

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-81-86>

Тестикулярный микробиом у инфертильных мужчин

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

З.А. Кадыров¹, М.В. Фаниев¹, Я.В. Прокопьев², К.В. Фаустова², Д.И. Водолажский³

¹ Российский университет дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

² Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; д. 11, ул. Муштары, г. Казань, Республика Татарстан, 420012, Россия

³ ЦНИЛ медицинской академии имени С.И. Георгиевского при Крымском федеральном университете им. В.И. Вернадского; д. 5/7, б-р Ленина, Симферополь, Республика Крым, 295006, Россия

Контакт: Фаустова Карина Валерьевна, faustova_rina@mail.ru

Аннотация:

Введение. Понятие микробиома является собирательным для множества микроорганизмов, таких как бактерии, археи, грибы, протисты, вирусы, населяющих различные анатомические области тела человека. Актуальность изучения их количественного и качественного соотношения связана с величиной микробных популяций, а также недостаточной осведомленностью современного научного сообщества об истинной роли большинства из них, в том числе и о связи микробиомного разнообразия мужских тестикул и спермы с наличием азооспермии и развитием идиопатических вариантов бесплодия.

Цель: идентификация состава микробиома тестикулярной ткани у бесплодных мужчин и определение его клинического значения. Изучение влияния микробных популяций урогенитального тракта мужчин на развитие и течение заболеваний, ассоциированных с инфертильностью, таких как азооспермия.

Материалы и методы. Выполнен обзор литературы на основе данных, опубликованных в базах PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>). Поиск был проведен по ключевым словам: микробиом (microbiome); микробиота (microbiota); тестикулярная ткань (testicular tissue); азооспермия (azoospermia); секвенирование (sequencing); геном (genome); мужское бесплодие (male infertility). Всего было проанализировано 167 источников. Для данного обзора были отобраны 48 публикаций.

Результаты. *Lactobacillus iners*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia faecalis*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* связаны с развитием необструктивной формы азооспермии (НОА). У мужчин с различными формами азооспермии наблюдалось большее количество типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, тогда как *Proteobacteria* и *Actinobacteria* встречались значительно реже в сравнении со здоровым контролем. Также микробное разнообразие между группами обструктивной азооспермии (ОА) и НОА имело более высокую степень сходства, чем группа контроля. Модификации микробиома, обнаруженные у мужчин с НОА, аналогичны тем, которые ранее были выявлены в кишечнике пожилых людей, что может быть рассмотрено как дополнительное свидетельство микробиологически раннего старения мужчин НОА на уровне яичек.

Выводы. Анализ микробиома впервые показал, что тестикулярная ткань человека не является микробиологически стерильной средой, а также представил новые данные о бактериологическом составе мужского урогенитального тракта и позволил задуматься об исключении любого потенциального вклада микробных сообществ, присутствующих в соседних анатомических областях. Следовательно, необходимы более масштабные исследования, чтобы подтвердить наши предварительные выводы о том, что яички мужчин с азооспермией содержат более дисбиотическое бактериальное сообщество.

Ключевые слова: микробиом; микробиота; тестикулярная ткань; азооспермия; секвенирование; геном; мужское бесплодие.

Для цитирования: Кадыров З.А., Фаниев М.В., Прокопьев Я.В., Фаустова К.В., Водолажский Д.И. Тестикулярный микробиом у инфертильных мужчин. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(3):81-86; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-81-86>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-81-86>

Testicular microbiome in infertile men

LITERATURE REVIEW

Z.A. Kadyrov¹, M.V. Faniev¹, Ya.V. Prokopyev², K.V. Faustova², D.I. Vodolazhsky³

¹ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

² Kazan State Medical Academy – a branch of «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of Russia; 11, st. Mushtari, Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

³ Central Scientific Research Laboratory of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky at the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Blvd., Simferopol, Republic of Crimea, 295006, Russia

Contacts: Karina V. Faustova, faustova_rina@mail.ru

Summary:

Introduction. The concept of microbiome is a collective term for many microorganisms, such as bacteria, archaea, fungi, protists, and viruses, inhabiting various anatomical areas of the human body. The relevance of studying their quantitative and qualitative relationships is associated with the size of microbial populations, as well as the lack of awareness of the modern scientific community about the true role of most of them, including the connection between the microbiome diversity of male testicles and sperm with the presence of azoospermia and the development of idiopathic variants of infertility. The purpose: identification of the composition of the microbiome of testicular tissue in infertile men and

determination of its clinical significance. Studying the influence of microbial populations of the urogenital tract of men on the development and course of diseases associated with infertility, such as azoospermia.

Materials and methods. A literature review was performed based on data published in the PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) and Scientific Electronic Library eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>) databases. The search was carried out using the following keywords: microbiome; microbiota; testicular tissue; azoospermia; sequencing; genome; male infertility. A total of 167 sources were analyzed. For this publication, 48 publications were selected.

Results. *Lactobacillus iners*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia faecalis*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* are associated with the development of non-obstructive azoospermia. In men with different forms of azoospermia, a greater number of Bacteroidetes and Firmicutes phyla were observed, while Proteobacteria and Actinobacteria were significantly less common compared to healthy controls. Also, the microbial diversity between obstructive azoospermia (OA) and non-obstructive azoospermia (NOA) had a higher degree of similarity than the control group. Interestingly, the microbiome modifications found in men with NOA are similar to those previously identified in the gut of older adults, which can be considered as further evidence of microbiologically early aging of NOA men at the testicular level.

Conclusions. Microbiome analysis demonstrated for the first time that human testicular tissue is not a microbiologically sterile environment, and also provided new data on the bacteriological composition of the male urogenital tract and allowed us to consider excluding any potential contribution of microbial communities present in neighboring anatomical regions. Therefore, larger studies are needed to confirm our preliminary findings that the testes of azoospermic men contain a more dysbiotic bacterial community.

Key words: microbiome; microbiota; testicular tissue; azoospermia; sequencing; genome; male infertility.

For citation: Kadyrov Z.A., Faniev M.V., Prokopyev Ya.V., Faustova K.V., Vodolazhsky D.I. Testicular microbiome in infertile men. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):81-86; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-3-81-86>

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня в научных кругах широко известен и доказан тот факт, что средний человеческий организм населяет в три раза больше клеток, отличных от человека, чем клеток самого человека, или приблизительно столько же [1]. Речь идет, конечно же, о человеческом микробиоме, который является совокупностью всех микробных биотопов, колонизирующих ткани и биологические жидкости организма вместе с соответствующими анатомическими участками и, конечно, не существует изолированно от функционирования органов и систем, а также физиологического гемостаза человека [2]. В контексте геномики понятие «микробиом человека» также используется для обозначения коллективных геномов резидентных микроорганизмов [3].

К основным типам микроорганизмов, формирующих различные вариации человеческого микробиома, относятся бактерии, археи, грибы, протисты и вирусы. Некоторые из них выполняют задачи, полезные для человека-хозяина, участвуя в формировании симбиотических или комменсальных взаимоотношений. Те микробы, которые рутинно при физиологических процессах жизнедеятельности не вызывают заболевания, считаются нормальной флорой или нормальной микробиотой [4]. Парадокс заключается в том, что современному научному сообществу до сих пор не совсем ясна роль и конкретные функции большинства микробиомов, несмотря на их видовое разнообразие и численное превосходство над клетками человеческого организма. В этой статье приведен обзор публикаций, прямо указывающих на степень важности оценки состояния микробиома отдельных человеческих популяций как фактора развития заболеваний, в том числе, уrogenитального тракта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен обзор литературы на основе данных, опубликованных в базах Научной электронной библиотеки eLibrary.ru (<https://elibrary.ru/>) и PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Поиск был проведен по ключевым словам: микробиом (microbiome); микробиота (microbiota); тестикулярная ткань (testicular tissue); азооспермия (azoospermia); секвенирование (sequencing); геном (genome); мужское бесплодие (male infertility). Всего было проанализировано 167 источников. Для данного обзора были отобраны 48 публикаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследования микробиома

В последние годы все чаще публикуются работы, в основе которых лежит секвенирование генома микробиоты человека с целью детального ее изучения. В исследованиях сообщается, что суммарно ДНК микробных колоний в организме содержит больше генов, ответственных за выживание человека, чем непосредственно человеческая ДНК, что заставляет задуматься о бактериальном микробиоме как об одном из основополагающих звеньев в поддержании физиологического гомеостаза [5, 6].

Одной из самых изученных анатомических областей с точки зрения населяющих ее микробных популяций является желудочно-кишечный тракт. В частности, триллионы микроорганизмов колонизируют кишечник человека. Они рассматриваются как потенциальные ключевые факторы здоровья и, как правило, имеют схожее разнообразие у лиц сопоставимого географического

и национального происхождения [7, 8]. Так, был проведен ряд масштабных исследований, посвященных вкладу этнической принадлежности в вариации микробиома и оценке его диверсификации на глобальном популяционном уровне [9, 10]. Происхождение и место проживания способствовали объяснению межиндивидуальных различий в составе кишечной микробиоты: исследователями были сформированы три основных полюса в зависимости от преобладания конкретных видов микроорганизмов – оперативных таксономических единиц (ОТЕ, англ. – Operational Taxonomic Unit - OTU) классифицированных как *Prevotella* (марокканцы, турки, ганы), *Bacteroides* (африканские суринамцы, южноазиатские суринамцы) и *Clostridiales* (голландский) [11, 12]. Голландцы продемонстрировали наибольшее разнообразие кишечной микробиоты, а суринамцы Южной Азии – наименьшее с соответствующим истощением в многочисленных ОТЕ [13, 14]. Так, следует отметить, что этническое происхождение людей может быть важным фактором в структурном составе микробиоты человека, что необходимо учитывать при дальнейшем изучении данной темы и потенциальном будущем применении полученных результатов в этнических обществах [15]. Однако, на сегодня многообразие человеческого микробиома охарактеризовано лишь небольшими выборками из людей, живущих в отдельных географических точках, что диктует актуальность дальнейших исследований в этой области, а также их масштабирование, особенно в тканях, не относящихся к кишечнику, таких как урогенитальный тракт [16, 17].

Анализируя литературу и последние научные публикации, хочется отметить, что микробиота мужского урогенитального тракта, включая секрет семенной жидкости, остается одной из самых малоизученных в сравнении с другими биотопами человеческого организма [18]. На протяжении многих лет эякулят соматически здорового мужчины было принято считать стерильной средой, и, соответственно, обнаружение любого титра микроорганизмов ассоциировалось с наличием патологии [19]. Однако, многочисленными исследованиями подтверждено и доказано не только наличие специфического микробиома в каждой анатомической области тела, но и его огромное значение в развитии патологии. Так, микробиом в коже человека, кишечнике, ротовой полости, влагалище и уретре играет ключевую роль в здоровье человека, а также при заболеваниях самых различных этиологий, в частности, говоря в контексте урологической проблематики, при азооспермии [20 – 22]. Также микробиом кишечника может модулировать проницаемость гемато-семенникового барьера и может играть роль в регуляции эндокринных функций яичка, что является одним из аспектов научного «прорыва» последних лет в тематике микробиома – открытие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости кишечника (СПЭП) [23].

Возвращаясь к проблеме азооспермии, важно упомянуть статистику: данная нозология затрагивает 1% общемировой мужской популяции и может быть причиной до 20% случаев идиопатического мужского бесплодия [24–26]. Азооспермия может быть вызвана отсутствием образования сперматозоидов в яичках (секреторная или необструктивная азооспермия; НОА) или неспособностью сперматозоидов достичь эякулята (эксекреторная или обструктивная азооспермия; ОА) [27]. В ряде авторитетных исследований было доказано, что в числе факторов, ответственных за азооспермию, лежит и генетика [28, 29]. В других работах изучалась роль микроорганизмов в развитии идиопатического мужского бесплодия [30, 31]. Так, *Lactobacillus iners*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia faecalis*, *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* связаны с развитием необструктивной формы азооспермии, что было оценено с применением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) и культуральных методик [32–34].

В масштабной работе по анализу микробиома в китайской популяции, приняли участие здоровые мужчины, пациенты с обструктивной (ОА) и необструктивной (НОА) формами азооспермии [35]. В общей сложности в исследовании было секвенировано 675 539 последовательностей ДНК и были получены 5 867 ОТЕ. Наиболее распространенными типами были Firmicutes, Proteobacteria, Bacteroidetes и Actinobacteria, составляющие 98,14; 98,26 и 90,96% от общего числа типов в группах здорового контроля, ОА и НОА соответственно. В частности, у мужчин с обеими формами азооспермии наблюдалось большее количество типов Bacteroidetes и Firmicutes, тогда как Proteobacteria и Actinobacteria встречались значительно реже в сравнении со здоровым контролем. Также микробное разнообразие между группами ОА или НОА имело более высокую степень сходства, чем группа контроля.

Дабы пояснить решительную важность результатов китайского исследования, следует сказать, что Firmicutes — это тип бактерий, который включает известные патогены, а представители Bacteroides вызывают оппортунистические инфекции [36]. Увеличение числа Bacteroidetes и Firmicutes у пациентов с азооспермией ассоциировано с повышением риска не только урологического воспаления, но также и гинекологического (у половых партнеров таких мужчин). Также у пациентов с азооспермией наблюдалось снижение количества бактерий в семенниках по сравнению со здоровыми пациентами, то есть сперма пациентов с азооспермией содержит меньше полезных микробов по сравнению со здоровыми контролями [37, 38]. Однако количество ОТЕ *Campylobacter*, *Campylobacteraceae* и *Plesiomonas* в группе ОА были увеличены. Большинство видов *Campylobacter* вызывают заболевания, поэтому это увеличение представляет потенциальный риск для здоровья пациентов с азооспермией [39]. ■

Следует сказать, что размер выборки, используемый в большинстве работ, может быть недостаточным для полного понимания реального микробиологического состава спермы мужчин с азооспермией, что диктует необходимость дальнейшего научного развития в этой области.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные новы и дискуссионны, однако, основное число предыдущих исследований было посвящено нескольким типам бактерий и основывалось на качественном анализе и выявлении связи между различными микробиомами и качеством спермы как таковой, а полного понимания конфигурации бактериальных сообществ в сперме, в частности, в российской мужской популяции, на сегодня нет [40, 41].

Отдельно хочется отметить, что недавние достижения в технологии секвенирования следующего поколения (NGS) позволили по-новому взглянуть на роль микробов в организме человека, позволив выявить плейотропные эффекты последних. Таким образом, метод секвенирования представляет собой современную платформу для изучения взаимосвязи между микробиотой человека и спермы [42, 43]. Результаты могут быть полезны для разработки клинической терапии в теме профилактики и лечения азооспермии.

Таким образом, анализ микробиома впервые показал, что тестикулярная ткань человека не является микробиологически стерильной средой, а также представил новые данные о бактериологическом составе мужского уrogenитального тракта и позволил задуматься об исключении любого потенциального вклада микробных сообществ, присутствующих в соседних анатомических областях. По результатам китайского исследования, ткани яичка с нормальным сперматогенезом охарактеризованы доминированием Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes и Proteobacteria. И, наоборот, повышенное количество Actinobacteria и Firmicutes выявлено в яичках мужчин с необструктивной

формой азооспермии. Данные результаты имеют потенциальную клиническую значимость, так как в литературе, например, неоднократно было описано, что два рода класса *Clostridia* (т. е. *Anaerococcus* и *Peptoniphilus*) связаны с подвижностью сперматозоидов человека [44] и морфологией [45]. Поэтому характеристики спермы на предмет содержания определенных видов микроорганизмов могут представлять собой надежный клинический маркер для прогнозирования репродуктивного здоровья и качества спермы. Также ранее сообщалось, что те же четыре типа, наблюдаемые в нормозооспермических тестикулах, доминируют и в кишечнике человека [46]. Кишечный микробиом претерпевает колоссальные изменения в процессе старения, включая как снижение биоразнообразия, так и уменьшение процентного представления Firmicutes, что связано с хроническими вялотекущими процессами воспаления, астенией, соматической патологией [47, 48]. Интересно, что модификации микробиома, обнаруженные у мужчин с НОА, аналогичны тем, которые ранее были выявлены в кишечнике пожилых людей, что может быть рассмотрено как дополнительное свидетельство микробиологически раннего старения мужчин НОА на уровне яичек.

ВЫВОДЫ

1. Анализ микробиома впервые показал, что тестикулярная ткань человека не является микробиологически стерильной средой.
2. Характеристики спермы при установлении определенных видов микроорганизмов могут представлять собой надежный клинический маркер для прогнозирования репродуктивного здоровья и качества спермы.
3. Необходимы более масштабные исследования, чтобы подтвердить предварительные выводы о том, что ткань яичка не является микробиологически стерильной, и что яички мужчин с НОА содержат более дисбиотическое бактериальное сообщество. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 2016;164(3):337-40. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>.
2. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome* 2015;3:31. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0094-5>.
3. Human microbe interactions. Normal microbiote of the human body. In: Joanne Willey, Linda Sherwood, Christopher J. Woolverton. *Prescott's Microbiology* (9th ed.). 2013; New York: McGraw Hill. P. 713-21.
4. Quigley EM. Gut bacteria in health and disease. *Gastroenterol Hepatol* 2013;9(9):560-9.
5. Falony G, Vieira-Silva S, Raes J. Microbiology meets big data: The case of gut microbiota-derived trimethylamine. *Annu Rev Microbiol* 2015;69:305-21. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-091014-104422>.
6. NIH Human Microbiome Project defines normal bacterial makeup of the body. NIH News 2012. [Electronic resource]. URL: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-human-microbiome-project-defines-normal-bacterial-makeup-body>.
7. Pasolli E, Asnicar F, Manara S, Zolfo M, Karcher N, Armanini F, et al. Extensive unexplored human microbiome diversity revealed by over 150,000 genomes from metagenomes spanning age, geography, and lifestyle. *Cell* 2019;176(3):649-662.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.001>.
8. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med* 2016;22(10):1079-89. <https://doi.org/10.1038/nm.4185>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

9. Lynch SV, Pedersen O. The Human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med* 2016;375(24):2369-79. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
10. Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, Tigchelaar EF, Schirmer M, Vatanen T, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity. *Science* 2016;352(6285):565-9. <https://doi.org/10.1126/science.aad3369>.
11. Falony G, Joossens M, Vieira-Silva S, Wang J, Darzi Y, Faust K, et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science* 2016;352(6285):560-4. <https://doi.org/10.1126/science.aad3503>.
12. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhan R, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014;159(4):789-99. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>.
13. Stronks K, Snijder MB, Peters RJ, Prins M, Schene AH, Zwinderman AH. Unravelling the impact of ethnicity on health in Europe: the HELIUS study. *BMC Public Health* 2013;13:402. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-402>.
14. Snijder MB, Galenkamp H, Prins M, Derks EM, Peters RJG, Zwinderman AH, et al. Cohort profile: the healthy life in an urban setting (HELIUS) study in Amsterdam, The Netherlands. *BMJ Open* 2017;7(12):e017873. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017873>.
15. Deschasaux M, Bouter KE, Prodan A, Levin E, Groen AK, Herrema H, et al. Depicting the composition of gut microbiota in a population with varied ethnic origins but shared geography. *Nat Med* 2018;24(10):1526-31. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0160-1>.
16. Rothschild D, Weissbrod O, Barkan E, Kurilshikov A, Korem T, Zeevi D, et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature* 2018;555(7695):210-5. <https://doi.org/10.1038/nature25973>.
17. Кадыров З.А., Степанов В.Н., Фаниев М.В., Рамишвили Ш.В. Микробиота органов урогенитальной системы. *Урология* 2020;(1):116-20. [Kadyrov Z.A., Stepanov V.N., Faniev M.V., Ramishvili Sh.V. Microbiota of the urogenital system organs. *Urologiya = Urologiia* 2020;1:116-20. (In Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.1.116-120>.
18. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009;9:123. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123>.
19. Baud D, Pattaroni C, Vulliamoz N, Castella V, Marsland BJ, Stojanov M. Sperm microbiota and its impact on semen parameters. *Front Microbiol* 2019;10:234. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00234>.
20. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science* 2012;336(6086):1268-73. <https://doi.org/10.1126/science.1223490>.
21. Nelson MH, Diven MA, Huff LW, Paulos CM. Harnessing the microbiome to enhance cancer immunotherapy. *J Immunol Res* 2015;2015:368736. <https://doi.org/10.1155/2015/368736>.
22. Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, Chun KA, Two AM, Yun T, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med* 2017;9(378):eaah4680. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680>.
23. Farahani L, Tharakan T, Yap T, Ramsay JW, Jayasena CN, Minhas S. The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology* 2021;9(1):115-144. <https://doi.org/10.1111/andr.12886>.
24. He Y, Zou Q, Li B, Chen H, Du X, Weng S, et al. Ketamine inhibits human sperm function by Ca(2+)-related mechanism. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;478(1):501-6. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.04.144>.
25. Кульченко Н.Г. Прогнозирование успеха вспомогательных репродуктивных технологий с помощью оценки морфологии яичка. *Исследования и практика в медицине* 2018;5(4):18-25. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-4-2> [Kulchenko N.G. Prediction of success in assisted reproductive technology with the help of morphology of the testis. *Research'n Prac Med J* 2018;5(4):18-25. (In Russian)].
26. He Y, Zou Q, Chen H, Weng S, Luo T, Zeng X. Lead inhibits human sperm functions by reducing the levels of intracellular calcium, cAMP, and tyrosine phosphorylation. *Tohoku J Exp Med* 2016;238(4):295-303. <https://doi.org/10.1620/tjem.238.295>.
27. Luo T, Zou QX, He YQ, Wang HF, Wang T, Liu M, et al. Matriline compromises mouse sperm functions by a [Ca(2+)]i-related mechanism. *Reprod Toxicol* 2016;60:69-75. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.02.003>.
28. Myandina G. I., Kulchenko N. G., Alhejoj H. Polymorphism G-105A SEPS1 gene and mens' infertility. *Medical News of North Caucasus* 2018;13(3):488-90. (In Engl). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13085>. [Мяндина Г.И., Кульченко Н.Г., Альхеджой Х. Полиморфизм G-105A гена SEPS1 и мужское бесплодие. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2018;13(3):488-90].
29. Кульченко Н.Г., Мяндина Г.И., Альхеджой Х., Тарасенко Е.В. Влияние полиморфизмов С677Т и А1298С гена МТНFR на репродуктивную функцию мужчин. *Урология* 2020;(2):66-70. <https://doi.org/10.18565/urology.2020.2.66-70>. [Kulchenko N.G., Myandina G.I., Alhejoj H., Tarasenko E.V. The effect of polymorphisms C677T AND A1298C gene MTHFR on the reproductive function of men. *Urologiya = Urologiia* 2020;(2):66-70. (In Russian)].
30. De Croo I, Van der Elst J, Everaert K, De Sutter P, Dhont M. Fertilization, pregnancy and embryo implantation rates after ICSI in cases of obstructive and non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* 2000;15(6):1383-8. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.6.1383>.
31. Franasiak JM, Scott RT Jr. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 2015;104(6):1364-71. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.10.012>.
32. Javurek AB, Spollen WG, Ali AM, Johnson SA, Lubahn DB, Bivens NJ, et al. Discovery of a novel seminal fluid microbiome and influence of estrogen receptor alpha genetic status. *Sci Rep* 2016;6:23027. <https://doi.org/10.1038/srep23027>.
33. Tuddenham S, Ghanem KG. A microbiome variable in the HIV-prevention equation. *Science* 2017;356(6341):907-8. <https://doi.org/10.1126/science.aan6103>.
34. De Francesco MA, Negrini R, Ravizzola G, Galli P, Manca N. Bacterial species present in the lower male genital tract: a five-year retrospective study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2011;16(1):47-53. <https://doi.org/10.3109/13625187.2010.533219>.
35. Chen H, Luo T, Chen T, Wang G. Seminal bacterial composition in patients with obstructive and non-obstructive azoospermia. *Exp Ther Med* 2018;15(3):2884-90. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5778>.
36. Wolf M, Müller T, Dandekar T, Pollack JD. Phylogeny of Firmicutes with special reference to *Mycoplasma* (Mollicutes) as inferred from phosphoglycerate kinase amino acid sequence data. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;54(Pt 3):871-875. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.02868-0>.
37. Mändar R, Punab M, Korrovits P, Türk S, Ausmees K, Lapp E, et al. Seminal microbiome in men with and without prostatitis. *Int J Urol* 2017;24(3):211-6. <https://doi.org/10.1111/iju.13286>.
38. Yang H, Zhang J, Xue Z, Zhao C, Lei L, Wen Y, et al. Potential pathogenic bacteria in seminal microbiota of patients with different types of dyspermatozoon. *Sci Rep* 2020;10(1):6876. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63787-x>.
39. Bae HS, Im WT, Lee ST. *Lysobacter concretionis* sp. nov., isolated from anaerobic granules in an upflow anaerobic sludge blanket reactor. *Int J Syst Evol Microbiol* 2005;55(Pt 3):1155-61. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.63399-0>.
40. Younes JA, Lievens E, Hummelen R, van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and their microbes: The unexpected friendship. *Trends Microbiol* 2018;26(1):16-32. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.07.008>.
41. Weng SL, Chiu CM, Lin FM, Huang WC, Liang C, Yang T, et al. Bacterial communities in semen from men of infertile couples: metagenomic sequencing reveals relationships of seminal microbiota to semen quality. *PLoS One* 2014;9(10):e110152.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.011015242>.

42. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015;350(6264):1084-9. <https://doi.org/10.1126/science.aac4255>.

43. Derrien M, van Hylckama Vlieg JE. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota. *Trends Microbiol* 2015;23(6):354-66. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2015.03.002>.

44. Alfano M, Ventimiglia E, Locatelli I, Capogrosso P, Cazzaniga W, Pederzoli F, et al. Antimüllerian hormone-to-testosterone ratio is predictive of positive sperm retrieval in men with idiopathic non-obstructive azoospermia. *Sci Rep* 2017;7(1):17638. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17420-z>.

45. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol* 2015;33(9):496-503. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.06.011>.

46. Hou D, Zhou X, Zhong X, Settles ML, Herring J, Wang L, et al. Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertil Steril* 2013;100(5):1261-9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.1991>.

47. Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One* 2010;5(5):e10667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010667>.

48. Al-Asmakh M, Stukenborg JB, Reda A, Anuar F, Strand ML, Hedin L, et al. The gut microbiota and developmental programming of the testis in mice. *PLoS One* 2014;9(8):e103809. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103809>.

Сведения об авторах:

Кадыров З.А. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии РУДН; Москва, Россия; РИНЦ AuthorID 721133; <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Фаниев М.В. – д.м.н., доцент кафедры эндоскопической урологии РУДН; Краснодар, Россия; РИНЦ AuthorID 1056145; <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

Прокопьев Я.В. – к.м.н., доцент кафедры урологии и нефрологии Казанской государственной медицинской академии – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Казань, Россия; РИНЦ AuthorID 1066425, <https://orcid.org/0000-0002-4345-127X>

Фаустова К.В. – врач-ординатор кафедры акушерства и гинекологии Казанской государственной медицинской академии – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Казань, Республика Татарстан, 420012, Россия Казань, Россия; РИНЦ AuthorID 1178685; <https://orcid.org/0000-0001-8702-0159>

Водолазский Д.И. – к.б.н., руководитель лаборатории клеточных технологий ЦНИЛ медицинской академии имени С. И. Георгиевского при Крымском федеральном университете им. В.И. Вернадского; Симферополь, Россия; РИНЦ AuthorID 289513; <https://orcid.org/0000-0003-1114-8732>

Вклад авторов:

Кадыров З.А. – определение научного интереса, 20%
Фаниев М.В. – литературный обзор, определение научного интереса, 20%
Прокопьев Я.В. – литературный обзор, написание текста, 20%
Фаустова К.В. – написание текста, 20%
Водолазский Д.И. – определение концепции обзора, написание текста, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 20.03.23

Результаты рецензирования: 27.05.23

Исправления получены: 17.07.23

Принята к публикации: 31.08.23

Information about authors:

Kadyrov Z.A. – Dr. Sci., Professor, Head of the Department of Endoscopic Urology, Faculty of Pediatric Urology, RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 721133; <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Faniev M.V. – Dr. Sci., Associate Professor of the Department of Endoscopic Urology of the Department of Endoscopic Urology, RUDN University; Krasnodar, Russia; RSCI Author ID 1056145; <https://orcid.org/0000-0002-7323-3126>

Prokopyev Ya.V. – PhD, Associate Professor of the Department of Urology and Nephrology of the Kazan State Medical Academia – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; Kazan, Russia; RSCI AuthorID 1066425; <https://orcid.org/0000-0002-4345-127X>

Faustova K.V. – resident doctor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Kazan State Medical Academia – branch of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; Kazan, Russia; RSCI AuthorID 1178685; <https://orcid.org/0000-0001-8702-0159>

Vodolazhsky D.I. – PhD, head of the laboratory of cell technologies of the Central Scientific Research Laboratory of the Medical Academy named after S.I. Georgievsky at Crimea Federal University named after V.I. Vernadsky; Simferopol, Russia; RSCI AuthorID 289513; <https://orcid.org/0000-0003-1114-8732>

Authors' contributions:

Kadyrov Z.A. – definition of scientific interest, 20%
Faniev M.V. – literature review, definition of scientific interest, 20%
Prokopyev Ya.V. – literary review, text writing, 20%
Faustova K.V. – text writing, 20%
Vodolazhsky D.I. – definition of the review concept, writing the text, 20%

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

Financing. The article was published without financial support.

Received: 20.03.23

Peer review: 27.05.23

Corrections received: 17.07.23

Accepted for publication: 31.08.23