

Прямые и опосредованные связи андрогенного статуса с параметрами эякулята у мужчин из бесплодных пар

Е.А. Епанчинцева^{1,2,3}, В.Г. Селятицкая¹

¹ ФИЦ фундаментальной и трансляционной медицины

630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

² ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя»

630037, Новосибирск, ул. Кирова, 29

³ Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

Резюме

Показано, что у мужчин из бесплодных пар сывороточный уровень общего тестостерона варьирует в широких пределах. Можно ли ожидать, что имеется ассоциация содержания общего тестостерона ($T_{\text{общ}}$) сыворотки крови с нарушениями спермограммы у мужчин из бесплодных пар? Цель исследования – изучить закономерности изменения спермиологического статуса мужчин из бесплодных пар в зависимости от уровня $T_{\text{общ}}$ в крови. **Материал и методы.** Дизайн – обсервационное ретроспективное одномоментное исследование. Проведен анализ историй болезни 358 мужчин с бесплодием в браке. Выборка разделена на группы сравнения по уровню $T_{\text{общ}}$: группа 1 – менее 12,1, группа 2 – от 12,1 до 20,9, группа 3 – 21,0 нмоль/л и более. **Результаты.** От группы 1 к группе 3 более чем в 2 раза нарастает содержание $T_{\text{общ}}$, так же как и концентрация связанных с ним показателей – глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и свободного тестостерона ($T_{\text{св}}$). По уровню лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормона достоверных различий нет, хотя прослеживается тенденция к его повышению от 1-й к 3-й группе. От группы 1 мужчин с андрогенным дефицитом к группе 3 снижаются не только масса тела и индекс массы тела (ИМТ), но и окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), а также величина индекса ОТ/ОБ, характеризующего степень абдоминального ожирения. Группы обследованных по величине всех изученных показателей эякулята не различаются. В группе 1 обнаружили выраженную корреляционную связь между содержанием $T_{\text{общ}}$ и $T_{\text{св}}$, в группе 2 и 3 – статистически значимые обратные зависимости уровня $T_{\text{общ}}$ с величинами антропометрических показателей (массой тела, ИМТ, ОТ и ОБ), а также прямые – с концентрацией ГСПГ, $T_{\text{св}}$, ЛГ и эстрадиола, в группе 3 – с уровнем ФСГ. Ни в одной группе обследованных мужчин не выявлено корреляционных связей содержания $T_{\text{общ}}$ с показателями спермограммы. **Заключение.** Полученные результаты позволяют говорить о том, что только при высоконормальном уровне тестостерона в крови он может оказывать стимулирующее воздействие на сперматогенез. В результате накопления в популяции случаев андрогенного дефицита прямое позитивное влияние сывороточного тестостерона на сперматогенез становится недостаточным для нормальной регуляции, и на первый план выходит негативное действие дефицита тестостерона на сперматогенез, опосредованное через накопление избыточной массы тела и ожирения.

Ключевые слова: мужское бесплодие, общий тестостерон, свободный тестостерон, гормоны, спермограмма, морфология сперматозоидов, MAR-тест, HBA-тест, фрагментация ДНК сперматозоидов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено в рамках государственного задания ФИЦ ФТМ.

Автор для переписки: Епанчинцева Е.А., e-mail: EpanE@yandex.ru

Для цитирования: Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г. Прямые и опосредованные связи андрогенного статуса с параметрами эякулята у мужчин из бесплодных пар. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):134–144. doi: 10.18699/SSMJ20240415

Direct and indirect connections of androgen status with ejaculate parameters in men from infertile couples

Е.А. Epanchintseva^{1,2,3}, V.G. Selyatitskaya¹

¹ Federal Research Center of Fundamental And Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakova st., 2

² LLC "Novosibirsk center of reproductive medicine" of State Company "Mother and child"
630037, Novosibirsk, Kirova st., 29

³ Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52

Abstract

In men from infertile couples the serum level of total testosterone (tT) has been shown to vary widely. Is it possible to expect that there is an association of tT content with spermogram disorders in men from infertile couples? Aim of the study was to investigate the patterns of changes in the spermiological status of men from infertile couples depending on tT level in blood serum. **Material and methods.** Design – observational, retrospective, one-stage study. The analysis of medical histories of 358 men with infertility in marriage was carried out. The sample was divided into comparison groups according to tT level: group 1 – less than 12.1, group 2 – from 12.1 to 20.9, group 3 – 21.0 nmol/l or more. **Results.** From group 1 to group 3, tT content increases more than twice, as well as concentration of indicators related to the level of T – sex hormone binding globulin (SHBG) and free testosterone (fT). There are no significant differences in luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) level, although there is a tendency to its increase from group 1 to group 3. From group 1 of men with androgen deficiency to group 3, not only body weight and body mass index (BMI), but also waist circumference (WC) and hip circumference (HC), as well as the WC/HC index, characterizing the degree of abdominal obesity, decrease. The groups examined did not differ in the values of all studied ejaculate parameters. In group 1, a pronounced correlation between the content of tT and fT was found, in groups 2 and 3 – statistically significant inverse relationships between the level of Tob and the values of anthropometric indicators (body weight, BMI, WC and HC), as well as direct ones - with the concentration of SHBG, tT, LH and estradiol, in group 3 – with FSH levels. There were no correlations between tT content and spermogram indicators in any group of examined men. **Conclusions.** The results obtained suggest that only at high-normal level of testosterone in the blood it can have a stimulating effect on spermatogenesis. As a result of the accumulation of cases of androgenic deficiency in the population, the direct positive effect of serum testosterone on spermatogenesis is becomes insufficient for normal regulation, and the negative effect of testosterone deficiency on spermatogenesis, mediated through the accumulation of overweight and obesity comes to the fore.

Key words: male infertility, total testosterone, free testosterone, hormones, spermogram, sperm morphology, MAR test, HBA test, sperm DNA fragmentation.

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

Financing. The study was carried out within the framework of the state assignment of the Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine for Medical and Technical Medicine.

Correspondence author: Epanchintseva E.A., e-mail: EpanE@yandex.ru

Citation: Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G. Direct and indirect connections of androgen status with ejaculate parameters in men from infertile couples. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):134–144. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240415

Введение

В XXI в. среди проблем в области репродуктивного здоровья для многих стран мира на первый план вышло мужское бесплодие. Так, по современным оценкам мужской фактор является причиной 30–50 % случаев бесплодия в репродуктивных парах [1]. Его этиология многофакторна, снижение фертильности может быть результатом агрессивного влияния внешней среды, факторов образа жизни (таких как курение, избыточное питание, психоэмоциональные стрессы и др.), эндокринопатий, дисфункции яичек, врожденных анатомических факторов, гонадотоксического воздействия, ускоренного старения [1, 2]. Мужское бесплодие проявляется в первую очередь изменением параметров эякулята, при этом

первостепенное значение в определении качества спермы и функций сперматозоидов имеет эндокринная регуляция функций яичек [2, 3].

Гипоталамус посредством пульсирующей секреции гонадотропин-рилизинг-гормона стимулирует синтез и секрецию гипофизарных гонадотропинов – лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, которые регулируют стероидогенез (синтез тестостерона и других андрогенов) и сперматогенез в яичках [2]. Известно, что помимо ЛГ, ФСГ и тестостерона на функциональную активность яичек и непосредственно на работу клеток Сертоли могут влиять и другие гормоны – эстрогены, пролактин, тиреоидные гормоны, прогестерон, ингибин и инсулин [4].

Тестостерон является ключевым звеном в реализации мужских репродуктивных функций, в том числе в интротестикулярной регуляции стероидогенеза, в сексуальных (либидо) и анаболических (мышцы, костная ткань) процессах. Интротестикулярная концентрация тестостерона в 50–100 раз больше, чем в периферическом кровотоке [5, 6], и поддержание этого высокого уровня считается важным фактором для осуществления эффективного сперматогенеза. Осуществление сексуальной и анаболической функций гормона зависит от его содержания в крови [7, 8].

Нормальным считается уровень общего тестостерона ($T_{\text{общ}}$) в крови 12,1 нмоль/л и выше, меньшую концентрацию расценивают как лабораторный признак андрогенного дефицита, а содержание менее 8,0 нмоль/л считают признаком гипогонадизма. Синдром гипогонадизма у мужчин связан с низким уровнем тестостерона, а также нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам, может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз [7, 8]. Частота андрогенного дефицита нарастает с возрастом, что дало основания для идентификации так называемого возрастного андрогенного дефицита [9, 10], ассоциированного не только с нарушениями половой функции, но и со многими заболеваниями, такими как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет и другие, при этом дефицит тестостерона ухудшает их течение и прогноз [11, 12]. Андрогенный дефицит у мужчин разных возрастных групп, включая молодой возраст, ассоциирован с избыточной массой тела и ожирением [13]. На основе тесных взаимосвязей дефицита тестостерона с нарушениями липидного и углеводного обменов предложено использовать андрогенный дефицит в качестве дополнительного критерия метаболического синдрома [14, 15].

Одним из клинических симптомов, выявляемых у мужчин с андрогенным дефицитом и гипогонадизмом, является мужское бесплодие [7, 8]. Для решения проблем бесплодия в браке все большее количество пар используют вспомогательные репродуктивные технологии, несмотря на то что общий показатель успеха составляет около 20–30 % [16]. Учитывая экономические и психосоциальные издержки, связанные с данными технологиями, улучшение их показателей является чрезвычайно актуальной задачей [16]. Поскольку частота оплодотворения значительно ниже при аномальных параметрах спермы, чем при нормозооспермии (показано при observational исследовании, включившем 22013 циклов вспомогательных репродуктивных технологий

[16]), для улучшения показателей эякулята используют стимулирующую гормональную терапию антиэстрогенами и/или гонадотропинами и/или хорионическим гонадотропином. Показано, что у пациентов с необструктивной азооспермией (НОА) стимулирующая гормональная терапия приводит к повышению содержания ФСГ и $T_{\text{общ}}$, увеличению количества сперматозоидов в эякуляте и росту вероятности успешного проведения процедуры микрохирургической тестикулярной экстракции сперматозоидов, при этом целевой уровень сывороточного тестостерона лежит в пределах 600–800 нг/дл (20,8–27,8 нмоль/л) [17]. По данным последних метаанализов, концентрация $T_{\text{общ}}$ не является достоверным предиктором получения сперматозоидов при проведении биопсии у мужчин с необструктивной азооспермией [18], однако у пациентов с необструктивной азооспермией и хромосомными аномалиями более высокий уровень тестостерона был благоприятным предиктором извлечения сперматозоидов [19].

Ранее нами показано, что у мужчин из бесплодных пар содержание $T_{\text{общ}}$ в сыворотке крови варьирует в широких пределах [20]. Можно ли в таком случае ожидать, что при уровне сывороточного тестостерона более 21 нмоль/л будет выше качество спермы по показателям спермограммы, а при андрогенном дефиците они будут хуже, т.е. имеется ли ассоциация концентрации $T_{\text{общ}}$ сыворотки крови с нарушениями спермограммы у мужчин из бесплодных пар.

Цель исследования – изучить закономерности изменения спермиологического статуса мужчин из бесплодных пар в зависимости от уровня $T_{\text{общ}}$ в крови.

Материал и методы

Дизайн – observational ретроспективное одномоментное исследование. Проведен анализ историй болезни 358 мужчин – амбулаторных пациентов, обратившихся в ООО «Новосибирский центр репродуктивной медицины» ГК «Мать и дитя» с проблемой отсутствия наступления беременности в браке более 12 мес. за период с 2014 по 2022 г. Все обследованные дали информированное согласие на обработку персональных данных при условии обязательной анонимности, в том числе в статистических и научных целях (протокол заседания Комитета по биомедицинской этике № 1 от 10.01.2024). Практически все мужчины (354 из 358, 99 %) проживали в г. Новосибирске Сибирского федерального округа. Критериями исключения были криптозооспермия, азооспермия, нарушения кариотипа, делеции ло-

куса AZE, мутации в гене *CFTR*, онкологические заболевания мочеполовой и эндокринной систем, прием препаратов, влияющих на уровень половых стероидов.

Все мужчины прошли антропометрическое обследование с измерением роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), были рассчитаны величины индекса массы тела (ИМТ, масса тела / рост, $\text{кг}/\text{м}^2$) и отношения ОТ/ОБ. Выполнен анализ жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, осмотр пациентов. Забор крови проводили из локтевой вены утром натощак на фоне свободного питьевого режима. Гормональное исследование крови проводили методом хемилюминесцентного иммуноанализа. В сыворотке крови определяли содержание фолликулостимулирующего (ФСГ, референс 1,0–12,0 МЕд/л), лютеинизирующего (ЛГ, референс 1,0–9,0 МЕд/л), тиреотропного (ТТГ, референс 0,4–4,0 МЕд/л) гормонов, пролактина (референс 70–410 МЕд/л), $T_{\text{общ}}$ (референс 12,1–35,0 нмоль/л), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ, референс 13,0–71,0 нмоль/л), эстрадиола (референс 11–44 пг/мл). Концентрацию свободного тестостерона ($T_{\text{св}}$) определяли расчетным методом с использованием калькулятора на веб-сайте Международного общества по изучению проблем пожилых мужчин ISSAM (www.issam.ch) (референс – более 0,250 нмоль/л).

Все мужчины были разделены на группы в зависимости от уровня $T_{\text{общ}}$ в сыворотке крови: <12,1 (группа 1), от 12,1 до 21,0 (группа 2) и $\geq 21,0$ (группа 3). Сбор и анализ эякулята проводили в соответствии с критериями ВОЗ 2010 г. [21], оценивали спермограмму, морфологию сперматозоидов по строгим критериям Крюгера, результаты MAR-теста (отношение нормальных активно-подвижных сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, к общему количеству нормальных активно-подвижных сперматозоидов) и НВА-теста (индекс зрелости сперматозоидов), фрагментацию ДНК сперматозоидов. Использовали флуоресцентный микроскоп Eclipse 80i (Nikon, Япония), мазки окрашивали с использованием набора DiffScreen (FertiProN.V, Бельгия). Для проведения MAR- и НВА-теста использовали соответственно набор для определения антиспермальных антител класса IgG SpermMar Test IgG (FertiProN.V, Бельгия) и степени связывания сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (Origio, Великобритания). Фрагментацию ДНК сперматозоидов определяли с помощью метода SCD (sperm chromatin dispersion), используя наборы HaloSperm (Halotech, Испания) и GoldCyto (GoldcytoBiotechcorp, Китай).

Оценку нормальности распределения проводили по критерию Шапиро – Уилкса. Поскольку оно отличалось от нормального, абсолютные значения показателей представлены в виде медианы, нижней и верхней квартилей (Me [Q1; Q3]). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерии Краскела – Уоллиса для множественного и Манна – Уитни с поправкой Бонферрони для парного сравнения; минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$ для критерия Краскела – Уоллиса и $p < 0,017$ – для критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводили методом ранговых корреляций Спирмена, минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при $p < 0,05$.

Результаты

В табл. 1 представлены данные комплексного анализа эякулята, гормонального статуса и антропометрической характеристики в общей выборке мужчин из бесплодных пар ($n = 358$). Обращает на себя внимание возрастание ИМТ, ОТ, снижение доли морфологически нормальных форм сперматозоидов и увеличение фрагментации ДНК сперматозоидов относительно референсного диапазона. По остальным представленным показателям отклонений от референсных значений не выявлено (см. табл. 1).

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа величин изучаемых показателей при уровне $T_{\text{общ}}$ менее 12,1 (группа 1), от 12,1 до 21 (группа 2), 21,0 нмоль/л и более (группа 3). От группы 1 к группе 3 закономерно более чем в 2 раза нарастает уровень $T_{\text{общ}}$, так же как и концентрация связанных с ним показателей ГСПГ и $T_{\text{св}}$. В итоге выделенные группы мужчин существенно и статистически значимо различаются по содержанию $T_{\text{общ}}$ и $T_{\text{св}}$ в крови. При этом по уровню ФСГ и ЛГ достоверных различий нет, хотя прослеживается тенденция к его повышению от 1-й к 3-й группе, аналогичная тенденция прослеживается для пролактина. Содержание таких гормонов, как ТТГ и эстрадиол, в выделенных группах не различается. По всем исследованным антропометрическим показателям, характеризующим степень накопления избыточной массы тела, группы статистически значимо и с высоким уровнем достоверности различаются: от группы 1 (мужчины с андрогенным дефицитом) к группе 3 снижаются не только масса тела и ИМТ, но и ОТ, ОБ, а также величина индекса ОТ/ОБ, характеризующего степень абдоминального ожирения. Из результатов, приведенных в табл. 2, следует,

Таблица 1. Данные антропометрии, гормонального статуса, комплексного анализа эякулята в общей выборке пациентов**Table 1.** The data of anthropometry, hormonal status, complex analysis of the ejaculate of the general sample of patients

Показатель	Значение / референсное значение
Стаж бесплодия, лет	4,0 [2,0; 7,0]
Возраст, лет (мужчины)	34,0 [30,0; 38,0]
Возраст, лет (женщины)	32,0 [29,0; 35,0]
Рост, см	177,5 [174,0; 181,5]
Масса тела, кг	85,0 [74,0; 95,5]
ИМТ, кг/м ²	26,8 [24,0; 30,0]
ОТ, см	97,0 [88,0; 104,0]
ОБ, см	103,0 [99,0; 110,0]
ОТ/ОБ	0,94 [0,90; 1,01]
Содержание Т _{общ} , нмоль/л	16,2 [12,3; 19,8]
Содержание ГСПГ, нмоль/л	29,0 [21,2; 39,8]
Содержание Т _{св} , нмоль/л	0,354 [0,284; 0,448]
Содержание ФСГ, мМЕд/мл	4,1 [3,0; 5,5]
Содержание ЛГ, мМЕд/мл	3,3 [2,4; 4,7]
Содержание эстрадиола, пг/мл	22,6 [20,0; 31,3]
Содержание пролактина, мЕд/л	205,5 [147,0; 282,0]
Содержание ТТГ, мЕд/л	1,5 [1,0; 2,2]
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	35,0 [16,0-58,0] / более 15
Общее количество сперматозоидов, млн	110,6 [48,0; 195,8] / более 39
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, %	35,0 [20,0; 49,0] / более 32
Доля морфологически нормальных сперматозоидов, %	3,0 [1,5; 5,0] / 4 и более
MAR-тест, %	1,0 [0,0; 6,0] / менее 50
HBA-тест, %	83,0 [72,0; 89,0] / более 65
Фрагментация ДНК сперматозоидов, %	16,4 [11,0; 22,4] / менее 15

что величины всех изученных показателей эякулята у мужчин выделенных групп одинаковы.

В табл. 3 приведены результаты корреляционного анализа величин изученных показателей с уровнем Т_{общ}. По группе 1 (мужчины с андрогенным дефицитом) обнаружили только одну выраженную корреляционную зависимость – между содержанием Т_{общ} и Т_{св}, что закономерно, так как это связанные величины, и концентрацию Т_{св} рассчитывали исходя из уровня Т_{общ}. По группе 2 (мужчины с содержанием Т_{общ} от 12,1 до 20,9 нмоль/л) выявлены статистически значимые обратные корреляционные связи содержания Т_{общ} с величинами антропометрических показателей, характеризующих накопление избыточной массы тела и формирование абдоминального ожирения – массой тела, ИМТ, ОТ и ОБ. Также обнаружены прямые корреляционные связи с уровнем ГСПГ, Т_{св}, ЛГ и эстрадиола. По группе 3 (мужчины с уровнем Т_{общ} 21,0 нмоль/л и выше) установлены аналогичные прямые и обратные корреляционные зависимости, но к их числу добавилась прямая связь с концентрацией ФСГ. Последнее

согласуется с результатами работы [17], в которой показано, что у пациентов с необструктивной азооспермией гормональная терапия антиэстрогенами и/или гонадотропинами, и/или хорионическим гонадотропином приводит к повышению вероятности появления сперматозоидов в эякуляте и/или в биоптате яичек только при достижении целевого уровня Т_{общ} более 20,8 нмоль/л. Корреляционных связей уровня Т_{общ} с показателями спермограммы не выявлено.

Обсуждение

Полученные в работе результаты определили достаточно высокую частоту андрогенного дефицита у мужчин из бесплодных пар – 23,2 %, несмотря на молодой возраст обследованных мужчин (34,0 [30,0; 38,0] года). Ранее нами показано, что частота андрогенного дефицита, определенная при профилактическом осмотре работающих на промышленном предприятии мужчин, также проживающих в Новосибирске, со средним по группе возрастом 40,2 года, составила в общей выборке 32,2 %. При этом в младшей возрастной

Таблица 2. Сравнительный анализ данных антропометрии, гормонального статуса, параметров эякулята пациентов**Table 2.** Comparative analysis of anthropometry, hormonal status, ejaculate parameters in patients

Показатель	Группа 1 (n = 83)	Группа 2 (n = 202)	Группа 3, (n = 73)	Тест Краскела– Уоллиса, <i>p</i>	Тест Манна– Уитни, <i>p</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Стаж бесплодия, лет	4,0 [2,0; 7,0]	3,3 [2,0; 7,0]	3,0 [2,0; 6,0]	0,7080	$p_{1-2} = 0,4462$ $p_{1-3} = 0,4808$ $p_{2-3} = 0,9767$
Возраст, лет (мужчины)	35,0 [31,0; 39,0]	34,0 [30,0; 38,0]	33,0 [30,0; 36,0]	0,1262	$p_{1-2} = 0,7547$ $p_{1-3} = 0,0755$ $p_{2-3} = 0,0628$
Возраст, лет (женщины)	33,0 [31,0; 36,5]	32,0 [29,0; 36,0]	31,0 [28,0; 33,0]	0,0329	$p_{1-2} = 0,4002$ $p_{1-3} = 0,0142$ $p_{2-3} = 0,0409$
Рост, см	177,5 [174,0; 182,0]	177,0 [173,5; 181,0]	177,5 [174,0; 181,0]	0,5953	$p_{1-2} = 0,3470$ $p_{1-3} = 0,8718$ $p_{2-3} = 0,5185$
Масса тела, кг	94,0 [83,0; 107,0]	84,6 [74,8; 95,0]	76,0 [69,0; 89,0]	0,0000	$p_{1-2} = 0,0000$ $p_{1-3} = 0,0000$ $p_{2-3} = 0,0005$
ИМТ, кг/м ²	28,6 [26,0; 34,0]	27,0 [24,0; 30,0]	24,0 [22,5; 26,6]	0,0000	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0000$ $p_{2-3} = 0,0000$
ОТ, см	102,5 [95,0; 113,0]	97,0 [88,0; 103,0]	89,0 [83,0; 98,0]	0,0000	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0000$ $p_{2-3} = 0,0004$
ОБ, см	106,0 [102,0; 113,0]	104,0 [99,0; 109,0]	100,0 [96,0; 103,0]	0,0000	$p_{1-2} = 0,0025$ $p_{1-3} = 0,0000$ $p_{2-3} = 0,0027$
ОТ/ОБ	0,98 [0,93; 1,01]	0,94 [0,90; 0,99]	0,92 [0,87; 1,01]	0,0001	$p_{1-2} = 0,0000$ $p_{1-3} = 0,0004$ $p_{2-3} = 0,4777$
Содержание Т _{общ} , нмоль/л	10,0 [8,3; 11,0]	16,4 [14,3; 18,3]	25,1 [22,2; 29,6]	0,0000	$p_{1-2} = 0,0000$ $p_{1-3} = 0,0000$ $p_{2-3} = 0,0000$
Содержание ГСПГ, нмоль/л	19,8 [14,8; 24,0]	30,3 [23,2; 39,0]	39,8 [30, ; 51,3]	0,0000	$p_{1-2} = 0,0000$ $p_{1-3} = 0,0000$ $p_{2-3} = 0,0000$
Содержание Т _{св} , нмоль/л	0,256 [0,208; 0,289]	0,357 [0,303; 0,410]	0,520 [0,460; 0,646]	0,0000	$p_{1-2} = 0,0000$ $p_{1-3} = 0,0000$ $p_{2-3} = 0,0000$
Содержание ФСГ, мМЕд/мл	3,8 [2,6; 5,3]	4,1 [2,9; 5,8]	4,5 [3,0; 5,8]	0,2941	$p_{1-2} = 0,3909$ $p_{1-3} = 0,1286$ $p_{2-3} = 0,2933$
Содержание ЛГ, мМЕд/мл	3,0 [1,8; 4,6]	3,3 [2,5; 4,7]	3,8 [2,7; 5,2]	0,0193	$p_{1-2} = 0,0281$ $p_{1-3} = 0,0087$ $p_{2-3} = 0,2431$
Содержание эстрадиола, пг/мл	20,0 [20,0; 27,5]	24,5 [20,0; 33,9]	21,8 [18,0; 29,0]	0,0855	$p_{1-2} = 0,1033$ $p_{1-3} = 0,7135$ $p_{2-3} = 0,0597$
Содержание пролакти- на, мЕд/л	199,0 [127,0; 275,0]	201,0 [142,1; 270,0]	225,0 [161,0; 351,0]	0,0946	$p_{1-2} = 0,5049$ $p_{1-3} = 0,0386$ $p_{2-3} = 0,0730$
Содержание ТТГ, мЕд/л	1,5 [1,1; 2,4]	1,5 [1,0; 2,1]	1,3 [0,9; 2,0]	0,3238	$p_{1-2} = 0,7747$ $p_{1-3} = 0,1852$ $p_{2-3} = 0,1729$

1	2	3	4	5	6
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	32,0 [16,0; 59,0]	35,0 [17,0; 56,0]	35,5 [14,5; 58,0]	0,9294	$p_{1-2} = 0,6907$ $p_{1-3} = 0,8226$ $p_{2-3} = 0,9620$
Общее количество сперматозоидов, млн	92,4 [46,2; 160,0]	115,7 [54,3; 201,5]	100,0 [42,5; 196,5]	0,4614	$p_{1-2} = 0,2035$ $p_{1-3} = 0,5092$ $p_{2-3} = 0,7685$
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, %	35,3 [21,0; 46,0]	35,0 [19,0; 50,0]	35,0 [22,0; 48,5]	0,9295	$p_{1-2} = 0,7169$ $p_{1-3} = 0,9379$ $p_{2-3} = 0,8245$
Доля морфологически нормальных сперматозоидов, %	3,0 [2,0; 5,0]	3,0 [1,5; 5,0]	2,5 [1,5; 3,8]	0,1035	$p_{1-2} = 0,1817$ $p_{1-3} = 0,0281$ $p_{2-3} = 0,2661$
MAR-тест, %	2,0 [0,0; 7,0]	0,9 [0,0; 5,0]	1,5 [0,0; 11,0]	0,0181	$p_{1-2} = 0,0292$ $p_{1-3} = 0,8483$ $p_{2-3} = 0,0265$
НВА-тест, %	80,0 [68,0; 88,0]	84,0 [72,0; 89,0]	86,0 [76,0; 91,5]	0,0796	$p_{1-2} = 0,2041$ $p_{1-3} = 0,0262$ $p_{2-3} = 0,1479$
Фрагментация ДНК сперматозоидов, %	16,4 [12,1; 20,4]	17,1 [11,8; 22,9]	14,2 [10,0; 23,0]	0,4966	$p_{1-2} = 0,6220$ $p_{1-3} = 0,5160$ $p_{2-3} = 0,2503$

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

группе (20–29 лет) она была меньше (26,9 %), а в старшей (60–69 лет) – больше (44 %), чем в общей выборке [22]. Сопоставление результатов обследования мужчин из бесплодных пар с приведенными результатами из работы [22] показывает, что накопление случаев андрогенного дефицита у мужчин из бесплодных пар отсутствует, наоборот, частота андрогенного дефицита у них даже ниже, чем у работающих мужчин, что может быть обусловлено социально-психологическими причинами и большим вниманием к состоянию репродуктивного здоровья, о чем свидетельствует их обращение в медицинский центр по поводу бесплодия.

В группе мужчин с андрогенным дефицитом отсутствовала корреляционная связь между содержанием $T_{\text{общ}}$ и ЛГ, что говорит о нарушении процессов тропной стимуляции синтеза андрогенов, при этом обращает на себя внимание также отсутствие зависимости между концентрацией $T_{\text{общ}}$ и антропометрическими параметрами обследованных мужчин. В то же время величины всех измеренных антропометрических показателей у них были наиболее высокими, что свидетельствует о наличии выраженного накопления избыточной массы тела и формировании ожирения. При этом в группах 2 и 3 отмечены множественные обратные корреляционные связи уровня $T_{\text{общ}}$ с антропометрическими показателями, следовательно,

можно предполагать, что содержание $T_{\text{общ}}$, соответствующее андрогенному дефициту (12,0 нмоль/л), может служить целевым уровнем, ниже которого количественная, но не качественная, зависимость накопления массы тела от концентрации тестостерона снижается.

Полученные результаты совпадают с литературными сведениями о тесной ассоциации ожирения и андрогенного дефицита [23, 24]. В одном из крупнейших когортных исследований ($n = 4400$), оценивающим мужскую фертильность, гормональный статус и ожирение, содержание гормонов сыворотки крови и спермы умеренно, но значимо коррелировало с ИМТ, но не между собой [13]. Ранее нами также показано, что у лиц с ожирением снижены некоторые показатели спермограммы, такие как объем эякулята и доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, а также повышена степень фрагментации ДНК [25]. В большей степени эти эффекты были отмечены для мужчин с верхним, абдоминальным, типом распределения жира, характерным для висцерального ожирения.

Висцеральное ожирение реализует свои эффекты на репродуктивное здоровье мужчин за счет разных механизмов. Известно, что избыток жировой ткани обратно коррелирует с концентрацией ГСПГ, а сопутствующая гиперинсулинемия может снижать выработку ГСПГ печенью [26].

Таблица 3. Корреляционный анализ уровня $T_{\text{общ}}$ с показателями антропометрии, гормонального статуса, параметров эякулята возраста пациентов**Table 3.** Correlation analysis of total testosterone levels and anthropometry, hormonal status, ejaculate parameters in patients

Показатель	Коэффициент корреляции			
	Группа 1 (n = 83)	Группа 2 (n = 202)	Группа 3, (n = 73)	Общая выборка пациентов
Стаж бесплодия, лет	-0,13	-0,03	0,00	-0,05
Возраст, лет (мужчины)	0,19	-0,14	0,14	-0,16*
Возраст, лет (женщины)	-0,13	-0,24*	0,18	-0,22*
Рост, см	0,09	0,11	-0,01	0,03
Масса тела, кг	0,08	-0,15*	-0,23	-0,34*
ИМТ, кг/м ²	0,06	-0,20*	-0,27*	-0,38*
ОТ, см	0,07	-0,18*	-0,37*	-0,36*
ОБ, см	0,11	-0,15*	-0,35*	-0,30*
ОТ/ОБ	0,01	-0,06	-0,21	-0,22*
Содержание $T_{\text{общ}}$, нмоль/л	1,00	1,00	1,00	1,00
Содержание ГСПГ, нмоль/л	0,11	0,24*	0,24*	0,54*
Содержание $T_{\text{св}}$, нмоль/л	0,77*	0,49*	0,47*	0,77*
Содержание ФСГ, мМЕд/мл	-0,16	-0,04	0,36*	0,07
Содержание ЛГ, мМЕд/мл	0,07	0,18*	0,32*	0,20*
Содержание эстрадиола, пг/мл	0,03	0,19*	0,06	0,05
Содержание пролактина, мЕд/л	0,01	-0,02	0,17	0,10
Содержание ТТГ, мЕд/л	0,04	-0,11	0,07	-0,09
Концентрация сперматозоидов, млн/мл	-0,04	0,02	-0,04	0,02
Общее количество сперматозоидов, млн	0,01	0,02	-0,03	0,04
Доля прогрессивно подвижных сперматозоидов, %	0,10	0,04	0,15	0,03
Доля морфологически нормальных сперматозоидов, %	0,10	-0,02	-0,07	-0,11*
MAR-тест, %	-0,07	-0,01	0,20	0,00
HBA-тест, %	0,19	0,03	-0,05	0,16*
Фрагментация ДНК сперматозоидов, %	0,07	-0,10	-0,12	-0,06

Примечание: * – коэффициент корреляции статистически значим ($p < 0,05$).

Есть данные, что секреция ГСПГ подавляется провоспалительными цитокинами, уровень которых повышен у лиц с ожирением [27]. Снижение содержания ГСПГ приводит к временному повышению концентрации $T_{\text{св}}$, что может усилить активность ароматазы, стимулируя превращение $T_{\text{общ}}$ в эстрадиол и усиливая отрицательное обратное влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, в итоге приводя к снижению уровня как $T_{\text{общ}}$, так и $T_{\text{св}}$ [28]. Увеличение содержания эстрадиола уменьшает амплитуду импульсов ЛГ и может напрямую стимулировать адипогенез и усиливать висцеральное, подкожное и эктопическое отложение жира [29]. При ожирении повышена секреция адипокинов, главным образом лептина [30]. Физиологический уровень лептина является разрешительным и способствует функции гипоталамуса и гипофиза (на центральном

уровне), при превышении же определенного порога подавляется функция яичек (на периферическом уровне) [31]. При резистентности к лептину, являющейся отличительным признаком ожирения, уменьшается секреция гонадотропин-рилизинг-гормона за счет подавления экспрессии гена кисспептина и его рецепторов [32]. Напротив, чувствительность к лептину поддерживается в яичке, что угнетает стероидогенез, а это сочетание поддерживает гипогонадное состояние [33]. Ожирение характеризуется системным воспалением и избыточной продукцией медиаторов воспаления (IL-6, IL-1, TNF- α) [27]. Окислительный стресс, ассоциированный с системным воспалением, влияет на стероидогенный путь в клетках Лейдига, что приводит к снижению выработки $T_{\text{общ}}$ и бесплодию. Кроме того, окислительный стресс усиливает секрецию кортизола, который

влияет на секрецию ЛГ, тем самым уменьшая выработку $T_{общ}$ [34].

Интересными представляются полученные данные о тенденции к увеличению содержания пролактина при увеличении концентрации $T_{общ}$, что подтверждает необходимость большего внимания ко всем участвующим в сперматогенезе гормонам, особенно в свете последних данных о взаимосвязи пролактина и сперматогенеза. Показано, что низконормальный уровень пролактина связан с лучшим профилем сперматогенеза, содержание пролактина в сыворотке крови может отражать иммунорегуляторный статус в яичках, предполагая, что существует своего рода «оптимальное окно пролактина», свидетельствующее об эффективном сперматогенезе. В качестве альтернативы мужчины с хорошими параметрами спермы могут иметь более высокий центральный дофаминергический тонус, что приводит к уменьшению концентрации пролактина [35].

Полученные результаты позволяют предполагать, что вследствие негативного влияния избытка жировой ткани, дисфункции гормональной регуляции и отсутствия эффективного функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси формируются нарушения сперматогенеза, которые принято классифицировать как идиопатические. Возможно, именно коррекция этих механизмов, в том числе повышение уровня тестостерона и/или гонадотропинов, лежат в основе успешного применения гормональной стимуляции для лечения идиопатических форм мужского бесплодия [36–38].

Заключение

Полученные результаты позволяют говорить о том, что только при высоконормальном содержании тестостерона в крови он может оказывать стимулирующее воздействие на сперматогенез, однако подобный высокий уровень гормона наблюдали у большинства мужчин несколько десятилетий назад, а в настоящее время средний уровень $T_{общ}$ в крови мужчин существенно снизился [39, 40]. В результате накопления в популяции случаев андрогенного дефицита прямое позитивное влияние сывороточного тестостерона на сперматогенез становится недостаточным для нормальной регуляции, а на первый план выходит негативное действие дефицита гормона на сперматогенез, опосредованное через накопление избыточной массы тела и ожирения и проявляющееся не только снижением количества сперматозоидов, но и нарушением их генетического аппарата через усиление фрагментации ДНК.

Список литературы / References

1. Eisenberg M.L., Esteves S.C., Lamb D.J., Hotaling J.M., Giwercman A., Hwang K., Cheng Y.-S. Male infertility. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2023;9(1):49. doi: 10.1038/s41572-023-00459-w
2. Dutta S., Sengupta P., Muhamad S. Male reproductive hormones and semen quality. *Asian. Pac. J. Reprod*. 2019;8(5):189–194. doi: 10.4103/2305-0500.268132
3. Sengupta P., Dutta S., Karkada I.R., Chinni S.V. Endocrinopathies and male infertility. *Life (Basel)*. 2021;12(1):10. doi: 10.3390/life12010010
4. Shah W., Khan R., Shah B., Khan A., Dil S., Liu W., Wen J., Jiang X. The molecular mechanism of sex hormones on sertoli cell development and proliferation. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021;12:648141. doi: 10.3389/fendo.2021.648141
5. Turner T.T., Jones C.E., Howards S.S., Ewing L.L., Zegeye B., Gunsalus G.L. On the androgen microenvironment of maturing spermatozoa. *Endocrinology*. 1984;115(5):1925–1932. doi: 10.1210/endo-115-5-1925
6. Huhtaniemi I., Nikula H., Rannikko S. Treatment of prostatic cancer with a gonadotropin-releasing hormone agonist analog: acute and long term effects on endocrine functions of testis tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1985;61(4):698–704. doi: 10.1210/jcem-61-4-698
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курбатов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. М., 2016. 19 с. Режим доступа: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/hypogon.pdf>
8. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Rozhivanov R.V., Kurbatov D.G. Recommendations for the diagnosis and treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in men. Moscow, 2016. 19 p. Available at: <https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/hypogon.pdf> [In Russian].
9. Российская ассоциация эндокринологов. Проект клинических рекомендаций «Синдром гипогонадизма у мужчин». М., 2021. 32 с. Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/gipogonadizm_u_muzhchin.pdf
10. Russian Association of Endocrinologists. Project of clinical recommendations “Hypogonadism syndrome in men”. Moscow, 2021. 32 p. Available at: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/gipogonadizm_u_muzhchin.pdf [In Russian].
11. Пашкова Е.Ю., Рождественская О.А. Врожденный андрогенный дефицит у мужчин: этиология, клиника, диагностика, лечение. *Андрол. и генит. хирургия*. 2015;16(1):95–101. doi: 10.17650/2070-9781-2015-1-95-101
12. Pashkova E.Yu., Rozhdestvenskaya O.A. Late-onset hypogonadism: etiology, clinical features, diagnosis

- tics, treatment. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. 2015;16(1):95–101. [In Russian]. doi: 10.17650/2070-9781-2015-1-95-101
10. Nieschlag E. Late-onset hypogonadism: a concept comes of age. *Andrology*. 2020;8(6):1506–1511. doi: 10.1111/andr.12719
11. Park M., Kim S., Won Y. Relationship between testosterone deficiency and the cardiovascular risk factors, diabetes and hypertension. *J. Mens Health*. 2020;16(4):97–109. doi: 10.31083/jomh.v16i4.328
12. Bianchi V.E. Testosterone, myocardial function, and mortality. *Heart Fail. Rev*. 2018;23(5):773–788. doi: 10.1007/s10741-018-9721-0
13. Bieniek J.M., Kashanian J.A., Deibert C.M., Grober E.D., Lo K.C., Brannigan R.E., Sandlow J.I., Jarvi K.A. Influence of increasing body mass index on semen and reproductive hormonal parameters in a multi-institutional cohort of subfertile men. *Fertil. Steril*. 2016;106(5):1070–1075. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.041
14. Berg W.T., Miner M. Hypogonadism and metabolic syndrome: review and update. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2020;27(6):404–410. doi: 10.1097/MED.0000000000000582
15. Лутов Ю.В., Селятицкая В.Г., Васильева О.В., Пинхасов Б.Б. Взаимоотношения основных факторов патогенеза метаболического синдрома с его компонентами у мужчин. *Сиб. науч. мед. ж.* 2017;37(6):97–104.
- Lutov Yu.V., Selyatitskaya V.G., Vasileva O.V., Pinkhasov B.B. Interaction between main factors of metabolic syndrome pathogenesis and its components in men. *Sibirskiy nauchnyy medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2017;37(6):97–104. [In Russian].
16. Villani M.T., Morini D., Spaggiari G., Falbo A.I., Melli B., La Sala G.B., Romeo M., Simoni M., Aguzzoli L., Santiet D. Are sperm parameters able to predict the success of assisted reproductive technology? A retrospective analysis of over 22,000 assisted reproductive technology cycles. *Andrology*. 2022;10(2):310–321. doi: 10.1111/andr.13123
17. Hussein A., Ozgok Y., Ross L., Rao P., Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU Int*. 2013;111(3 Pt B):E110–E114. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11485.x
18. Major N., Edwards K.R., Simpson K., Rogers M. An examination of predictive markers for successful sperm extraction procedures: a linear model and systematic review. *Asian J. Androl*. 2023;25(1):38–42. doi: 10.4103/aja202221
19. Majzoub A., Arafa M., Clemens H., Imperial J., Leisegang K., Khalafalla K., Agarwal A., Henkel R., Elbardisi H. A systemic review and meta-analysis exploring the predictors of sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia and chromosomal abnormalities. *Andrologia*. 2022;54(3):e14303. doi: 10.1111/and.14303
20. Епанчинцева Е.А., Янковская С.В., Селятицкая В.Г. Возрастные изменения гормональных показателей андрогенного статуса мужчин из бесплодных пар. *Пробл. репродукции*. 2021;27(6):125–132. doi: 10.17116/repro202127061125
- Epanchintseva E.A., Yankovskaya S.V., Selyatitskaya V.G. Age related hormonal indicators of androgen status of men from infertile couples. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2021;27(6):125–132. [In Russian]. doi: 10.17116/repro202127061125
21. Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека. 5-е изд. М.: Капитал принт, 2012. 287 с.
- World Health Organization. (2010)* WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th ed. World Health Organization. Moscow: Capital print, 2012. 287 p. [In Russian].
22. Селятицкая В.Г., Епанчинцева Е.А., Новикова Е.Г., Шилина Н.И., Пинхасов Б.Б. Гормональная характеристика андрогенного статуса у мужчин разных возрастных групп. *Успехи геронтол*. 2019;32(5):737–742.
- Selyatitskaya V.G., Epanchintseva E.A., Novikova E.G., Shilina N.I., Pinkhasov B.B. Hormonal feature of the androgen status in different-aged males. *Uspekhi gerontologii = Advances in Gerontology*. 2019;32(5):737–742. [In Russian].
23. Tienforti D., Castellini C., di Giulio F., Totaro M., Dalmazio G., Spagnolo L., Muselli M., Corona G., Baroni M.G., Barbonetti A. Selective modulation of estrogen receptor in obese men with androgen deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2023;11(6):1067–1076. doi: 10.1111/andr.13373
24. Escobar-Morreale H.F., Santacruz E., Luque-Ramírez M., Botella Carretero J.I. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2017;23(4):390–408. doi: 10.1093/humupd/dmx012
25. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Шеина Ю.И. Параметры эякулята у пациентов с абдоминальным ожирением. *Андрол. и генит. хирургия*. 2015;16(1):88–93. doi: 10.17650/2070-9781-2015-1-88-93
- Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Sheina Yu.I. Ejaculate parameters in patients with abdominal obesity. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery*. 2015;16(1):88–93. [In Russian]. doi: 10.17650/2070-9781-2015-1-88-93
26. Davidson L.M., Millar K., Jones C., Fatum M., Coward K. Deleterious effects of obesity upon the hormonal and molecular mechanisms controlling spermatogenesis and male fertility. *Hum. Fertil. (Camb.)*. 2015;18(3):184–193. doi: 10.3109/14647273.2015.1070438

27. Simó R., Sáez-López C., Barbosa-Desongles A., Hernández C., Selva D.M. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol. Metab.* 2015;26(7):376–383. doi: 10.1016/j.tem.2015.05.001
28. Saboor Aftab S.A., Kumar S., Barber T.M. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2013;78(3):330–337. doi: 10.1111/cen.12092
29. Xu X., Sun M., Ye J., Luo D., Su X., Zheng D., Feng L., Gao L., Yu C., Guan Q. The effect of aromatase on the reproductive function of obese males. *Horm. Metab. Res.* 2017;49(8):572–579. doi: 10.1055/s-0043-107835
30. Porro S., Genchi V.A., Cignarelli A., Natalicchio A., Laviola L., Giorgino F., Perrini S. Dysmetabolic adipose tissue in obesity: morphological and functional characteristics of adipose stem cells and mature adipocytes in healthy and unhealthy obese subjects. *J. Endocrinol. Invest.* 2021;44(5):921–941. doi: 10.1007/s40618-020-01446-8
31. Childs G.V., Odle A.K., MacNicol M.C., MacNicol A.M. The importance of leptin to reproduction. *Endocrinology*. 2021;162(2):bqaa204. doi: 10.1210/endo/bqaa204
32. Lima T.F.N., Nackeeran S., Rakitina E., Lima G.F.N., Arora H., Kargi A.Y., Ramasamy R. Association of leptin with total and free testosterone: results from the national health and nutrition examination surveys. *Androg. Clin. Res. Ther.* 2020;1(1):94–100. doi: 10.1089/andro.2020.0007
33. Isidori A.M., Caprio M., Strollo F., Moretti C., Frajese G., Isidori A., Fabbri A. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(10):3673–3680. doi: 10.1210/jcem.84.10.6082
34. Roychoudhury S., Chakraborty S., Choudhury A.P., Das A., Jha N.K., Slama P., Nath M., Mas-sanyi P., Ruokolainen J., Kesari K.K. Environmental factors-induced oxidative stress: hormonal and molecular pathway disruptions in hypogonadism and erectile dysfunction. *Antioxid. (Basel)*. 2021;10(6):837. doi: 10.3390/antiox10060837
35. Spaggiari G., Costantino F., Granata A.R.M., Tagliavini S., Canu G., Varani M., de Santis M.C., Roli L., Trenti T., Simoni M., Santi D. Prolactin and spermatogenesis: new lights on the interplay between prolactin and sperm parameters. *Endocrine*. 2023;81(2):330–339. doi: 10.1007/s12020-023-03375-x
36. Cannarella R., la Vignera S., Condorelli R.A., Mongioi L.M., Calogero A.E. FSH dosage effect on conventional sperm parameters: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Asian. J. Androl.* 2020;22(3):309–316. doi: 10.4103/aja.aja_42_19
37. Huijben M., Huijsmans R.L.N., Lock M.T.W.T., de Kemp V.F., de Kort L.M.O., van Breda J.H.M.K. Clomiphene citrate for male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2023;11(6):987–996. doi: 10.1111/andr.13388
38. Guo B., Li J.J., Ma Y.L., Zhao Y.T., Liu J.G. Efficacy and safety of letrozole or anastrozole in the treatment of male infertility with low testosterone-estradiol ratio: A meta-analysis and systematic review. *Andrology*. 2022;10(5):894–909. doi: 10.1111/andr.13185
39. Travison T.G., Araujo A.B., O'Donnell A.B., Kupelian V., McKinlay J.B. A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(1):196–202. doi: 10.1210/jc.2006-1375
40. Perheentupa A., Mäkinen J., Laatikainen T., Vierula M., Skakkebaek N.E., Andersson A.-M., Toppari J. A cohort effect on serum testosterone levels in Finnish men. *Eur. J. Endocrinol.* 2013;168(2):227–233. doi: 10.1530/EJE-12-0288

Сведения об авторах:

Епанчинцева Елена Александровна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9041-2687, e-mail: epa@yandex.ru
Селятицкая Вера Георгиевна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Information about the authors:

Elena A. Epanchintseva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9041-2687, e-mail: epa@yandex.ru
Vera G. Selyatitskaya, doctor of biological sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4534-7289, e-mail: ccem@centercem.ru

Поступила в редакцию 17.01.2024
После доработки 29.01.2024
Принята к публикации 09.04.2024

Received 17.01.2024
Revision received 29.01.2024
Accepted 09.04.2024