

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2025-18-1-10-17>

# Мужская фертильность как индикатор общесоматического статуса

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ю.Ю. Мадькин<sup>1</sup>, О.В. Золотухин<sup>1,2</sup>, Е.Ю. Кулаков<sup>1</sup>, А.И. Авдеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Минздрава России; Воронеж, Россия

<sup>2</sup> Воронежская областная клиническая больница №1; Воронеж, Россия

**Контакт:** Мадькин Юрий Юрьевич, [madykiny@yandex.ru](mailto:madykiny@yandex.ru)

## Аннотация:

**Введение.** Современная медицина развивается с каждым годом и все чаще затрагивает аспект мужского бесплодия, которое может стать предвестником будущих проблем со здоровьем. Понимание механизмов того, что фертильность является окном в здоровье, открывает новые возможности для важных исследований, посвященных взаимозависимым физиологическим процессам. Выявление здоровых людей, подверженных риску будущих сердечно-сосудистых заболеваний, диабета или рака, может позволить изменить репродуктивную медицинскую помощь путем изменения долгосрочного наблюдения и снижения риска. Конечно, тесная связь между бесплодием и здоровьем может быть обусловлена генетическими факторами, факторами развития и образом жизни. Одним из основных ограничивающих факторов в этой связи является плохое понимание молекулярных особенностей, связывающих бесплодие с сопутствующими заболеваниями на протяжении всей жизни. Ферменты, участвующие в процессе окисления липидов, могут дать новые подсказки, позволяющие согласовать механистическую основу бесплодия с сопутствующими патологическими состояниями.

**Материалы и методы.** На основе анализа 58 публикаций, представленных в базе данных PubMed по данной проблематике, изучалась возможная связь мужского бесплодия с онкологическими, сердечно-сосудистыми, метаболическими и аутоиммунными заболеваниями.

**Результаты.** Важно отметить, что проведенный анализ выявил не только связь мужской инфертильности с повышенным риском развития онкологических, сердечно-сосудистых, метаболических и аутоиммунных заболеваний, но и возможность использования качества спермы и показателя фертильности в качестве предикторов заболеваемости и смертности мужчин.

**Заключение.** Необходимы дополнительные исследования для выяснения конкретных механизмов, посредством которых мужское бесплодие оказывает прямое влияние на соматическое здоровье пациента.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие; биомаркеры общего состояния здоровья; предвестники развития коморбидности и смертности.

**Для цитирования:** Мадькин Ю.Ю., Золотухин О.В., Кулаков Е.Ю., Авдеев А.И. Мужская фертильность как индикатор общесоматического статуса. Экспериментальная и клиническая урология 2025;18(1):10-17; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2025-18-1-10-17>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2025-18-1-10-17>

# Male fertility is an indicator of the general somatic status

LITERATURE REVIEW

Yu. Yu. Madykin<sup>1</sup>, O. V. Zolotukhin<sup>2,1</sup>, E. Yu. Kulakov<sup>1</sup>, A. I. Avdeev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

<sup>2</sup> Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1; Voronezh, Russia

**Contacts:** Yuri Yu. Madykin, [madykiny@yandex.ru](mailto:madykiny@yandex.ru)

## Summary:

**Introduction.** Modern medicine is developing every year and increasingly touches upon the aspect of male infertility, which can be a harbinger of the patient's future health. Understanding the mechanisms that fertility is a window to health opens new opportunities for important studies devoted to interdependent physiological processes. Identifying healthy individuals at risk for future cardiovascular disease, diabetes or cancer may allow changing reproductive medical care by changing long-term surveillance and reducing risk. Of course, the close relationship between infertility and health can be due to genetic, developmental and lifestyle factors. One of the main limiting factors in this regard is a poor understanding of the molecular features that link infertility with comorbidities throughout life. Enzymes involved in the process of lipid oxidation may provide new clues to reconcile the mechanistic basis of infertility with comorbidities.

**Materials and methods.** Based on the analysis of 58 publications presented in the Pub Med database on this issue, the possible association of male infertility with oncological, cardiovascular, metabolic and autoimmune diseases was studied.

**Results.** It is important to note that this analysis revealed not only the association of male infertility with an increased risk of developing oncological, cardiovascular, metabolic and autoimmune diseases, but also as a possible predictor of hospitalization and mortality in men.

**Conclusion.** Additional research is needed to clarify the specific mechanisms by which male infertility has a direct impact on the patient's somatic health.

**Key words:** male infertility; biomarkers of general health; precursors of comorbidity and mortality.

**For citation:** Madykin Yu. Yu., Zolotukhin O. V., Kulakov E. Yu., Avdeev A. I. Male fertility is an indicator of general somatic status. Experimental and Clinical Urology 2025;18(1):10-17; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2025-18-1-10-17>

## ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие определяется как неспособность к зачатию после 1 года регулярной незащищенной половой жизни [1]. Приблизительно 17% супружеских пар страдают от бесплодия, при этом считается, что мужской фактор бесплодия играет определенную роль в 50% бесплодных пар, выступая в качестве единственной причины в 40% случаев бесплодия [2, 3]. Постоянно увеличивается количество литературы, предполагающей связь между мужским бесплодием и множеством других заболеваний, начиная от онкологических, сердечно-сосудистых, аутоиммунных и других хронических заболеваний и заканчивая поддающимися количественной оценке исходами, такими как частота госпитализаций и смертность. Точная природа этих ассоциаций остается несколько неясной, хотя предполагаемые механизмы включают генетические факторы, факторы развития и образ жизни.

*Цель обзора* – провести анализ литературы, направленный на определение возможной связи между соматическим фактором здоровья и мужским бесплодием.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основе анализа 58 публикаций, представленных в базе данных PubMed по данной проблематике, изучалась связь мужского бесплодия с онкологическими, сердечно-сосудистыми, метаболическими и аутоиммунными заболеваниями.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Генетические ассоциации

Учитывая, что ~10% генома человека задействовано в репродуктивной функции, вполне логично, что генетическая мутация, влияющая на мужскую фертильность, может оказывать одновременное воздействие и на другие физиологические процессы. В качестве примера можно привести мутации гена трансмембранного регулятора проводимости при муковисцидозе, которые могут приводить к врожденному двустороннему отсутствию семявыносящих протоков, что приводит к мужскому бесплодию и одновременно к фенотипу муковисцидоза [4]. Кроме того, у мужчин с необструктивной азооспермией (НОА) были выявлены мутации в гене *MLH1*, приводящие к синдрому Линча [5]. Гены *ERCC1* и *MSH2*, как и ген *MLH1*, вовлечены в репарацию несоответствий ДНК, НОА и развитие колоректального рака [6-9]. Хотя точная этиология НОА неизвестна, имеются данные о том, что у мужчин с НОА чаще встречаются дефекты механизмов репарации ДНК и регуляции

клеточного цикла, а у мужчин с азооспермией выявлена более высокая частота рака [10].

Синдром Клайнфельтера (КС) – хорошо известная генетическая причина первичного гипогонадизма, возникающего вследствие анеуплоидии половых хромосом, обычно с генотипом 47, XXУ, хотя возможен и мозаицизм, приводящий к мужскому бесплодию в дополнение к внегонадным фенотипическим проявлениям КС. Примечательно, что у пациентов с КС повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома, инсулинорезистентности, сахарного диабета и онкологических заболеваний, особенно рака молочной железы у мужчин, и потенциально также рака легкого и неходжкинской лимфомы [11-13]. Наконец, делеции в Y-хромосоме могут серьезно нарушать фертильность, причем ~10% мужчин с азооспермией имеют микроделеции Y-хромосомы, что делает генетическое тестирование на микроделеции Y-хромосомы рутинной частью диагностического обследования в этой популяции бесплодных мужчин [14]. Микроделеции Y-хромосомы также могут быть связаны с геном *SHOX* [short-staturehomeobox], гаплонедостаточность которого может приводить к низкому росту [15].

### Ассоциации с физиологическим развитием

Концепция фетальных истоков болезней взрослых [FOAD], разработанная Dr. David Barker, гласит, что внутриутробные события, благодаря «пластичности развития», могут оказывать глубокое влияние на риск развития заболеваний у индивидуума в более позднем возрасте [16, 17]. Как следствие гипотезы FOAD, синдром дисгенезии яичек, введенный N.E. Skakkebaek и соавт., объединяет фенотипическую совокупность, включающую низкое качество спермы, гипоспадию, крипторхизм и рак яичек, и предполагает, что эта совокупность возникает в результате нарушения эмбрионального и гонадального развития, происходящего в период внутриутробной жизни [18]. Хотя точные виновники неясны, считается, что определенную роль играет воздействие окружающей среды, а также все большее использование вспомогательных репродуктивных технологий [19]. У детей, зачатых с помощью экстракорпорального оплодотворения и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида [ИКСИ], чаще встречаются крипторхизм и гипоспадия, а также преждевременные роды и низкая масса тела при рождении [20]. В дальнейшем у недоношенных детей повышается риск развития различных системных заболеваний, включая сердечно-сосудистые и сахарный диабет 1 и 2 типа [21, 22]. Кроме того, исследования качества спермы молодых мужчин, зачатых с помощью ИКСИ, показали более низкие средние концентрации и общее количество

сперматозоидов по сравнению с их сверстниками, зачатые спонтанно [22].

### *Ассоциации с образом жизни*

Образ жизни влияет не только на возникновение хронических заболеваний, но и на мужское бесплодие. Имеющиеся данные убедительно свидетельствуют о наличии обратной связи между индексом массы тела (ИМТ) и фертильностью, а большой мета-анализ 21 исследования, включавшего 13077 мужчин, проведенный N. Sermondade и соавт. подтвердил наличие «J-образной» зависимости между ИМТ и риском олигоспермии и азооспермии [23]. Поскольку мужчины с избыточной массой тела и ожирением уже подвержены риску неблагоприятных исходов для здоровья, ИМТ обеспечивает еще одну связь между фертильностью и хроническими заболеваниями.

Токсичные привычки, такие как табакокурение и злоупотребление алкоголем, имеют хорошо известное пагубное влияние на здоровье, а мета-анализ, проведенный Y. Li и соавт., показал, что курение является независимым фактором риска снижения объема спермы, концентрации сперматозоидов, их количества, подвижности и морфологии сперматозоидов, а алкоголь, как было установлено, снижает объем спермы. Интересно, что в том же исследовании психологический стресс был также связан со снижением концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов [24]. Однако связь между фертильностью и алкоголем не столь однозначна, поскольку в других исследованиях было высказано предположение, что умеренное потребление алкоголя не оказывает негативного влияния на качество спермы [25]. Другое исследование показало снижение вероятности зачатия при увеличении потребления алкоголя женщинами, хотя у мужчин, участвовавших в исследовании, такой зависимости доза-реакция не наблюдалось [26].

Появляется все больше доказательств того, что текущее состояние здоровья также связано с фертильностью. Проспективное исследование методом случай-контроль, проведенное A. Salonia и соавт., показало, что у бесплодных мужчин значительно выше частота сопутствующих заболеваний по сравнению с фертильными мужчинами [27]. Последующее кросс-секционное исследование 9387 мужчин, проведенное M.L. Eisenberg и соавт., показало, что увеличение индекса коморбидности по шкале Charlson ассоциируется со снижением объема спермы, концентрации сперматозоидов, их общего количества и подвижности. При рассмотрении конкретных сопутствующих заболеваний было обнаружено, что у мужчин с гипертонией, кардиологическими заболеваниями и заболеваниями периферических сосудов частота отклонений параметров спермы была выше [28].

### *Ассоциации с онкологическими заболеваниями*

Хорошо известно, что рак и его лечение могут нарушать фертильность мужчин [29]. Однако растет и число доказательств, подтверждающих связь между мужским бесплодием и риском развития злокачественных заболеваний. Пожалуй, наиболее тщательно изучена связь между бесплодием и раком яичек. Существует несколько репрезентативных исследований, в том числе датское когортное исследование, в котором за 30-летний период было обследовано более 32000 мужчин и в котором было отмечено, что низкая концентрация сперматозоидов, снижение их подвижности и ухудшение морфологии сперматозоидов независимо друг от друга ассоциируются с увеличением частоты рака яичек [30]. Кроме того, крупное американское многоцентровое когортное исследование, включавшее более 51000 бесплодных пар, показало, что мужское бесплодие повышает риск развития рака яичек почти в три раза [31]. В другом американском исследовании на основе данных о страховых выплатах сравнивалась когорта из 76000 бесплодных мужчин с контрольной группой из 760000 мужчин, сопоставимой по возрасту, а также с группой из 112000 мужчин, перенесших вазэктомию, и было установлено, что в группе бесплодных мужчин рак яичек, а также другие виды рака, включая неходжкинскую лимфому, встречались чаще [32]. Хотя механизм связи между мужским бесплодием и раком яичек требует более детального выяснения, предполагаемые механизмы включают генетические, возрастные и экологические этиологические факторы, о которых говорилось ранее.

Теоретическая связь между бесплодием и раком предстательной железы менее доказана и в существующей литературе имеются противоречивые данные. Ретроспективное когортное исследование 2010 г., в котором приняли участие 22562 калифорнийских мужчин, прошедших тестирование на бесплодие, показало, что у мужчин с бесплодием не было общего повышенного риска развития рака предстательной железы, хотя анализ подгруппы показал, что у бесплодных мужчин был повышен риск развития рака предстательной железы высокой степени тяжести, по сравнению с контрольными мужчинами, сопоставимыми по возрасту [33]. Напротив, ретроспективное когортное исследование 2016 г., включавшее 20433 мужчин, сдавших анализ спермы, не выявило связи между бесплодием и риском развития рака предстательной железы [34], а в опубликованном шведском исследовании «случай-контроль», включавшем 445 пациентов с раком предстательной железы, вероятность развития указанного рака у бесплодных мужчин оказалась ниже [35].

Интересно, что недавно появились данные, свидетельствующие о том, что мужское бесплодие может

служить не только биомаркером здоровья отдельного мужчины, но и маркером онкологического риска для членов его семьи [36]. Ретроспективное когортное исследование 2016 года, включавшее 12889 субфертильных и 12889 фертильных мужчин (контрольная группа), которым выполнена спермограмма, показало, что у родственников первой степени родства субфертильных мужчин риск развития рака яичка был повышен на 52% по сравнению с родственниками первой линии родства фертильных мужчин. Кроме того, у родственников первой и второй степени родства мужчин с подтвержденной азооспермией был выявлен значительно повышенный риск развития рака щитовидной железы по сравнению с родственниками мужчин контрольной группы [37]. Последующее ретроспективное когортное исследование 10511 мужчин из штата Юта, которым был проведен анализ спермы, а также их 63891 родных и 327753 двоюродных братьев и сестер показало, что олигоспермия ассоциируется с двукратным увеличением риска развития рака в детском возрасте у братьев и сестер субфертильных мужчин, а также с трехкратным увеличением риска развития острого лимфобластного лейкоза по сравнению с братьями и сестрами фертильных мужчин [38]. Хотя происхождение этих семейных ассоциаций остается неясным, вероятными механизмами являются общие генетические изменения или воздействие окружающей среды. Учитывая эпидемиологическую значимость для членов семьи, а также для самих субфертильных мужчин, эти семейные ассоциации заслуживают дополнительного изучения.

#### *Ассоциации с сердечно-сосудистыми заболеваниями*

Предполагается связь между мужским бесплодием и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во многих исследованиях, проведенных к настоящему времени, использовались суррогатные маркеры бесплодия, что ограничивает интерпретируемость данных. Например, в одном из исследований, посвященных оценке отцовства и риска сердечно-сосудистых заболеваний, использовались данные исследования National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study (Национальные институты здравоохранения и Американская ассоциация пенсионеров, исследование диеты и здоровья), и было установлено, что у бездетных мужчин риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний за период исследования (в среднем 10,2 года) был выше, чем у их отцов [39]. Однако в данном контексте бездетность служит несовершенным суррогатом бесплодия, поскольку бездетные мужчины не обязательно бесплодны.

В эпидемиологических исследованиях было установлено, что у мужчин с варикоцеле чаще встречаются

сердечно-сосудистые заболевания, и, хотя варикоцеле может способствовать мужскому бесплодию, наличие варикоцеле не обязательно означает бесплодие [40].


В более позднем исследовании для определения частоты встречаемости хронических заболеваний у бесплодных мужчин использовались данные страховых заявлений. Исследование показало, что мужчины с диагнозом «бесплодие по мужскому фактору» имели повышенный риск развития ишемической болезни сердца по сравнению с группой сравнения, состоящей из мужчин, которые просто прошли тестирование на бесплодие, и второй группой сравнения, состоящей из мужчин, перенесших вазэктомию [41].

Имеются также данные, указывающие на потенциальную связь между мужским бесплодием и гипертонической болезнью. Было показано, что у мужчин с гипертонической болезнью уровень тестостерона снижен по сравнению с нормотензивными мужчинами [42, 43]. Более позднее исследование показало, что у мужчин, страдающих гипертонией, объем семенной жидкости, количество сперматозоидов и их подвижность ниже, чем у мужчин без гипертонии, а применение антигипертензивных препаратов также было связано с ухудшением показателей семенной жидкости, и это было отмечено как дополнительный, потенцирующий фактор, влияющий на эти показатели [44].

#### *Связь нарушений фертильности с эндокринными заболеваниями*

Нормальное функционирование репродуктивной эндокринной системы является необходимым условием нормальной мужской фертильности. Любое нарушение тонко скоординированного взаимодействия между компонентами гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси может привести к гипогонадизму и/или бесплодию [45, 46].

Хотя эндокринопатии не так часто встречаются у бесплодных мужчин, эти нарушения клинически значимы, они часто имеют потенциально серьезное медицинское значение, независимо от проблем с фертильностью. Коррекция этих нарушений представляет собой возможный способ восстановления нормальной фертильности у партнера-мужчины. Мужская фертильность в значительной степени зависит от нормального гормонального фона. Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось весьма чувствительна к нарушениям, вызванным эндокринными расстройствами и другими общими медицинскими заболеваниями.

Другие исследования выявили повышенную распространенность бесплодия у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа, а также повышенный риск развития сахарного диабета среди тех, у кого диагностировано бесплодие по мужскому фактору. Так, 



последствиями сахарного диабета являются длительные повреждения, дисфункции и сбои в работе различных органов. Серьезным осложнением сахарного диабета являются нарушения в работе мужской репродуктивной системы. Метаболизм глюкозы является важным аспектом в сперматогенезе, принимая участие в поддержании основной активности клеток, а также специфических функций, таких как подвижность и способность к оплодотворению зрелых сперматозоидов. Сахарный диабет 1-го или 2-го типа может оказывать пагубное влияние на мужскую фертильность, особенно на такие параметры, как подвижность сперматозоидов, целостность ДНК сперматозоидов и на некоторые компоненты семенной плазмы. Эпигенетические модификации имеют важное значение в процессе сперматогенеза. Сахарный диабет может вызывать эпигенетические изменения в процессе сперматогенеза, которые могут наследоваться по мужской линии и передаваться через поколение, что, в свою очередь, может увеличить риск развития диабета у потомства [47].

Гормоны щитовидной железы действуют на яички по-разному. Избыток или недостаток гормонов щитовидной железы влияет на функцию яичек, вызывая изменения в сперме. Два наиболее распространенных типа заболеваний щитовидной железы: гипотиреоз и гипертиреоз. Гипертиреоз (избыток гормонов щитовидной железы) обычно связан с уменьшением объема спермы и снижением плотности и подвижности сперматозоидов, а также с изменением их морфологии. Гипотиреоз (недостаточная активность гормонов щитовидной железы) приводит к снижению количества сперматозоидов, плохому качеству спермы, снижению функции яичек и эректильной дисфункции. Гипотиреоз может привести к снижению уровня глобулина, связывающего половые гормоны, и общего уровня тестостерона в сыворотке крови, а также к снижению уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [48]. В случае длительного препубертатного гипотиреоза из-за снижения уровня ЛГ и ФСГ клетки Лейдига и Сертоли меньше стимулируются к дифференцировке в зрелые клетки, что негативно сказывается на сперматогенезе. Это увеличивает общее количество клеток в яичках, но уменьшает количество зрелых клеток. Таким образом, у пациентов с гипотиреозом наблюдается увеличение размеров яичек наряду со значительным уменьшением количества зрелых половых клеток в семенных канальцах, что может привести к бесплодию [49].

Крипторхизм, или неопущение одного яичка в мошонку, встречается у 9% рожденных мальчиков. Бесплодие, обусловленное крипторхизмом, является многофакторным и возникает преимущественно из-за нарушений сперматогенеза, которые встречаются

у 30% мужчин с односторонним крипторхизмом и у 80% – с двусторонним крипторхизмом. Даже после низведения яичка в мошонку у многих мужчин сохраняется сперматогенная недостаточность [50].

#### *Ассоциации с другими хроническими заболеваниями*

Поскольку очевидное глобальное снижение качества спермы за последние полвека сопровождалось развитием эпидемии ожирения, все большее число исследований направлено на выяснение взаимосвязи между мужским бесплодием и метаболическим синдромом – совокупностью состояний, включающих ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемию [46]. Учитывая уже установленное увеличение распространенности олигоспермии или азооспермии, связанное с ожирением, дальнейшие работы позволили предположить, что концентрация липидов может негативно влиять на параметры спермы, поскольку повышенный уровень общего холестерина и фосфолипидов в сыворотке крови ассоциируется с ухудшением морфологии сперматозоидов [51].

Недавно в общенациональном датском когортном исследовании, включавшем более 24000 мужчин с диагнозом «мужское бесплодие», было выявлено, что у бесплодных мужчин риск развития как распространенного, так и инцидентного рассеянного склероза был выше по сравнению с контрольной группой фертильных мужчин [52]. Учитывая предполагаемую аутоиммунную природу патогенеза рассеянного склероза, в последующем эпидемиологическом исследовании для оценки связи между мужским бесплодием и аутоиммунными заболеваниями использовались данные страховых выплат, и было установлено, что у когорты бесплодных мужчин риск развития ревматоидного артрита, псориаза, рассеянного склероза, болезни Грейвса и аутоиммунного тиреоидита был выше по сравнению с когортой вазэктомизированных и/или группой контрольных мужчин, сопоставимых по возрасту [53]. Хотя механизм предполагаемой связи между бесплодием и аутоиммунными процессами остается неясным, есть некоторые подозрения, что андрогены могут играть защитную роль против аутоиммунных реакций, которая может быть нарушена в условиях гипогонадизма [54].

Новые исследования проливают свет и на мужское бесплодие, как предиктор госпитализации. В недавнем датском исследовании, включавшем 4712 мужчин, которым было проведено обследование по поводу бесплодия и последующее наблюдение до первой госпитализации, смерти или окончания исследования, было установлено, что снижение концентрации сперматозоидов, общего количества сперматозоидов и подвижности сперматозоидов связано с увеличением частоты госпитализаций по всем при-

чинам. В частности, концентрация сперматозоидов <15 млн/мл была четко связана с повышенным риском госпитализации [55]. Как и в предыдущих работах, причинно-следственная связь остается неясной. Выявление факторов, связанных со здоровьем или образом жизни, которые могут одновременно влиять на фертильность и здоровье мужчины, могли бы объяснить выявленные ассоциации.

### Смертность

Наконец, в свете ассоциаций между мужским бесплодием и хроническими заболеваниями исследователи попытались изучить потенциальную связь между бесплодием и смертностью. В двух крупномасштабных когортных исследованиях, выполненных независимо друг от друга, было высказано предположение, что ухудшение качества спермы связано с повышенным риском смертности. Т.К. Jensen и соавт. оценили когорту из более чем 43000 датских мужчин, у которых анализ спермы проводился в связи с бесплодием, и обнаружили, что смертность снижалась по мере увеличения концентрации сперматозоидов, вплоть до порогового значения 40 млн/мл. Также было установлено, что смертность снижается прямо пропорционально по мере увеличения подвижности сперматозоидов, объема спермы и улучшения морфологии [56]. Последующее американское когортное исследование, включавшее более 11935 мужчин, обследованных по поводу бесплодия, показало, что у мужчин с нарушенными параметрами эякулята (в частности, сни-

жением объема спермы, концентрации сперматозоидов, подвижности сперматозоидов и общего количества сперматозоидов) смертность была значительно выше по сравнению с мужчинами с нормальными параметрами эякулята: у мужчин с двумя и более сниженными параметрами спермы риск смерти был в 2,3 раза выше, хотя общая частота смертности в исследовании составила менее 1% [57, 58].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имеющиеся в настоящее время научные данные свидетельствуют о том, что качество спермы и фертильность мужчин могут быть фундаментальными биомаркерами общего состояния здоровья и служить предвестниками развития коморбидности и смертности. В настоящее время появляется все больше данных, указывающих на то, что мужское бесплодие ассоциируется с повышенным риском развития онкологических, сердечно-сосудистых, метаболических и аутоиммунных заболеваний. Хотя предполагаемые ассоциации могут быть обусловлены генетическими причинами, особенностями развития или образом жизни, точная природа этих ассоциаций до конца остается неясной. Необходимы дополнительные исследования для выяснения возможных механизмов и дальнейшего уточнения взаимосвязи между мужским бесплодием и общим состоянием здоровья.

Таким образом, мужское бесплодие иногда является признаком серьезного основного заболевания, важно правильно оценить таких пациентов. ■

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. *Fertil Steril* 2009;92(5):1520-4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.009>.
2. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril* 2013;99(5):1324-31. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.11.037>.
3. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, et al. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103(8):25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.12.103>.
4. Sun F, Turek P, Greene C, Ko E, Rademaker A, Martin RH. Abnormal progression through meiosis in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* 2007;87(3):565-71. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.07.1531>.
5. Li P, Xiao Z, Braciak TA, Ou Q, Chen G, Oduncu FS. Systematic immunohistochemical screening for mismatch repair and ERCC1 gene expression from colorectal cancers in China: clinicopathological characteristics and effects on survival. *PLoS One* 2017;12(8):e0181615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181615>.
6. Zhao L. Mismatch repair protein expression in patients with stage II and III sporadic colorectal cancer. *Oncol Lett* 2018;15(5):8053-61. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8337>.
7. Paul C, Povey JE, Lawrence NJ, Selfridge J, Melton DW, Saunders PT. Deletion of genes implicated in protecting the integrity of male germ cells has differential effects on the incidence of DNA breaks and germ cell loss. *PLoS One* 2007;2(10):e989. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000989>.
8. Reitmaier AH, Schmits R, Ewel A, Bapat B, Redston M, Mitri A, et al. MSH2 deficient mice are viable and susceptible to lymphoid tumours. *Nat Genet* 1995;11(1):64-70. <https://doi.org/10.1038/ng0995-64>.
9. Eisenberg ML, Betts P, Herder D, Lamb DJ, Lipshultz LI. Increased risk of cancer among azoospermic men. *Fertil Steril* 2013;100(3):681-5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.05.022>.
10. Salzano A, d'Assante R, Heaney LM, Monaco F, Rengo G, Valente P, et al. Klinefelter syndrome, insulin resistance, metabolic syndrome, and diabetes: review of literature and clinical perspectives. *Endocrine* 2018;61(2):194-203. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1584-6>.
11. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):20-6.
12. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(16):1204-10. <https://doi.org/10.1093/jnci/dji240>.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

13. Stahl PJ, Masson P, Mielnik A, Marean MB, Schlegel PN, Paduch DA. A decade of experience emphasizes that testing for Y microdeletions is essential in American men with azoospermia and severe oligozoospermia. *Fertil Steril* 2010;94(5):1753-6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.006>.
14. Jorgez CJ, Weedon JW, Sahin A, Tannour-Louet M, Han S, Bournat JC, et al. Aberrations in pseudoautosomal regions [PARs] found in infertile men with Y-chromosome microdeletions. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(4):E674-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2018>.
15. Barker DJ. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr* 2004;23(6 Suppl):588S-595S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719428>.
16. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2011;41(6):158-76. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2011.01.001>.
17. Skakkebaek NE, Rajpert-de Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001;16(5):972-8. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.5.972.2001>.
18. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, et al. Male reproductive disorders and fertility trends: influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev* 2016;96(1):55-97. <https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2015>.
19. Bang JK, Lyu SW, Choi J, Lee DR, Yoon TK, Song SH. Does infertility treatment increase male reproductive tract disorder? *Urology* 2013;81(3):644-8. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.12.003>.
20. Posod A, Odri Komazec I, Kager K, Pupp Peglow U, Griesmaier E, Schermer E, et al. Former very preterm infants show an unfavorable cardiovascular risk profile at a preschool age. *PLoS One* 2016;11(12):e0168162. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168162>.
21. Bloomfield FH. Impact of prematurity for pancreatic islet and beta cell development. *J Endocrinol* 2018;238(3):R161-R171. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0021>.
22. Belva F, Bonduelle M, Roelants M, Michielsens D, Van Steirteghem A, Verheyen G, et al. Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results. *Hum Reprod* 2016;31(12):2811-20. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew245>.
23. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19(3):221-31. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms050>.
24. Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril* 2011;95(1):116-23. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.031>.
25. Jensen TK, Swan S, Jørgensen N, Toppari J, Redmon B, Punab M, et al. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. *Hum Reprod* 2014;29(8):1801-9. <https://doi.org/10.1093/humrep/det118>.
26. Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. *BMJ* 1998;317(7157):505-10. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7157.505>.
27. Salonia A, Matloob R, Gallina A, Abdollah F, Saccà A, Briganti A, et al. Are infertile men less healthy than fertile men? Results of a prospective case-control survey. *Eur Urol* 2009;56(6):1025-31. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.03.001>.
28. Eisenberg ML, Li S, Behr B, Pera RR, Cullen MR. Relationship between semen production and medical comorbidity. *Fertil Steril* 2015;103(1):66-71. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.017>.
29. Trottmann M, Becker AJ, Stadler T, Straub J, Soljanik I, Schlenker B, Stief CG. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *Eur Urol* 2007;52(2):355-67. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.03.085>.
30. Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ* 2000;321(7264):789-92. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7264.789>.
31. Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, Chan JM, Turek PJ. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med* 2009;169(4):351-6. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.562>.
32. Eisenberg ML, Li S, Brooks JD, Cullen MR, Baker LC. Increased risk of cancer in infertile men: analysis of U.S. claims data. *J Urol* 2015;193(5):1596-601. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.11.080>.
33. Walsh TJ, Schembri M, Turek PJ, Chan JM, Carroll PR, Smith JF, et al. Increased risk of high-grade prostate cancer among infertile men. *Cancer* 2010;116(9):2140-7. <https://doi.org/10.1002/cncr.25075>.
34. Hanson HA, Anderson RE, Aston KI, Carrell DT, Smith KR, Hotaling JM. Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. *Fertil Steril* 2016;105(2):322-8.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.027>.
35. Ruhayel Y, Giwercman A, Ulmert D, Rylander L, Bjartell A, Manjer J, et al. Male infertility and prostate cancer risk: a nested case-control study. *Cancer Causes Control* 2010;21(10):1635-43. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9592-8>.
36. Hanson BM, Eisenberg ML, Hotaling JM. Male infertility: a biomarker of individual and familial cancer risk. *Fertil Steril* 2018;109(1):6-19. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.005>.
37. Anderson RE, Hanson HA, Patel DP, Johnstone E, Aston KI, Carrell DT, et al. Cancer risk in first- and second-degree relatives of men with poor semen quality. *Fertil Steril* 2016;106(3):731-8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.021>.
38. Anderson RE, Hanson HA, Lowrance WT, Redshaw J, Oottamasathien S, Schaeffer A, et al. Childhood cancer risk in the siblings and cousins of men with poor semen quality. *J Urol* 2017;197(3 Pt 2):898-905. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.09.110>.
39. Eisenberg ML, Park Y, Hollenbeck AR, Lipshultz LI, Schatzkin A, Pletcher MJ. Fatherhood and the risk of cardiovascular mortality in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Hum Reprod* 2011;26(12):3479-85. <https://doi.org/10.1093/humrep/der305>.
40. Wang NN, Dallas K, Li S, Baker L, Eisenberg ML. The association between varicoceles and vascular disease: an analysis of U.S. claims data. *Andrology* 2018;6(1):99-103. <https://doi.org/10.1111/andr.12437>.
41. Eisenberg ML, Li S, Cullen MR, Baker LC. Increased risk of incident chronic medical conditions in infertile men: analysis of United States claims data. *Fertil Steril* 2016;105(3):629-36. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.11.011>.
42. Svartberg J, von Mühlen D, Schirmer H, Barrett-Connor E, Sundfjord J, Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromsø study. *Eur J Endocrinol* 2004;150(1):65-71. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1500065>.
43. Fogari R, Zoppi A, Preti P, Rinaldi A, Marasi G, Vanasia A, Mugellini A. Sexual activity and plasma testosterone levels in hypertensive males. *Am J Hypertens* 2002;15(3):217-21. [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(01\)02280-4](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(01)02280-4).
44. Guo D, Li S, Behr B, Eisenberg ML. Hypertension and male fertility. *World J Mens Health* 2017;35(2):59-64. <https://doi.org/10.5534/wjmh.2017.35.2.59>.
45. Jarow JP. Endocrine causes of male infertility. *Urol Clin North Am* 2003;30(1):83-90. [https://doi.org/10.1016/s0094-0143\(02\)00117-9](https://doi.org/10.1016/s0094-0143(02)00117-9).
46. Sokol RZ. Endocrinology of male infertility: evaluation and treatment. *Semin Reprod Med* 2009;27(2):149-58. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1202303>.
47. Bener A, Al-Ansari AA, Zirie M, Al-Hamaq AO. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? *Int Urol Nephrol* 2009;41(4):777-84. <https://doi.org/10.1007/s11255-009-9565-6>.
48. Krassas GE, Perros P. Thyroid disease and male reproductive function. *J Endocrinol Invest* 2003;26(4):372-80. <https://doi.org/10.1007/BF033451872003>.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

49. Wajner SM, Wagner MS, Maia AL. Clinical implications of altered thyroid status in male testicular function. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53(8):976-82. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000800011>.
50. Gurney JK, McGlynn KA, Stanley J, Merriman T, Signal V, Shaw C, et al. Risk factors for cryptorchidism. *Nat Rev Urol* 2017;14(9):534-48. <https://doi.org/10.1038/nrur.2017.90>.
51. Schisterman EF, Mumford SL, Chen Z, Browne RW, Boyd Barr D, et al. Lipid concentrations and semen quality: the LIFE study. *Andrology* 2014;2(3):408-15. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00198.x>.
52. Glazer CH, Tøttenborg SS, Giwercman A, Bräuner EV, Eisenberg ML, Vassard D, et al. Male factor infertility and risk of multiple sclerosis: a register-based cohort study. *Mult Scler* 2018;24(14):1835-42. <https://doi.org/10.1177/1352458517734069>.
53. Brubaker WD, Li S, Baker LC, Eisenberg ML. Increased risk of autoimmune disorders in infertile men: analysis of US claims data. *Andrology* 2018;6(1):94-8. <https://doi.org/10.1111/andr.12436>.
54. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita* 2016;52(2):205-12. [https://doi.org/10.4415/ANN\\_16\\_02\\_12](https://doi.org/10.4415/ANN_16_02_12).
55. Latif T, Kold Jensen T, Mehlsen J, Holmboe SA, Brinth L, Pors K, et al. Semen quality as a predictor of subsequent morbidity: a Danish cohort study of 4,712 men with long-term follow-up. *Am J Epidemiol* 2017;186(8):910-7. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx067>.
56. Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, Bostofte E. Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men. *Am J Epidemiol* 2009;170(5):559-65. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp168>.
57. Eisenberg ML, Li S, Behr B, Cullen MR, Galusha D, Lamb DJ, et al. Semen quality, infertility and mortality in the USA. *Hum Reprod* 2014;29(7):1567-74. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu106>.
58. Latif T, Lindahl-Jacobsen R, Mehlsen J, Eisenberg ML, Holmboe SA, Pors K, et al. Semen quality associated with subsequent hospitalizations — can the effect be explained by socio-economic status and lifestyle factors? *Andrology* 2018;6(3):428-35. <https://doi.org/10.1111/andr.12477>.
59. Merzenich H, Zeeb H, Blettner M. Decreasing sperm quality: a global problem? *BMC Public Health* 2010;10:24. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-24>.

### Сведения об авторах:

Мадькин Ю.Ю. – к.м.н., доцент кафедры урологии, Воронежский Государственный Медицинский Университет Н.Н. Бурденко Минздрава России; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 730862, <https://orcid.org/0000-0003-1178-2610>

Золотухин О.В. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии, Воронежский Государственный Медицинский Университет Н.Н. Бурденко Минздрава России; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 327877, <https://orcid.org/0000-0002-6742-3142>

Кулаков Е.Ю. – студент лечебного факультета, Воронежский Государственный Медицинский Университет Н.Н. Бурденко Минздрава России; Воронеж, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8048-5620>

Авдеев А.И. – к.м.н., доцент кафедры урологии, Воронежский Государственный Медицинский Университет Н.Н. Бурденко Минздрава России; Воронеж, Россия; РИНЦ Author ID 850892, <https://orcid.org/0000-0002-2725-4188>

### Вклад авторов:

Мадькин Ю.Ю. – концепция и дизайн исследования, 40%  
Золотухин О.В. – концепция исследования, обработка материала, 20%  
Кулаков Е.Ю. – сбор материала, перевод и обработка, 20%  
Авдеев А.И. – сбор материала и обработка, 20%

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** Статья подготовлена без финансовой поддержки.

**Статья поступила:** 18.08.24

**Результаты рецензирования:** 29.10.24

**Исправления получены:** 17.12.24

**Принята к публикации:** 05.02.25

### Information about authors:

Madykin Yu.Yu. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology, Voronezh State Medical University N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation named after N.N. Burdenko of Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Voronezh, Russia; RSCI Author ID 730862, <https://orcid.org/0000-0003-1178-2610>

Zolotukhin O.V. – Dr. Sci., Head of the Department of Urology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Voronezh, Russia; RSCI Author ID 327877, <https://orcid.org/0000-0002-6742-3142>

Kulakov E.Yu. – student of the Faculty of Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation; Voronezh, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8048-5620>

Avdeev A.I. – PhD, Associate Professor, Department of Urology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Voronezh, Russia; RSCI Author ID 850892, <https://orcid.org/0000-0002-2725-4188>

### Authors' contributions:

Madykin Yu.Yu. – concept and design of the study, 40%  
Zolotukhin O.V. – concept of the study, processing of the material, 20%  
Kulakov E.Yu. – collection of material, translation and processing, 20%  
Avdeev A.I. – collection of material and processing, 20%

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

**Financing.** The article was made without financial support.

**Received:** 18.08.24

**Peer review:** 29.10.24

**Corrections received:** 17.12.24

**Accepted for publication:** 05.02.25