболевание легких, болезнь печени или почек и отек. Более того, отношение шансов составило 5,96 (95% доверительный интервал: 2,90–12,24), 4,76 (95% доверительный интервал: 1,68–13,48) и 1,69 (95% доверительный интервал: 0,30–9,55) у пациентов младше 50 лет, 51–65 лет и старше 65 лет, соответственно. Кроме того, распростра-



International Journal of Urology, 22: 972–975. doi: 10.1111/iju.12843

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/iju.12843/abstract>

ненность мужского бесплодия составила 15,1% у пациентов с варикоцеле и варикозным расширением вен и 14,5% у пациентов только с варикоцеле, но значимого различия не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные позволяют говорить о связи между варикоцеле и варикозным расширением вен. Кроме того, эта связь сильнее у пациентов младше 50 лет. Рекомендуется обследовать мужчин с варикозным расширением вен на наличие варикоцеле.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- Как мы докладывали на московском обществе урологов в ноябре 2015 г. – по-видимому, существует два вида варикоцеле: изолированное и при тазовой венозной болезни (ВБНК, геморрой, конгестивный простатит, вено-окклюзивная ЭД).

В отличие от авторов, по нашим данным, пациенты с изолированным двусторонним варикоцеле чаще страдают бесплодием. При наличии системной дисплазии соединительной ткани (тазовой венозной болезни, гиперемии органов малого таза, тазового венозного полнокровия, варикозной болезни и др.) – нарушения фертильности минимальны или не связаны с варикоцеле.

Varicocele is associated with varicose veins: A population-based case-control study.



OBJECTIVE

To analyze the association between patients with varicocele and varicose veins in Taiwan.

METHODS

Between 2001 and 2010, comprehensive data were analyzed on the characteristics of patients with varicocele and varicose veins in Taiwan through a retrospective, nationwide, population-based study. Data were obtained from the Taiwan National Health Insurance Research Database. A total of 2727

cases with varicose veins and 10 908 randomly selected controls were included in this study. Conditional logistic regression analyses were used to examine the association between varicose veins and varicocele.

RESULTS

The prevalence of varicocele was 1.3% and 0.3% for cases (with varicose veins) and controls (without varicose vein), respectively ($P < 0.001$). Conditional logistic regression analysis showed that the odds ratio

of being previously diagnosed with varicose veins for cases was 4.71 (95% confidence interval 2.87–7.89) when compared with controls after adjusting for age, diabetes, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, liver and kidney disease, and edema. Furthermore, the odds ratio was 5.96 (95% confidence interval 2.90–12.24), 4.76 (95% confidence interval 1.68–13.48) and 1.69 (95% confidence interval 0.30–9.55) in patients aged <50 years, 51–65 years and >65 years, respectively. In addition,

the prevalence of male infertility was 15.1% for patients with varicocele and varicose veins, and 14.5% for patients with varicocele only, but no significant difference was observed.

CONCLUSION

Our findings suggest an association between both varicocele and varicose veins. In addition, this association is higher in patients aged younger than 50 years. Evaluation of male patients with varicose veins for varicocele should be recommended.

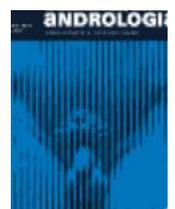
Воздействие варикоцелэктомии на функциональные показатели сперматозоидов и метилирование ДНК.

Tavalaee, M., Bahreinian, M., Barekat, F., Abbasi, H. and Nasr-Esfahani, M. H.

Процентная доля подвижных сперматозоидов и общий уровень метилирования ДНК увеличивается после варикоцелэктомии.

У пациентов с варикоцеле ДНК сперматозоидов повреждается по причине высокого уровня оксидативного стресса, и варикоцелэктомия может изменить эту ситуацию. Поврежденная ДНК в меньшей степени подвержена метилированию, и терапия антиоксидантами, по-видимому, способна ослабить оксидативный стресс в сперматозоидах, уменьшить степень повреждения ДНК и таким образом сохранить метилирование ДНК без изменений. Воздействие же варикоцелэктомии на характер метилирования ДНК еще не ясен. В свете этих соображений мы решили изучить влияние этой операции на метилирование ДНК сперматозоидов и функциональные характеристики последних. В исследовании приняли участие пятьдесят два мужчины с левосторонним

варикоцеле (II и III степени). Показатели спермограммы, степень фрагментации ДНК, недостаточность протамина, уровень оксидативного стресса и общее метилирование ДНК оценивали до операции и через 3 месяца после нее. Наши данные показывают, что концентрация сперматозоидов, процентная доля сперматозоидов с морфологической патологией, степень фрагментации ДНК, недостаточность протамина и уровень оксидативного стресса значительно улучшились после хирургического вмешательства. Процентная доля подвижных сперматозоидов, общий уровень метилирования ДНК и его степень также увеличились после вмешательства, хотя различия в сравнении с исходными значениями до операции были незначительными. Разделение пациентов



Andrologia, 47: 904–909. doi: 10.1111/and.12345.

>>

на подгруппы показало, что улучшение уровня метилирования ДНК более выражено у мужчин с олигозооспермией.

Однако это предварительное исследование, и для подтверждения его выводов требуется дальнейшая работа.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- Обратите внимание, что, как следует из полного текста статьи, все 52 мужчины имели бесплодие. Однако, при бесплодии варикоцеле имеет чаще двусторонний характер. Этим можно объяснить незначительные различия в показателях при проведении односторонней операции.

В последние годы метилированию ДНК уделяется большое внимание, как одному из процессов эпигенетической регуляции экспрессии генов. Этот показатель, наряду с фрагментацией ДНК сперматозоидов, уровнем оксидативного стресса и данными спермограммы, может стать важным критерием определяющим необходимость проведения варикоцелэктомии и прогнозирующим ее эффективность.

Effect of varicocele on sperm functional characteristics and DNA methylation.



In individuals with varicocele, DNA is damaged due to high level of oxidative stress, and varicocele can overcome this effect. Damaged DNA is less liable to DNA methylation, and antioxidant therapy appears to have the potential to reduce sperm oxidative stress and DNA damage and thereby maintain DNA methylation, while effect of varicocele on DNA methylation

patterns has remained unclear. In the light of these considerations, we aimed to examine the effect of varicocele on sperm DNA methylation and functional characteristics. Fifty-two men with left-sided varicocele (grade II & III) were included. Sperm parameters, DNA fragmentation, protamine deficiency, oxidative stress and global DNA methylation were evaluated before and

3 months after surgery. Our data show that sperm concentration, percentages of spermatozoa with abnormal morphology, DNA fragmentation, protamine deficiency and oxidative stress significantly improved after surgery. Percentage of sperm motility, global DNA methylation and intensity of DNA methylation also improved after surgery, although the differences were not

significant when compared with before surgery. Categorisation of individuals to subgroups revealed that improvement of DNA methylation appears to take place in oligozoospermic individuals, which are more severely affected by state of varicocele. However, this is a preliminary study, and further studies are required to solidify this conclusion.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.12345/abstract>

Хромосомная анеуплоидия и фрагментация ДНК сперматозоидов мужчин, подвергшихся воздействию перфторированных соединений.

Governini, L., Guerranti, C., De Leo, V., Boschi, L., Luddi, A., Gori, M., Orvieto, R. and Piomboni, P.

Перфторированные соединения могут оказывать неблагоприятное воздействие на сперматогенез, нарушая целостность ДНК.



Andrologia, 47: 1012–1019.
doi: 10.1111/and.12371

ПЕРФТОРИРОВАННЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ (ПФС) — это органические соединения, в которых все атомы водорода замещены на атомы фтора. При этом значительно меняются физические и химические свойства веществ. Перфторированные соединения крайне устойчивы. Время полураспада в организме человека составляет от 4 до 8 лет и более. Они являются вероятными канцерогеном для человека. В экспериментальных моделях на животных являлись причиной развития заболеваний печени, поджелудочной железы, яичек и опухоли молочной железы у лабораторных животных. Вызвали целый ряд репродуктивных проблем. ПФС связаны с низким весом новорожденных, что является фактором риска развития ожирения и сахарного диабета в будущем. Содержатся в средствах личной гигиены (шампуни, лаки для ногтей, крема и косметика), водоотталкивающей пищевой упаковке и домашнем текстиле, посуде с антипригарным покрытием.

В этом исследовании изучаются хромосомные анеуплоидии и повреждение ДНК в сперматозоидах мужчин, в цельной крови и семенной плазме которых выявлены перфторированные соединения (ПФС). Частоту анеуплоидии и дипло-

идии хромосом 18, X и Y сперматозоидов оценивали с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH); степень фрагментации ДНК сперматозоидов оценивали введением концевой метки дУТФ с использованием терминальной де-

зоксиуклеотидилтрансферазы (TUNEL) в совокупности с проточной цитометрией. ПФС были выявлены у 58 % участников исследования. У участников с ПФС в сперме параметры сперматозоидов были изменены в значимо большей степени, чем у субъектов без ПФС.

Что касается анеуплоидии сперматозоидов, у ПФС-положительных участников частота дисомии и диплоидии была значимо выше по сравнению с ПФС-отрицательными участниками. Кроме того, у ПФС-положительных участников по сравнению с ПФС-отрицательными участниками был достоверно повышен индекс фрагментации ДНК сперматозоидов; при этом был достоверно повышен индекс фрагментации ДНК в клетках с более слабой флуоресценцией в ходе проточной цитометрии. Полученные результаты ясно показывают, что ПФС могут оказывать

неблагоприятное воздействие на сперматогенез, нарушая как разделение хромосом во время мейоза, так и целостность ДНК. Поэтому мы предлагаем принимать профилактические меры для уменьшения или исключения контакта с этими соединениями, поскольку долгосрочные эффекты накопления ПФС в организме предсказать невозможно.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- Перфторированные органические соединения, содержащиеся в шампунях, кремах и косметике, посуде с антипригарным покрытием могут вызывать хромосомные анеуплоидии и повреждение ДНК в сперматозоидах мужчин.

Необходимы дальнейшие исследования в этой области с целью профилактики нарушений репродуктивного здоровья и врожденных заболеваний у детей.

The effects of insulin-like growth factor I (IGF I) complex from seminal plasma on capacitation, membrane integrity and DNA fragmentation in goat spermatozoa

This study investigated chromosomal aneuploidies and DNA damage in spermatozoa from male patients contaminated by perfluorinated compounds (PFCs) in whole blood and seminal plasma. Sperm aneuploidy and diploidy rate for chromosomes 18, X and Y were evaluated by FISH; sperm DNA fragmentation was assessed by terminal deoxynucleotidyl

transferase-mediated dUTP nick end-labelling technique coupled to flow cytometry. Our results indicated that PFC contamination was present in 58% of subjects included in the study. A significant increase in alterations of sperm parameters was observed in PFC-positive subjects compared to PFC-negative subjects. As regards the sperm

aneuploidy, both disomy and diploidy rates resulted significantly increased in subjects positive for PFC contamination compared to PFC-negative samples. In addition, sperm DNA fragmentation index resulted significantly increased in PFC-contaminated subjects compared to PFC-non-contaminated subjects, with a significant increased level of dimmer

DNA fragmentation index. Our results clearly indicate that PFC contamination may detrimentally affect spermatogenesis, disturbing both meiotic segregation and DNA integrity. We could therefore suggest cautions to reduce or eliminate any contact with these compounds because the long-term effects of PFC accumulation in the body are not predictable.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12371/>
abstract

Дифференциальная экспрессия новых биомаркеров (TLR-2, TLR-4, COX-2 и Nrf-2) воспаления и оксидативного стресса при лейкоцитоспермии.

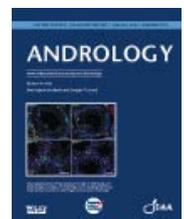
Hagan, S., Khurana, N., Chandra, S., Abdel-Mageed, A. B., Mondal, D., Hellstrom, W. J. G. and Sikka, S. C.

В исследовании выявлены новые биомаркеры воспаления и оксидативного стресса.

Хроническое воспаление мочеполовых путей приводит к лейкоцитоспермии (ЛЦС), увеличению количества лейкоцитов в сперме, что, в сочетании с оксидативным стрессом, может подавлять функции сперматозоидов и проявляться мужским бесплодием. В настоящее время постановка клинического диагноза ЛЦС подразумевает подсчет количества лейкоцитов вручную и требует сложного окрашивания и лабораторных навыков или измерения уровня воспалительных цитокинов и хемокинов. Идиопатическое бесплодие часто протекает бессимптомно. В поиске лучших воспалительных маркеров ЛЦС мы оце-

нили экспрессию toll-like рецепторов 2 и 4 типа (TLR-2/4), циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и ядерного фактора-2, родственного эритроидному фактору 2, (Nrf-2) в образцах спермы бесплодных мужчин с ЛЦС и без нее из одной возрастной группы. Мы применили специальный вариант вестерн-блоттинга с матрицей антител к цитокинам, иммунофлуоресцентную микроскопию (ИМФ) с последующим компьютерным анализом и другие методы молекулярной диагностики. В образцах спермы пациентов с ЛЦС (n=47) по сравнению с пациентами без ЛЦС (n=38) были достоверно ниже количество сперматозоидов ($p < 0,01$), подвижность ($p < 0,0001$),

>>



Andrology, 3: 848–855. doi: 10.1111/andr.12074

количество сперматозоидов с нормальной головкой ($p < 0,0001$) и было значимо выше количество лейкоцитов ($p < 0,0001$). Дифференциальная характеристика профиля цитокинов в семенной плазме с использованием матрицы антител показала усиление секреции нескольких провоспалительных хемокинов в образцах пациентов с ЛЦС. Вестерн-блоттинг семенной плазмы пациентов с ЛЦС ($n=15$) также показал значимое повышение экспрессии TLR-2 ($p < 0,001$) и 4 ($p < 0,01$), ЦОГ-2 ($p < 0,001$) и Nrf-2 ($p < 0,001$) по сравнению с образцами спермы пациентов без ЛЦС ($n=15$). Компьютерный анализ сперматозоидов

пациентов с ЛЦС после ИМФ показал усиление экспрессии TLR-4 ($p < 0,001$), ЦОГ-2 ($p < 0,01$) и (Nrf-2) ($p < 0,01$). Отмечены явные различия в расположении этих белков в головке и хвосте сперматозоидов мужчин с ЛЦС. В совокупности эти данные позволяют предположить, что TLR-2/4, ЦОГ-2 и Nrf-2 представляют собой новые биомаркеры воспаления и оксидативного стресса. Следовательно, разработка быстрого анализа на эти биомаркеры могла бы облегчить раннюю диагностику и лечение ЛЦС, в особенности у мужчин с идиопатическим и бессимптомным бесплодием.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- Важным тактическим вопросом при лейкоспермии является: требуется данному больному назначение антибактериальной терапии или нет? Известно, что увеличение количества лейкоцитов возникает не только при инфекционном воспалении, но и при увеличении количества сперматозоидов с повышенной фрагментацией ДНК, при наличии незрелых половых клеток (незавершенного сперматогенеза) и т.д.

Безусловно, предложенный метод будет иметь практическое применение, если он экономически окажется более выгодным, чем окрашивание сперматозоидов пероксидазой, лейкоскрин и др. методы дифференцировки клеток.

Differential expression of novel biomarkers (TLR-2, TLR-4, COX-2, and Nrf-2) of inflammation and oxidative stress in semen of leukocytospermia patients.



Chronic genitourinary inflammation results in Leukocytospermia (LCS), an elevated number of white blood cells (WBCs) in semen, which, in association with oxidative stress, may suppress sperm function, and manifest as male factor infertility. The current clinical diagnosis of LCS employs manual enumeration of WBCs and requires complex staining and laboratory skills or measurement of inflammatory cytokines and chemokines levels. Many patients with idiopathic infertility are asymptomatic. In search of better inflammatory markers for LCS, we evaluated expression of toll-like receptors 2 and 4 (TLR-2/4), cyclooxygenase-2 (COX-2), and nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf-2) in semen samples of age-matched infertile patients with and without LCS. We employed the usage of specific Western blot evaluation, cytokine array; immunofluorescence microscopy (IFM) followed by computer-based analysis, and other molecular approaches. As compared with non-LCS patients ($n=38$), semen samples from LCS patients ($n=47$) displayed significantly lower total sperm count ($p < 0,01$), motility ($p < 0,0001$), normal head count ($p < 0,0001$), and a significantly higher white blood cell count ($p < 0,0001$). Differential cytokine profiling of seminal plasma by antibody array revealed up-regulation of several pro-inflammatory chemokines in LCS samples. Western blot analysis of LCS seminal plasma ($n=15$) also showed a significant increase in expression of TLR-2 ($p < 0,001$) and 4 ($p < 0,01$), COX-2 ($p < 0,001$), and Nrf-2 ($p < 0,001$) as compared with semen samples from non-LCS patients ($n=15$). Computer-based objective IFM analysis of spermatozoa from LCS patients showed increased expression of TLR-4 ($p < 0,001$), Cox-2 ($p < 0,01$), and (Nrf-2) ($p < 0,01$). Significant differences in the subcellular localization of these proteins were evident in the sperm head and tail segments of LCS samples. Altogether, these observations suggest that TLR-2/4, COX-2, and Nrf-2 can serve as novel biomarkers of inflammation and oxidative stress. Therefore, developing a rapid assay for these biomarkers may facilitate early diagnosis and management of LCS especially in idiopathic and asymptomatic male infertility patients.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12074/abstract>

Фрагментация ДНК сперматозоидов связана с их морфологическими характеристиками, определяемыми при окрашивании

Этапы последовательной обработки не нарушают целостность ДНК и постепенно снижают уровень фрагментации ДНК независимо от патологий сперматозоидов.

Sá, Rosália et al.

В этом проспективном сравнительном исследовании степень фрагментации ДНК (сфрагДНК) на каждом этапе последовательной обработки сперматозоидов сравнивали со степенью тяжести отклонения от нормы параметров сперматозоидов. СфрагДНК определяли во фракциях, отобранных на каждом этапе процедуры: свежие сперматозоиды (Raw), клетки

после центрифугирования в градиенте плотности, промывки и теста по методу флотации (SU) — у 70 бесплодных мужчин, проходивших циклы с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида. СфрагДНК значимо ($P=0,04$; $P < 0,0001$) понижалась с каждым этапом обработки эякулята; центрифугирование и отмывание не увеличивали этот параметр. Отрицатель-

ная корреляция с подвижностью сперматозоидов отмечена во фракциях Raw и SU; в образцах с более низким качеством спермы сфрагДНК была повышена. Полученные нами результаты подтверждают, что этапы последовательной обработки не нарушают целостность ДНК и постепенно снижают сфрагДНК независимо от патологий сперматозоидов. Также показано, что при худшем качестве спермы сфрагДНК выше. Выделено четыре тенденции, и наиболее выражено во всех исследованных фракциях было окрашивание всей головки сперматозоида. Кроме того, процедура обработки снижала процент сперматозоидов, у которых окрашивалась богатая генетиче-

ским материалом область. Это позволяет предположить, что оценка доли таких сперматозоидов может быть полезным дополнением к анализу на сфрагДНК для проверки на бесплодие.

[http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(15\)00315-6/abstract](http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(15)00315-6/abstract)

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- Возможно, авторы и правы, что при обработке сперматозоидов на разных этапах степень фрагментации ДНК снижается. Однако, сами ВРТ-процедуры, в т.ч. ИКСИ, вызывают митохондриальные, генетические и эпигенетические дефекты гамет, тем самым снижая эффективность программ ВРТ, по сравнению со стандартным ЭКО.

Sperm DNA fragmentation is related to sperm morphological staining patterns

In this prospective comparative study, sperm DNA fragmentation (sDNAfrag) was compared at each step of a sequential semen preparation, with semen parameters according to their degree of severity. At each step (fractions) of the sequential procedure, sDNAfrag was determined: fresh (Raw), after gradient centrifugation,

washing, and swim-up (SU) for 70 infertile men enrolled in intracytoplasmic sperm injection cycles. sDNAfrag significantly ($P=0.04$; $P<0.0001$) decreased throughout the steps of semen preparation, with centrifugation and washing not increasing it. A negative correlation to sperm motility was observed in Raw and SU fractions, and a higher

sDNAfrag was observed in samples with lower semen quality. Our results confirm that the steps of the sequential procedure do not compromise sperm DNA integrity and progressively decreased sDNAfrag regardless of the sperm abnormality and that semen parameters with lower quality present higher sDNAfrag. Four distinct patterns

were observed, of which the entire sperm head staining was the pattern most expressed in all studied fractions. Additionally, the sperm head gene-rich region staining pattern was reduced by the procedure. This suggests that pattern quantification might be a useful adjunct when performing sDNAfrag testing for male infertility.



Reproductive BioMedicine Online, Volume 31, Issue 4, 506 - 515

Употребление белого чая восстанавливает качество сперматозоидов у крыс с преддиабетом и предотвращает оксидативное повреждение тканей яичка

Употребление белого чая нормализовало толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину у крыс с преддиабетом.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Употребление белого чая крысами с преддиабетом нормализовало толерантность к глюкозе.
- У крыс с преддиабетом, употреблявших белый чай, восстановилась чувствительность к инсулину.
- Употребление белого чая повысило антиоксидантный потенциал яичек.
- Употребление белого чая крысами с преддиабетом ослабило оксидативный стресс в тканях яичка.
- У крыс с преддиабетом, употреблявших белый чай, улучшились параметры спермы.

АБСТРАКТ.

Преддиабет — один из основных факторов риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД2Т). Он соответствует некоторым, но не всем критериям СД2Т. Недавно была установлена

связь преддиабета с изменением функции яичек и усилением оксидативного стресса (ОС) в тканях яичка. Чай — популярный напиток, и хорошо известны его антигипергликемические и антиоксидантные свойства. Цель настоящего исследования — изучить, может ли употребление белого чая крысами с преддиабетом предотвратить ОС тканей яичка и сохранить качество спермы. С этой целью белый чай (с высоким содержанием катехинов) в течение 2 месяцев давали 30-дневным крысам с преддиабетом, индуцированным стрептозоцином. Антиоксидантный потенциал тканей яичка и ОС, а также параметры спермы оценивали с использованием стандартных методик. Употребление белого чая нормализовало толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину у крыс с преддиабетом. Благодаря употреблению белого чая возрос антиоксидантный потенциал тканей яичка, вернулись к норме процессы окис-

Oliveira, Pedro F. et al.



Reproductive BioMedicine Online, Volume 31, Issue 4, 544 - 556

[http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(15\)00357-0/abstract](http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(15)00357-0/abstract)

ления белков и перекисного окисления липидов, хотя уровень глутатиона и окислительно-восстановительный статус не изменились. Употребление белого чая повысило концентрацию сперматозоидов и нормализовало их качество (подвижность, жизнеспособность и процент патологий). В целом, употребление белого чая улучшило состояние репродуктивной систе-

мы самцов крыс с преддиабетом. Согласно результатам исследования, употребление белого чая — естественный, экономичный и эффективный способ противодействия неблагоприятному влиянию преддиабета на репродуктивное здоровье мужчины, но для формулирования однозначных рекомендаций требуются дальнейшие исследования этого вопроса.

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

ОВЧИННИКОВ Р. И.:

- До сих пор считалось, что зеленый чай и томатный сок (в определенных количествах) способствуют предотвращению возникновения рака простаты, вследствие содержания индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата. Теперь особыми свойствами обладает и белый чай. За счет каких соединений, надеюсь узнаем в дальнейших публикациях. Кто же будет пить черный :-)?

White tea consumption restores sperm quality in prediabetic rats preventing testicular oxidative damage



HIGHLIGHTS

- White tea consumption improved glucose tolerance in prediabetic rats.
- Insulin sensitivity was restored in prediabetic rats by white tea consumption.
- Testicular antioxidant potential was increased by white tea consumption.
- White tea intake reduced testicular oxidative stress in prediabetic rats.
- Sperm parameters were improved in prediabetic rats after white tea consumption.

ABSTRACT

Prediabetes represents a major risk factor for the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). It encompasses some, but not all, T2DM diagnostic criteria. Prediabetes has been recently associated with altered testicular function and increased testicular oxidative stress (OS). Tea is widely consumed and its anti-hyperglycaemic/antioxidant properties are known. This study aimed to evaluate whether white tea (WTEA) consumption by prediabetic rats could prevent testicular

OS, preserving sperm quality. For that purpose, WTEA (presenting a high catechin content) was given to 30-day-old streptozotocin-induced prediabetic rats for 2 months. Testicular antioxidant potential and OS were evaluated, as well as sperm parameters, by standard techniques. WTEA consumption improved glucose tolerance and insulin sensitivity in prediabetic rats. Testicular antioxidant potential was increased by WTEA consumption, restoring protein oxidation and lipid peroxidation, although glutathione

content and redox state were not altered. WTEA consumption improved sperm concentration and sperm quality (motility, viability and abnormality) was restored. Overall, WTEA consumption improved reproductive health of male prediabetic rats. Based on the study results, WTEA consumption appears to be a natural, economical and effective strategy to counteract the deleterious effects of prediabetes on male reproductive health, but further studies will be needed before a definitive recommendation is made.

Скорректированная распространенность бесплодия у женщин 30–49 лет в зависимости от используемого подхода к оценке: популяционное исследование методом «поперечного среза».

Предложены новые методики и категории оценки женского бесплодия

A. Cabrera-León,
V. Lopez-Villaverde,
M. Rueda,
M.N. Moya-Garrido

ЧТО УЖЕ ИЗВЕСТНО. Установление реальной значимости бесплодия как проблемы в области здравоохранения — сложная задача, с учетом того, что это нарушение не относится к инвалидизирующим или хроническим заболеваниям, и многие женщины могут не сообщать об этом врачу. У пар репродуктивного возраста все чаще встречается беспокойство, связанное со временем, которое требуется для зачатия. Обычно в популяционных исследованиях не используют несколько подходов к оценке распространенности бесплодия в выборке.

ретической распространенности бесплодия, равной 19%, ошибки выборочного исследования, равной ± 4,84 процентных пункта, эффекта построения выборки, равного 1,8 и 95%-ного доверительного интервала. Сведения были собраны в 2011 г.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. Было проведено популяционное исследование методом «поперечного среза» и очного опроса 443 женщин в возрасте от 30 до 49 лет, проживающих в г. Уэльва на юге Испании. Размер выборки определяли на основании тео-

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Пациентки предоставляли социо-демографические данные, сведения о прошлых беременностях, если таковые были, времени до зачатия и трудностях в зачатии. Использовали восемь показателей распространенности бесплодия: диагноз бесплодия, субъективное бесплодие, бесплодие в течение 1 года, первичное бесплодие, вторичное бесплодие и субфертильность на основании времени до зачатия (6, 12 или 24 месяца). Для экстраполяции полученной распространенности бесплодия на все население



Hum. Reprod. (2015) 30 (11): 2677-2685 first published online September 14, 2015 doi:10.1093/humrep/dev226

Испании использовали калибровочные показатели (методы косвенной оценки).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. Процент ответивших составил 61,05%. Среди 30–49-летних испанских женщин 1,26% имели клинический диагноз бесплодия, 17,58% не смогли забеременеть в течение года (бесплодие в течение 1 года), 8,22% столкнулись с трудностями в зачатии (субъективное бесплодие), 6,12% не имеют биологических детей (первичное бесплодие) и 11,33% не смогли зачать второго ребенка (вторичное бесплодие). Наконец, 19,98%, 11,21% и 4,36% женщин не смогли забеременеть в течение 6, 12 и 24 месяцев с начала планирования беременности. У женщин были сходные социально-демографические характеристики, за исключением уровня образования. Калибровочные поправки позволили экстраполировать эти показатели на все население Испании и снизить вариабельность на 3,7–90,4%.

ОГРАНИЧЕНИЯ. Процент ответивших был умеренным, но приемлемым на фоне результатов сходных исследований. Мы спрашивали только, жила ли женщина половой жизнью более года, не используя методов контрацепции. Поэтому мы можем рассчитать только время, в течение которого пара пыталась зачать ребенка, если женщина забеременела, и мы не знаем, заняло ли планирование беременности год или более. В последующих исследованиях следует обходить это ограничение, собирая сведения о количестве месяцев, в течение которого практиковался незащищенный вагинальный секс, без временных ограничений. Высоким коэффициентом вариации характеризова-

лась только распространенность диагноза бесплодия, и этот показатель следует интерпретировать с осторожностью.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ. Несмотря на существенные различия использованных подходов, полученные в нашем исследовании показатели распространенности бесплодия сравнимы с полученными в других сходных исследованиях. Мы предлагаем ряд категорий бесплодия, в том числе, субъективное бесплодие, бесплодие в течение 1 года и субфертильность, которые могут быть полезны для междисциплинарных сравнений распространенности бесплодия в клинических и популяционных исследованиях. Эти показатели также могут помочь руководящим медицинским работникам привести ресурсы и услуги по лечению бесплодия в соответствие с потребностями населения и оказывать парам более быструю и эффективную помощь. Наконец, применение к показателям распространенности бесплодия калибровочных поправок (методик косвенной оценки) позволяет максимально обобщать эти показатели и увеличивает точность оценки. Эта методика может впоследствии использоваться в эпидемиологических исследованиях.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. ФИНАНСИРОВАНИЕ. Проведение данного исследования финансировалось Европейским региональным фондом развития (76 926 долл. США; разработка исследования, сбор, анализ и интерпретация данных) и поддерживалось Региональным правительством Андалусии (Испания): Consejería Economía, Innovación, Ciencia y Empleo (545 долл. США; перевод на английский язык; CTS-177).

<http://humrep.oxfordjournals.org/content/30/11/2677.abstract>

Calibrated prevalence of infertility in 30- to 49-year-old women according to different approaches: a cross-sectional population-based study



STUDY QUESTION How does the estimated prevalence of infertility among 30- to 49-year-old women vary when using different approaches to its measurement?

SUMMARY ANSWER The prevalence of women with difficulties in conceiving differed widely according to the measurement approach adopted.

WHAT IS KNOWN ALREADY Establishing the true magnitude of infertility as a public health problem is challenging, given that it is not categorized as a disability or chronic condition and may be largely unreported. The time required to conceive is an increasingly frequent concern among couples of reproductive age. Population-based studies do not consider multiple approaches to infertility measurement in the same sample.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION A face-to-face cross-sectional population-based survey of 443 women

aged between 30 and 49 years residing in Huelva, southern Spain, was carried out. The sample size estimation was based on an assumed prevalence of infertility of 19%, a sampling error of ± 4.84 percentage points, a design effect of 1.8 and a 95% confidence level. The information was collected in 2011.

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS Self-reported information was gathered on socio-demographic data, pregnancy history, time required to become pregnant and perception of difficulties in becoming pregnant. Eight approaches to the estimation of infertility prevalence were considered: diagnosed infertility, subjective infertility, 1-year infertility, primary infertility, secondary infertility and subfertility based on the time taken to conceive (6, 12 or 24 months). Calibration estimators (indirect estimation techniques) were used to extrapolate the infertility prevalences to the whole of Spain.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE The response rate was 61.05%. Among 30- to 49-year-old Spanish women, 1.26% had a clinical diagnosis of infertility, 17.58% did not achieve pregnancy in 1 year (1-year infertility), 8.22% perceived difficulties in procreation (subjective infertility), 6.12% had not succeeded in having biological children (primary infertility) and 11.33% had not been able to have another biological child (secondary infertility). Finally, pregnancy was not achieved within 6, 12 and 24 months of starting to attempt conception in 19.98, 11.21 and 4.36% of women, respectively. These approaches to estimate the prevalence of infertility show similar socio-demographic patterns except for educational level. Calibration adjustments allowed extrapolation of these prevalences to Spain and a reduction of from 3.7 to 90.4% in their variances.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION The response rate was moderate but acceptable in comparison

to similar studies. We only asked whether the women had practiced intercourse without contraceptive methods for >1 year. Hence, we could only calculate the time for which a couple were trying to become pregnant when the woman became pregnant, and we do not know whether it was longer than 1 year for the women failing to conceive. Future research should avoid this study weakness by gathering quantitative data on the months during which vaginal sexual intercourse was practiced, with no time limit. The only prevalence with a high coefficient of variation was that for diagnosed infertility, and our estimation for this prevalence should be interpreted with caution.

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS Despite major differences according to the approach adopted, the prevalences of infertility estimated in our study are comparable with those obtained in other similar studies. A set of categories to measure infertility including subjective infertility, 1-year

infertility and subfertility have been proposed here, which may be useful for cross-disciplinary comparisons of infertility in clinical and population-based studies. These measures may also assist health managers to tailor fertility resources and services to the real needs of the population and provide a more rapid and effective response to couples. Finally, the calibration adjustments (indirect estimation techniques) applied to the infertility prevalences help to maximize their generalization and improve accuracy. This technique may be considered as a model for application in other epidemiological studies.

STUDY FUNDING/COMPETING INTEREST(S) This study was funded by the European Regional Development Fund (€76 926; study design, collection, analysis and interpretation of data) and has been supported by the Spanish Regional Government of Andalucía: Consejería Economía, Innovación, Ciencia y Empleo (€545; English translation; CTS-177).

Планы по созданию семьи и личные соображения замужних и незамужних женщин 35–43 лет, откладывающих рождение детей и обращающихся за обследованием и консультацией по вопросу фертильности.

K. Birch Petersen, H.W. Hvidman, R. Sylvest, A. Pinborg, E.C. Larsen, K.T. Macklon, A. Nyboe Andersen, and L. Schmidt

Большая часть женщин переоценивает свой репродуктивный потенциал*.



Hum. Reprod. (2015) 30 (11):
2563–2574 first published online
September 23, 2015 doi:10.1093/
humrep/dev237

ЧТО УЖЕ ИЗВЕСТНО. Недавние исследования показали повышенный спрос на проверку овариального резерва среди женщин с известными нарушениями фертильности и без таковых с целью выяснения оставшегося репродуктивного периода и совета по поводу фертильности. Женщины отсрочивают первую беременность, и в западном обществе за последние 20–40 лет увеличился средний возраст матери на момент первых родов. Откладывание рождения детей приводит к повышению доли непреднамеренных бездетных браков, уменьшению размера семьи по сравнению с желаемым и снижению суммарного коэффициента рождаемости.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. Использованы исходные данные когортного исследования методом «поперечного среза» с участием 340 женщин в возрасте 35–43 лет, обследованных в клинике репродукции и планирования семьи (FAC) при больнице Копенгагенского университета с 2011 по 2014 г. Клиника FAC была создана для индивидуального обследования и консультирования по вопросам репродукции и планирования семьи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включали бездетных женщин 35 лет и старше. Все участницы заполнили анкету в сети Интернет до и после консультации, в которой указали социо-демографические данные, репродуктивные, медицинские и поведенческие факторы, а также факторы образа жизни. Консультация специалиста-репродуктолога включала трансвагинальное ультразвуковое исследование, сбор полного репродуктивного анамнеза и изменение уровня антимюллерова гормона (АМГ).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование участвовали 140 замужних и 200 незамужних женщин. Большинство (82%) имели хорошее образование и работу. Средний

возраст составил 37,4 года. Тем не менее, основными причинами обращения в клинику были оценка возможности отложить беременность (63%) и беспокойство своим репродуктивным потенциалом (52%). Большинство женщин в обеих группах (60%) хотели иметь двух или более детей. Идеальный возраст рождения первого и последнего ребенка, по мнению женщин, составлял 33 ($\pm 4,7$) года и 39 ($\pm 3,5$) лет, соответственно. 70% незамужних женщин и 25% замужних женщин были согласны использовать сперму от донора ($P < 0,001$). В целом, 45% рассматривали возможность витрификации яйцеклеток по социальным соображениям, но только 15% положительно относились к донорству яйцеклеток. Группы были сравнимы по образу жизни, количеству предыдущих половых партнеров, количеству беременностей и параметрам овариального резерва.

ОГРАНИЧЕНИЯ. Женщины, принявшие участие в настоящем исследовании, были осведомлены о риске бесплодия с возрастом и обратились в клинику FAC в связи с беспокойством оставшимся репродуктивным периодом. Это фактор в совокупности с уровнем образования женщин не позволяет распространить сделанные выводы на общую популяцию.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ. Полученные результаты показывают, что в целом женщины переоценивают свой репродуктивный потенциал и недооценивают риск бездетности при откладывании беременности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. ФИНАНСИРОВАНИЕ. Клиника FAC — часть совместного проекта ReproSund и ReproHigh, который на 50% финансируется из регионального бюджета ЕС. Это исследование также было спонсировано Исследовательским фондом столичного региона. Авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов.

* Мнение эксперта (Овчинников Р.И.): «Как и мужчин!!!»



Family intentions and personal considerations on postponing childbearing in childless cohabiting and single women aged 35–43 seeking fertility assessment and counselling

STUDY QUESTION What characterizes childless women aged 35 years and above seeking fertility assessment and counselling in relation to their reproduction and are there significant differences between single and cohabiting women?

SUMMARY ANSWER Despite the women's advanced age and knowledge of the age-related decline in fecundity, 70% of the single women sought fertility assessment and counselling to gain knowledge regarding the possibility of postponing pregnancy.

WHAT IS KNOWN ALREADY Recent studies have indicated an increasing demand for ovarian reserve testing in women without any known fertility problem to obtain knowledge on their reproductive lifespan and pro-fertility advice.

Women postpone their first pregnancy, and maternal age at first birth has increased in western societies over the past two to four decades. Postponed childbearing implies a higher rate of involuntary childlessness, smaller families than desired and declining fertility rates.

STUDY DESIGN, SIZE, AND DURATION Baseline data from a cross-sectional cohort study of 340 women aged 35–43 years examined at the Fertility Assessment and Counselling (FAC) Clinic at Copenhagen University Hospital from 2011 to 2014. The FAC Clinic was initiated to provide individual fertility assessment and counselling.

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS Eligible women were childless and at least 35 years

of age. All completed a web-based questionnaire before and after the consultation including socio-demographic, reproductive, medical, lifestyle and behavioural factors. Consultation by a fertility specialist included transvaginal ultrasound, full reproductive history and AMH measurement.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE The study comprised 140 cohabiting and 200 single women. The majority (82%) were well-educated and in employment. Their mean age was 37.4 years. Nonetheless, the main reasons for attending were to obtain knowledge regarding the possibility of postponing pregnancy (63%) and a concern about their fecundity (52%). The majority in both groups (60%) wished for two or more children. The women list-

ed their ideal age at birth of first child and last child as 33 (± 4.7) years and 39 (± 3.5) years, respectively. Of the single women, 70% would accept use of sperm donation compared with 25% of the cohabiting women ($P < 0.001$). In general, 45% considered oocyte vitrification for social reasons, yet only 15% were positive towards oocyte donation. The two groups were comparable regarding lifestyle factors, number of previous sexual partners, pregnancies, and ovarian reserve parameters.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION The women in the present study were conscious of the risk of infertility with increasing age and attended the FAC Clinic due to a concern about their remaining reproductive lifespan, which in combination with their high

educational level could impair the generalizability to the background population.

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS The results indicate that in general women overestimate their own reproductive capacity and underestimate the risk of future childlessness with the continuous postponement of pregnancies.

STUDY FUNDING/COMPETING INTEREST(S) The FAC Clinic is a part of the ReproSund and ReproHigh collaboration that is 50% co-financed by EU-regional funding. This study also received funding through the Capital Region Research Fund. The authors have no conflict of interest.

TRIAL REGISTRATION NUMBER Not applicable.

Симптомы послеродовой депрессии и вспомогательные репродуктивные технологии: систематический обзор и мета-анализ

Не выявлен значимый риск возникновения послеродовой депрессии при использовании вспомогательных репродуктивных технологий*.

ИССЛЕДОВАНИЕ.

Повышает ли использование вспомогательных репродуктивных технологий риск развития симптомов послеродовой депрессии?

ОСНОВНОЙ РЕЗУЛЬТАТ.

Проведенные нами обзор литературы и мета-анализ не показали повышения риска развития симптомов послеродовой депрессии у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

ЧТО УЖЕ ИЗВЕСТНО.

У женщин, использующих для зачатия вспомогательные репродуктивные технологии, что можно считать стрессовым событием, возможен повышенный риск развития симптомов депрессии. Однако ранее не проводился мета-анализ связи между использованием вспомогательных репродуктивных технологий и симптомами послеродовой депрессии.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ.

Был проведен систематический обзор с поиском по электронным базам данных PubMed, ISI Web of Knowledge и PsycINFO за период до декабря 2014 г. на предмет статей, в которых описана оценка симптомов послеродовой депрессии у жен-

щин, успешно использовавших вспомогательные репродуктивные технологии, по сравнению с женщинами, забеременевшими естественным путем. Также был проведен мета-анализ клинически значимых симптомов послеродовой депрессии в соответствии с рекомендациями PRISMA (наиболее важные пункты систематических обзоров и мета-анализов).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Из 569 ссылок 492 были исключены по названию, 42 — абстракту и 17 — полному тексту. Таким образом, в обзор вошли 18 исследований и 8 мета-анализов (2451 женщина) клинически значимых симптомов послеродовой депрессии после использования вспомогательных репродуктивных технологий по сравнению со спонтанной беременностью. Также был проведен мета-анализ чувствительности сравнения вспомогательных репродуктивных технологий и естественного зачатия (6 исследований, 1773 женщины). Качество исследований, включенных в мета-анализ, оценивали с помощью стандарта «Повышение качества отчетности обсервационных исследований в эпидемиологии» (STROBE). Данные объединяли с помощью программного обеспечения RevMan Кокрановского сотрудничества.

F. Gressier,
A. Letranchant,
O. Casas,
A.L. Sutter-Dallay,
B. Falissard,
P. Hardy



Hum. Reprod. (2015) 30 (11):
2575–2586 first published
online September 7, 2015
doi:10.1093/humrep/dev207

* Мнение эксперта (Овчинников Р.И.): «Это не может, не радовать. Хотя бы одной проблемой меньше у этих семей.»

<http://humrep.oxfordjournals.org/content/30/11/2575.abstract>

Гетерогенность исследований оценивали по статистическим показателям χ^2 и I^2 . Систематическую ошибку оценивали с помощью воронкообразных диаграмм и критерия Egger. Для мета-анализа использовали модель с фиксированными эффектами по причине низкого уровня гетерогенности исследований.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

Систематический обзор исследований симптомов послеродовой депрессии после применения вспомогательных репродуктивных технологий говорит не в пользу связи между ними. Наш мета-анализ данных по клинически значимым симптомам послеродовой депрессии не показал значимого различия между женщинами, прибегшими к вспомогательным репродуктивным технологиям и забеременевшими естественным путем: отношение шансов (ОШ)=0,93 (0,67–1,31), Z=0,40, P=0,69. Мета-анализ чувствительности также не показал значимого различия: ОШ=1,04 (0,71–1,52), Z=0,18, P=0,86.

ОГРАНИЧЕНИЯ.

Литературных данных о симптомах послеродовой депрессии в связи с использованием вспомогательных репродуктивных технологий крайне мало. Только 8 исследований были пригодны для нашего мета-анализа по частоте клинически значимых симптомов послеродовой депрессии после использования вспомогательных репродуктивных технологий. Однако качество исследований было высоким, а гетерогенность — незначимой. Несмотря на то, что послеродовая тревожность встречается чаще, чем депрессивные состоя-

ния, и эти расстройства могут сочетаться, в этом обзоре и мета-анализе не рассматривали тревожность. Кроме того, в оценке симптомов послеродовой депрессии важны другие факторы риска, такие как возраст матери, ее социо-демографические данные или фактор ожирения. Наш обзор показал, что в исследованиях были проанализированы и контролировались несколько этих искажающих результаты факторов риска.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ.

Проведенные нами обзор литературы и мета-анализ не показали повышения риска симптомов послеродовой депрессии у женщин, прибегших к использованию вспомогательных репродуктивных технологий. Даже если в популяции использовавших вспомогательные репродуктивные технологии частота развития симптомов депрессии совпадает с таковой в контрольной группе, факторы риска могут различаться. Хотя использование вспомогательных репродуктивных технологий может считаться стрессовым событием, в популяции таких женщин реже встречаются обычные риски. Специалистам также следует отслеживать в этой популяции пренатальные и послеродовые симптомы депрессии, как и у всех беременных женщин. Требуются дальнейшие исследования для прояснения характерных признаков симптомов послеродовой депрессии в рассматриваемой популяции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. ФИНАНСИРОВАНИЕ. Данное исследование никем не финансировалось.



Post-partum depressive symptoms and medically assisted conception: a systematic review and meta-analysis

STUDY QUESTION Does medically assisted conception increase the risk of post-partum depressive symptoms?

SUMMARY ANSWER Our literature review and meta-analysis showed no increased risk of post-partum depressive symptoms in women after medically assisted conception.

WHAT IS KNOWN ALREADY Women who conceive with medically assisted conception, which can be considered as a stressful life event, could face an increased risk of depressive symptoms. However, no previous meta-analysis has been performed on the association between medically assisted conception and post-partum depressive symptoms.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION A systematic review with electronic searches of PubMed, ISI Web of Knowledge and PsycINFO databases up to December 2014 was conducted to identify articles

evaluating post-partum depressive symptoms in women who had benefited from medically assisted conception compared with those with a spontaneous pregnancy. Meta-analyses were also performed on clinically significant post-partum depressive symptoms according to PRISMA guidelines.

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS From 569 references, 492 were excluded on title, 42 on abstract and 17 others on full-text. Therefore, 18 studies were included in the review and 8 in the meta-analysis (2451 women) on clinically significant post-partum depressive symptoms after medically assisted conception compared with a spontaneous pregnancy. A sensitivity meta-analysis on assisted reproductive technologies and spontaneous pregnancy (6 studies, 1773 women) was also performed. The quality of the studies included in the meta-analyses was evaluated using the Strengthening the Reporting of Observational

Studies in Epidemiology Statement for observational research. The data were pooled using RevMan software by the Cochrane Collaboration. Heterogeneity between studies was assessed from the results of the χ^2 and I^2 statistics. Biases were assessed with funnel plots and Egger's test. A fixed effects model was used for the meta-analyses because of the low level of heterogeneity between the studies.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE The systematic review of studies examining post-partum depressive symptoms after medically assisted conception compared with spontaneous pregnancy is not in favor of an association. Our meta-analysis on clinically significant post-partum depressive symptoms showed no significant difference between women who used medically assisted conception and those with spontaneous pregnancy: odds ratio (OR)=0.93 (0.67–1.31), Z=0.40, P=0.69. The sensitivity meta-analysis reported no

significant difference either: OR=1.04 (0.71–1.52), Z=0.18, P=0.86.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION The literature on post-partum depressive symptoms and medically assisted conception is sparse. Only eight studies were available for our meta-analysis taking into account the rates of clinically significant post-partum depressive symptoms after medically assisted conception. However, the quality of the studies was high and the heterogeneity between trials was not significant. Whilst post-partum anxiety is more prevalent than depressive states and they can co-occur, it was not considered in these review and meta-analyses. In addition, other risk factors, such as maternal age, socio-demographic data or obstetric factors, are important for the assessment of post-partum depressive symptoms. Our review reported that several of these confounding risk factors were, however, analyzed and controlled for in the studies.

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS Our literature review and meta-analyses showed no increased risk of post-partum depressive symptoms in women after medically assisted conception. Even if the rates of depressive symptoms are the same in the medically assisted conception population as among controls, the risk factors could be different. Though medically assisted conception can be considered as a stressful life event, these women have also lower prevalence of the usual risks. Professionals should also be careful to screen for prenatal and post-partum depressive symptoms, as with all pregnant women. Further studies are needed to clarify the specific features of post-partum depressive symptoms in this population.

STUDY FUNDING/COMPETING INTEREST(S) No funding was obtained for the study.

Trial registration number NA.

Значение полиморфизма генов гонадотропинов и их рецепторов для репродуктивного успеха у человека

Рассмотрена роль генотипов гонадотропинов в размножении человека и адаптации к новым условиям окружающей среды.

Гены гонадотропинов и их рецепторов характеризуются несколькими полиморфизмами единичных нуклеотидов, которые выражаются в эндокринных генотипах, влияющих на репродуктивные показатели, заболевания и продолжительность жизни, то есть влияют на репродуктивный успех и, возможно, играют роль в эволюции человека. В этой статье мы проиллюстрировали распространенные генотипы гонадотропинов и их рецепторов и их клиническое проявление в фенотипе в рамках репродуктивной системы: продолжительность менструального цикла, возраст наступления менопаузы, уровень тестостерона, синдром поликистозных яичников и рак. В статье обсуждается возможная роль этих генотипов в размножении человека и адаптации к новым условиям окружающей среды. Варианты гонадотропинов и их рецепторов у человека различаются в зависимости от популяции. Некоторые факты позволяют предположить, что эти варианты могут быть результатом естественного отбора в древние времена и повышают шансы особи на зачатие, беременность и эффек-

тивный родительский уход за родившимся ребенком. Половые различия в регуляции работы репродуктивных компонентов эндокринной системы позволяют предположить, что многие из этих генотипов могут отвечать за характерные для каждого пола эффекты, повышая шансы на зачатие и репродуктивный успех у особи одного пола за счет особи другого пола. Также мы предполагаем, что половые конфликты генов рецепторов ФСГ и ЛГ-хориогонадотропина способствуют сохранению у человека генотипов, связанных с субфертильностью. Поскольку распределение маркеров полиморфизма по географическим регионам обусловлено скорее миграцией людей, чем естественным отбором, эти полиморфизмы могли оказывать лишь слабое влияние на репродуктивный успех. С другой стороны, такие генотипы могли обрести значимость в современном развитом обществе, в котором люди пробуют стать родителями в старшем возрасте в течение короткого субоптимального репродуктивного периода, и привести к необходимости лечения клинического бесплодия.



Reproduction 150 (6)
R175-R184, doi: 10.1530/REP-15-0251 First published online
14 September 2015

<http://www.reproduction-online.org/content/150/6/R175.abstract>

Impact of gene polymorphisms of gonadotropins and their receptors on human reproductive success



Gonadotropins and their receptors' genes carry several single-nucleotide polymorphisms resulting in endocrine genotypes modulating reproductive parameters, diseases, and lifespan leading to important implications for reproductive success and potential relevance during human evolution. Here we illustrate common genotypes of the gonadotropins and gonadotropin receptors'

genes and their clinical implications in phenotypes relevant for reproduction such as ovarian cycle length, age of menopause, testosterone levels, polycystic ovary syndrome, and cancer. We then discuss their possible role in human reproduction and adaptation to the environment. Gonadotropins and their receptors' variants are differently distributed among human populations. Some

hints suggest that they may be the result of natural selection that occurred in ancient times, increasing the individual chance of successful mating, pregnancy, and effective post-natal parental cares. The gender-related differences in the regulation of the reproductive endocrine systems imply that many of these genotypes may lead to sex-dependent effects, increasing the chance

of mating and reproductive success in one sex at the expenses of the other sex. Also, we suggest that sexual conflicts within the FSH and LH-choriogonadotropin receptor genes contributed to maintain genotypes linked to subfertility among humans. Because the distribution of polymorphic markers results in a defined geographical pattern due to human migrations rather than

natural selection, these polymorphisms may have had only a weak impact on reproductive success. On the contrary, such genotypes could acquire relevant consequences in the modern, developed societies in which parenthood attempts often occur at a later age, during a short, suboptimal reproductive window, making clinical fertility treatments necessary.

Изменение уровня митохондриальной ДНК связано с возрастом женщины и анеуплоидией, а также служит независимым показателем потенциала имплантации эмбриона.

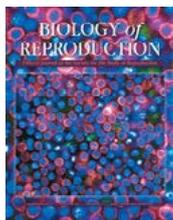
Fragouli E, Spath K, Alfarawati S, Kaper F, Craig A, Michel CE, Kokocinski F, Cohen J, Munne S, Wells D.

Измерение уровня митохондриальной ДНК может стать дополнительным тестом на анеуплоидию и еще одним стандартным клиническим показателем качества эмбриона при ЭКО.

Согласно новому исследованию эмбрионов, полученных в клиниках ЭКО, у жен-

щин старшего возраста в эмбрионах на стадии бластоцисты повышен уровень

>>



PLoS Genet 2015; 11: e1005241.

митохондриальной ДНК, что связано с анеупloidией и плохой имплантацией. Полученные данные позволяют предположить, что клинические тесты для оценки уровня митохондриальной ДНК могут способствовать эффективному отбору «хороших» эмбрионов во время экстракорпорального оплодотворения.

На ранних стадиях развития у эмбриона высокая потребность в энергии для деления и дифференциации. Предыдущие исследователи выдвинули гипотезу, что под воздействием стресса у эмбриона усиливается обмен веществ и ухудшается здоровье, а также снижается потенциал развития. Предыдущие данные говорят о связи между содержанием АТФ в яйцеклетке человека и исходом ЭКО. В новом исследовании Elpida Fragouli и др. впервые измерили уровень митохондриальной ДНК в 340 бластоцистах женщин, которые прошли ЭКО и скрининг на хромосомные нарушения (предимплантационная генетическая диагностика). Исследователи показали, что уровень митохондриальной ДНК обычно выше в бластоцистах, которые не имплантировались. Также в бластоцистах женщин старшего возраста обычно выше уровень митохондриальной ДНК.

Кроме того, многие бластоцисты с повышенным уровнем митохондриальной ДНК содержат анеупloidии, и эта связь не зависела от возраста женщины. Используя данные этого ретроспективного исследования, исследователи установили «верхний предел»

уровня митохондриальной ДНК, при превышении которого беременность не наступала. Затем они изучили клиническую значимость этого предела в проспективном исследовании с использованием еще 42 эмбрионов на стадии бластоцисты, полученных в нескольких клиниках ЭКО. Они показали, что ни одна бластоциста, соответствующая этому пороговому критерию, не имплантировалась. Полученные данные позволяют предположить, что до одной трети случаев отсутствия имплантации эупloidных эмбрионов могут быть вызваны повышением уровня митохондриальной ДНК. Если эти выводы подтвердятся в будущих исследованиях, измерение уровня митохондриальной ДНК может стать дополнительным тестом на анеупloidию и еще одним стандартным клиническим показателем качества эмбриона при ЭКО. Результаты исследования также позволяют предположить, что изменение уровня митохондриальной ДНК может в значительной степени способствовать ухудшению качества эмбрионов с возрастом женщины. Исследователи утверждают, что в эмбрионах плохого качества может усиливаться репликация митохондриальной ДНК, возможно, для компенсации нарушенного обмена веществ. В будущих исследованиях можно подробнее рассмотреть этот вопрос, а также изучить, способствует ли повышенный уровень митохондриальной ДНК сам по себе возникновению анеупloidии.

<http://www.biolreprod.org/content/93/3.toc>

Altered levels of mitochondrial DNA are associated with female age, aneuploidy, and provide an independent measure of embryonic implantation potential.



Older women tend to generate blastocyst-stage embryos with elevated levels of mitochondrial DNA, which is associated with aneuploidy and poor implantation, according to a new study of embryos derived from IVF clinics. The findings suggest that clinical tests to assess mitochondrial DNA levels could effectively help screen for “good” embryos during in vitro fertilization.

The early embryo has high energy requirements as it divides and differentiates. Previous researchers have hypothesized that embryos under stress tend to be more metabolically active and less healthy, with poor developmental potential. And previous data have shown a

link between ATP content of human oocytes and the outcome of IVF.

In the new study, Elpida Fragouli et al. first assessed mitochondrial DNA content in 340 blastocysts from women who had undergone IVF and screening for chromosome abnormalities (preimplantation genetic screening). The researchers found that mitochondrial DNA content tended to be higher in blastocysts that did not implant, compared to blastocysts that implanted. Blastocysts from older women also tended to have higher levels of mitochondrial DNA. And, many of the blastocysts with elevated mitochondrial DNA levels also were aneuploid—an association

that occurred independent of a woman’s age.

With data from this retrospective study, the researchers established an “upper limit” of mitochondrial DNA content, above which embryos were not able to establish an ongoing pregnancy. They then examined the clinical utility of this limit in a prospective study of an additional 42 blastocyst-stage embryos derived from several different IVF clinics. They found that none of the blastocysts that met this cutoff implanted.

The data suggest that up to one third of implantation failures in euploid embryos may be due to elevated mitochondrial DNA content. If these findings

hold true in future studies, measurements of mitochondrial DNA content could join assessments of aneuploidy as standard clinical indicators of embryo quality during IVF.

The study also suggests that changes in mitochondrial DNA content may be a major contributor to declining embryo quality with advancing maternal age. The researchers speculate that high levels of mitochondrial DNA replication might occur in embryos of underlying poor quality, perhaps to compensate for metabolic deficiencies. Future studies may delve further into this question, and also examine whether elevated mitochondrial DNA levels directly contribute to aneuploidy.

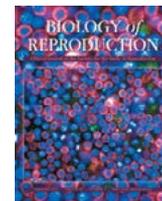
Прием антиоксидантов изменяет морфологию плацентарной площадки и исход репродуктивного цикла у мышей старшего возраста.

Silva E, Soares AI, Costa F, Castro JP, Matos L, Almeida H.

Дополнительный прием антиоксидантов может улучшить репродуктивный исход у женщин старшего возраста.

Все больше женщин откладывают рождение детей. Этот демографический сдвиг — важный вопрос в сфере здравоохранения, поскольку старший возраст матери — фактор риска утраты репродуктивной способности и нарушений плацентарного ложа (площадки), которые могут привести к отслойке плаценты, преэклампсии и плацентарной недостаточности. Предполагается, что в таких случаях происходит смещение окислительно-восстановительного равновесия вследствие избыточного синтеза активных форм кислорода или их недостаточной нейтрализации. Был оценен окислительно-восстановительный статус тканей матки молодых мышей (от 8 до 12 недель) и мышей старшего репродуктивного возраста (от 38 до 42 недель). Кроме того, была выдвинута гипотеза, что дополнительный прием определенных антиоксидантов может восстановить равновесие и улучшить репродуктивный исход у самок мышей старшего возраста. Для проверки этой гипотезы в питьевую воду самок мышей до и во время беременности добавляли два антиоксиданта: ингибитор никотинамидадениндинуклеотидфосфатоксидазы (NOX) апоцинин и миметик супероксиддисмутазы 4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидинилокси (TEMPOL). В матках небеременных мышей старшего репродуктивного возраста по сравнению

с молодыми самками найдены области кистозного расширения желез эндометрия, усиленной экспрессии NOX1 и карбонилирования белков (эти изменения особенно характерны для апикальной поверхности эпителия в просвете органа). Оба антиоксиданта снижали уровень карбонилирования белков в матках мышей старшего репродуктивного возраста. Если у самки старшего репродуктивного возраста наступала беременность, количество плодов было меньше, а их вес — больше. Это изменение сопровождалось значимым уменьшением толщины отпадающей оболочки матки. Прием апоцинина привел к значимому увеличению количества детенышей и восстановлению нормальной толщины отпадающей оболочки. У мышей старшего репродуктивного возраста, получавших TEMPOL, не наблюдалось такого благоприятного эффекта; если прием апоцинина приводил к нормализации веса плода при рождении, то прием TEMPOL еще больше увеличивал вес. Описанные данные подтверждают, что окислительно-восстановительный баланс в тканях матки важен для успеха репродуктивного цикла, и позволяют предположить, что нарушение окислительно-восстановительного баланса с возрастом может компенсироваться дополнительным приемом некоторых антиоксидантов.



Biol Reprod. 2015 Sep; 93(3): 56. doi: 10.1095/biolreprod.114.127746.

<http://www.biolreprod.org/content/93/3/56.abstract>

Antioxidant Supplementation Modulates Age-Related Placental Bed Morphology and Reproductive Outcome in Mice.



The number of women who delay their first childbirth is increasing. This demographic shift is an important health issue because advanced maternal age is a risk factor for reproductive capacity loss and the occurrence of placental bed disorders that may lead to placenta abruptio, preeclampsia, and placenta insufficiency. A redox imbalance status, resulting from the enhanced production of reactive oxygen species or their deficient neutralization, is proposed to occur in this setting. Thus, uterine redox status was evaluated

in young (8- to 12-wk-old) and reproductively aged (38- to 42-wk-old) mice. In addition, it was hypothesized that specific dietary antioxidant supplementation would restore the balance and improve the reproductive outcome of aging female mice. To test this hypothesis, two different antioxidants, the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX) inhibitor apocynin and the superoxide dismutase mimetic 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxy (TEMPOL), were added to the drinking water of

female mice prior to and during pregnancy. Compared to younger females, uteri from reproductively aged nonpregnant mice exhibited areas of endometrial cystic dilation, increased level of NOX1 expression, and enhanced protein carbonylation, especially in the apical surface of the luminal epithelium. Both antioxidants decreased protein carbonylation level in the uterus of reproductively aged mice. When reproductively aged females became pregnant, the litter size was smaller and fetuses were heavier. The change was

accompanied by a significant decrease in decidua thickness. Provision of apocynin significantly increased litter size and restored decidua thickness. Reproductively aged mice provided with TEMPOL did not evidence such benefits, but whereas apocynin normalized fetal birth weight, TEMPOL further increased it. These findings emphasize that uterine redox balance is important for reproductive success and suggest that age-related redox imbalance might be compensated by specific antioxidant supplementation.

Воздействие препаратов для улучшения фертильности на частоту развития рака, за исключением рака молочной железы и злокачественных новообразований половых путей

Пациенткам, принимающим кломифена цитрат, может быть рекомендован скрининг рака щитовидной железы и меланомы.

Brinton, Louise A. et al.

ЦЕЛЬ

Изучить взаимосвязь между препаратами для стимуляции овуляции и риском развития рака, помимо рака молочной железы и злокачественных новообразований половых путей.

ДИЗАЙН

Ретроспективное когортное исследование с дополнительным контрольным наблюдением после составления первого отчета по исследованию.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Пациенты врачей-эндокринологов в клиниках репродуктивной медицины.

ПАЦИЕНТЫ

Из 12 193 женщин, прошедших обследование на предмет бесплодия в период с 1965 г. по 1988 г., всего 9892 женщины (81,1% подходящей для исследования популяции) наблюдали до 2010 г. с использованием пассивных и активных (опросник) подходов.

ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Отсутствуют.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИСХОДА

Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) разных параметров лечения бесплодия для выбранных типов рака.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период контрольного наблюдения (ме-

диана равна 30,0 лет; всего 285 332 пациенто-годов) у участниц исследования были диагностированы 91 случай колоректального рака, 84 случая рака легких, 55 случаев рака щитовидной железы и 70 случаев меланомы. Кломифена цитрат (КЦ), применявшийся у 38,1% пациенток, не был связан с риском колоректального рака или рака легких, но был значимо связан с риском меланомы (ОШ=1,95, 95% ДИ: 1,18-3,22) и незначимо связан с риском рака щитовидной железы (ОШ=1,57, 95% ДИ: 0,89-2,75). Максимальный риск меланомы был отмечен у пациентов, принявших наименьшее количество препарата, но риск развития рака щитовидной железы был наибольшим у пациенток, получивших большое количество препарата, (ОШ=1,96; 95% ДИ: 0,92-4,17 у пациенток, получивших более 2250 мг). Риск развития рака щитовидной железы вследствие приема кломифена цитрата был несколько выше у женщин, ранее не имевших беременностей, по сравнению с женщинами, которые уже были беременны, но не различался в зависимости от причины бесплодия. Гонадотропины, которые применяли 9,7% участниц, не были связаны с риском какого-либо из оцененных типов рака.

ВЫВОДЫ

Полученные нами результаты говорят в пользу непрерывного мониторинга риска развития меланомы и рака щитовидной железы у пациенток, получающих препараты для лечения бесплодия.



Fertility and Sterility, Volume 104, Issue 4, 980 - 988

Effects of fertility drugs on cancers other than breast and gynecologic malignancies



OBJECTIVE

To examine the relationship of ovulation-stimulating drugs to risk of cancers other than breast and gynecologic malignancies.

DESIGN Retrospective cohort study, with additional follow-up since initial report.

SETTING Reproductive endocrinology practices.

PATIENT(S)

Among a cohort of 12,193 women evaluated for infertility between 1965 and 1988, a total of 9,892

women (81.1% of the eligible population) were followed through 2010, via passive and active (questionnaire) approaches.

INTERVENTION(S) None.

MAIN OUTCOME MEASURE(S)

Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) for various fertility treatment parameters for select cancers.

RESULT(S) During 30.0 median years of follow-up (285,332 person-years), 91 colorectal cancers, 84 lung cancers, 55 thyroid can-

cers, and 70 melanomas were diagnosed among study subjects. Clomiphene citrate (CC), used by 38.1% of patients, was not associated with colorectal or lung cancer risks, but was related significantly to melanoma (HR=1.95; 95% CI: 1.18-3.22), and non-significantly to thyroid cancer risks (HR=1.57; 95% CI: 0.89-2.75). The highest melanoma risks were seen among those with the lowest drug exposure levels, but thyroid cancer risk was greatest among the heavily exposed patients (HR=1.96; 95% CI: 0.92-4.17 for those receiving

>2,250 mg). Clomiphene citrate-associated risks for thyroid cancer were somewhat higher among nulligravid, compared with gravid, women, but did not differ according to distinct causes of infertility. Gonadotropins, used by only 9.7% of subjects, were not related to risk of any of the assessed cancers.

CONCLUSION(S)

Our results provide support for continued monitoring of both melanoma and thyroid cancer risk among patients receiving fertility drugs.

[http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(15\)00474-4/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(15)00474-4/abstract)

Прием антиоксиданта во внутриутробном периоде предотвращает опосредованную никотином гипертензию во взрослом возрасте у помета крыс.

Ингибирование АФК перинатально препятствует повышению реактивности стенок артерий под действием никотина и росту АД вследствие вазоконстрикции во взрослом возрасте

Предыдущие исследования показали, что перинатальное воздействие никотина повышает артериальное давление (АД) у помета во взрослом возрасте. Однако лежащие в основе этого эффекта механизмы неизвестны. В настоящем исследовании была проверена гипотеза, что воздействие никотина в перинатальном периоде приводит к гипертензии благодаря повышению уровня активных форм кислорода (АФК) в сосудах. Никотин вводили беременным крысам с использованием подкожных осмотических миниасосов с 4-го дня гестации по 10-й день после родов, одновременно добавляя или не добавляя ингибитор АФК N-ацетилцистеина (NAC) в питьевую воду. В экспериментах использовали помет мужского пола в возрасте 8 месяцев. Воздействие никотина в перинатальный период привело к значимому усилению синтеза АФК в артериях у помета, но NAC нейтрализовал этот эффект. В группе, получавшей никотин, повышение АД под действием ангиотензина

II было значимо сильнее, чем в контрольной группе, получавшей физиологический раствор, а NAC блокировал повышение АД, вызванное никотином. В соответствии с этим, введение никотина значимо повышало вызванные ангиотензином II и форабол-12,13-дибутираном (PDBu, активатором Prkc) сокращения артерий у взрослого помета; NAC подавлял этот эффект. Кроме того, введение никотина в перинатальный период в значимой степени препятствовало расслаблению стенок артерий под действием ацетилхолина, и NAC также нейтрализовал этот эффект. Полученные результаты показывают, что ингибирование АФК препятствует повышению реактивности стенок артерий под действием никотина и росту АД вследствие вазоконстрикции у помета во взрослом возрасте, и это позволяет предположить ведущую роль усиленного оксидативного стресса в программировании развития гипертензивного фенотипа у помета мужского пола под действием никотина.

Xiao D,
Huang X,
Li Y,
Dasgupta C, Wang L,
Zhang L.



Biology of Reproduction 2015
Sep;93(3):66. doi: 10.1095/
biolreprod.115.132381.

[http://www.biolreprod.org/
content/93/3/66.abstract](http://www.biolreprod.org/content/93/3/66.abstract)

Antenatal Antioxidant

Prevents Nicotine-Mediated Hypertensive Response in Rat Adult Offspring.



Previous studies have demonstrated that perinatal nicotine exposure increased blood pressure (BP) in adult offspring. However, the underlying mechanisms were unclear. The present study tested the hypothesis that perinatal nicotine-induced programming of hypertensive response is mediated by enhanced reactive oxygen species (ROS) in the vasculature. Nicotine was administered to pregnant rats via subcutaneous

osmotic mini-pumps from Day 4 of gestation to Day 10 after birth, in the absence or presence of the ROS inhibitor N-acetyl-cysteine (NAC) in the drinking water. Experiments were conducted in 8-mo-old male offspring. Perinatal nicotine treatment resulted in a significant increase in arterial ROS production in offspring, which was abrogated by NAC. Angiotensin II (Ang II)-induced BP responses were significantly higher in nico-

tine-treated group than in saline-treated control group, and NAC treatment blocked the nicotine-induced increase in BP response. Consistent with that, the nicotine treatment significantly increased both Ang II-induced and phorbol [12, 13]-dibutyrate (PDBu, a Prkc activator)-induced arterial contractions in adult offspring, which were blocked by NAC treatment. In addition, perinatal nicotine treatment significantly attenuated ace-

tylcholine-induced arterial relaxation in offspring, which was also inhibited by NAC treatment. Results demonstrate that inhibition of ROS blocks the nicotine-induced increase in arterial reactivity and BP response to vasoconstrictors in adult offspring, suggesting a key role for increased oxidative stress in nicotine-induced developmental programming of hypertensive phenotype in male offspring.

Рак у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий

Не получено данных о возрастании риска развития раковых заболеваний у женщин, проходящих процедуры ВРТ.

ЦЕЛЬ: Оценить риск развития рака после лечения с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

ДИЗАЙН: Длительное когортное исследование.
МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ Неприменимо.

Luke, Barbara et al.



Fertility and Sterility,
Volume 104, Issue 5, 1218 - 1226

ПАЦИЕНТ (-Ы)

Жители штатов Нью-Йорк, Техас и Иллинойс, проходившие лечение с применением ВРТ в период с 2004 г. по 2009 г., то есть всего 113 226 женщин, в том числе 53 859 женщин, ранее не применявших ВРТ. Данные женщин были связаны с раковыми регистрами штатов, а исходы циклов были переданы в Систему регистрации клинических исходов Общества изучения вспомогательных репродуктивных технологий (SART CORS).

ВМЕШАТЕЛЬСТВО (-А) Отсутствуют.

ОСНОВНОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ИСХОДА

Диагноз рака в онкологическом регистре штата; стандартизованные соотношения заболеваемости (ССЗ) и 95% доверительные интервалы для сравнения наблюдаемого количества больных раком с ожидаемым с использованием заболеваемости раком женщин определенного возраста в общей популяции каждого штата.

РЕЗУЛЬТАТ

В когорте женщин, ранее не проходивших лечение с применением ВРТ, рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) для параметров

лечения и факторов репродуктивного анамнеза. Средняя продолжительность периода контрольного наблюдения составила 4,87 года; у 450 женщин, ранее не прибегавших к ВРТ, развились 460 случаев рака. У женщин, проходивших лечение с применением ВРТ, статистически достоверно снижался риск развития всех видов рака (все женщины: ССЗ: 0,78; ДИ: 0,73–0,83; женщины, ранее не проходившие ВРТ: ССЗ: 0,75, ДИ: 0,68–0,82), рака молочной железы и всех видов рака репродуктивной системы; статистически незначимо снижался риск развития рака эндокринной системы и матки; и статистически незначимо повышался риск развития меланомы и рака яичника. У женщин, ранее не прибегавших к ВРТ, мы не получили статистически значимо повышенного ОШ в зависимости от анамнеза беременности и родов, количества циклов, общей дозы фолликуло-стимулирующего гормона или исхода цикла ЭКО.

ВЫВОД

У женщин, проходящих лечение с применением ВРТ, не повышается риск развития рака по результатам почти 5 лет контрольного наблюдения по сравнению с общей популяцией и другими женщинами, проходившими лечение с применением ВРТ.

[http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(15\)01646-5/abstract](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(15)01646-5/abstract)

Cancer in women after assisted reproductive technology		
OBJECTIVE To evaluate the risk of cancer after assisted reproductive technology (ART) therapy.	istries and whose cycles were reported to the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System (SART CORS).	RESULT(S) Among the cohort of women without prior ART therapy, hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated for treatment parameters and reproductive history factors. The mean follow-up period was 4.87 years; among women without prior ART, 450 women developed 460 cancers. Women treated with ART had a statistically significantly lower risk for all cancers (for all women: SIR 0.78; CI, 0.73–0.83; women without prior ART: SIR 0.75; CI, 0.68–0.82), breast cancer, and all female genital cancers; a non-statistically-significant lower risk for endocrine and uterine cancer; and a non-statistically-significant higher risk for melanoma and ovarian cancer. Among women without prior ART, we found no statistically significant increased HR by parity, number of cycles, cumulative follicle-stimulating hormone dosage, or cycle outcome.
DESIGN Longitudinal cohort study.	INTERVENTION(S) None.	
SETTING Not applicable.	MAIN OUTCOME MEASURE(S) Diagnosis of cancer, as reported to the state cancer registry; standardized incidence ratios (SIR) and their 95% confidence intervals, comparing the observed to expected cancer cases based on age-specific cancer rates in the general population of each state.	
PATIENT(S) New York, Texas, and Illinois residents between 2004 and 2009, treated with ART, comprising cycles of 113,226 women, including 53,859 women without prior ART treatment, who were linked to their respective state cancer reg-		
		CONCLUSION(S) Women initiating ART treatment have no greater risk for developing cancer after nearly 5 years of follow-up compared with the general population and with other women treated with ART.

Защитный потенциал пищевой добавки с α-токоферолом против вызванного этанолом дизморфогенеза у мышинных эмбрионов после имплантации

Средние и высокие дозы α-токоферола оказывают защитное действие на вызванный этанолом дисморфогенез.

ЦЕЛЬ: оценить потенциал защитного действия α-токоферола против вызванного этанолом дизморфогенеза у мышинных эмбрионов возрастом 10,5 эмбриональных дней (ЭД). **МЕТОДЫ:** Сорок самок мы-

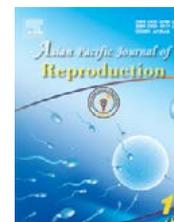
шей случайным образом распределили в группы контроля (CON), положительно-контроля (ЕТОН), либо этанола с низкой, средней или высокой дозой токоферола (LТОС, МТОС, НТОС соответственно).

Группа CON получала питьевую воду без этанола, группы ETOH, LTOC, MTOC и HTOC получали питьевую воду с 20% этанола. Мыши из групп пищевой добавки получали α -токоферол в дозах, равных 0,410, 0,819 и 1,640 мг/г массы тела, в течение 14 дней до спаривания и до 9-го дня гестации. У эмбрионов в возрасте 10,5 ЭД оценивали массу, размер головы и копчико-во-теменной размер, а также оценивали морфологию мозгового пузыря и пузырьков органов чувств, изгибов и сомитов. За количество эмбрионов принимали количество развитых соответственно сроку эмбрионов из выступающих мест имплантации, а степень резорбции оценивали по количеству выступающих мест имплантации без сформированных эмбрионов.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Массу, размер головы и коп-

чико-теменной размер эмбрионов из групп α -токоферола сравнивали с таковыми контрольной группы. Эти параметры были достоверно выше в группе положительного контроля ($P<0,05$). Общая морфологическая оценка заднего мозга и пузырьков органов чувств была значимо выше в группах пищевой добавки и контрольной группе по сравнению с группой положительного контроля ($P<0,05$). На количество развитых соответственно сроку эмбрионов не влиял ни этанол сам по себе ни дополнительный прием α -токоферола. Степень резорбции в группах пищевой добавки была значимо ниже, чем в группе положительного контроля ($P<0,05$).

ВЫВОД: Средняя и высокая дозы α -токоферола оказывали защитное действие на вызванный этанолом дисморфогенез.



Asian Pacific Journal
of Reproduction
Volume 4, Number 4,
December 2015, P253-336

Protective potential of α -tocopherol supplementation against ethanol-induced dysmorphogenesis in postimplantation murine embryos



OBJECTIVE: To assess the protective potential of α -tocopherol on ethanol-induced dysmorphogenesis in 10.5 embryonic day (ED) mouse embryos. **Methods:** Forty female mice were randomly assigned into control (CON), positive control (ETOH), low-, medium and high- α -tocopherol-supplemented-Ethanol groups (LTOC, MTOC, HTOC respectively). CON received drinking water without ethanol, ETOH LTOC, MTOC and HTOC groups received 20% ethanol in

drinking water. The supplemented groups were given respective dosages of α -tocopherol, 0.410, 0.819 and 1.640 mg/g body weight, at 14 days before mating until the 9th day of gestation. The 10.5 ED embryos were assessed for embryo weight, head- and crown-rump length, and morphological scoring of brain and sensory vesicles, flexion and somites. The embryo yield was assessed by counting the number of full-term developed embryos from

the bulging implantation sites while resorption was assessed by counting the bulging implantation sites but without formed embryos. **Results:** The weight and head- and crown-rump length of the embryos from the α -tocopherol supplemented groups were comparable to the control. These were significantly higher than that of positive control ($P<0.05$). Overall morphological scores of the hindbrain and sensory vesicles were significantly higher in

the supplemented and control groups than that of the positive control ($P<0.05$). The number of full-term developed embryos was neither affected by ethanol alone nor with supplementation with α -tocopherol. Resorption was significantly lower in the supplemented groups than that of positive control ($P<0.05$). **Conclusion:** The medium and high dosages of α -tocopherol exhibited a protective effect on ethanol-induced dysmorphogenesis.

[http://www.rbmojournal.com/
article/S1472-6483\(15\)00152-2/
abstract](http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(15)00152-2/abstract)

Влияние способа зачатия на акушерские исходы зависит от индекса массы тела

Риск неблагоприятных акушерских исходов при одноплодной беременности, наступившей после ЭКО, не повышался с ростом ИМТ по сравнению с беременностью, наступившей естественным путем.

В данном исследовании сравнивали шансы неблагоприятных акушерских исходов беременности у женщин, зачавших ребенка с помощью ЭКО ($n=464$) или естественным путем ($n=1171$) после стратификации по индексу массы тела (ИМТ): нормальная масса тела ($18,5-24,9$ кг/м²), избыточный вес ($25,0-29,9$ кг/м²) и ожирение (>30 кг/м²). У женщин с нормальным ИМТ зачатие с помощью ЭКО ассоциировалось с повышенным риском ишемии плаценты (11,3% против 7,0%, скорректированное отношение шансов [сОШ]=2,24; 95% доверительный интервал [ДИ]=1,25-4,04) и массы тела ребенка при рождении <2500 г (10,6% против 8,0%, сОШ=2,08; 95% ДИ=1,12-3,88). У женщин,

страдающих ожирением, значимо повышался только риск рождения ребенка с низкой массой тела (<2500 г) (15,6% против 6,2%, сОШ=4,33; 95% ДИ=1,61-11,63). У женщин, страдающих ожирением, риск ишемии плаценты (12,5 против 20,2%, сОШ=0,43, 95% ДИ=0,17-1,1) или рождения ребенка с низкой массой тела (10,0% против 11,0%, сОШ=0,7, 95% ДИ=0,24-2,08) не зависел от способа зачатия (ЭКО или естественное зачатие, соответственно). В целом, риск неблагоприятных акушерских исходов при одноплодной беременности, наступившей после ЭКО, не повышался с ростом ИМТ по сравнению с беременностью, наступившей естественным путем.

Machtinger, Ronit et al.



Reproductive BioMedicine Online,
Volume 31, Issue 4, 531 - 537

The effect of mode of conception on obstetrical outcomes differs by body mass index



This study compared the odds of adverse obstetrical outcomes of pregnancies in women who conceived from IVF (n=464) versus spontaneous conception (n=1171) after stratification into three body mass index (BMI) groups: normal weight (18.5–24.9 kg/m²), overweight (25.0–29.9 kg/m²) and obese (>30 kg/m²). With

increasing BMI, incidences of complications between IVF and spontaneously conceived groups narrowed. Among women with normal BMI, IVF pregnancies were associated with increased odds of placental ischaemic disorders (11.3% versus 7.0%, adjusted odds ratio [aOR]=2.24; 95% confidence interval [CI]=1.25–4.04) and low

birthweight <2500 g (10.6% versus 8.0%, aOR=2.08; 95% CI=1.12–3.88). Among overweight women, only low birthweight (<2500 g) was significantly increased (15.6% versus 6.2%, aOR=4.33; 95% CI=1.61–11.63). For obese women, there were no differences between IVF and spontaneously conceived pregnancies for either

placental ischaemic disorders (12.5 versus 20.2%, OR=0.43, 95% CI=0.17–1.1) or low birthweight (10.0% versus 11.0%, aOR=0.7, 95% CI=0.24–2.08). Overall, the odds of adverse obstetrical outcomes were not significantly greater in IVF singleton pregnancies compared with those conceived spontaneously as BMI increased.

[http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(15\)00312-0/abstract](http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(15)00312-0/abstract)

Двухнитевые разрывы ДНК, ее восстановление в незрелых яйцеклетках человека и значимость этих процессов для возобновления мейотического деления.

Нарушение целостности ДНК может иметь большое значение для возобновления мейоза.

Coticchio G,
Dal Canto M,
Guglielmo MC,
Albertini DF,
Mignini Renzini M,
Merola M,
Lain M,
Sottocornola M,
De Ponti E,
Fadini R.

ЦЕЛЬ Только 50–60% незрелых яйцеклеток человека достигают зрелости in vitro. Такой дефицит может отражать неоптимальные условия созревания in vitro (IVM) или быть проявлением врожденных дефектов яйцеклетки. В данном исследовании мы проверили гипотезу о том, что ДНК незрелой яйцеклетки может быть повреждена и что такое состояние ДНК или невозможность ее восстановления связана с остановкой развития зародышевого пузырька (ЗП).

МЕТОДЫ Незрелые яйцеклетки (на стадии ЗП) были получены у женщин, проходящих циклы ЭКО со стимуляцией овуляции (Stim-C) или созреванием in vitro (IVM-C). Яйцеклетки на стадии ЗП, полученные в циклах со стимуляцией, фиксировали для последующего анализа сразу после извлечения (T0) или после инкубации в течение 30 ч (T30), если их развитие останавливалось на стадии ЗП. Яйцеклетки, извлеченные в циклах с IVM, использовали только в том случае, если после 30 ч инкубации они все еще находились на стадии ЗП. Все яйцеклетки фиксировали и окрашивали для изучения хроматина и актина. Также провели анализ на γH2AX и Rad51, марке-

ры двухнитевых разрывов ДНК и активации восстановления ДНК, соответственно. Меченые яйцеклетки проанализировали с помощью лазерного сканирующего конфокального микроскопа Leica TCS SP2.

РЕЗУЛЬТАТЫ В группа T0 и T30 из циклов Stim-C 47,5% и 81,5% яйцеклеток соответственно содержали γH2AX (P=0,003), в то время как в группе IVM-C T30 58,3% яйцеклеток были положительны на γH2AX (Stim-C T0 против IVM-C T30, P=0,178; Stim-C T30 против IVM-C T30, P=0,035). Положительное окрашивание ядра на Rad51 отмечено у 42,1% и 74,1% яйцеклеток из T0 и T30 подгрупп Stim-C, соответственно (P=0,006), в то время как в группе IVM-C T30 у 66,7% яйцеклеток присутствовал маркер восстановления ДНК (Stim-C T0 против IVM-C T30, P=0,010; Stim-C T30 против IVM-C T30, P=0,345).

ВЫВОДЫ Полученные данные подтверждают наличие двухнитевых разрывов ДНК в незрелых яйцеклетках человека. Также они согласуются с гипотезой о том, что нарушение целостности ДНК может иметь большое значение для возобновления мейоза.



J Assist Reprod Genet. 2015 Oct;32(10):1509-16.

The effect of mode of conception on obstetrical outcomes differs by body mass index



PURPOSE Only 50–60% of immature human oocytes attain the mature stage in vitro. Such a deficiency may be a reflection of inadequate conditions of in vitro maturation (IVM) or a manifestation of intrinsic oocyte defects. In the present study, we explored the possibility that the DNA of immature oocytes may be damaged and that such a condition, or inability to trigger a repair action, is associated to germinal vesicle (GV) arrest. **METHODS** Immature oocytes (GV-stage oocytes) were obtained

from women undergoing stimulated (Stim-C) or IVM (IVM-C) cycles. GV oocytes obtained from stimulated cycles were fixed for successive analysis either after recovery (T0) or following 30 h (T30) of culture if still arrested at the GV stage. Oocytes retrieved in IVM cycles were used only if they were found arrested at the GV stage after 30 h (T30) of culture. All oocytes were fixed and stained to detect chromatin and actin. They were also assessed for positivity to γH2AX and Rad51, markers reveal-

ing the presence of double-strand DNA breaks and the activation of a DNA repair response, respectively. Labelled oocytes were analysed using a Leica TCS SP2 laser scanning confocal microscope. **RESULTS** In Stim-C oocytes, γH2AX positivity was 47.5 and 81.5% in the T0 and T30 groups, respectively (P=0.003), while γH2AX-positive oocytes were 58.3% in the IVM-C T30 group (Stim-C T0 vs. IVM-C T30, P=0.178; Stim-C T30 vs. IVM-C T30, P=0.035). Positivity for nuclear staining to Rad51 occurred in

42.1 and 74.1% of Stim-C in the T0 and T30 subgroups, respectively (T=0.006), while 66.7% of IVM-C T30 oocytes resulted positive for a DNA repair response (Stim-C T0 vs. IVM-C T30, P=0.010; Stim-C T30 vs. IVM-C T30, P=0.345). **CONCLUSIONS** The present data document the existence of double-strand DNA breaks (DSBs) in human immature oocytes. Also, they are consistent with the hypothesis that insults to DNA integrity may be an important factor affecting meiotic resumption.

<http://link.springer.com/article/10.1007/s10815-015-0547-6#>

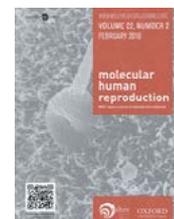
Дефицит фолиевой кислоты нарушает децидуализацию и изменяет характер метилирования генома мышей.

Фолат, как донор метильных групп может изменить характер метилирования генов.

Имеющиеся данные позволяют предположить, что неблагоприятный исход беременности тесно связан с диетическими факторами. Предыдущие исследования на мышах были посвящены вредному воздействию дефицита фолиевой кислоты (ДФК) на развитие эмбриона, в то время как остается неясным эффект низкого уровня фолиевой кислоты в организме матери на внутреннюю поверхность матки на ранних стадиях беременности. В нашем предыдущем исследовании было показано, что лечение ДФК у мышей не вызывает явного нарушения имплантации эмбриона, но сопровождается субфертильностью у самок. Поэтому мы решили изучить потенциальную роль ДФК на события молекулярного уровня после имплантации. Мы выяснили, что на 6-й день беременности начинает оставаться рост децидуальных бугорков. Результаты функциональных экспериментов *in vivo* и *in vitro* показывают, что ДФК ингибирует децидуализацию эндометрия. Было подтверждено, что метилирование ДНК играет роль в децидуа-

лизации и что фолат как донор метильных групп может изменить характер метилирования генов. Поэтому мы выдвинули гипотезу, что ДФК нарушает децидуализацию эндометрия, изменяя профиль метилирования связанных с этим генов. Для выявления профилей метилирования в эндометрии на 6–8-м дне беременности (эквивалентно периоду децидуализации у мышей) было проведено бисульфитное секвенирование при сниженном представительстве. Результаты подтверждают, что ДФК изменяет характер метилирования генома, а анализ генной онтологии по-разному метилированных областей показал, что затронутые гены преимущественно участвуют в биологическом сцеплении, биологической регуляции, пролиферации клеток, развитии, метаболизме и передаче сигналов. Кроме того, мы нашли несколько кандидатов на роль регуляторов децидуальной трансформации, таких как Nr1h3 и Nr5a1. Полученные данные показывают, что у мышей ДФК препятствует децидуализации, возможно, через изменение характера метилирования генома.

Geng Y,
Gao R,
Chen X,
Liu X,
Liao X,
Li Y,
Liu S,
Ding Y,
Wang Y,
He J.



Molecular Human Reproduction
Volume 21 Issue 11
November 2015
Nov; 21(11): 844-56. doi:
10.1093/molehr/gav045.

Folate deficiency impairs decidualization and alters methylation patterns of the genome in mice.



Existing evidence suggests that adverse pregnancy outcomes are closely related with dietary factors. Previous studies in mice have focused on the harm of folate deficiency (FD) on development of embryo, while the effect of low maternal folate levels on maternal intrauterine environment during early pregnancy remains unclear. Since our previous study found that FD treatment of mice causes no apparent defects in embryo implantation but is accompanied

by female subfertility, we next chose to investigate a potential role of FD on molecular events after implantation. We observed that the decidual bulges began to be stunted on pregnancy day 6. The results of functional experiments *in vivo* and *in vitro* showed that FD inhibited the process of endometrial decidualization. It has been confirmed that DNA methylation participates in decidualization, and folate as a methyl donor could change the meth-

ylation patterns of genes. Thus, we hypothesized that FD impairs maternal endometrial decidualization by altering the methylation profiles of related genes. Reduced representation bisulphite sequencing was carried out to detect the methylation profiles of endometrium on pregnancy day 6–8, which is equivalent to the decidualization period in mice. The results confirmed that FD changes the methylation patterns of genome, and GO analysis

of the differentially methylated regions revealed that the associated genes mainly participate in biological adhesion, biological regulation, cell proliferation, development, metabolism and signalling. In addition, we found some candidates for regulators of decidual transformation, such as Nr1h3 and Nr5a1. The data indicate that FD inhibits decidualization, possibly by altering methylation patterns of the genome in mice.

<http://molehr.oxfordjournals.org/content/21/11/844.abstract>

У крыс ожирение, вследствие питания едой из фастфудов, снижает фертильность, воздействуя на несколько мишеней в яичниках

Питание едой из «фаст-фуда» снижает яичниковый резерв, вызывает образование функциональных кист и нарушает процесс овуляции, что ведет к более позднему наступлению беременности у таких животных.

Ожирение представляет собой медицинскую проблему с растущим мировым значением. Помимо прочих проблем

со здоровьем, ожирение нарушает работу репродуктивной системы. Однако механизмы этого нарушения понятны

>>>

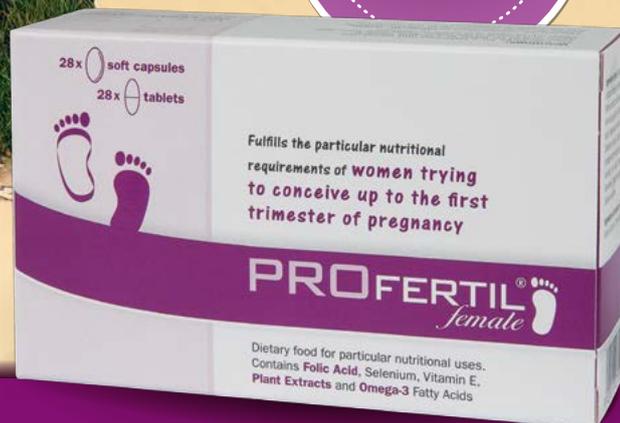
Bazzano, M.V. et al.

ФЕРТИЛЬНОСТЬ — ОСНОВА КАЖДОЙ ЖИЗНИ

- достижение регулярного цикла
- оптимизация созревания яйцеклетки
- запуск овуляции
- ускорение имплантации
- повышение либидо
- снижение числа осложнений беременности

СГР RU.77.99.11.003.E.007068.06.15 от 16.06.2015
БАД. Не является лекарством. Имеются противопоказания, перед применением необходимо проконсультироваться со специалистом.

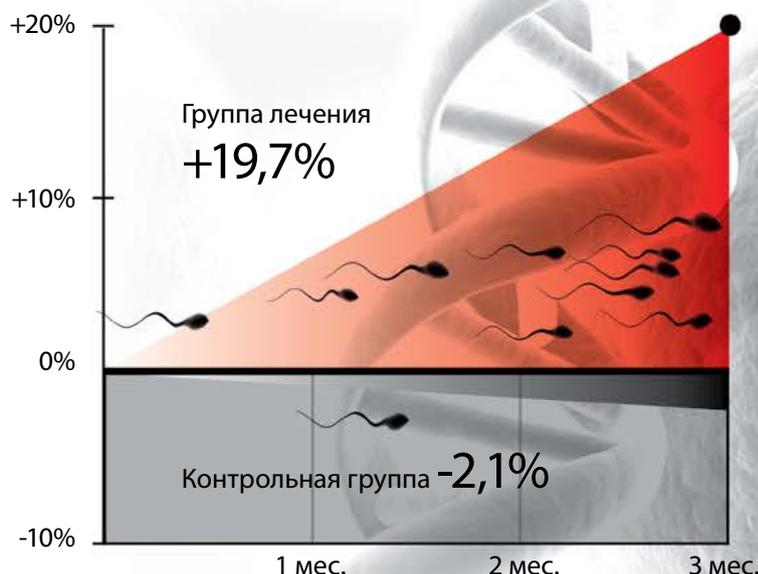
Подтверждено
клиническими
исследованиями



Прегавидарная подготовка пары.
Роль мужчины в зачатии, беременности и родах недооценена.



Прием антиоксидантов и микроэлементов повышает качество спермы у субфертильных мужчин. В группе наблюдения, принимавшей ПРОФертил, через 3 месяца отмечено значимое увеличение НВА-теста* на 19,7%



НВА-тест — функциональный тест на связывание сперматозоидов с гиалуроновой кислотой. Высокий индекс связывания (60-80%) говорит о функциональной зрелости сперматозоидов: низком уровне фрагментации ДНК и частоте анеуплоидии, отсутствии апоптотических маркеров

ПРОФЕРТИЛ®

защищает ДНК сперматозоидов, увеличивает вероятность успешного зачатия и нормального течения беременности

- Снижает фрагментацию ДНК сперматозоидов
- Улучшает результаты ведения пар с привычным невынашиванием беременности
- Уменьшает риск неразвивающейся беременности при использовании ВРТ



БАД. Не является лекарством.
Имеются противопоказания, перед применением необходимо проконсультироваться со специалистом.
СГР RU.77.99.11.003.Е.012393.12.14 от 19.12.2014

x 3 мес.



121087, Россия, г. Москва, Багратионовский проезд, д. 7 к. 20в.
+7(499) 346 6096, info@profarma.info, www.profarma.info

LENUS PHARMA
innovative medicine
www.lenuspharma.com