



ISSN: 2070-9781 (Print)
ISSN: 2412-8902 (Online)



АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГИБРИДНАЯ ВЕРСИЯ

Издается с 2000 г.

№ **2**^{'19}
ТОМ 20

МИРОВАЯ АНДРОЛОГИЯ В ИНТЕРНЕТЕ

ДАЙДЖЕСТ МИРОВЫХ СТАТЕЙ ПО АНДРОЛОГИИ

Сегодня цифровые технологии обеспечивают реализацию одного из главных принципов обмена информацией – быстроту доступа к ней. Для этого мы и создали раздел со ссылками на актуальные научные статьи и предстоящие всероссийские и международные события.

QR-код (QR – Quick Response, «быстрый отклик») – это двумерный штрихкод (бар-код), предоставляющий информацию для быстрого распознавания с помощью камеры на мобильном телефоне. Нужно лишь установить мобильное приложение, и мировая андрология будет в ваших руках.



Хирургическое лечение стрессового недержания мочи у женщин с применением коллагенового материала
<https://www.uroweb.ru/article/hirurgicheskoe-lechenie-stressovogo-nederganiya-mochi-u-genshchin-s-primeneniem-kollagenovogo-materiala>



Преждевременная эякуляция: современное состояние проблемы
<https://www.uroweb.ru/article/pregdevremennaya-eyakulyatsiya--sovremennoe-sostoyanie-problemi>



Гипоспадия у женщин и девочек: обзор литературы и клинический случай
<https://www.uroweb.ru/article/gipospadiya-u-genshchin-i-devochek-obzor-literaturi-i-klinicheskij-sluchay>



Антиоксиданты в лечении пациентов с воспалительными заболеваниями мужской репродуктивной системы, осложненными экскреторно-токсической формой бесплодия
<https://www.uroweb.ru/article/antioksidanti-v-lechenii-patsientov-s-vozpалителnimi-zabolevaniyami-mugskoy-reproduktivnoy-sistemi-oslognennimi-ekskreto>



Гангрена Фурнье. История вопроса, терминология, эпидемиология, предрасполагающие факторы, этиология и патогенез: обзор литературы
<https://www.uroweb.ru/article/gangrena-furne-istoriya-voprosa-terminologiya-epidemiologiya-predraspolagayushchie-faktori-etologiya-i-patogenez-obzor>



Клинико-морфологические параллели при хроническом бактериальном простатите
<https://www.uroweb.ru/article/kliniko-morfologicheskie-paralleli-pri-hronicheskom-bakterialnom-prostatite>



Результаты многоэтапной (заместительной) уретропластики
<https://www.uroweb.ru/article/rezultati-mnogogoetapnoy-zamestitelnoy-uretropolitiki>



Оценка жесткости полового члена с использованием магнитодинамического индикатора давления
<https://www.uroweb.ru/article/otsenka-gestkosti-polovogo-chlena-s-ispolzovaniem-magnitodinamicheskogo-indikatora-davleniya>



Расширение возможностей телемедицинского консультирования в урологии инструментами видеоконференц-связи
<https://www.uroweb.ru/article/rasshirenje-vozmognostey-telemeditsinskogo-konsultirovaniya-v-urologii-instrumentami-videokonferents-svyazi>



Оценка риска патозооспермии у мужчин при измерении эндокринных дизрапторов – бисфенола А и триклозана в семенной жидкости методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией
<https://www.uroweb.ru/article/otsenka-riska-patozoospermii-u-mugchin-pri-izmerenii-endokrinnih-dizraptorov--bisfenola-a-i-triklozana-v-semennoj-gidkos>



Влияние селективных ингибиторов обратного захвата серотонина на сперматогенез
<https://www.uroweb.ru/artide/vliyanie-selektivnih-ingibitorov-obratnogo-zahvata-serotonina-na-spermatogenez>



Клиническое обоснование эффективности лазерной терапии мужского бесплодия
<https://www.uroweb.ru/article/klinicheskoe-obosnovanie-effektivnosti-lazernoy-terapii-mugskogo-besplodiya>



Лечение нейрогенной дисфункции мочевого пузыря и вторичного энуреза у детей и подростков
<https://www.uroweb.ru/article/lechenie-neyrogennoy-disfunktsii-mochevogo-puzirya-i-vtorichnogo-enureza-u-detey-i-podrostkov>



Когда нужно обследовать по поводу гематурии? Результаты современного проспективного observationalного исследования с участием 3556 пациентов
<https://www.uroweb.ru/article/kogo-nugno-obsledovat-po-povodu-gematurii-rezultati-sovremennogo-prospektivnogo-observatsionnogo-issledovaniya-s-uchasti>

АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Щеплев Петр Андреевич, *д.м.н., профессор, президент Профессиональной ассоциации андрологов России (ПААР) (Москва, Россия)*

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР, ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Винаров Андрей Зиновьевич, *д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)*

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Рапопорт Леонид Михайлович, *д.м.н., профессор кафедры урологии, директор урологической клиники ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)*

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Наумов Никита Петрович, *ученый секретарь ПААР (Орехово-Зуево, Россия)*

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Секция андрологической урологии

Безруков Евгений Алексеевич, *д.м.н., профессор кафедры, заведующий первым урологическим отделением ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)*

Братчиков Олег Иванович, *д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (Курск, Россия)*

ИЗДАЕТСЯ С 2000 Г.

ТОМ 20
№ 2
2 0 1 9

Адрес редакции: 115478, Москва,
Каширское шоссе, 24, стр. 15,
НИИ канцерогенеза,
3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Статьи направлять по адресу:
androur@yandex.ru

Редактор **Е.Г. Бабаскина**
Корректор **Т.Н. Помилуйко**
Дизайн **Е.В. Степанова**
Верстка **Е.А. Прокофьева**

Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.В. Донских, +7 (499) 929-96-19,
a.donskih@abvpress.ru

Свидетельство о регистрации
ПИ № 77-3324 от 28 апреля 2000 г.
выдано Министерством Российской
Федерации по делам печати,
телерадиовещания и средств массовых
коммуникаций.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Андрология
и генитальная хирургия»
обязательна.

Редакция не несет
ответственности за содержание
публикуемых рекламных
материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая может
не совпадать с мнением
редакции.

ISSN: 2070-9781 (Print)
ISSN: 2412-8902 (Online)
Андрология и генитальная хирургия.
2019. Том 20. № 2. 1–80.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2019

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» – 91731

Отпечатано в типографии
ООО «Медиаколор»
Тираж 4000 экз.

www.agx.abvpress.ru



Кадыров Знёратшо Абдуллоевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

Костин Андрей Александрович, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Назаров Тоирхон Хакназарович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Новиков Андрей Иванович, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующий онкоурологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Хворов Владимир Вячеславович, к.м.н., доцент кафедры урологии Медицинского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», заведующий урологическим отделением ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница», главный уролог 5-го медицинского округа Московской области (Мытищи, Россия)

Цариченко Дмитрий Георгиевич, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)

Секция генитальной хирургии

Адамян Рубен Татевосович, д.м.н., профессор, заведующий отделением реконструктивной и пластической хирургии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Россия)

Секция андрологической эндокринологии

Гончаров Николай Петрович, д.м.н., профессор, отделение андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Древаль Александр Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической эндокринологии факультета усовершенствования врачей, руководитель отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

Курбатов Дмитрий Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением андрологии и урологии ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России (Москва, Россия)

Секция детской урологии-андрологии

Казанская Ирина Валерьевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ хирургии детского возраста ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Коварский Семен Львович, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, ответственный за курс детской хирургии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий центром амбулаторной хирургии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, заведующий отделом детской хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор кафедры медицинской репродуктологии и хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Секция сексуальной медицины

Кибрик Николай Давидович, д.м.н., профессор, руководитель отделения сексологии и терапии сексуальных дисфункций Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)

Сегал Александр Самуилович, профессор клиники урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)



Секция генитальной дерматологии

Гомберг Михаил Александрович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

Секция доказательной медицины

Власов Василий Викторович, д.м.н., профессор кафедры управления и экономики здравоохранения, центра политики здравоохранения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», главный внештатный специалист Минздрава России по доказательной медицине (Москва, Россия)

Плутницкий Андрей Николаевич, д.м.н., профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им М.Ф. Владимирского», руководитель Территориального органа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по г. Москве и Московской области (Москва, Россия)

Секция нейроандрологии

Жуков Олег Борисович, член-корреспондент РАЕН, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Ромих Виктория Валерьевна, к.м.н., заведующая лабораторией уродинамики и функциональных расстройств органов таза НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Секция мужской репродукции

Божедомов Владимир Александрович, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

Брагина Елизавета Ефимовна, д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», старший научный сотрудник НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО МГУ (Москва, Россия)

Евдокимов Валерий Васильевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела андрологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Курило Любовь Федоровна, д.б.н., профессор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринев Андрей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск, Россия)

Жиборев Борис Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий курсом урологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

Гомула Анджей, профессор Варшавского медицинского университета (Варшава, Польша)

Монторси Франческо, профессор, руководитель урологической клиники Университета Вита-Салюте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

Ральф Дэвид Джон, профессор Андрологического центра Святого Петра (Лондон, Великобритания)

Уолтцер Вейн С., профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Нью-Йорк, США)

Фришпер Зелик И., профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Нью-Йорк, США)

Шейнкин Ефим Р., профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Нью-Йорк, США)

МИРОВАЯ АНДРОЛОГИЯ В ИНТЕРНЕТЕ

МИРОВЫЕ СОБЫТИЯ В АНДРОЛОГИИ 2019

23–25
мая



XIV Конгресс Профессиональной ассоциации андрологов России (Дагомыс)
<https://www.uroweb.ru/event/ii-kongress-urologov-prikaspijskih-gosudarstv-urologicheskij-klub-martovskie-vstrechi>

24–25
мая



Евразийский конгресс урологов (Уфа)
<https://www.uroweb.ru/event/evraziyskiy-kongress-urologov>

30–31
мая



мастер-класс «Эндоскопическая урология» (Краснодар)
<https://www.uroweb.ru/event/master-klass-endoskopicheskaya-urologiya>

1
июня



Школа метафилактики мочекаменной болезни под руководством Ассоциации специалистов консервативной терапии в урологии (Ярославль)
<https://www.uroweb.ru/event/zasedanie-dok-aspekt-g-yaroslavl2019>

6–7
июня



III Полесский урологический форум (Беларусь, Гомель)
<https://www.uroweb.ru/event/iii-poleskiy-urologicheskij-forum>

8
июня



Заседание экспертного совета Российского общества урологов «Нейроурология и уродинамика» (Новосибирск)
<https://www.uroweb.ru/event/zasedanie-ekspertnogo-soveta-rou-neyrourologiya-i-urodinamika>

13–15
июня



Конгресс Ассоциации урологов Украины (Украина, Киев)
<https://www.uroweb.ru/event/kongress-assotsiatsii-urologov-ukraini>

4–5
июля



XII Конференция урологов Восточной Сибири «Современные аспекты урологии» (Чита)
<https://www.uroweb.ru/event/xii-konferentsii-urologov-vostochnoy-sibiri-sovremennye-aspekti-urologii>

5–7
сентября



XVI Межрегиональная научно-практическая конференция урологов Дальнего Востока «Урология. Андрология – мужское здоровье и активное социальное долголетие» (Петропавловск-Камчатский)
<https://www.uroweb.ru/event/xvi-megregionalnaya-nauchno-prakticheskaya-konferentsiya-urologov-dalnego-vostoka-na-temu-urologiya-andrologiya-mugsk>

7–11
сентября



Международная конференция «Фундаментальная и практическая андрология» (Эстония, Таллин)
<https://www.uroweb.ru/event/megdunarodnaya-konferentsiya-fundamentalnaya-i-prakticheskaya-andrologiya>

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL



EDITOR-IN-CHIEF

Scheplev Petr A., MD., PhD, DSc, President of the Professional Association of Andrologists of Russia (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF, SCIENCE EDITOR

Vinarov Andrey Z., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)

CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

Rapoport Leonid M., MD, PhD, DSc, Professor, Urology Department of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Deputy Director at Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Naumov Nikita P., Scientific Secretary of the Professional Association of Andrologists of Russia (Orekhovo-Zuevo, Russia)

EDITORIAL BOARD

Section of andrological urology

Bezrukov Evgeniy A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the 1st Department of Urology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)

Bratchikov Oleg I., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Urology Department of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia)

FOUNDED IN 2000

Editorial Office:

Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse, Build. 15,
Moscow, 115478.
Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Articles should be sent
androu@yandex.ru

Editor E.G. Babaskina
Proofreader T.N. Pomilyuko

Designer E.V. Stepanova
Maker-up E.A. Prokofyeva

Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager
A.V. Donskih, +7 (499) 929-96-19,
a.donskih@abvpress.ru

The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information

Technologies, and Mass
Media (PI No. 77-3324 dated
28 April 2000).

If materials are reprinted in whole
or in part, reference must necessarily
be made to the "Andrologiya
i genital'naya khirurgiya".

The editorial board is not responsible
for advertising content.
The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.

VOL. 20
№ 2
2 0 1 9

ISSN: 2070-9781 (Print)
ISSN: 2412-8902 (Online)

Andrology and genital surgery.
2019. Vol. 20. No 2. 1–80.

© PH "ABV-Press", 2019
Pressa Rossii catalogue index: 91731

Printed at the Mediacolor LLC

4000 copies

www.agx.abvpress.ru



Kadyrov Ziyoratsho A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Endoscopic Urology Department of the RUDN University (Moscow, Russia)

Kostin Andrey A., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Science of the P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nazarov Toirkhon Kh., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Novikov Andrey I., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Urologic Oncology Department of the Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic) (Saint Petersburg, Russia)

Khvorov Vladimir V., MD, PhD, DSc, Docent of Urology Department of the Medical Institute of Postgraduate Medical Education, Head of Urology Department of the Mytishchy City Clinical Hospital, Chief Urologist of the 5th Medical District of the Moscow Region (Mytishchi, Russia)

Tsarichenko Dmitry G., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.M. Sechenov First State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)

Section of genital surgery

Adamian Ruben T., MD, Professor, Head of the Department of the Reconstructive and Plastic Surgery of the B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery (Moscow, Russia)

Section of endocrinology

Goncharov Nikolay P., MD, PhD, DSc, Professor, Andrology and Urology Department of the National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Dreval Alexandr V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Clinical Endocrinology Department of the Faculty of Doctors Improvement, Head of Therapeutic Endocrinology Department of the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)

Kurbatov Dmitry G., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Andrology and Urology Department of the National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of pediatric urology-andrology

Kazanskaya Irina V., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Pediatric Surgery Research Institute of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kovarsky Semeon L., MD, PhD, DSc, Professor of Pediatric Surgery Department, responsible for the Pediatric Surgery Course of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of the Outpatient Surgery Center of the N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 13 of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)

Okulov Aleksey B., MD, PhD, DSc, Head of Pediatric Surgery Department of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Professor of Medical Reproduction and Surgery Department of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of sexual medicine

Kibrik Nikolay D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Sexology and Therapy of Sexual Dysfunction of the Psychiatry Moscow Research Institute –branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Segal Alexandr S., MD, PhD, DSc, Professor of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of genital dermatology

Gomberg Michail A., MD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)



Section of evidence-based medicine

Vlasov Vasily V., MD, PhD, DSc, Professor of Department of Management and Economics of Healthcare – Center for Healthcare Policy of the National Research University Higher School of Economics (Moscow, Russia)

Plutnitsky Andrey N., MD, PhD, Professor of Health Care and Public Health Department of M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute of the Moscow Health Department, Head of the Regional Office of Federal Service for Surveillance in Healthcare in Moscow and the Moscow Region (Moscow, Russia)

Section of neuroandrology

Zhukov Oleg B., MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Radiation Methods of Diagnosis and Treatment of the N.A. Lopatkin Urology and Interventional Radiology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Romikh Victoria V., MD, PhD, DSc, Head of Laboratory of Urological Dynamics and Functional Disorders of Pelvic Organs of the N.A. Lopatkin Urology and Interventional Radiology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Section of male reproduction

Bozhedomov Vladimir A., MD, PhD, DSc, Professor of Urology and Andrology Department of the Faculty of Fundamental Medicine of the M.V. Lomonosov Moscow State University, Leading Researcher of the V.I. Kulakov National Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Clinic No. 1 of Administration Affairs of the President of Russia (Moscow, Russia)

Bragina Elizaveta E., MD, PhD, DSc, Leading Researcher of Medical Genetic Research Center, Senior Researcher of the A.N. Belozersky Physico-Chemical Biology Research Institute of the Moscow State University (Moscow, Russia)

Evdokimov Valery V., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of Andrology Department of the N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kurilo Lubov F., MD, PhD, DSc, Professor of the Medical Genetic Research Center (Moscow, Russia)

EDITORIAL CONCIL

Grinev Andrey V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Urology Department of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Smolensk, Russia)

Zhiborev Boris N., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Urology Course at the I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia)

Kaprin Andrey D., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Director of the P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Urology and Operative Nephrology with Course of Oncologic Urology of the RUDN University (Moscow, Russia)

Gomula A., Professor, Warsaw Medical University (Warsaw, Poland)

Montorsi F., Professor, Head of Urology Clinic of the Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Ralph D.J., Professor of the Saint Peter's Andrology Center (London, United Kingdom)

Waltzer W.C., Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (New York, USA)

Frischer Z.I., Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (New York, USA)

Sheynkin Y.R., Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (New York, USA)



СОДЕРЖАНИЕ

Мировая андрология в Интернете	2, 6
ВЕСТНИК ЖУРНАЛА	
История журнала «Андрология и генитальная хирургия»	13
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ	
<i>О.А. Соловова, В.Б. Черных</i> Гены несиндромальных форм азооспермии и олигозооспермии тяжелой степени	16
<i>А.О. Седова</i> Влияние химических и мелкодисперсных поллютантов атмосферного воздуха на сперматогенез и параметры эякулята	29
<i>Л.П. Меликян, В.Б. Черных</i> Полиморфизм CAG-повторов гена андрогенного рецептора, болезнь Кеннеди и мужское бесплодие	35
ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ	
<i>Д.Г. Почерников, Н.Т. Постовойтенко, А.И. Стрельников</i> Сравнительный анализ культурального и молекулярно-генетического методов в исследовании микробиоты эякулята при мужской инфертильности	40
<i>Э.А. Повелица, Р.В. Дорошевич, Н.И. Доста, О.В. Пархоменко</i> Корпоропластика при болезни Пейрони с использованием ксенографта и синтетического графта	48
<i>Т.Х. Назаров, К.О. Шарвадзе, И.В. Рычков, К.Е. Трубникова, С.А. Винничук</i> Результаты хирургического лечения пролапса уретры у женщин	56
<i>С.Ш. Хаят, Л.Ф. Курило, В.Б. Черных</i> Вспомогательные репродуктивные технологии и правовая проблема выбора пола плода	64
<i>М.И. Ягубов, И.Ю. Кан, Н.Д. Кибрик</i> Клинико-психопатологические особенности оргазмической ангедонии у мужчин	69
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ	
<i>М.Н. Рустамов, Г.Р. Гусейнов, И.С. Ахмедов</i> Ишемический приапизм как первая манифестация хронического миелоидного лейкоза	76
ВЕСТНИК ЖУРНАЛА	
Молоков Юрий Матвеевич: 47 лет в урологии и 30 лет в андрологии	79



CONTENTS

World andrology on the Internet	2, 6
BULLETIN OF THE JOURNAL	
History of the journal "Andrology and Genital Surgery"	13
REVIEW	
<i>O.A. Solovova, V.B. Chernykh</i> Genetic causes of nonsyndromic forms of azoospermia and severe oligozoospermia in infertility men	16
<i>A.O. Sedova</i> Effect of chemical and finely-divided air pollutants on spermatogenesis and sperm parameters	29
<i>L.P. Melikyan, V.B. Chernykh</i> CAG repeats polymorphism of androgen receptor gene, Kennedy's disease and male infertility	35
ORIGINAL REPORT	
<i>D.G. Pochernikov, N.T. Postovoytenko, A.I. Strelnikov</i> Comparative analysis of cell culture and molecular genetic testing of semen microbiota in male infertility	40
<i>E.A. Povelitsa, R.V. Darashevich, N.I. Dosta, O.V. Parhomenko</i> The corporoplasty of Peyronie's disease with the xenograft and the synthetic graft	48
<i>T.Kh. Nazarov, K.O. Sharvadze, I.V. Rychkov, K.E. Trubnikova, S.A. Vinnichuk</i> Results of surgical treatment of urethral prolapse in women	56
<i>S.Sh. Khayat, L.F. Kurilo, V.B. Chernykh</i> Assisted reproductive technologies and legal aspects of sex selection	64
<i>M.I. Yagubov, I.Yu. Kan, N.D. Kibrik</i> Clinical and psychopathological features of orgasmic anhedonia in men	69
CLINICAL CASE	
<i>M.N. Rustamov, Q.R. Huseynov, I.S. Ahmedov</i> Ischemic priapism as the first manifestation of chronic myeloid leukemia	76
BULLETIN OF THE JOURNAL	
Molokov Yuri Matveevich: 47 years in urology and 30 years in andrology	79



История журнала «Андрология и генитальная хирургия»

Журнал «Андрология и генитальная хирургия» был зарегистрирован Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций 28 апреля 2000 г. (ПИ № 77–3324). 1 февраля 2013 г. была проведена перерегистрация в Роскомнадзоре в связи со сменой учредителей и уточнением тематики (ПИ № ФС77–52674). В настоящее время учредителем является Профессиональная ассоциация андрологов России (ПААР).

Создание в 1996 г. ПААР предшествовало появлению первого в России специализированного журнала по проблемам андрологии. В те годы андрология как наука стремительно развивалась, и ПААР насчитывала в своих рядах более 1000 членов. Но единственным профильным изданием был журнал «Урология», который с неохотой принимал статьи по андрологической тематике. А потребность в научных публикациях была очень высока. Это и стало предпосылкой для создания журнала «Андрология и генитальная хирургия».

Первое заседание редколлегии состоялось в мае сразу после получения свидетельства о регистрации, а осенью уже вышел в свет первый номер журнала. За все 19 лет своего существования журнал всегда





выходил вовремя и регулярно — 4 раза в год. Не было пропущено ни одного номера.

Основной принцип, который был заложен при создании журнала, — обязательное рецензирование статей, обсуждение присланных статей и рецензий на них на регулярных заседаниях редакционной коллегии для принятия решения о публикации. Редколлегия является стабильным коллективом, кворум регистрируется на каждом заседании.

В состав редколлегии входят 25 человек, в том числе 22 доктора наук, профессора, руководителя кафедры или подразделения, а также 3 доцента, кандидата



медицинских наук, которые также являются ведущими учеными.

Редакционный совет имеет международный состав и включает 9 крупных ученых из России, Италии, США, Польши.

В 2010 г. журнал вошел в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации результатов диссертаций.

Ввиду междисциплинарности журнала в 2012 г. он был структурирован: сформированы 9 тематических направлений:

- Генитальная хирургия.
- Андрологическая урология.
- Андрологическая эндокринология.
- Детская урология-андрология.
- Сексуальная медицина.
- Генитальная дерматология.
- Доказательная андрология.
- Нейроандрология.
- Мужская репродукция.

Все члены редколлегии были распределены по секциям в соответствии с их специализацией. Такая детализация раскрывает научный потенциал журнала и ведет к расширению проблематики публикуемых статей и увеличению их количества.

Второй год журнал выходит в гибридной версии, что связано с цифровизацией научных публикаций (дайджест научных публикаций и анонс научных конгрессов представлен на страницах журнала в виде QR-кодов).

Журнал имеет официальный сайт agx.abvpress.ru, а также пользуется информационной поддержкой официального сайта ПААР andronet.ru и сайта www.uroweb.ru.

В будущем планируется увеличить частоту выхода журнала до 6 номеров в год.

Гены несиндромальных форм азооспермии и олигозооспермии тяжелой степени

О.А. Соловова¹, В.Б. Черных^{1,2}

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117437 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Ольга Александровна Соловова olga_pilyaeva@list.ru

Сперматогенез – сложный биологический процесс дифференцировки и созревания мужских половых клеток, в который у человека вовлечено более 2300 генов. До недавнего времени изучалась роль лишь малой части этих генов в развитии патозооспермии и мужского бесплодия, но в последние годы использование технологий анализа генома, таких как секвенирование экзома и хромосомный микроматричный анализ, позволило существенно расширить возможности исследований, предметом которых стали многие гены и локусы генома, генные мутации и полиморфизмы, вариации числа копий, приводящие к различным генетическим синдромам и заболеваниям, в том числе к мужскому и женскому бесплодию. В данной статье описан ряд генов, которые связаны с развитием несиндромальных форм мужского бесплодия с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени.

Ключевые слова: мужское бесплодие, генные мутации, азооспермия, олигозооспермия, сперматогенез, мужские половые клетки, мейоз

Для цитирования: Соловова О.А., Черных В.Б. Гены несиндромальных форм азооспермии и олигозооспермии тяжелой степени. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(2):16–28.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-16-28

Genetic causes of nonsyndromic forms of azoospermia and severe oligozoospermia in infertility men

O.A. Solovova¹, V.B. Chernykh^{1,2}

¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechie St., Moscow 115522, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117437, Russian Federation

Spermatogenesis is a complex biological process of male germ cells differentiation and maturation involving more than 2300 genes in the human. Until recently, only a small part of them was investigated in severe pathozoospermia and male infertility. During the last years clinical utilisation of genomic data obtained by technologies, such as whole exome sequencing and array comparative genomic hybridization, has significantly expanded the opportunities of genomic and cytogenomic analysis, the detecting of multiple pathogenic mutations/variants and copy number variations related to different genetic syndromes and inherited disorders, including male and female infertility. This review provides an update on the genetics of male infertility, presenting a number of genes which related to non-syndromal male infertility associated with azoospermia and severe oligozoospermia.

Key words: male infertility, gene mutations, azoospermia, oligozoospermia, spermatogenesis, male germ cells, meiosis

For citation: Solovova O.A., Chernykh V.B. Genetic causes of nonsyndromic forms of azoospermia and severe oligozoospermia in infertility men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(2):16–28.

Введение

Нарушение фертильности диагностируют в среднем у 7 % мужчин в популяции. В значительной мере фертильность мужчин определяется состоянием сперматогенеза, количественными и качественными показателями семенной жидкости. Примерно у 50–60 % мужчин из супружеских пар с бесплодием при сперми-

ологическом обследовании обнаруживают изменения показателей эякулята, т.е. «мужской фактор». Обширная группа нарушений репродукции может быть вызвана различными причинами: генетическими, негенетическими или их сочетанием (многофакторное нарушение). Известно, что генетические факторы выявляются примерно в 30–50 % всех случаев тяжелых

форм патозооспермии, таких как азооспермия, олигозооспермия тяжелой степени и тотальная (абсолютная) астено- или тератозооспермия.

Сперматогенез — сложный биологический процесс дифференцировки и созревания мужских половых клеток, который зависит от строго контролируемого каскада активации и деактивации определенных генов. У человека в этот процесс вовлечено более 2300 генов, что обуславливает выраженную генетическую гетерогенность многих форм мужского бесплодия [1]. Результатом действия различных генетических и негенетических факторов становятся разные по степени тяжести нарушения фертильности у мужчин: от «мягких» форм патозооспермии, умеренно выраженных нарушений различных стадий сперматогенеза или спермиогенеза до полного угнетения сперматогенеза, т.е. отсутствия герминогенного эпителия в извитых семенных канальцах — синдрома наличия только клеток Сертоли. Азооспермия и олигозооспермия тяжелой степени могут быть связаны, помимо нарушений сперматогенеза, с нарушением проходимости семявыносящих путей на разных уровнях, что также вызвано аномалиями их развития, генетическими заболеваниями (муковисцидозом, синдромами CBAVD и CUAVD, congenital bilateral/unilateral aplasia of the vas deferens) или негенетическими факторами, например воспалительными процессами в половых путях или перенесенной вазэктомией.

Такие тяжелые формы патозооспермии, как азооспермия, криптозооспермия и выраженная олигозооспермия, очень часто являются следствием генетических нарушений, и генные мутации могут приводить как к синдромальным, так и к несиндромальным их формам. Синдромальные формы патозооспермии имеют характерный фенотип, при этом бесплодие и признаки нарушения функции репродуктивной системы в клинической картине могут выступать на первый план или быть второстепенными. Их диагностика может быть основана на данных клинического обследования, но медико-генетическое обследование необходимо как для выявления причины патозооспермии, дифференциальной диагностики форм мужского бесплодия, подтверждения/верификации диагноза, так и для оценки возможности репродукции (с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ)), прогноза ее успешности и определения генетических рисков у потомства (при использовании собственных гамет).

При специфических фенотипах, ассоциированных с мужским бесплодием, постановка диагноза зачастую не представляет особой сложности, например, при синдромах Кальмана, Картагенера, муковисцидозе, мышечных дистрофиях, болезни Кеннеди и других генетических заболеваниях, имеющих характерные экстрагенитальные признаки. Однако генетическая

диагностика многих синдромальных форм мужского бесплодия затруднена из-за их выраженной гетерогенности вследствие различных генетических нарушений (хромосомных аномалий, микроструктурных перестроек и генных мутаций): к развитию заболевания (например, синдрома первичной цилиарной дискинезии, гипогонадотропного гипогонадизма) могут привести патологические варианты нескольких генов, а иногда и нескольких десятков. Кроме того, следует учитывать, что в геноме человека присутствуют гены, мутации в которых могут приводить как к синдромальным, так и несиндромальным формам мужского бесплодия, например *SFI*, *AR*.

Наиболее часто мужское бесплодие, связанное с азооспермией и олигозооспермией, обусловлено синдромом Клайнфельтера, микроделециями Y-хромосомы и мутациями гена муковисцидоза (*CFTR*) [2]. В настоящее время лабораторно-генетическое обследование мужчин с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени включает стандартное цитогенетическое исследование (определение кариотипа с использованием лимфоцитов периферической крови), выявление микроделений Y-хромосомы в локусе AZF методом полимеразной цепной реакции, выявление мутаций в гене *CFTR* и наличия аллели 5T. Часто к этим методам добавляют определение количества CAG-повторов в экзоне 1 гена *AR* [2]. Несиндромальные варианты азооспермии и олигозооспермии могут быть вызваны несбалансированными аномалиями гоносом и сбалансированными аномалиями хромосом (транслокациями, инверсиями), поэтому цитогенетический анализ кариотипа обязателен при данных формах патозооспермии. Самой же частой генетической причиной несиндромальной необструктивной азооспермии и олигозооспермии тяжелой степени являются делеции и микроделеции длинного плеча Y-хромосомы, которые захватывают AZFc-регион [2].

В отличие от описанных выше генетических факторов мужского бесплодия, частота мутаций отдельных генов при несиндромальных формах мужского бесплодия тяжелой степени практически не изучена. В настоящее время возможно использование технологий анализа генома — полноэкзомного секвенирования и хромосомного микроматричного анализа для детекции патологических вариантов генов и вариаций числа копий (copy number variations). Следует отметить, что в исследованиях показана ассоциация патозооспермии и нарушения мужской фертильности с определенными аллелями — различными генными полиморфизмами и вариациями числа копий, однако их наличие считается предрасполагающим фактором (причем не для всех популяций/выборок), а не причиной развития данных нарушений [2].

При выявлении и изучении генов, которые связаны или могут быть связаны с мужским бесплодием,

большую роль играют эксперименты на лабораторных животных, в частности мышах. Однако ввиду значительных генетических, биологических и других различий между человеком и животными прямая экстраполяция выводов, полученных из опытов на лабораторных животных, невозможна. Многие из генов, мутации

которых нарушают фертильность мышей, остаются кандидатами для дальнейшего изучения бесплодия у человека.

В статье рассмотрены данные о ряде генов, которые связаны с несиндромальными формами азооспермии и олигозооспермии (см. таблицу).

Гены, мутации в которых приводят к мужскому бесплодию вследствие необструктивной азооспермии или олигозооспермии тяжелой степени
Genes mutations in which lead to male infertility due to nonobstructive azoospermia or severe oligospermia

Ген Gene	Локус Locus	Функция Function	Тип наследования Mode of inheritance
<i>TEX15</i>	8p12	Синапсис гомологичных хромосом, мейотическая рекомбинация Homologous chromosome synapsis, meiotic recombination	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive
<i>SYCE1</i>	10q26.13	Формирование центрального элемента СК, синапсис гомологичных хромосом Formation of the central element of the SC, homologous chromosome synapsis	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive
<i>SYCP3</i>	12q23.2	Формирование латеральных элементов СК, синапсис гомологичных хромосом Formation of the lateral elements of the SC, homologous chromosome synapsis	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive
<i>SYCP2</i>	20q13.33	Формирование продольных и латеральных элементов СК Formation of the lateral elements and transverse filaments of the SC	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive
<i>TDRD9</i>	14q32.33	Синапсис гомологичных хромосом Homologous chromosome synapsis	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive
<i>MEIOB</i>	16p13.3	Синапсис гомологичных хромосом, мейотическая рекомбинация Homologous chromosome synapsis, meiotic recombination	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive
<i>KLHL10</i>	17q21.2	Синхронность созревания сперматид Synchronicity of spermatid maturation	Аутосомно-доминантный Autosomal dominant
<i>NANOS1</i>	10q26.11	Предотвращение преждевременного вступления ССК в дифференцировку Prevention of early SSC differentiation	Аутосомно-доминантный Autosomal dominant
<i>SPINK2</i>	4q12	Ингибирование акрозина; ген необходим для созревания сперматид Inhibition of acrosin, necessary for spermatid maturation	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный Autosomal dominant, autosomal recessive
<i>SPATA17</i>	1q41	Участие в регуляции апоптоза мужских половых клеток Regulation of male sex cell apoptosis	Аутосомно-доминантный Autosomal dominant
<i>ZMYND15</i>	17p13.2	Контроль экспрессии генов в незрелых половых клетках Control of gene expression in immature sex cells	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive
<i>TAF4B</i>	18q11.2	Регуляция пролиферации и дифференцировки ССК Regulation of SSC proliferation and differentiation	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive
<i>TEX14</i>	17q22	Формирование межклеточных мостиков в мужских половых клетках Formation of intercellular bridges in male sex cells	Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive
<i>SOHLH1</i>	9q34.3	Регуляция пролиферации и дифференцировки ССК Regulation of SSC proliferation and differentiation	Аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный Autosomal dominant, autosomal recessive

Окончание таблицы
End of table

Ген Gene	Локус Locus	Функция Function	Тип наследования Mode of inheritance
<i>AR</i>	Xq11.2–12	Гормональная регуляция сперматогенеза и других андрогензависимых процессов Hormonal regulation of spermatogenesis and other androgen-dependent processes	X-сцепленный рецессивный X-linked recessive
<i>USP26</i>	Xq26.2	Развитие сперматогониев, AR-зависимая регуляция сперматогенеза (клетки Лейдига) Development of spermatogonia, AR-dependent regulation of gene spermatogenesis (Leydig cells)	X-сцепленный рецессивный X-linked recessive
<i>MAGEB4</i>	Xp21.2	Регуляция дифференцировки ССК Regulation of SSC differentiation	X-сцепленный рецессивный X-linked recessive
<i>TEX11</i>	Xq13.1	Репарация ДНК после двухцепочечных разрывов Reparation of DNA after double-stranded breaks	X-сцепленный рецессивный X-linked recessive
<i>DDX3Y</i>	Yq11.221	Развитие проспериоматогониев и сперматогониев Development of prospermatogonia and spermatogonia	Y-сцепленный Y-linked

Примечание. СК – синаптонемный комплекс; ССК – сперматогониальные стволовые клетки.
Note. SC – synaptonemal complex; SSC – spermatogonial stem cells

Аутосомные гены, связанные с азооспермией и олигозооспермией

По имеющимся данным, около 2 тыс. аутосомных генов связаны с нарушением фертильности мужчин, которое имеет различный (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и немэнделирующий) тип наследования. Мажорные мутации (частые или относительно частые) нехарактерны для несиндромальных форм азооспермии и олигозооспермии; гены располагаются на разных аутосомах, как правило не имея преимущественной кластеризации [2]. Гены, контролирующие репродуктивную функцию у мужчин, могут регулировать различные этапы формирования пола и развития органов мужской половой системы, спермато- и спермиогенеза, в частности миграцию, пролиферацию и апоптоз первичных половых клеток, деление и дифференцировку сперматогониальных клеток, прохождение различных стадий мейоза сперматоцитами, созревание сперматид, развитие и функцию других клеток тестикулярной ткани (Сертоли, Лейдига и др.) [2]. Значительное количество случаев мужского бесплодия связано с нарушениями созревания половых клеток, что вызвано блоком сперматогенеза на различных стадиях профазы I мейоза. Мейотические мутации – причина мужского и женского бесплодия, связанного с выраженными нарушениями соответственно сперматогенеза и оогенеза.

Ген *TEX15* (testis expressed protein 15 gene, ген белка 15, экспрессирующийся в тестикулах) картирован на хромосоме 8 в локусе p12, содержит 4 экзона и кодирует белок, состоящий из 2789 аминокислотных

остатков, необходимый для синапсиса гомологичных хромосом, мейотической рекомбинации и репарации ДНК после двухцепочечных разрывов. *TEX15* экспрессируется в мужских половых клетках (сперматогониях и сперматоцитах ранних стадий), также низкая активность отмечена в клетках Сертоли и интерстициальных клетках тестикул [3]. У мужчин с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени описаны гомозиготные и компаунд-гетерозиготные мутации в гене *TEX15* [4–6]. В семенных канальцах взрослых мужчин с патологическими вариантами (мутациями) в обоих аллелях гена *TEX15* обнаружено отсутствие сперматоцитов на стадии пахитены профазы I мейоза и постмейотических половых клеток, что свидетельствует о блоке сперматогенеза на допахитенных стадиях профазы I мейоза. У самцов мышей мутации в этом гене вызывают уменьшение объема семенников и мейотический блок в средней пахитене профазы I мейоза, при этом у самок мышей с мутациями в обоих аллелях гена фертильность сохранена [3].

Ген *SYCE1* (synaptonemal complex central element protein 1 gene, ген белка 1 центрального элемента синаптонемного комплекса) картирован на хромосоме 10 в локусе q26.13, содержит 14 экзонов и кодирует неглобулярный белок, состоящий из 329 аминокислотных остатков. Белок SYCE1 участвует в формировании центрального элемента синаптонемного комплекса (СК), который необходим для синапсиса гомологичных хромосом в профазе I мейоза как в сперматогенезе, так и в оогенезе. Показано, что самцы и самки мышей с мутациями в обоих аллелях гена стерильны. В их

допахитенных сперматоцитах I порядка и ооцитах I порядка осевые элементы СК располагались между гомологичными хромосомами, но собственно СК формировался. Соответственно, репарация ДНК после двухцепочечных разрывов не могла произойти, что приводило к апоптозу незрелых половых клеток [7]. В результате нарушения формирования СК сперматоциты не развивались, что приводило к мейотическому блоку сперматогенеза. В литературе описаны гомозиготные мутации в гене *SYCE1*, обнаруженные у братьев с необструктивной формой азооспермии, также у женщин с аменореей вследствие преждевременной недостаточности яичников [8, 9].

Ген *SYCP3* (synaptonemal complex protein 3 gene, ген белка 3 синаптонемного комплекса) картирован на хромосоме 12 в локусе q23.2. Он содержит 9 экзонов и кодирует белок, состоящий из 236 аминокислотных остатков. Белок *SYCP3* (вместе с белком *SYCP2*) необходим для формирования латеральных элементов СК, обеспечивающих синапсис гомологичных хромосом во время профазы I мейоза. *SYCP3* локализуется в латеральных элементах СК в сперматоцитах и, в меньшей степени, ооцитах. При мутациях гена *SYCP3* латеральные элементы СК могут иметь аномальное строение, что нарушает протекание профазы I мейоза, приводя к блоку сперматогенеза и гибели незрелых половых клеток. Так, самцы мышей, имеющие гетерозиготную мутацию в гене *SYCP3*, стерильны из-за выраженного апоптоза половых клеток во время профазы I мейоза. В их сперматоцитах отсутствуют латеральные элементы СК, и, соответственно, СК не формируется, что вызывает нарушение конъюгации гомологичных хромосом. Самки мышей с мутацией в одной из аллелей гена в гетерозиготном состоянии сохраняют фертильность [10]. Гетерозиготные мутации в гене *SYCP3* описаны у мужчин с необструктивной азооспермией вследствие блока сперматогенеза в профазе I мейоза [11].

Ген *SYCP2* (synaptonemal complex protein 2 gene, ген белка 2 синаптонемного комплекса) картирован на хромосоме 20 в локусе q13.33, содержит 47 экзонов и кодирует белок, состоящий из 1530 аминокислотных остатков. Белок *SYCP2* локализуется в латеральных элементах СК и также выполняет важную для мейоза функцию. Он необходим для включения белка *SYCP3* в структуру СК при формировании его продольных и латеральных элементов [12]. При мутациях гена *SYCP2* образуются аномальные латеральные элементы СК, в результате нарушается процесс рекомбинации гомологичных хромосом, что ведет к блоку профазы I мейоза. Самцы мышей с мутациями в обеих аллелях гена стерильны в результате полного мейотического блока. У них не формируются латеральные элементы СК, и, как следствие, СК не формируется, поэтому не происходит конъюгации гомологичных хромосом. При гомозиготных мутациях в гене *SYCP2* из-за

дефекта формирования продольных элементов СК возникает полный мейотический блок, сперматоциты не проходят пахитену профазы I мейоза и подвергаются апоптозу. Самки мышей с мутациями в обеих аллелях гена имеют сниженную плодовитость, а самцы и самки мышей с мутацией в одной из аллелей гена в гетерозиготном состоянии сохраняют фертильность [12].

Ген *TDRD9* (tudor domain containing protein 9 gene) картирован на хромосоме 14 в локусе q32.33, включает 39 экзонов и кодирует состоящий из 1382 аминокислотных остатков белок, содержащий домен TDRD. Белок TDRD9 контролирует подавление экспрессии ретротранспозона LINE-1, а белки семейства TDRD вовлечены в РНК-интерференцию, взаимодействие малых ядерных РНК с белками PIWI и контроль экспрессии генов в различных органах и тканях, в том числе развивающихся мужских половых клетках. Самцы мышей с мутациями в обеих аллелях гена стерильны, в их сперматоцитах выявлено нарушение синапсиса хромосом, что приводит к блоку сперматогенеза на стадии зиготены профазы I мейоза. Самки с мутациями в обеих аллелях гена сохраняют фертильность [13].

При полноэкзомном секвенировании, выполненном у 5 братьев с бесплодием и необструктивной азооспермией/криптозооспермией, родители которых состояли в кровнородственном браке, обнаружена делеция 4 нуклеотидов в гене *TDRD9* в гомозиготном состоянии — с.720_723delTAGT, приведшая к сдвигу рамки считывания и пропуску экзона 6 [14]. При гистологическом исследовании биоптатов тестикулярной ткани, выполненном у 2 пациентов, выявлен неполный блок сперматогенеза в профазе I мейоза, а в некоторых извитых семенных канальцах — картина, соответствующая синдрому наличия только клеток Сертоли.

Еще одним геном, связанным с мужским бесплодием и нарушением мейоза, является *MEIOB* (meiosis specific with OB domains gene), который располагается на хромосоме 16 в локусе p13.3 и содержит 15 экзонов. Данный ген кодирует мейозоспецифический хроматин-ассоциированный белок, состоящий из 470 аминокислотных остатков. Он необходим для мейотической рекомбинации и синапсиса: формирования синапсиса гомологичных хромосом, осуществления кроссинговера и репарации ДНК после двухцепочечных разрывов во время мейоза [15]. Гомозиготные мутации гена *MEIOB* приводят к нарушению сперматогенеза.

Самки и самцы мышей с нокаутированным геном *MEIOB* (гомозиготные по мутациям) стерильны. Их гонады значительно уменьшены в размерах по сравнению с немутантными и гетерозиготными мышами, при этом у самцов выявлена азооспермия вследствие нарушения синапсиса хромосом, что приводит к блоку сперматогенеза в профазе I мейоза. Процессы репарации ДНК

при двухпочечных разрывах и мейотической рекомбинации гомологичных хромосом также нарушены у мышей с мутациями в обоих аллелях гена [15].

М. Gershoni и соавт. (2017) обследовали 4 братьев с азооспермией, родители которых состояли в кровнородственном браке. Объем яичек у них был в норме, а уровень фолликулостимулирующего гормона значительно повышен. В результате полноэкзомного секвенирования у каждого обнаружена гомозиготная мутация с.191А-Т в ДНК-связывающем домене гена *MEIOB*. Выявленные мутации не обнаружены у фертильных мужчин [16].

Ген *KLHL10* (kelch-like family member 10) картирован на хромосоме 17 в локусе q21.2 и содержит 7 экзонов. Кодируемый им белок участвует в убиквитинировании и деградации белков под действием протеасом. Ген экспрессируется только в незрелых мужских половых клетках и обнаружен в цитоплазме удлиняющихся и удлиненных сперматид. Гетерозиготные мутации *KLHL10* вызывают нарушение созревания мужских половых клеток, приводя к олигозооспермии. У стерильных самцов с мутациями в обоих аллелях гена выявлено нарушение спермиогенеза, связанное с асинхронным созреванием сперматид, при этом обнаружены гибель сперматид поздних стадий развития, отслаивание герминативного эпителия (слущивание постмейотических половых клеток), наличие единичных сперматозоидов в просвете извитых семенных канальцев [17]. У мужчин с азооспермией и олигозооспермией тяжелой степени описаны внутригенные делеции и точечные мутации в гене *KLHL10* в гетерозиготном состоянии [18].

Ген *NANOS1* (nanos C2HC-type zinc finger 1) картирован на хромосоме 10 в локусе q26.11. Он включает 1 экзон и кодирует белок NANOS1, состоящий из 292 аминокислотных остатков, который является ключевым регулятором трансляции матричной РНК. Ген экспрессируется в тестикулах в хроматиновых тельцах на стадии округлых сперматид и в яичниках, имея большое значение в образовании и поддержании герминативных стволовых клеток (сперматогониев и оогониев), предотвращая их преждевременное вступление в дифференцировку [19, 20]. Гетерозиготные мутации в гене *NANOS1* вызывают нарушение сперматогенеза. К. Kusz-Zamelczyk и соавт. (2013), проведя полноэкзомное секвенирование у 4 мужчин с азооспермией и 1 мужчины с тяжелой олигоастенотератозооспермией (не родственников), выявили гетерозиготную мутацию в гене *NANOS1*. Из этих пациентов с азооспермией у 2 выполнено гистологическое исследование тестикулярной ткани, по результатам которого выявлен синдром наличия только клеток Сертоли. У женщин с гетерозиготными мутациями в гене *NANOS1* фертильность сохранена [21].

Ген *SPINK2* (serine peptidase inhibitor, Kazal type 2 gene, ген ингибитора сериновой протеазы типа Kazal-2)

картирован на хромосоме 4 в локусе q12, содержит 5 экзонов и кодирует белок, состоящий из 84 аминокислотных остатков. Он синтезируется в яичках и их придатках, блокирует продукцию акрозина и снижает активность клеточных протеаз, регулирующих везикулярный транспорт, необходимый для образования акросом [22]. Наибольшая экспрессия гена *SPINK2* выявлена в акросомальной части округлых сперматид на стадии «шапочки». Его гомозиготные мутации приводят к азооспермии вследствие выраженного нарушения сперматогенеза на стадии дифференцировки сперматид, а гетерозиготные мутации – к олиго- или астенотератозооспермии [22, 23].

З.Е. Kheraff и соавт. (2017) нокаутировали ген *SPINK2* у мышей и обнаружили, что самцы при этом становились стерильными, в то время как у самок фертильность сохранялась. Размер семенников и соотношение массы семенников и массы тела у мышей с нокаутированным геном были меньше, чем у мышей без мутаций. При гистологическом исследовании извитых семенных канальцев самцов с мутациями в обоих аллелях гена установлено, что отсутствие *SPINK2* не влияет на выживаемость сперматогониев, но приводит к нарушению спермиогенеза на стадии округлых сперматид. При электронной микроскопии срезов извитых семенных канальцев выявлены морфологические нарушения в округлых сперматиде: дефект слияния проакросомальных везикул и фрагментация аппарата Гольджи. При этом в округлых сперматиде обнаружены мультивезикулярные тела, которые являются биомаркерами микроаутофагии, однако не обнаружено морфологических признаков апоптоза, свидетельствующих о том, что отсутствие *SPINK2* не активирует гибель мужских половых клеток [23].

У 2 братьев с азооспермией с помощью полноэкзомного секвенирования выявлен патологический вариант (с.56-3С>G) гена *SPINK2* в гомозиготном состоянии. Данный вариант располагался на 3 нуклеотида ранее экзона 2 и влиял на сплайсинг, вызывая пропуск экзона 2 и/или образование преждевременного стоп-кодона. В выборке из 611 мужчин с бесплодием (210 – с азооспермией, 393 – с олигозооспермией и 8 – без указания формы патозооспермии) у 1 пациента с олигоастенотератозооспермией выявлена гетерозиготная мутация гена *SPINK2*. Примечательно, что после 5 лет бесплодия в браке у него родился сын, следовательно, можно предположить, что гетерозиготные мутации гена *SPINK2* обуславливают формирование более мягкого фенотипа [23].

Ген *SPATA17* (spermatogenesis associated protein 17 gene) картирован на хромосоме 1 в локусе q41, содержит 12 экзонов и кодирует белок, состоящий из 361 аминокислотного остатка. Белок SPATA17 синтезируется преимущественно в цитоплазме округлых и удлиненных сперматид. Его уровень постепенно снижается в семенниках у самцов

с экспериментальным односторонним крипторхизмом. Отсутствие белка SPATA17 в незрелых мужских половых клетках приводит к развитию синдрома наличия только клеток Сертоли и блоку сперматогенеза в профазе I мейоза [24].

Ген *ZMYND15* (zinc finger MYND-type containing protein 15 gene), картированный на хромосоме 17 в локусе p13.2, содержит 14 экзонов и кодирует белок, состоящий из 742 аминокислотных остатков. Данный белок является гистоновым деацетилазозависимым транскрипционным репрессором, который контролирует экспрессию генов в незрелых мужских половых клетках. У человека наблюдается его тестикулоспецифическая экспрессия с более высоким уровнем в сперматогониях и более низким в сперматоцитах [25].

Гомозиготные мутации в гене *ZMYND15* вызывают нарушение сперматогенеза. О. Ayhan и соавт. (2014) обследовали 3 братьев с азооспермией, нормальным мужским кариотипом и отсутствием микроделций Y-хромосомы. Уровень лютеинизирующего гормона и пролактина был в норме, а уровень фолликулостимулирующего гормона — значительно повышен. При тестикулярной биопсии у пациентов выявлен блок созревания сперматозоидов на стадии сперматид, при этом в извитых семенных канальцах обнаружены сперматогонии и сперматоциты I и II порядка, малое количество сперматид и отсутствие сперматозоидов в люминальной зоне. При полноэкзомном секвенировании у всех 3 пациентов определена гомозиготная делеция 4 нуклеотидов в гене *ZMYND15*. У их фертильного брата с нормозооспермией также выявлена делеция 4 нуклеотидов, но в гетерозиготном состоянии. У мужчин контрольной группы данные мутации отсутствовали [26].

Ген *TAF4B* (TATA-box binding protein associated factor 4b gene) картирован на хромосоме 18 в локусе q11.2, содержит 18 экзонов и кодирует TATA-бок-связывающий белок, ассоциированный с фактором 4b. TAF4B — белок, специфичный для сперматогониев; он относится к семейству TBP-связывающих белков транскрипционного комплекса TFIID, являющегося основным компонентом РНК-полимеразы II [27]. Функция этих факторов, входящих в состав комплекса TFIID, заключается в распознавании промоторов, что позволяет им регулировать экспрессию генов на уровне транскрипции в клетках различных типов.

У самцов мышей с нокаутированным геном *TAF4B* в постнатальном периоде значительно уменьшается количество сперматогониев по сравнению с нормой. По-видимому, этот дефицит связан с нарушением их пролиферации, а не с гибелью. Изучение экспрессии TAF4B-зависимых генов у мышей с нокаутированным *TAF4B* выявило снижение продукции тирозинкиназы c-Ret — основного рецептора для GDNF в гоноцитах новорожденных мышат, что, вероятно, и является

причиной нарушения процессов самообновления сперматогониальных стволовых клеток (ССК). Тем не менее снижение экспрессии c-Ret у мышей с мутациями в обоих аллелях гена не ведет к отсутствию половых клеток в извитых семенных канальцах, следовательно, есть и другие регуляторы экспрессии тирозинкиназы в ССК. Наличие TAF4B в гоноцитах в момент их трансформации в ССК необходимо для инициации синтеза специфических белков. По-видимому, ген *TAF4B* участвует в регуляции спецификации и пролиферации ССК в период наступления полового созревания [27].

О. Ayhan и соавт. (2014) обследовали 4 братьев с нормальным мужским кариотипом (46, XY) без микроделций Y-хромосомы, родители которых состояли в кровнородственном браке. У 3 из них диагностирована необструктивная форма азооспермии с гипоплазией тестикул и высоким уровнем фолликулостимулирующего гормона, у 4-го брата выявлена олигозооспермия, но при сохранной фертильности (родился 1 ребенок). При полноэкзомном секвенировании у всех братьев в экзоне 9 гена *TAF4B* обнаружена гомозиготная нонсенс-мутация — замена с.1831С-Т (R611X), которая привела к образованию укороченного белка. Фертильный брат с нормозооспермией был гетерозиготным по данной мутации и имел 9 детей. У 120 фертильных мужчин контрольной группы мутации в гене *TAF4B* не были выявлены [27].

Ген *TEX14* (testis expressed protein 14 gene) картирован на хромосоме 17 в локусе q22, содержит 35 экзонов и кодирует белок, содержащий 2 домена протеинкиназ и состоящий из 1451 аминокислотного остатка. TEX14 синтезируется как в тестикулах, так и в яичниках и локализован в цитоплазматических мостиках, которые соединяют дочерние незрелые половые клетки. Очевидно, что белок TEX14 необходим для формирования цитоплазматических мостиков между мужскими половыми клетками. У самцов с нокаутом обеих аллелей гена *TEX14* выявлен блок сперматогенеза после завершения I мейоза. Самки с нокаутированным геном *TEX14* сохраняют фертильность, а самцы стерильны, при этом у них наблюдается меньшее количество мостиков между созревающими половыми клетками [28].

У 2 братьев с необструктивной азооспермией, родители которых состоят в кровнородственном браке, методом секвенирования экзона в гене *TEX14* обнаружена гомозиготная делеция 10 нуклеотидов (с.2668_2678del), приведшая к образованию преждевременного стоп-кодона и синтезу укороченного белка [29].

Ген *SOHLH1* (spermatogenesis and oogenesis specific basic helix-loop-helix 1 gene) картирован на хромосоме 9 в локусе q34.3, содержит 11 экзонов и кодирует белок, состоящий из 1451 аминокислотного остатка. *SOHLH1* является членом семейства генов транскрипционных факторов bHLH. У половозрелых мышей его



экспрессия выявлена в ранних сперматогониях и оогониях. Мутации гена *SOHLH1* обуславливают блок сперматогенеза на стадии перехода недифференцированных сперматогониев в сперматогонии A1. У мышей с мутацией данного гена из белков, регулирующих пролиферацию и дифференцировку ССК, снижается экспрессия только *ngn3* и *c-kit*. Массовая гибель сперматогонияльных клеток при переходе Aa1 → A1 у мышей с мутациями в обоих аллелях гена *SOHLH1* может быть связана с нарушением SCF/c-Kit-зависимого блокирования апоптоза [30].

У 2 корейских мужчин с необструктивной азооспермией (не родственников) выявлена гетерозиготная мутация в экзоне 4 гена *SOHLH1*, нарушающая сплайсинг (с.346-1G-A). Данный генетический вариант не был обнаружен у их родителей и у 159 корейских мужчин с нормозооспермией [31]. Также гетерозиготные сплайсинг-мутации в гене *SOHLH1* выявлены у 2 (5 %) из 40 японских мужчин с необструктивной формой азооспермии в ходе молекулярно-генетического анализа 25 генов, связанных с азооспермией [32]. Кроме того, описаны гомозиготные патологические варианты гена *SOHLH1*, которые вызывают одну из форм XX-дисгенезии гонад, что свидетельствует о значимости данного гена и для ранних стадий развития гонад по женскому типу.

Х-сцепленные гены, связанные с азооспермией и олигозооспермией

Предполагают, что на X-хромосоме располагается около 200 генов, имеющих тестикулоспецифическую экспрессию, необходимых для сперматогенеза и связанных с мужским бесплодием. В норме у мужчин имеется только 1 копия X-хромосомы, они являются гемизиготными по X-сцепленным генам, поэтому при патологическом варианте гена его функция нарушается. Как и для аутомных генов, для X-сцепленных генов нехарактерно наличие мажорных мутаций, которые часто встречались бы у мужчин с тяжелыми формами патозооспермии.

Относительно часто с патозооспермией и мужским бесплодием связаны мутации/варианты гена *AR/HUMARA* (human androgen receptor gene, ген андрогенного рецептора). Он картирован в локусе Xq12 и кодирует белок AR, который относят к подсемейству 3 семейства ядерных рецепторов, способных непосредственно взаимодействовать с ядерной ДНК и регулировать экспрессию генов [33]. Андрогенные рецепторы продуцируются в клетках тестикул, предстательной железы, кожи, нервной системы и других тканей. При связывании с андрогенами AR активируется в цитоплазме, а затем переносится в ядро клетки, управляя транскрипцией генов-мишеней. Посредством этого андрогены обеспечивают развитие мужских половых признаков и активируют

сперматогенез. Дефекты функции AR вызывают нарушение андрогензависимой гормональной регуляции.

Ген *AR* содержит 8 экзонов; в экзоне 1 содержатся CAG и GGC – тринуклеотидные повторы, которые кодируют аминокислоты – соответственно полиглутамин и полиглицин [33, 34]. Количество повторов может влиять на функциональность рецептора, при этом чем больше повторов, тем менее чувствителен рецептор к андрогенам. Полная мутация в локусе CAG-полиморфизма (более 40 повторов) приводит к развитию спинобульбарной мышечной атрофии (болезни Кеннеди). У мужчин с количеством CAG-повторов ≥26 повышен риск нарушения фертильности, крипторхизма, олигозооспермии и азооспермии [33, 34].

Описано более 500 различных мутаций в гене *AR*. Терминативные мутации гена *AR* вызывают различные наследственные заболевания – синдромы полной и частичной нечувствительности к андрогенам (полная нечувствительность – синдром тестикулярной феминизации, или синдром Морриса, частичная нечувствительность при недостаточной маскулинизации и мужском фенотипе – синдром Рейфенштейна), гипоспадию, крипторхизм и мужское бесплодие с минимальной нечувствительностью или сохранной чувствительностью к андрогенам [33]. Соматические активирующие мутации гена *AR* обнаружены при раке предстательной железы, тестикул, печени, гортани и грудной железы.

Для несиндромальных форм мужского бесплодия, связанных с патологическими вариантами гена *AR*, характерны «мягкие» фенотипы без явных признаков недостаточной маскулинизации. Так, A. Ferlin и соавт. (2006) обследовали 1517 европейских мужчин с азооспермией и олигозооспермией и обнаружили мутации гена *AR* у 26 (1,7 %) пациентов [35]. В недавнем исследовании с участием 400 китайских мужчин с бесплодием неясного генеза у 8 (2 %) из них выявлены мутации гена *AR* [36]. Выявленные патологические варианты располагаются в различных участках гена, кодирующих различные домены андрогенного рецептора: 30 % мутаций – трансактивирующий (TAD), 22 % – ДНК-связывающий (DBD), 9 % – шарнирный, 39 % – лигандсвязывающий (LBD) [35].

В регуляцию сперматогенеза вовлечен и другой ген X-хромосомы – *USP26* (ubiquitin specific peptidase 26 gene), состоящий из 1 экзона и картированный в локусе Xq26.2. Кодируемый им белок состоит из 1451 аминокислотного остатка и является убиквитинспецифической пептидазой, которая принадлежит к большому семейству деубиквитирующих ферментов и продуцируется преимущественно в тестикулярной ткани. При иммуногистохимическом исследовании ткани нормальных яичек человека экспрессия гена *USP26* выявлена в ядре и цитоплазме клеток Лейдига, а также

в сперматогониях ранних стадий. Кроме того, белок USP26 обнаружен в миоэпителиальных клетках молочной железы и секреторных люминальных клетках, в цитоплазме и перинуклеарных областях фолликулярных клеток щитовидной железы [37].

К. Stouffs и соавт. (2005) при обследовании 111 мужчин с синдромом наличия только клеток Сертоли обнаружили у 8 (7,2 %) из них 3 варианта (с.370_371insACA, с.494T>C и с.1423C>T) одной аллели гена *USP26* [38]. Но при обследовании 146 пациентов с криптозооспермией или олигозооспермией и 202 мужчин контрольной группы данные варианты выявлены только у пациента контрольной группы, имевшего обструктивную форму азооспермии и сохранный сперматогенез (по данным гистологического исследования биопсийного материала тестикулярной ткани). Это свидетельствует о том, что данная аллель не является причиной синдрома наличия только клеток Сертоли [38].

У пациентов с необструктивной формой азооспермии описано более 20 вариантов гена *USP26*. Среди них миссенс-мутация с.1082 G>A (р. R344W), характеризующаяся блоком сперматогенеза в профазе I мейоза, ухудшает связывающую способность и деубиквитицизирующую активность USP26 (в отношении транскрипционной активности андрогенного рецептора) [39].

Ген *MAGEB4* (MAGE family member B4), картированный на X-хромосоме в регионе Xp21.2, состоит из 1 экзона и кодирует белок, входящий в семейство меланомных антигенов B4. Высокий уровень экспрессии *MAGEB4* выявлен в дифференцирующихся половых клетках, а низкий – в клетках Сертоли.

При обследовании 3 родных братьев с бесплодием из турецкой семьи, родители которых состояли в кровнородственном браке, в гене *MAGEB4* обнаружен патологический вариант с.1041A>T, обусловивший добавление 24 аминокислотных остатков к C-концу полипептидной цепи [40]. Данный вариант не был обнаружен ни у одного из других 500 мужчин с тяжелыми формами патозооспермии, имеющих разную этническую принадлежность.

У 2 из 3 братьев диагностирована необструктивная форма азооспермии, у 3-го – тяжелая форма олигоастенотератозооспермии (с концентрацией сперматозоидов 1 млн/мл). У одного из братьев с азооспермией было дважды выполнено гистологическое исследование биоптатов тестикул; в 1-м образце картина соответствовала синдрому наличия только клеток Сертоли, а во 2-м были обнаружены сперматозоиды, которые впоследствии были успешно использованы для интрацитоплазматической инъекции при экстракорпоральном оплодотворении, после чего у супруги этого пациента родилась здоровая двойня [40].

В развитии необструктивной формы азооспермии участвует еще один ген X-хромосомы – *TEX11* (testis

expressed protein 11 gene). Он картирован в локусе Xq13.1, содержит 36 экзонов и экспрессируется в яйцках на стадии поздних сперматоцитов, в округлых и удлиненных сперматидеах. Белок TEX11 имеет большое значение для мейотической рекомбинации [41]. У самцов мышей с мутациями в обеих аллелях гена нарушена способность ДНК к репарации после двухцепочечных разрывов, что приводит к блоку сперматогенеза на стадии пахитены профазы I мейоза [42].

A.N. Yatsenko и соавт. с помощью молекулярно-генетических методов, в том числе секвенирования, выполнили поиск мутаций в гене *TEX11* у 49 мужчин с азооспермией. У 3 из них обнаружены мутации: у 1 – замена с.511A>G (р. M171V), у 2 – внутригенная делеция с.652del237, захватывающая экзоны 10–12 и подтвержденная с помощью высокоразрешающего микроматричного хромосомного анализа. Затем авторы обследовали другую выборку – группу из 240 мужчин с азооспермией, у которых обнаружили еще 4 миссенс-мутации: с.1837+1G>C, с.792+1G>A, с.450C>T, с.2092G>A. Всего мутации и внутригенные делеции выявлены у 7 (2,4 %) пациентов; мутации гена *TEX11* не обнаружены у 384 мужчин контрольной группы. У 5 пациентов с патологическими вариантами гена *TEX11* по данным гистологического исследования биоптатов тестикул определен блок сперматогенеза в профазе I мейоза, у 2 – смешанная атрофия тестикул [41].

Некоторые другие гены X-хромосомы также связаны с развитием мужского бесплодия (в том числе с обструктивной и необструктивной азооспермией или олигозооспермией тяжелой степени), но с его синдромальными формами, например синдромом Кальмана (*KALI/KALIG1*, Kallmann syndrome 1 protein gene), X-сцепленным синдромом двусторонней аплазии семявыносящих протоков (*ADGRG2*, adhesion G protein-coupled receptor G2 gene).

Y-сцепленные гены, связанные с азооспермией и олигозооспермией

Y-хромосома и ее гены играют важную роль в формировании пола по мужскому типу, развитии яичек и сперматогенезе. Они необходимы для дифференцировки, развития и функционирования клеток Сертоли, Лейдига и других соматических клеток тестикул, развития мужских половых клеток. Y-сцепленные гены, так же как и X-сцепленные, в норме присутствуют на одной хромосоме, однако следует отметить, что многие из них представлены в нескольких десятках копий, поэтому мутации или потеря одной или нескольких копий не всегда нарушает функцию данных генов, приводя к мужскому бесплодию.

Ген *SRY* (sex determining region Y gene) – ключевой Y-сцепленный ген, контролирующий дифференцировку гонад. Его делеции или точечные мутации вызывают полную форму дисгенезии гонад (синдром Свайера)

и овотестикулярную форму нарушения формирования пола (истинный гермафродитизм). В крайне редких случаях мозаицизма по Y-хромосоме они также описаны у пациентов с синдромом Шерешевского–Тернера. Не выявлены мутации гена *SRY*, которые бы приводили к несиндромальным формам мужского бесплодия.

Многолетний поиск на Y-хромосоме единственного гена, ответственного за развитие необструктивной азооспермии, существование которого было предположено еще в 1976 г. при открытии локуса *AZF*, фактически не увенчался успехом. Цитогенетически идентифицируемые аномалии с потерей части длинного плеча Y-хромосомы и различные его микроделеции, захватывающие регионы *AZF* (a, b, c), приводят к изменению копийности Y-сцепленных генов. В регионе *AZF*_a, полные делеции которого приводят к развитию необструктивной азооспермии, располагаются 2 однокопийных гена *DDX3Y* и *USP9Y* [43].

Ген *DDX3Y/DBY* (DEAD-box helicase 3 Y-linked gene), картированный в локусе Yq11.221, содержит 17 экзонов и кодирует РНК-геликазу, содержащую бокс DEAD (asp-glu-ala-asp). Белок *DDX3Y* вовлечен в регуляцию метаболизма РНК в развивающихся мужских половых клетках, контролирует дифференцировку просперматогониев и сперматогониев ранних стадий. Ген *DDX3Y* характеризуется тестикуло-специфической экспрессией и кодирует Н-Y-антиген из комплекса антигенов главного комплекса гистосовместимости II класса, а его гомолог на X-хромосоме — *DDX3X* — экспрессируется в различных тканях и органах, в том числе в мозге, и его мутации являются причиной одной из X-сцепленных форм умственной отсталости [43].

Делеции региона *AZF*_a, а также делеции и точечные мутации гена *DDX3Y* приводят к синдрому наличия только клеток Сертоли или выраженному гипосперматогенезу и азооспермии [44]. Мутации другого гена данного региона Y-хромосомы — *USP9Y/DFFRY* (ubiquitin specific peptidase 9 Y-linked gene) — также описаны у пациентов с необструктивной формой азооспермии [45]. Однако впоследствии делеция данного гена была описана у фертильных мужчин, что свидетельствует о том, что его мутации и потеря не приводят к азооспермии [46, 47].

На Y-хромосоме человека присутствует и ряд других генов, вовлеченных в сперматогенез (например, *DAZ* (deleted in azoospermia gene), *TSPY* (testis-specific Y-encoded-like protein gene), *RBMY* (RNA binding motif protein gene, Y-linked), нарушение функции которых может ухудшать сперматогенез, приводя к необструктивной азооспермии и олигозооспермии, однако вследствие их многокопийности не описаны их генные варианты, которые бы обуславливали мужское бесплодие.

Подходы к диагностике генетических форм азооспермии и олигозооспермии тяжелой степени

Алгоритм диагностики генетически обусловленных форм мужского бесплодия в значительной мере зависит от фенотипа больного, в частности формы патозооспермии, а также результатов генетического обследования. Врачи-негенетики (урологи, андрологи, гинекологи и другие специалисты в области репродуктивной медицины) не владеют информацией о многих генетических заболеваниях, в том числе связанных с нарушением репродукции. Зачастую именно они направляют пациентов на медико-генетическое обследование. Важно отметить, что клинико-генетическое обследование, как и медико-генетическое консультирование, выполняемое только врачом-генетиком, должно быть обязательным, а не назначаться при выявлении генетических нарушений или при сложных клинических случаях нарушений репродукции. Врачу-генетику необходимо тщательно собрать анамнез, включая и генеалогические данные, осмотреть пациента, ознакомиться с результатами лабораторно-инструментального, в том числе генетического (если оно было выполнено), обследования, что поможет определить дальнейшую тактику диагностики.

При наличии азооспермии или выраженной олигозооспермии неясного генеза кроме клинико-генетического и стандартного цитогенетического исследования (анализа кариотипа) необходимо молекулярно-генетическое исследование — поиск микроделеций Y-хромосомы и анализ на частые мутации в гене *CFTR*. Следует помнить, что наличие одной причины бесплодия не исключает наличия другой. В случае синдромальных форм азооспермии и олигозооспермии диагностика может не представлять значительных трудностей. Если клиническая картина соответствует известному моногенному синдрому, возможно проведение молекулярно-генетического анализа соответствующего гена для подтверждения диагноза. Однако из-за выраженной генетической гетерогенности тяжелых форм патозооспермии анализ отдельных генов или небольших панелей генов при несиндромальных формах мужского бесплодия имеет низкую эффективность. Далее для поиска генных мутаций и микроструктурных вариантов хромосом по многим локусам рекомендовано геномное исследование (секвенирование экзома и хромосомный микроматричный анализ). Их использование повышает эффективность детекции многочисленных мутаций и вариаций числа копий, которые могут быть связаны с различными нарушениями репродукции и формами патозооспермии [2]. При выявлении генных мутаций желательно их подтверждение с помощью секвенирования по Сенгеру или других методов молекулярно-генетического анализа (полимеразной цепной реакции, мультиплексной амплификации лигированных зондов и др.).

Среди описанных генетических форм мужского бесплодия отмечены не только спорадические, вызванные мутациями *de novo*, но и наследуемые, в том числе рецессивные формы. Ввиду этого при обнаружении одной мутации (патологического варианта) в таких случаях необходимо дополнительное таргетное молекулярное исследование другой аллели. Особый интерес вызывают семейные случаи бесплодия. В таких семьях медико-генетическое обследование должно быть углубленным.

Заключение

Несиндромальные формы мужского бесплодия могут быть вызваны различными генетическими нарушениями: хромосомными аномалиями, вариациями числа копий, генными мутациями и эпигенетическими изменениями. Вышеописанные гены, связанные с азооспермией и олигозооспермией, располагаются на разных хромосомах человека, по-разному наследуются, но имеют ряд общих признаков. Для них характерны преимущественная или тестикулоспецифическая экспрессия, главным образом в клетках герминативного

эпителия, влияние на жизнеспособность, пролиферацию, апоптоз и дифференцировку незрелых половых клеток, конъюгацию хромосом, их рекомбинацию во время мейоза, процессы созревания сперматид. Выраженная генетическая гетерогенность и отсутствие специфичных фенотипических маркеров, характерных клинических признаков, а также мажорных мутаций и патологических вариантов у многих тяжелых форм патозооспермии существенно осложняют их молекулярно-генетическую диагностику, поэтому применение современных методов геномного анализа позволяет повысить ее эффективность.

В последние годы спектр вспомогательных репродуктивных технологий существенно расширился, и многие супружеские пары с бесплодием, даже с тяжелыми его формами, получили возможность иметь собственных детей. Выявление причин «идиопатического» бесплодия важно для выбора методов лечения, оценки возможности получения и использования гамет для экстракорпорального оплодотворения, прогноза успешности решения проблем репродукции и планирования мероприятий по дородовой профилактике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hochstenbach R., Hackstein J.H. The comparative genetics of human spermatogenesis: clues from flies and other model organisms. *Results Probl Cell Differ* 2000;28:271–98.
2. Черных В.Б., Яманди Т.А., Сафина Н.Ю. Новые молекулярные технологии в диагностике генетических причин мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия* 2017;18(1):10–22. [Chernykh V.B., Yamandi T.A., Safina N.Y. New molecular technologies in genetic diagnosis of male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2017;18(1):10–22. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-1-10-22.
3. Yang F., Eckardt S., Leu N.A. et al. Mouse *TEX15* is essential for DNA double-strand break repair and chromosomal synapsis during male meiosis. *J Cell Biol* 2008;180(4):673–9. DOI: 10.1083/jcb.200709057.
4. Okutman O., Muller J., Baert Y. et al. Exome sequencing reveals a nonsense mutation in *TEX15* causing spermatogenic failure in a Turkish family. *Hum Mol Genet* 2015;24(19):5581–8. DOI: 10.1093/hmg/ddv290.
5. Colombo R., Pontoglio A., Bini M. Two novel *TEX15* mutations in a family with nonobstructive azoospermia. *Gynecol Obstet Invest* 2017;82(3):283–6. DOI: 10.1159/000468934.
6. Wang X., Jin H.R., Cui Y.Q. et al. Case study of a patient with cryptozoospermia associated with recessive *TEX15* nonsense mutation. *Asian J Androl* 2018;20(1):101–2. DOI: 10.4103/1008-682X.194998.
7. Bolcun-Filas E., Hall E., Speed R. et al. Mutations of the mouse *Sycc1* gene disrupts synapsis and suggests a link between synaptonemal complex structural components and DNA repair. *PLoS Genet* 2009;5(2):e1000393. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000393.
8. De Vries L., Behar D.M., Smirin-Yosef P. et al. Exome sequencing reveals *SYCE1* mutation associated with autosomal recessive primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):E2129–32. DOI: 10.1210/jc.2014-1268.
9. Maor-Sagie E., Cinnamon Y., Yaacov B. et al. Deleterious mutation in *SYCE1* is associated with non-obstructive azoospermia. *J Assist Reprod Genet* 2015;32(6):887–91. DOI: 10.1007/s10815-015-0445-y.
10. Yuan L., Liu J.G., Zhao J. et al. The murine *SCP3* gene is required for synaptonemal complex assembly, chromosome synapsis, and male fertility. *Mol Cell* 2000;5(1):73–83.
11. Miyamoto T., Hasuike S., Yoyeg L. et al. Azoospermia in patients heterozygous for a mutation in *SYCP3*. *Lancet* 2003;362(9397):1714–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14845-3.
12. Yang F., De La Fuente R., Leu N.A. et al. Mouse *SYCP2* is required for synaptonemal complex assembly and chromosomal synapsis during male meiosis. *J Cell Biol* 2006;173(4):497–507. DOI: 10.1083/jcb.200603063.
13. Shoji M., Tanaka T., Hosokawa M. et al. The TDRD9-MIWI2 complex is essential for piRNA-mediated retrotransposon silencing in the mouse male germline. *Dev Cell* 2009;17(6):775–87. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.10.012.
14. Arafat M., Har-Vardi I., Harlev A. et al. Mutation in *TDRD9* causes non-obstructive azoospermia in infertile men. *J Med Genet* 2017;54(9):633–9. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104514.
15. Souquet B., Abby E., Hervé R. et al. *MEIOB* targets single-strand DNA and necessary for meiotic recombination. *PLoS Genet* 2013;9(9):e1003784. DOI: 10.1371/journal.pgen.1003784.
16. Gershoni M., Hauser R., Yoyeg L. et al. A familial study of azoospermic men identifies three novel causative mutations in three new human azoospermia genes. *Genet Med* 2017;19(9):998–1006. DOI: 10.1038/gim.2016.225.
17. Yan W., Ma L., Burns K.H., Matzuk M.M. Haploinsufficiency of kelch-like protein homolog 10 causes infertility in male mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(20):7793–8. DOI: 10.1073/pnas.0308025101.
18. Yatsenko A.N., Roy A., Chen R. et al. Non-invasive genetic diagnosis of male infertility using spermatozoal RNA:

- KLHL10* mutations in oligozoospermic patients impair homodimerization. *Hum Mol Genet* 2006;15(23):3411–9. DOI: 10.1093/hmg/ddl417.
19. Julaton V.T., Reijo Pera R.A. NANOS3 function in human germ cell development. *Hum Mol Genet* 2011;20(11):2238–50. DOI: 10.1093/hmg/ddr114.
20. Wang Z., Lin H. Nanos maintains germline stem cell self-renewal by preventing differentiation. *Science* 2004;303(5666):2016–9. DOI: 10.1126/science.1093983.
21. Kusz-Zamelczyk K., Sajek M., Spik A. et al. Mutations of *NANOS1*, a human homologue of the *Drosophila* morphogen, are associated with a lack of germ cells in testis or severe oligo-astheno-teratozoospermia. *J Med Genet* 2013;50(3):187–93. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101230.
22. Lee B., Park I., Jin S. et al. Impaired spermatogenesis and fertility in mice carrying a mutation in the *Spink2* gene expressed predominantly in testis. *J Biol Chem* 2011;286(33):29108–17. DOI: 10.1074/jbc.M111.244905.
23. Kheraff Z.E., Christou-Kent M., Karaouzene T. et al. *SPINK2* deficiency causes infertility by inducing sperm defects in heterozygotes and azoospermia in homozygotes. *EMBO Mol Med* 2017;9(8):1132–49. DOI: 10.15252/emmm.201607461.
24. Deng Y., Hu L.S., Lu G.X. Expression and identification of a novel apoptosis gene *Spata17* (*MSRG-11*) in mouse spermatogenic cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2006;38(1):37–45.
25. Yan W., Si Y., Slaymaker S. et al. *ZMYND15* encodes a histone deacetylase-dependent transcriptional repressor essential for spermiogenesis and male fertility. *J Biol Chem* 2010;285(41):31418–26. DOI: 10.1074/jbc.M110.116418.
26. Ayhan Ö., Balkan M., Guven A. et al. Truncating mutations in *TAF4B* and *ZMYND15* causing recessive azoospermia. *J Med Genet* 2014;51(4):239–44. DOI: 10.1136/jmedgenet-2013-102102.
27. Falender A.E., Freiman R.N., Geles K.G. et al. Maintenance of spermatogenesis requires *TAF4b*, a gonadal-specific subunit of TFIID. *Genes Dev* 2005;19(7):794–803. DOI: 10.1101/gad.1290105.
28. Greenbaum M.P., Yan W., Wu M.H. et al. *TEX14* is essential for intercellular bridges and fertility in male mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(13):4982–7. DOI: 10.1073/pnas.0505123103.
29. Gershoni M., Hauser R., Yogev L. et al. A familial study of azoospermic men identifies three novel causative mutations in three human azoospermia genes. *Genet Med* 2017;19(9):998–1006. DOI: 10.1038/gim.2016.225.
30. Ballow D., Meistrich M.L., Matzuk M., Rajkovic A. *Sohlh1* is essential for spermatogonial differentiation. *Dev Biol* 2006;294(1):161–7. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.02.027.
31. Choi Y., Jeon S., Choi M. et al. Mutations in *SOHLH1* gene associate with nonobstructive azoospermia. *Hum Mutat* 2010;31(7):788–93. DOI: 10.1002/humu.21264.
32. Nakamura S., Miyado M., Saito K. et al. Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations. *Andrology* 2017;5(4):824–31. DOI: 10.1111/andr.12378.
33. Gottlieb B., Beitel L.K., Nadarajah A. et al. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. *Hum Mutat* 2012;33(5):887–94. DOI: 10.1002/humu.22046.
34. Davis-Dao C.A., Tuazon E.D., Sokol R.Z., Cortessis V.K. Male infertility and variation in CAG repeat length in the androgen receptor gene: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4319–26. DOI: 10.1210/jc.2007-1110.
35. Ferlin A., Vinanzi C., Garolla A. et al. Male infertility and androgen receptor gene mutations: clinical features and identification of seven novel mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(5):606–10. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02635.x.
36. Li L., Yang X., Wang R. et al. Androgen receptor gene mutations are associated with male infertility in Northeast China: clinical features and identification of two novel mutations. *Andrologia* 2018;51(3):e13195. DOI: 10.1111/and.13195.
37. Wosnitzer M.S., Mielnik A., Dabaja A. et al. Ubiquitin specific protease 26 (USP26) expression analysis in human testicular and extragonadal tissues indicates diverse action of USP26 in cell differentiation and tumorigenesis. *PLoS One* 2014;9(6):e98638. DOI: 10.1371/journal.pone.0098638.
38. Stouffs K., Lissens W., Tournaye H. et al. Possible role of USP26 in patients with severely impaired spermatogenesis. *Eur J Hum Genet* 2005;13(3):336–40. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201335.
39. Ma Q., Li Y., Guo H. et al. A novel missense mutation in USP26 gene is associated with nonobstructive azoospermia. *Reprod Sci* 2016;23(10):1434–41. DOI: 10.1177/1933719116641758.
40. Okutman O., Muller J., Skory V. et al. A no-stop mutation in *MAGEB4* is a possible cause of rare X-linked azoospermia and oligozoospermia in a consanguineous Turkish family. *J Assist Reprod Genet* 2017;34(5):683–94. DOI: 10.1007/s10815-017-0900-z.
41. Yatsenko A.N., Georgiadis A.P., Röpke A. et al. X-linked *TEX11* mutations, meiotic arrest and azoospermia in infertile men. *N Engl J Med* 2015;372(22):2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1406192.
42. Adelman C.A., Petrini J.H. *ZIP4H* (*TEX11*) deficiency in the mouse impairs meiotic double strand break repair and the regulation of crossing over. *PLoS Genet* 2008;4(3):e1000042. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000042.
43. Gueler B., Sonne S.B., Zimmer J. et al. AZFa protein DDX3Y is differentially expressed in human male germ cells during development and in testicular tumours: new evidence for phenotypic plasticity of germ cells. *Hum Reprod* 2012;27(6):1547–55. DOI: 10.1093/humrep/des047.
44. Foresta C., Ferlin A., Moro E. Deletion and expression analysis of AZFa genes on the human Y chromosome revealed a major role for DBY in male infertility. *Hum Molec Genet* 2000;9(8):1161–9.
45. Sun C., Skaletsky H., Birren B. et al. An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y-chromosomal gene *USP9Y*. *Nat Genet* 1999;23(4):429–32. DOI: 10.1038/70539.
46. Luddi A., Margollicci M., Gambera L. et al. Spermatogenesis in a man with complete deletion of *USP9Y*. *N Engl J Med* 2009;360(9):881–5. DOI: 10.1056/NEJMoa0806218.
47. Krausz C., Degl'Innocenti S., Nuti F. et al. Natural transmission of *USP9Y* gene mutations: a new perspective on the role of AZFa genes in male fertility. *Hum Mol Genet* 2006;15(18):2673–81. DOI: 10.1093/hmg/ddl198.

Вклад авторов

О.А. Соловова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

В.Б. Черных: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

O.A. Solovova: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

V.B. Chernykh: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

О.А. Соловова/O.A. Solovova: <https://orcid.org/0000-0002-1389-4731>

В.Б. Черных/V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0003-2719-5031>



Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Влияние химических и мелкодисперсных загрязнителей атмосферного воздуха на сперматогенез и параметры эякулята

А.О. Седова

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Анна Олеговна Седова luoravetlanka@gmail.com

Загрязнители (загрязнители) атмосферного воздуха неблагоприятно влияют на репродуктивную систему и фертильность мужчин на разных уровнях, угнетая процессы сперматогенеза и ухудшая параметры семенной жидкости, оказывая гаметотоксический и генотоксический эффекты. В обзоре рассмотрено влияние таких загрязнителей, как мелкодисперсные частицы, различные газы (диоксид и оксид азота, оксид углерода, диоксид серы, озон), тяжелые металлы (свинец, кадмий) и полициклические ароматические углеводороды, на состояние мужской репродуктивной системы, количество сперматозоидов, их подвижность, морфологию и уровень фрагментации ДНК. Проанализированы данные исследований о влиянии загрязнения атмосферного воздуха на мужскую репродуктивную систему лабораторных животных.

Ключевые слова: сперматогенез, параметры эякулята, загрязнители атмосферного воздуха, фрагментация ДНК, гаметотоксический эффект, генотоксический эффект

Для цитирования: Седова А.О. Влияние химических и мелкодисперсных загрязнителей атмосферного воздуха на сперматогенез и параметры эякулята. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(2):29–34.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-29-34

Effect of chemical and finely-divided air pollutants on spermatogenesis and sperm parameters

A.O. Sedova

Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia

The pollutants of atmospheric air have a negative impact on the reproductive system and men fertility at different levels, adversely affects the processes spermatogenesis and semen parameters, has gametotoxic and genotoxic effects. The review considers the effects of fine particles, various gases (nitrogen dioxide and oxide, carbon monoxide, sulfur dioxide, ozone), heavy metals (lead, cadmium) and polycyclic aromatic hydrocarbons on male reproductive system, quantity of sperm, mobility, morphology, number of sperm and fragmentation of sperm DNA. The studies about the influence of air pollution on male reproductive system on laboratory animal models are analyzed.

Key words: spermatogenesis, sperm parameters, air pollutants, DNA fragmentation, gametotoxic effect, genotoxic effect

For citation: Sedova A.O. Effect of chemical and finely-divided air pollutants on spermatogenesis and sperm parameters. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2019;20(2):29–34.

Введение

В условиях снижения рождаемости и высокого уровня общей смертности населения проблема сохранения репродуктивного здоровья приобретает не только медицинскую, но и социальную значимость. Процесс депопуляции на сегодняшний день затрагивает население промышленно развитых стран (Японии, США и стран Европы), суммарный коэффициент рождаемости (СКР) в них составляет $<2,1$, и именно это не позволяет считать численность популяции устойчивой. В Российской Федерации, по предварительным данным Росстата, в 2016 г. СКР равнялся 1,762; минимальное значение зафиксировано в Ленинградской

области (1,318), максимальное – в Республике Тыва (3,345) [1].

В настоящее время бесплодием страдает 15–20 % супружеских пар, и с каждым годом эта цифра растет. В 48–51 % случаев причина бесплодия – патология мужской репродуктивной системы [2–4]. Все большее число исследований свидетельствует о том, что на мужскую фертильность, в первую очередь на сперматогенез и параметры спермы, неблагоприятно влияет загрязнение атмосферного воздуха. Функции мужской репродуктивной системы, в частности сперматогенез, особенно чувствительны к вредным воздействиям факторов окружающей среды [5, 6]. Мужской организм

менее устойчив к воздействию токсических веществ, обладает гораздо меньшими компенсаторными возможностями, чем женский, и, соответственно, худшей способностью к адаптации.

Во 2-й половине XX в. быстрое развитие промышленности стало оказывать негативное влияние на окружающую среду, и, как следствие, возникла угроза здоровью будущих поколений. Более 80 % жителей городских районов подвергаются воздействию загрязняющих веществ, концентрации которых превышают предельно допустимые нормы. Загрязнение атмосферного воздуха — один из самых мощных и постоянных негативных факторов окружающей среды.

Целью настоящего обзора стали анализ и обобщение имеющихся научных данных об отрицательном воздействии некоторых микрохимических загрязнителей (поллютантов) атмосферного воздуха на фертильность мужчин, в частности на сперматогенез и параметры спермы.

Источники загрязнения атмосферного воздуха

В понятие загрязнения атмосферного воздуха входит внесение и попадание в атмосферу, в ее слой нехарактерных элементов физического, химического и биологического характера и изменение их концентраций. Загрязнение воздуха обычно связывают с повышенным

содержанием в нем мелкодисперсных частиц, газов (диоксида и монооксида азота (NO_x), оксида углерода (CO), диоксида серы (SO_2), озона (O_3)), тяжелых металлов (свинца, кадмия) [7].

Основные источники загрязнения атмосферного воздуха подразделяют на естественные (пыльные бури, извержения вулканов, лесные пожары, пыль космического происхождения, частицы морской соли, продукты растительного, животного и микробиологического происхождения) и антропогенные (работа промышленных предприятий, тепловых электростанций, загрязнение взвешенными частицами, сжигание топлива в факельных печах, двигателях транспортных средств, вентиляционные выбросы).

Кроме того, следует отметить, что мелкодисперсные частицы, в частности частицы диаметром $\leq 2,5$ мкм, могут содержать множество микроэлементов и полициклические ароматические углеводороды — группу соединений, включающих несколько эндокринных разрушителей, которые способны оказывать влияние на сперматогенез и вызывать патогенные изменения в сперматозоидах [8, 9].

В табл. 1 представлены предельно допустимая (ГН 2.1.6.1338–03) и мгновенно опасная концентрации основных поллютантов атмосферного воздуха [10].

Таблица 1. Основные классы поллютантов атмосферного воздуха (адаптировано из [10])

Table 1. Main classes of air pollutants (adapted from [10])

Поллютанты (примеси) Pollutants (contaminants)	Концентрация Concentration	Класс опасности Hazard class	Предельно допустимая концентрация, мг/м ³ Maximum permissible concentration, mg/m ³		Мгновенно-опасная концентрация, мг/м ³ Instantaneous hazard concentration, mg/m ³
			Максимальная разовая Maximum single	Среднесуточная Average daily	
Оксид углерода (CO) Carbon monoxide (CO)	320 млн ⁻¹ во всей тропосфере 320 ppm in the troposphere	IV	5,0	3,0	123
Диоксид азота Carbon dioxide	0,01 млн ⁻¹ в незагрязненном воздухе 0.01 ppm in unpolluted air	II	0,085	0,04	72 000
Оксиды азота (NO_x) Nitrogen oxides (NO_x)	0,2 млн ⁻¹ в загрязненном воздухе 0.2 ppm in polluted air	III	0,4	0,06	1380
Диоксид серы (SO_2) Sulfur dioxide (SO_2)	0,0–0,01 млн ⁻¹ в незагрязненном воздухе, 0,1–2,0 млн ⁻¹ в загрязненном воздухе 0.0–0.01 ppm in unpolluted air, 0.1–2.0 ppm in polluted air	III	0,5	0,05	262
Озон (O_3) Ozone (O_3)	0,0–0,01 млн ⁻¹ в незагрязненном воздухе, 0,5–1,0 млн ⁻¹ в фотохимическом смоге 0.01–0.01 ppm in unpolluted air, 0.5–1.0 ppm in photochemical smog	I	0,16	0,03	9,8

Таблица 2. Негативные эпигенетические эффекты поллютантов атмосферного воздуха на разных стадиях сперматогенеза (адаптировано из [22])

Table 2. Negative epigenetic effects of air pollutants on spermatogenesis stages (adapted from [22])

Стадии сперматогенеза Spermatogenesis stage	Стадии развития мужских половых клеток Male sex cell development stage	Основные эпигенетические изменения Main epigenetic changes
Митоз Mitosis	Первичные половые клетки Primary sex cells	Аномальное метилирование ДНК Abnormal DNA methylation
	Сперматогонии Spermatogonia	Изменение экспрессии некодирующих РНК (микроРНК и др.) Changes in non-coding RNA expression (microRNA et al.)
Мейоз Meiosis	Сперматоциты I, II порядка Primary, secondary spermatocytes	Двунитевые разрывы ДНК Double-strand DNA breaks
		Нерасхождение хромосом Chromosome nondisjunction
		Аномалии модификации гистонов Abnormal histone modifications
Постмейотическая дифференцировка (спермиогенез) Post-meiotic differentiation (spermiogenesis)	Круглые сперматиды Round spermatids	Нарушения замены гистонов на протамины Abnormal replacement of histones with protamines
	Удлиненные сперматиды Elongated spermatids	Аномальное формирование centrosомы Abnormal centrosome formation
	Сперматозоиды Spermatozoa	Фрагментация ДНК DNA fragmentation

Влияние загрязнения атмосферного воздуха на сперматогенез

Ретроспективные и описательные исследования показали, что за последние десятилетия значительно снизилось качество и количество спермы [11, 12] и сократилось количество сперматозоидов с нормальной подвижностью и морфологией [13]. За последние полвека отмечены уменьшение количества сперматозоидов и объема спермы в среднем на 2 % в год, а также снижение содержания в крови основного полового гормона мужчин – тестостерона – в 1,5–2,0 раза относительно нормальных значений. Во многих промышленно развитых странах наблюдается неуклонный рост частоты мужского бесплодия [4, 14], а параллельно с ростом частоты идиопатического бесплодия наблюдается увеличение степени загрязнения окружающей среды [15–17].

Сперматогенез – деление, дифференцировка и созревание мужских половых клеток – один из наиболее динамичных и «уязвимых» процессов в организме человека и других видов млекопитающих. Изменения в ядерной организации и структуре хроматина половых клеток происходят в течение всего цикла [18], поэтому для сперматогенеза характерна высокая чувствительность к действию повреждающих факторов. Важные особенности сперматогенеза: 1) синхронность и цикличность процесса дифференцировки половых

клеток; 2) наличие гематотестикулярного барьера, который препятствует проникновению токсических веществ и антител из крови мужчины в половые железы и тем самым обеспечивает сохранность микроокружения развивающихся половых клеток; 3) аутогенность сперматоцитов, сперматид и сперматозоидов [19]. Становление гематотестикулярного барьера и его функций в онтогенезе совпадает по времени с завершением профазы I мейоза, окончательное функционирование всех этапов сперматогенеза осуществляется с начала периода полового созревания [20, 21].

В табл. 2 представлены негативные эпигенетические эффекты поллютантов (загрязнителей) атмосферного воздуха – повреждающее влияние на сперматогенез на разных его стадиях и нарушение других процессов половой системы [22].

Гаметотоксический эффект

Наблюдения за гаметотоксическим действием поллютантов на организм человека остаются трудноосуществимыми, однако на экспериментальных животных исследование повреждающих эффектов можно проводить практически на большинстве этапов гаметогенеза. В табл. 3 представлены сравнительные данные о негативном влиянии загрязнения атмосферного воздуха на гонады человека и моделей экспериментальных животных (мыши и крысы) [9].

Таблица 3. *Негативное влияние загрязнения атмосферного воздуха на репродуктивную функцию человека и лабораторных животных (мыши и крысы) (адаптировано из [9])*

Table 3. *Negative effect of air pollution on reproductive function of humans and lab animals (mice and rats) (adapted from [9])*

Человек Human	Мышь Mouse	Крыса Rat
<ul style="list-style-type: none"> Снижение концентрации сперматозоидов, их подвижности и жизнеспособности, уменьшение числа прогрессивно подвижных сперматозоидов Decreased sperm count, sperm motility and viability, decreased number of progressively motile sperm Повреждение ДНК DNA damage Анеуплоидия в гаметах Aneuploid gametes Усиление оксидативного стресса Increased oxidative stress 	<ul style="list-style-type: none"> Угнетение сперматогенеза Inhibition of spermatogenesis Снижение веса семенников Decreased testicle weight Повышение частоты аномалий сперматозоидов Increased frequency of sperm abnormalities Дегенеративные изменения, атрофия семенных канальцев Degenerative changes, atrophy of the seminiferous tubules Учащение гибели клеток герминативного эпителия Increased death of germinal epithelium cells 	<ul style="list-style-type: none"> Угнетение сперматогенеза Inhibition of spermatogenesis Снижение веса семенников Decreased testicle weight Атрофия семенных канальцев Atrophy of the seminiferous tubules Одностандные разрывы ДНК Single-strand DNA breaks Изменение уровня фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормонов, тестостерона Changes in follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, testosterone levels

Таблица 4. *Влияние основных загрязнителей атмосферного воздуха на параметры эякулята*

Table 4. *Effects of the main air pollutants on sperm parameters*

Загрязнители Pollutants	Концентрация сперматозоидов Sperm count	Подвижность сперматозоидов Sperm motility	Атипичная морфология сперматозоидов Atypical sperm morphology	Фрагментация ДНК DNA fragmentation
Мелкодисперсные частицы диаметром ≤10 мкм Particulate matter ≤10 μm	Не исследовано Not investigated	Не исследовано Not investigated	Негативное влияние Negative effect	Данные противоречивы Contradictory data
Мелкодисперсные частицы диаметром ≤2,5 мкм Particulate matter ≤2,5 μm	Данные противоречивы Contradictory data	Данные противоречивы Contradictory data	Данные противоречивы Contradictory data	Негативное влияние Negative effect
Диоксид серы (SO ₂) Sulfur dioxide (SO ₂)	Данные противоречивы Contradictory data	Негативное влияние Negative effect	Негативное влияние Negative effect	Данные противоречивы Contradictory data
Оксид углерода (CO) Carbon monoxide (CO)	Нет негативного влияния No negative effect	Не исследовано Not investigated	Нет негативного влияния No negative effect	Данные противоречивы Contradictory data
Оксиды азота (NO _x) Nitrogen oxides (NO _x)	Данные противоречивы Contradictory data	Негативное влияние Negative effect	Данные противоречивы Contradictory data	Данные противоречивы Contradictory data
Озон (O ₃) Ozone (O ₃)	Данные противоречивы Contradictory data	Не исследовано Not investigated	Данные противоречивы Contradictory data	Данные противоречивы Contradictory data

В ряде научных работ изучено влияние различных загрязнителей атмосферного воздуха: мелкодисперсных частиц, газов (диоксида и оксида азота, оксида углерода, диоксида серы, озона), тяжелых металлов (свинца, кад-

мия), полициклических ароматических углеводородов на параметры сперматозоидов: подвижность, морфологию, количество, уровень фрагментации ДНК [8, 13, 18] (табл. 4).

Исследования влияния загрязнения атмосферного воздуха автомобильным транспортом на репродуктивную функцию на лабораторных биологических моделях (мышьях и крысах) наглядно демонстрируют негативное влияние основных токсических компонентов выхлопных газов на состояние репродуктивных органов и параметры сперматогенеза [9]. В связи с тем, что в проанализированных исследованиях в качестве критериев оценки использовались разные показатели качества эякулята и степени загрязнения воздуха, результаты разных авторов трудно сопоставить, поэтому проведение метаанализа не представляется возможным. Ввиду объективной сложности подобных исследований не выявлены документированные последствия хронического воздействия загрязнителей атмосферного воздуха, а кроме того, не до конца выяснены механизмы действия поллютантов атмосферного воздуха. Необходимы долгосрочные исследования влияния хронического загрязнения атмосферного воздуха на мужскую репродуктивную систему.

Выводы

1. Загрязнение атмосферного воздуха негативно влияет на мужскую репродуктивную систему

- и фертильность, на разных уровнях нарушая процессы сперматогенеза, ухудшая параметры спермы, морфологию сперматозоидов. Возможен и генотоксический эффект поллютантов.
2. Воздействие поллютантов атмосферного воздуха на мужскую репродуктивную систему человека изучено фрагментарно и требует дальнейшего исследования, в частности определения молекулярных механизмов, приводящих к нарушению мужской фертильности.
 3. Необходимо стандартизировать методы дальнейших исследований влияния поллютантов для упрощения сравнения данных, полученных в разных исследованиях.
 4. В ходе профилактических мероприятий и при учете воздействий следует учитывать индивидуальную, в том числе и генетическую обусловленную устойчивость/восприимчивость к действию поллютантов, особенно ксенобиотиков.
 5. Необходимо совершенствовать профилактические и терапевтические мероприятия, направленные на сохранение репродуктивного здоровья населения в условиях ухудшения экологической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральная служба государственной статистики. Демографический ежегодник России. Приложение к сборнику (информация в разрезе субъектов Российской Федерации), 2017 г. Доступно по: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/pril-dem17.rar. [Federal State Statistics Service. Demographic Yearbook of Russia. Appendix to the collection (information by subjects of the Russian Federation), 2017. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/pril-dem17.rar. (In Russ.)].
2. Irvine S., Sawood E., Richardson D. et al. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in Scotland over 11 years. *BMJ* 1996;312(7029):467–71.
3. Быков В.Л. Сперматогенез у мужчин в конце XX века (обзор литературы). Проблемы репродукции 2000;(1):6–13. [Bykov V.L. Spermateliosis in men at the end of the XX century (literature review). *Problemy reproduksii* = Russian Journal of Human Reproduction 2000;(1):6–13. (In Russ.)].
4. Rolland M., Le Moal J., Wagner V. et al. Decline in semen concentration in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod* 2013;28(2):462–70. DOI: 10.1093/humrep/des415.
5. Hauser R., Sokol R. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult male. *Fertil Steril* 2008;89(2 Suppl):e59–65. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.033.
6. Manfo F.P., Nantia E.A., Mathur P.P. et al. Effect of environmental contaminants on mammalian testis. *Curr Mol Pharmacol* 2014;7(2):119–35.
7. Банников А.Г., Вакулин А.А., Рустамов А.К. Основы экологии и охрана окружающей среды. Учебник для студентов сельскохозяйственных вузов. Под ред. А.А. Вакулина. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Колос, 1999. 303 с. [Ban-nikov A.G., Vakulin A.A., Rustamov A.K., Fundamentals of ecology and environmental protection. Textbook for students of agricultural universities. Ed. by A.A. Vakulin. 4th edn, rev. and suppl. Moscow: Kolos, 1999. 303 p. (In Russ.)].
8. Hammoud A., Carrell D.T., Gibson M. et al. Decreased sperm motility is associated with air pollution in Salt Lake City. *Fertil Steril* 2010;93(6):1875–9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.089.
9. Lafuente R., García-Blázquez N., Jacquemin B., Checa M.A. Outdoor air pollution and sperm quality. *Fertil Steril* 2016;106(4):880–96. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.022.
10. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Immediately dangerous to life or health (IDLH) values. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/default.html>.
11. Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkebaek N.E. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992;305(6854):609–13.
12. Irvine D.S., Twigg J.P., Gordon E.L. et al. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *J Androl* 2010;21(1):33–44.
13. Rengaraj D., Kwon W.S., Pang M.G. Effects of motor vehicle exhaust on male reproductive function and associated proteins. *J Proteome Res* 2014;14(1):22–37. DOI: 10.1021/pr500939c.
14. Andersson A.M., Jørgensen N., Main K.M. et al. Adverse trends in male reproductive health: we may have reached a crucial “tipping point”. *Int J Androl* 2008;31(2):74–80. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2007.00853.x.
15. Галимов Ш.Н., Амирова З.К., Галимова Э.Ф. «Кризис сперматозоида» и техногенное загрязнение окружающей среды: факты и гипотезы. Проблемы репродукции 2005;11(2):19–22. [Galimov Sh.N., Amirova Z.K., Galimova E.F. Spermatozoon's failure and technical pollution: the facts and the hypothesis. *Problemy reproduksii* = Russian Journal of Human Reproduction 2005;11(2):19–22. (In Russ.)].



16. Кирпатовский И.Д., Лубяко А.А., Кирпатовский В.И. Проблема защиты репродуктивного здоровья мужчин. Вестник реабилитации органов и тканей 2004;(1):14–9. [Kirpatovsky I.D., Lubyako A.A., Kirpatovsky V.I. The problem of protecting the reproductive health of men. Vestnik reabilitatsii organov i tkaney = Journal of Organ and Tissue Rehabilitation 2004;(1):14–9. (In Russ.)].
17. Swan S.H., Elkin E.P., Fenster L. et al. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934–1996. Environ Health Perspect 2000;108(10):961–6. DOI: 10.1289/ehp.00108961.
18. Kimmins S., Sassone-Corsi P. Chromatin remodelling and epigenetic features of germ cells. Nature 2005;434(7033): 583–9. DOI: 10.1038/nature03368.
19. Гордеева Е.Г. Частота мейотического нерасхождения хромосом у мужчин с нарушением репродуктивной функции. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2012. 26 с. [Gordeeva E.G. Frequency of meiotic chromosome non-disjunction in men with reproductive dysfunction. Abstract of dis. ... of cand. of biol. sciences. Moscow, 2012. 26 p. (In Russ.)].
20. Райцина С.С. Гематотестикулярный барьер. В кн.: Современные проблемы сперматогенеза. Под ред. Т.А. Детлаф. М.: Наука, 1982. 260 с. [Raitsina S.S. Blood-testis barrier. In: Modern problems of spermatogenesis. Ed. by T.A. Detlaf. Moscow: Nauka, 1982. 260 p. (In Russ.)].
21. Райцина С.С. Сперматогенез и структурные основы его регуляции. М.: Наука, 1985. 207 с. [Raitsina S.S. Spermatogenesis and structural elements of its regulation. Moscow: Nauka, 1985. 207 p. (In Russ.)].
22. Sokol R.Z., Kraft P., Fowler I.M. et al. Exposure to environmental ozone alters semen quality. Environ Health Perspect 2006;114(3):360–5. DOI: 10.1289/ehp.8232.

ORCID автора/ORCID of author

А.О. Седова/A.O. Sedova: <https://orcid.org/0000-0002-7032-0793>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.



Полиморфизм CAG-повторов гена андрогенного рецептора, болезнь Кеннеди и мужское бесплодие

Л.П. Меликян¹, В.Б. Черных^{1,2}

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117437 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Вячеслав Борисович Черных chernykh@med-gen.ru

Генетические нарушения часто становятся причиной развития тяжелых форм патозооспермии и мужского бесплодия. Полиморфизм числа CAG-повторов в экзоне 1 гена андрогенного рецептора (AR) ассоциирован с нарушением сперматогенеза и снижением мужской фертильности. Экспансия тринуклеотидных повторов ДНК вызывает ряд прогрессирующих нейродегенеративных генетических заболеваний, в том числе бульбоспинальную амиотрофию — болезнь Кеннеди. Данное нервно-мышечное заболевание вызвано увеличением количества CAG-повторов гена AR и характеризуется эндокринными нарушениями, атрофией тестикул, гипогонадизмом, гинекомастией, олигозооспермией или азооспермией. В статье представлены современные сведения о гене AR, кодируемом им белке и его функции, болезни Кеннеди, а также о влиянии количества CAG-повторов гена на репродуктивную систему и фертильность у мужчин.

Ключевые слова: андрогенный рецептор, мужское бесплодие, сперматогенез, азооспермия, олигозооспермия, спинобульбарная мышечная атрофия, болезнь Кеннеди, тринуклеотидные повторы

Для цитирования: Меликян Л.П., Черных В.Б. Полиморфизм CAG-повторов гена андрогенного рецептора, болезнь Кеннеди и мужское бесплодие. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(2):35–9.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-35-39

CAG repeats polymorphism of androgen receptor gene, Kennedy's disease and male infertility

L.P. Melikyan¹, V.B. Chernykh^{1,2}

¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechie St., Moscow 115522, Russian Federation;

²Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117437, Russian Federation

Genetic factors are a common cause of severe pathozoospermia and male infertility. An increase in the length of trinucleotide repeats causes a number of progressive neurodegenerative diseases, including spinal bulbar muscular atrophy — Kennedy syndrome. This neuromuscular disease is caused by the CAG repeats expansion in the androgen receptor gene (AR) and is characterized by endocrine disorders, testicular atrophy, hypogonadism, gynecomastia, and infertility due to azoospermia or oligozoospermia. Variation in the number of CAG repeats of the AR gene may be associated with impaired spermatogenesis and male fertility. The article presents current information about the androgen receptor gene, protein encoded by it and its function, Kennedy syndrome and the effect of the number of AR gene CAG repeats on the male reproductive system and fertility.

Key words: androgen receptor, male infertility, spermatogenesis, azoospermia, oligozoospermia, spinal muscular atrophy, Kennedy's disease, trinucleotide repeats

For citation: Melikyan L.P., Chernykh V.B. CAG repeats polymorphism of androgen receptor gene, Kennedy's disease and male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(2):35–9.

Введение

Одной из частых причин тяжелых форм мужского бесплодия считаются генетические дефекты [1]: хромосомные аномалии, вариации числа копий (copy number variation), из которых наиболее часто выявляют

микроделеции в локусе AZF (azoospermia factor) Y-хромосомы, различные генные мутации, в том числе в гене регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), в генах, контролирующих сперматогенез, влияющих на секрецию и действие

рилизинг-гормона, гонадотропных и половых гормонов и др. [2].

Эндокринные факторы регулируют развитие и функционирование органов половой системы. Ведущую роль в гормональной регуляции мужской репродуктивной системы играют андрогены – тестостерон и 5 α -дигидротестостерон, взаимодействующие с андрогенными рецепторами. В маскулинизации вольфовых протоков и их производных, придатков яичек, семявыносящих протоков и семенных пузырьков ключевым является тестостерон, а 5 α -дигидротестостерон необходим для развития наружных мужских половых органов и предстательной железы [2]. В период полового созревания, инициируемого регулярной секрецией гонадотропинов, происходит повышение продукции андрогенов, что приводит к активации сперматогенеза и функционирования придаточных половых желез. Эти гормоны также контролируют клеточную пролиферацию в предстательной железе и другие андроген-зависимые процессы [1].

Снижение продукции андрогенов, нарушение их метаболизма или чувствительности рецепторов к ним приводит к нарушениям регулируемых ими процессов, в том числе к аномалиям формирования пола и развития половой системы по мужскому типу, к гипогонадизму, нарушению сперматогенеза и бесплодию или снижению фертильности у мужчин [1, 2].

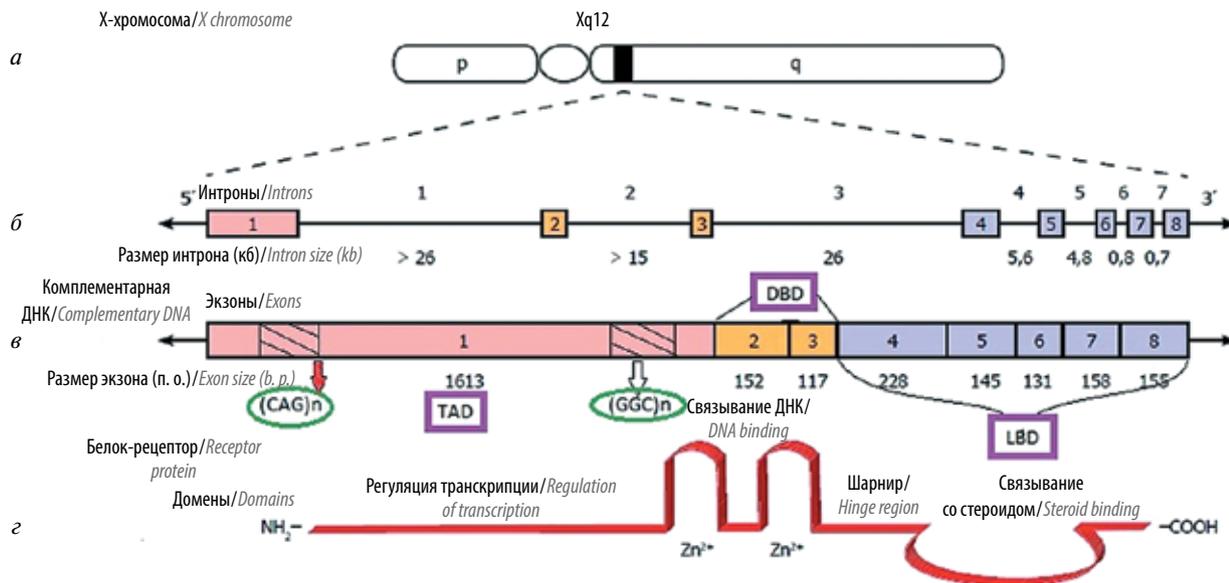
Мутации и CAG-полиморфизмы гена андрогенного рецептора (*AR/HUMARA*) обуславливают угнетение

сперматогенеза и «идиопатическое» мужское бесплодие [2, 3]. Экспансия тринуклеотидных повторов ДНК вызывает ряд прогрессирующих нейродегенеративных генетических заболеваний. Увеличение количества CAG-повторов (≥ 40) в гене *AR* приводит к развитию спинобульбарной мышечной атрофии (СБМА), сопровождающейся эндокринными нарушениями, атрофией тестикул, гипогонадизмом, гинекомастией, олигозооспермией или азооспермией, нарушением мужской фертильности [3, 4].

Ген *AR* и кодируемый им белок

Ген *AR* локализован на коротком плече X-хромосомы (в локусе Xq12) и содержит 8 экзонов [1]. В экзоне 1, который кодирует домен TAD, располагаются 2 полиморфных тринуклеотидных повтора (CAG и GGC). Экзоны 2 и 3 кодируют ДНК-связывающий домен, содержащий петлевой участок из 2 элементов «цинковых пальцев», а экзоны 4–8 кодируют гормон-связывающий домен (см. рисунок) [1].

Тринуклеотидный CAG-повтор кодирует полиглутаминовый тракт, а GGC-последовательность – полиглициновый тракт в аминокислотной последовательности белка *AR* [5]. Эти повторы являются полиморфными, поскольку их размер варьирует в популяции; длина CAG-повторов обратно пропорциональна транскрипционной активности андрогенного рецептора [5]. Наличие локуса GGC-повторов необходимо для трансактивационной способности



Схематичное изображение хромосомной локализации (а) и экзон-интронной структуры (б) гена андрогенного рецептора (*AR*), кодирующей ДНК (в), а также структуры доменов кодируемого геном белка (з). Три основных домена *AR* – трансактивирующий домен (TAD), ДНК-связывающий домен (DBD) и лигандсвязывающий домен (LBD). Два локуса тринуклеотидных полиморфизмов – (CAG) n и (GGC) n – кодируют повторы соответственно глутамина и глицина [1] (адаптировано из [5])

Schematic representation of chromosomal localization (a) and exon-intron structure (b) of androgen receptor gene (*AR*), coding DNA (v), and structure of protein domains coded by the gene (z). The three main *AR* domains are transactivating domain (TAD), DNA-binding domain (DBD) and ligand-binding domain (LBD). Two loci of trinucleotide polymorphisms – (CAG) n and (GGC) n – respectively code glutamine and glycine repeats [1] (adapted from [5])

рецептора, так как его активность снижается, когда участок GGC-повторов отсутствует [5]. Показано, что длина повторов CAG и GGC может влиять на уровень половых гормонов и на функцию мужской репродуктивной системы [5, 6].

Как и другие стероидные рецепторы, при связывании с гормонами андрогенный рецептор формирует комплекс, который транслоцируется в ядро, где он взаимодействует со специфическими последовательностями ДНК в регуляторных областях (промоторах и энхансерах) AR-регулируемых генов, активируя или подавляя их экспрессию [2, 5]. Кроме андрогенов, рецептор взаимодействует с различными ядерными белками, образуя комплекс предварительной инициации, состоящий из множества коактиваторов на промоторах, и инициирует транскрипцию генов, регулируя синтез белков [2, 5].

Андрогенный рецептор — основной регулятор проявления признаков полового диморфизма [7]. Мутации гена *AR* могут обуславливать нарушения формирования пола, вызванные полной или неполной нечувствительностью (резистентностью) к андрогенам, или приводить к нормальному развитию мужской половой системы, сопровождающемуся или не сопровождающемуся бесплодием [2]. Полностью нарушенная функция рецептора у пациентов с нормальным мужским кариотипом (46,XY) становится причиной синдрома тестикулярной феминизации (синдрома Морриса). Кроме того, определенные варианты гена *AR* связаны с развитием ряда других заболеваний у человека, включая болезнь Кеннеди [8].

Спинобульбарная мышечная атрофия

Спинобульбарная мышечная атрофия представляет собой X-сцепленное рецессивное прогрессирующее нейродегенеративное заболевание. Оно встречается у пациентов мужского пола и приводит к развитию мышечной гипотонии и очагов атрофии в мышцах конечностей в позднем возрасте [3, 4, 9–12]. СБМА впервые описана в 1897 г. японским неврологом Hiroshi Kawahara, а в 1968 г. получила название «болезнь Кеннеди», после того как W.R. Kennedy и соавт. обследовали 11 больных из 2 неродственных семей [9].

Первые клинические признаки СБМА обычно появляются в возрасте 40–50 лет. Заболевание характеризуется медленно прогрессирующей слабостью скелетных мышц, их атрофией, фасцикуляциями, гипили арефлексией, повышенным уровнем сывороточной креатинкиназы и часто возникающим тремором [8, 9]. Клинические симптомы СБМА могут варьировать даже у пациентов из одной семьи. Бульбарные расстройства, включая дизартрию и ринофонию, могут возникать на ранней стадии заболевания и прогрессировать до развития дисфагии. У пациентов с СБМА часто наблюдается сниженная чувствительность к андрогенам,

что проявляется гинекомастией, снижением либидо, эректильной дисфункцией, атрофией яичек и патозооспермией [3, 4, 10]. Клинические признаки нарушения функции андрогенного рецептора со стороны половой системы часто предшествуют поражению моторного аппарата [13, 14].

Причина заболевания — выраженная экспансия CAG-повторов (≥ 40) в экзоне 1 гена *AR*, которую впервые установили A.R. La Spada и соавт. в 1991 г. [4]. В связи с этим СБМА отнесли к группе болезней экспансии ДНК-повторов, для которых характерно повышение количества тринуклеотидных повторов (CAG, GGC). В пораженных нейронах спинного мозга при СБМА выявляют внутриядерные белковые включения, содержащие полиглутаминовый тракт [11, 15, 16]. Количество CAG-повторов у здоровых индивидуумов — до 39, при СБМА — от 40 до 74, при этом в целом степень экспансии повторов положительно коррелирует с выраженностью симптомов заболевания [10, 13, 14, 17]. Возраст манифестации заболевания обратно пропорционален длине полиглутаминового тракта в белке AR (числу CAG-повторов в гене *AR*): при значительном увеличении количества повторов заболевание дебютирует в более раннем возрасте, а в редких случаях его начальные признаки отмечены в 15–20 лет [13, 18].

Фенотипические проявления заболевания обусловлены частичным нарушением функции андрогенного рецептора, которое обуславливает снижение чувствительности органов и тканей к андрогенам [10, 19]. Мутантный белок AR имеет тенденцию к агрегации, образуя внутриклеточные включения в продуцирующих его клетках [10, 20]. Предполагаемым механизмом патогенного действия мутаций в гене *AR* при СБМА является нарушение инициации транскрипции генов-мишеней, которое приводит к вторичным дефектам внутриклеточной передачи сигналов, угнетению митохондриальной активности и аксонального транспорта [11, 21–23].

CAG-полиморфизм гена *AR* и нарушение фертильности у мужчин

Во многих исследованиях показано, что «длинный» полиглутаминовый тракт белка AR ассоциирован с нарушением сперматогенеза, гипогонадизмом, бесплодием или снижением фертильности у мужчин [1, 24–27]. Выявлена сильная обратная корреляция между количеством CAG-повторов в гене *AR* и возрастом, в котором развилась гинекомастия [2, 28]. У большинства пациентов с СБМА наблюдаются клинические признаки частичной нечувствительности к андрогенам, в том числе повышение уровня тестостерона и лютеинизирующего гормона [2, 29]. Обнаружена прямая зависимость между уровнем данных гормонов в сыворотке крови и количеством CAG-повторов, при этом чем длиннее полиглутаминовый тракт в белке AR,

тем более выражено нарушение чувствительности к андрогенам [2, 29]. У мужчин аминокислотные замены в лигандсвязывающем домене андрогенного рецептора приводят к нарушению сперматогенеза и бесплодию в результате нарушения взаимодействия между рецепторными доменами и белками-коактиваторами [2]. Повышенный уровень тестостерона ингибирует действие фолликулостимулирующего гормона, который воздействует на клетки Сертоли и регулирует сперматогенез [30].

С риском нарушения сперматогенеза и мужским бесплодием связано не только большое, но и малое количество CAG-повторов в гене *AR* [2]. Кроме того, некоторые авторы указывают, что короткие (<16) последовательности CAG-повторов в гене *AR* ассоциированы с развитием новообразований предстательной железы и синдромом поликистозных яичников [1, 31], а также могут быть связаны с нарушением сперматогенеза, бесплодием и ранним старением у мужчин [1, 24, 27, 32–35].

Показано, что у пациентов различных этнических групп (из Америки, Австралии, Японии, Франции и др.), имеющих более 28 CAG-повторов, в 4 и более раза увеличен риск нарушения сперматогенеза [2], однако данной корреляции не обнаружено в исследованиях с участием мужчин из Швеции, Германии, Нидерландов и Дании: у них не выявлено статистически значимой зависимости между количеством CAG-повторов и наличием патозооспермии [2, 29, 36]. Данные исследований с участием мужчин из разных европейских популяций свидетельствуют об отсутствии

значимых различий между фертильными мужчинами и мужчинами с бесплодием в распределении аллелей по числу CAG-повторов гена *AR* [2, 29].

У мужчин с идиопатической азооспермией или олигозооспермией среднее количество CAG-повторов больше, чем у фертильных мужчин. Аллели гена *AR* с более длинными CAG-последовательностями также ассоциированы с умеренным или тяжелым нарушением маскулинизации у новорожденных мужского пола [2]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что более длинный полиглутаминовый тракт снижает активность андрогенных рецепторов, приводя к нарушению сперматогенеза и мужскому бесплодию.

Заключение

Андрогенный рецептор – важнейший участник гормональной регуляции экспрессии генов в тканях-мишенях. Дефекты его функции, которые могут быть вызваны мутациями или полиморфизмами гена *AR*, связаны с различными андрогензависимыми заболеваниями и нарушениями: аномалиями формирования пола, бесплодием, снижением фертильности у мужчин, СБМА. Пациенты не только с длинным, но и с коротким полиглутаминовым трактом имеют повышенный риск нарушения сперматогенеза и репродуктивной функции. Однако влияние CAG-повторов гена *AR* на сперматогенез и бесплодие требует более полного исследования. Необходимо и дальнейшее изучение патогенетических механизмов нарушения функции андрогенных рецепторов, что позволит разработать подходы к лечению пациентов с СБМА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Черных В.Б., Руднева С.А., Сорокина Т.М. и др. Влияние CAG-полиморфизма гена андрогенового рецептора (AR) на сперматогенез у мужчин с бесплодием. Андрология и генитальная хирургия 2015;16(4):55–61. [Chernykh V.B., Rudneva S.A., Sorokina T.M. et al. An influence of androgen receptor (AR) gene CAG-polymorphism on spermatogenesis in infertile men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2015;16(4):55–61. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-16-4-55-61.
2. Yong E.L., Loy C.J., Sim K.S. Androgen receptor gene and male infertility. *Hum Reprod Update* 2003;9(1):1–7. DOI: 10.1093/humupd/dmg003.
3. Davis-Dao C.A., Tuazon E.D., Sokol R.Z., Cortessis V.K. Male infertility and variation in CAG repeat length in the androgen receptor gene: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4319–26. DOI: 10.1210/jc.2007-1110.
4. La Spada A.R., Wilson E.M., Lubahn D.B. et al. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* 1991;352(6330):77–9. DOI: 10.1038/352077a0.
5. Wang Q., Ge X., Wang H.X. et al. Association of androgen receptor gene CAG and GGN repeat polymorphism with cryptorchidism: a meta-analysis. *Andrologia* 2018;50(3):1–6. DOI: 10.1111/and.12909.
6. Grigorova M., Punab M., Kahre T. et al. The number of CAG and GGN triplet repeats in the androgen receptor gene exert combinatorial effect on hormonal and sperm parameters in young men. *Andrology* 2017;5(3):495–504. DOI: 10.1111/andr.12344.
7. Thomas M., Dadgar N., Aphil A. et al. Androgen receptor acetylation site mutations cause trafficking defects, misfolding, and aggregation similar to expanded glutamine tracts. *J Biol Chem* 2004;279(9):8389–95. DOI: 10.1074/jbc.M311761200.
8. Amato A.A., Prior T.W., Barohn R.J. et al. Kennedy's disease: a clinicopathologic correlation with mutations in the androgen receptor gene. *Neurology* 1993;43(4):791–4.
9. Kennedy W.R., Alter M., Sung J.H. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology* 1968;18(7):671–80.
10. Grunseit C., Kats I.R., Bott L.C. et al. Early onset and novel features in a spinal and bulbar muscular atrophy patient with a 68 CAG repeat. *Neuromuscul Disord* 2014;24(11):978–81. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.06.441.
11. Исайкин А.И., Черненко О.А., Самхаева Н.Д. и др. Бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди с синдромом патологической мышечной утомляемости. Неврологический журнал 2015;20(2):32–7. [Isaykin A.I., Chernenko O.A., Samkhaeva N.D. et al. Bulbospinal muscular atrophy Kennedy with the syndrome of pathological muscle fatigue. *Nevrologicheskii zhurnal = Neurological Journal* 2015;20(2):32–7. (In Russ.)].

12. Tanaka F., Katsuno M., Banno H. et al. Current status of treatment of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neural Plast* 2012;2012:369284. DOI: 10.1155/2012/369284.
13. Grunseich C., Fischbeck K.H. Spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015;33(4):847–54. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.002.
14. Atsuta N., Watanabe H., Ito M. et al. Natural history of spinal and bulbar muscular atrophy (SBMA): a study of 223 Japanese patients. *Brain* 2006;129(Pt 6):1446–55. DOI: 10.1093/brain/awl096.
15. Igarashi S., Tanno Y., Onodera O. et al. Strong correlation between the number of CAG repeats in androgen receptor genes and the clinical onset of features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neurology* 1992;42(12):2300–2.
16. Наследственные болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Ю.Е. Вельтишева, П.А. Темина. М.: Медицина, 1998. 495 с. [Genetic diseases of the nervous system. Guide for practitioners. Ed. by Yu.E. Veltishev, P.A. Temin. Moscow: Meditsina, 1998. 495 с. (In Russ.)].
17. Rhodes L.E., Freeman B.K., Auh S. et al. Clinical features of spinal and bulbar muscular atrophy. *Brain* 2009;132(Pt 12):3242–51. DOI: 10.1093/brain/awp258.
18. Statland J.M., Barohn R.J., McVey A.L. et al. Patterns of weakness, classification of motor neuron disease, and clinical diagnosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2015;33(4):735–48. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.006.
19. Grunseich C., Rinaldi C., Fischbeck K.H. Spinal and bulbar muscular atrophy: pathogenesis and clinical management. *Oral Dis* 2014;20(1):6–9. DOI: 10.1111/odi.12121.
20. Walcott J.L., Merry D.E. Ligand promotes intranuclear inclusions in a novel cell model of spinal and bulbar muscular atrophy. *J Biol Chem* 2002;277(52):50855–9. DOI: 10.1074/jbc.M209466200.
21. Ranganathan S., Harmison G.G., Meyert-holen K. et al. Mitochondrial abnormalities in spinal and bulbar muscular atrophy. *Hum Mol Genet* 2009;18(1):27–42. DOI: 10.1093/hmg/ddn310.
22. Lieberman A.P., Harmison G., Strand A.D. et al. Altered transcriptional regulation in cells expressing the expanded polyglutamine androgen receptor. *Hum Mol Genet* 2002;11(17):1967–76.
23. Katsuno M., Adachi H., Minamiyama M. et al. Reversible disruption of dynactin 1-mediated retrograde axonal transport in polyglutamine-induced motor neuron degeneration. *J Neurosci* 2006;26(47):12106–17. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3032-06.2006.
24. Gottlieb B., Lombroso R., Beitel L.K., Tifiro M.A. et al. Molecular pathology of the androgen receptor in male (in)fertility. *Reprod Biomed Online* 2005;10(1):42–8.
25. Mengual L., Oriola J., Ascaso C. et al. An increased CAG repeat length in the androgen receptor gene in azoospermic ICSI candidates. *J Androl* 2003;24(2):279–84.
26. Lazaros L., Xita N., Takenaka A. et al. Semen quality is influenced by androgen receptor and aromatase gene synergism. *Hum Reprod* 2012;27(12):3385–92. DOI: 10.1093/humrep/des334.
27. Giagulli V.A., Carbone M.D., De Pergola G. et al. Could androgen receptor gene CAG tract polymorphism affect spermatogenesis in men with idiopathic infertility? *J Assist Reprod Genet* 2014;31(6):689–97. DOI: 10.1007/s10815-014-0221-4.
28. Dejager S., Bry-Gauillard H., Bruckert E. et al. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3893–901. DOI: 10.1210/jcem.87.8.8780.
29. Rajpert-De Meyts E., Leffers H., Petersen J.H. et al. CAG repeat length in androgen-receptor gene and reproductive variables in fertile and infertile men. *Lancet* 2002;359(9300):44–6.
30. Фесай О.А., Кравченко С.А., Тыркус М.Я. и др. CAG-полиморфизм гена андрогенового рецептора у мужчин с азооспермией и олигозооспермией из Украины. *Цитология и генетика* 2009;(6):45–51. [Fesai O.A., Kravchenko S.A., Tyrkus M.Ya. et al. Androgen receptor CAG gene polymorphism among azoospermic and oligozoospermic men from Ukraine. *Tsytologiya i genetika = Cytology and genetics* 2009;(6):45–51. (In Russ.)].
31. Черных В.Б., Руднева С.А., Сорокина Т.М. и др. Характеристика состояния сперматогенеза у мужчин с различными типами AZFc-делетий. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;(2):48–57. [Chernykh V.B., Rudneva S.A., Sorokina T.M. et al. Characteristics of spermatogenesis in infertile men with the AZFc region deletions. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2014;15(2):48–57. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-2-48-57.
32. Meehan K.L., Sadar M.D. Androgens and androgen receptor in prostate and ovarian malignancies. *Front Biosci* 2003;8:d780–800.
33. Buchanan G., Yang M., Cheong A. et al. Structural and functional consequences of glutamine tract length variation in the androgen receptor. *Hum Mol Genet* 2004;13(16):1677–92. DOI: 10.1093/hmg/ddh181.
34. Mimeault M., Batra S.K. Recent advances on multiple tumorigenic cascades involved in prostatic cancer progression and targeting therapies. *Carcinogenesis* 2006;27(1):1–22. DOI: 10.1093/carcin/bgi229.
35. Nenonen H.A., Giwercman A., Hallengren E. et al. Non-linear association between androgen receptor CAG repeat length and risk of male subfertility – a meta-analysis. *Int J Androl* 2011;34(4):327–32. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2010.01084.x.
36. Van Golde R., Van Houwelingen K., Kiemeneij L. et al. Is increased CAG repeat length in the androgen receptor gene a risk factor for male subfertility? *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):621–3.

Вклад авторов

Л.П. Меликян: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

В.Б. Черных: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование текста статьи.

Authors' contributions

L.P. Melikyan: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

V.B. Chernykh: reviewing of publications of the article's theme, scientific editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

Л.П. Меликян/L.P. Melikyan: <https://orcid.org/0000-0003-2029-9890>

В.Б. Черных/V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 17.12.2018. **Принята к публикации:** 28.03.2019.

Article received: 17.12.2018. **Accepted for publication:** 28.03.2019.

Сравнительный анализ культурального и молекулярно-генетического методов в исследовании микробиоты эякулята при мужской инфертильности

Д.Г. Почерников, Н.Т. Постовойтенко, А.И. Стрельников

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России;
Россия, 153012 Иваново, Шереметевский просп., 8

Контакты: Денис Геннадьевич Почерников urologktn@mail.ru

Цель исследования — сравнить результаты исследований эякулята с помощью стандартного культурального метода и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР РВ).

Материалы и методы. С 2016 по 2018 г. проведено проспективное исследование с участием 143 мужчин, обратившихся в урологическую клинику Ивановской государственной медицинской академии по поводу бесплодия и с целью прегравидарной подготовки. Выполнено исследование эякулята культуральным методом и методом ПЦР РВ. В 1-ю группу вошли 54 пациента с лейкоспермией и бактериоспермией; во 2-ю — 58 пациентов, у которых лейкоспермия отсутствовала, но выявлена бактериоспермия; контрольную группу составил 31 мужчина без лейкоспермии и бактериоспермии по результатам ПЦР РВ.

Результаты. Наиболее часто при проведении ПЦР РВ эякулята в 1-й и 2-й группах встречались *Corynebacterium spp.* (соответственно 51,9 и 60,3 %) и *Enterobacteriaceae spp./Enterococcus spp.* (51,9 и 62,1 %), но статистически значимых различий между группами не установлено. Спектр выявленных микроорганизмов по данным культурального исследования и ПЦР РВ совпадал почти во всех случаях, но у 22 (15,4 %) пациентов при проведении ПЦР РВ были выявлены *Enterobacteriaceae/Enterococcus spp.*, которые не были обнаружены при культуральном исследовании. Этим мужчинам назначали препарат бовгиалурионидаза азоксимер («Лонгидаза®») (2 раза в неделю в течение 1 мес) для противовоспалительной терапии и уменьшения выраженности лейкоспермии. При контрольных посевах эякулята после окончания терапии были выявлены те же микроорганизмы, что ранее обнаруживались по результатам ПЦР РВ.

Заключение. Наше исследование демонстрирует преимущество метода ПЦР РВ в сравнении со стандартным культуральным исследованием эякулята. ПЦР РВ может быть рекомендована как скрининговый метод. Для повышения точности выявления микроорганизмов целесообразно назначение препарата «Лонгидаза®», который способствует дренированию ацинусов предстательной железы.

Ключевые слова: диагностика, инфекции репродуктивной системы, мужское бесплодие, полимеразная цепная реакция в реальном времени, культуральное исследование, эякулят, «Андрофлор®», «Лонгидаза®»

Для цитирования: Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Стрельников А.И. Сравнительный анализ культурального и молекулярно-генетического методов в исследовании микробиоты эякулята при мужской инфертильности. *Андрология и генитальная хирургия* 2019;20(2):40–7.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-40-47

Comparative analysis of cell culture and molecular genetic testing of semen microbiota in male infertility

D.G. Pochernikov, N.T. Postovoytenko, A.I. Strelnikov

Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 8 Sheremetevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia

The study objective is to compare the results of semen analysis using the standard cell culture method and real time polymerase chain reaction (RT-PCR).

Materials and methods. Between 2016 and 2018, a prospective study including 143 males who applied to the Urology Clinic of the Ivanovo State Medical Academy due to infertility and for periconceptional preparation was performed. Semen was examined using cell culture method and RT-PCR. The group 1 included 54 patients with leukospermia and bacteriospermia; the group 2 included 58 patients without leukospermia but with bacteriospermia; the control group consisted of 31 males without leukospermia and bacteriospermia based on RT-PCR.

Results. Per RT-PCR, the most frequent microorganisms in the groups 1 and 2 were *Corynebacterium spp.* (51.9 and 60.3 %) and *Enterobacteriaceae spp./Enterococcus spp.* (51.9 and 62.1 %), but there weren't any significant differences between the groups. The range of detected microorganisms per cell culture method and RT-PCR was the same in most cases, but in 22 (15.4 %) patients RT-PCR detected *Enterobacteriaceae/Enterococcus spp.*, which weren't observed in cell culture. These males were prescribed bovhyaluronidase azoximer

(Longidase®) 2 times a week for 1 month for anti-inflammatory therapy and to decrease leukospermia. Post-therapy control semen cultures detected microorganisms that were previously detected by RT-PCR.

Conclusion. Our study demonstrates the advantages of RT-PCR compared to the standard cell culture semen analysis. RT-PCR can be recommended as a screening method. To increase the accuracy of microorganism detection, Longidase® is recommended because it promotes prostatic acini drainage.

Key words: diagnosis, infections of the reproductive system, male infertility, real time polymerase chain reaction, cell culture analysis, ejaculate, Androflor®, Longidase®

For citation: Pochernikov D.G., Postovoytenko N.T., Strelnikov A.I. Comparative analysis of cell culture and molecular genetic testing of semen microbiota in male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(2):40–7.

Введение

Инфекции мочеполового тракта занимают лидирующие позиции среди причин мужского бесплодия [1–7]. Воспалительный процесс в предстательной железе не всегда проявляется клинической симптоматикой, увеличением содержания лейкоцитов в секрете предстательной железы или эякуляте, наличием выраженной бактериоспермии, выявленной стандартным культуральным методом [8–11].

Наименее изученной с точки зрения этиологии и распространенности остается асимптомная бактериоспермия, соответствующая по классификации Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health Prostatitis Syndrome Classification, 1999) хроническому простатиту IV категории [2, 4, 7, 12, 13]. Наш опыт свидетельствует о том, что у мужчин, страдающих бесплодием или проходящих прегравидарную подготовку, асимптомная бактериоспермия выявляется достаточно часто [14–17].

Культуральное исследование эякулята остается рекомендованным методом лабораторной диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний уrogenитального тракта и является обязательным при диагностике мужского бесплодия [1–7, 12, 13]. Однако оно имеет ряд недостатков, таких как длительные сроки культивирования микроорганизмов, зависимость результата от квалификации врача-лаборанта. Европейская ассоциация урологов (European Association of Urology) в своих клинических рекомендациях (2018) не рекомендует его рутинное применение как единственного метода диагностики у больных с хроническим простатитом из-за высокой частоты ложноположительных результатов [5]. В поддержании воспалительного процесса в предстательной железе не исключена этиологическая роль анаэробных микроорганизмов, для культивирования которых требуются высококачественные селективные питательные среды, а также дорогостоящее оборудование [4, 10, 11, 18, 19]. Кроме того, ряд микроорганизмов, участвующих в поддержании воспаления в предстательной железе, являются трудно- или некультивируемыми, что затрудняет своевременную диагностику и, соответственно, задерживает начало лекарственной терапии [4, 11, 13–19].

Принято считать, что бактериальный простатит вызывают преимущественно грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* [1–7, 12, 13, 20]. По данным литературы, у мужчин с хроническим простатитом IV категории в эякуляте чаще встречаются грамположительные микроорганизмы [11, 17, 21]. Некоторые из них — *Enterococcus* spp. и *Staphylococcus* spp. — хорошо растут на питательных средах и часто «экранируют» диагностически значимую микробиоту, поэтому данные микроорганизмы не всегда следует рассматривать как главный этиологический агент, вызывающий простатит [16]. Большинство урологов считают, что профилактика и лечение хронического простатита находятся на низком уровне, так как в большинстве случаев методы диагностики простатита остаются несовершенными, а этиологический агент — неизвестным [8–10, 12–19].

Таким образом, ввиду отсутствия ясности в вопросе этиологии большинства простатитов назрела необходимость внедрения в практику новых высокотехнологичных, высокочувствительных и специфичных методов исследования, позволяющих своевременно и достоверно выявить этиологические агенты [4, 12, 13, 15, 17–19, 21–23]. В последние годы спектр возможных клинически значимых микроорганизмов был значительно расширен благодаря активному внедрению в практику молекулярно-биологических методов исследования и масс-спектрометрии [4, 12, 13, 17–19, 21–23]. Сегодня во всем мире именно полимеразная цепная реакция (ПЦР) считается «золотым стандартом» идентификации атипичных возбудителей, в том числе *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma genitalium* у больных с простатитом, что отражено в рекомендациях Европейской ассоциации урологов (2018) [5, 6].

В рамках современной парадигмы диагностики имеет значение не только сам факт выявления патогенов, но и их количество относительно общей обсемененности (титр) [4–7, 12, 13, 15, 18, 19].

Не так давно появился информативный метод диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных условно-патогенными микроорганизмами, — ПЦР в режиме реального времени (ПЦР РВ). В отличие от «классической» ПЦР,



устанавливающей факт наличия или отсутствия возбудителя в исследуемом материале, ПЦР РВ дает количественную оценку микробиоты, определяет соотношение между разными видами микроорганизмов и выделяет преобладающие микроорганизмы при дисбиозе, которые могут вызвать инфекционно-воспалительные заболевания уrogenитального тракта у мужчин [15, 17, 19].

При одновременном назначении исследования эякулята культуральным методом и с помощью ПЦР РВ практикующие урологи иногда сталкиваются с диссонансом, когда выявляют несовпадение результатов исследований, и, соответственно, затрудняются с их клинической трактовкой. Проблема выявления ложной концентрации микроорганизмов связана с анатомической особенностью строения предстательной железы: конгестивный процесс характеризуется накоплением секрета в ацинусах, внутри которых происходит активное деление и размножение бактерий. Обструкция протоков затрудняет выход секрета в канал уретры, что ведет к получению неверных результатов исследования биоматериала. Ряд бактерий образуют биопленки с уменьшением доли свободных форм [22, 23], что также искажает данные об их реальной численности.

Цель исследования – сравнить результаты исследований эякулята с помощью стандартного культурального метода и ПЦР РВ.

Материалы и методы

С января 2016 г. по ноябрь 2018 г. проведено проспективное исследование с участием 143 мужчин, обратившихся в урологическую клинику Ивановской государственной медицинской академии по поводу бесплодия и с целью прегравидарной подготовки. У всех мужчин имелся клинический диагноз хронического простатита.

Критерии включения в исследование: наличие infertility, мужской пол, отсутствие жалоб, характерных для хронического простатита, использование барьерной контрацепции в период обследования. Были исключены пациенты, которые использовали в течение последних 4 нед антибактериальные препараты.

Для оценки видового состава микробиоты уrogenитального тракта выполнено исследование эякулята культуральным методом и методом ПЦР РВ по ТУ 9398-090-46482062-2015 с помощью набора реагентов «Андрофлор®» (регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2016/4490 от 25.07.2016).

Пациенты собирали эякулят путем мастурбации, предварительно помочились и проводили тщательный туалет наружных половых органов. Полученный биоматериал помещали в специальные контейнеры и в течение 1 ч доставляли в бактериологическую лабораторию для посева на питательную среду. Для

исследования методом ПЦР РВ пациенты собирали эякулят в стерильные контейнеры. При невозможности исследовать материал сразу после получения допускалось его хранение в холодильнике при температуре +4...+8 °С не более 24 ч в соответствии с инструкцией производителя.

Культуральное исследование осуществлялось на базе бактериологической лаборатории Областного противотуберкулезного диспансера им. М.Б. Стоюнина (г. Иваново) методом секторных посевов по Голду–Родману на чашках Петри с кровяным агаром, а также на средах Эндо и Сабуро. Материал помещали в селенитовую или магниевую среду в соотношении 1 : 9 для накопления энтеропатогенных бактерий. Посевы помещали в термостат на 18–24 ч при температуре +35...+37 °С. По окончании инкубации проводили количественный учет и идентификацию микроорганизмов, определяли концентрацию аэробных, факультативно-анаэробных и анаэробных бактерий. Определяли чувствительность микроорганизмов к основным антибактериальным препаратам разных групп с помощью диско-диффузионного метода по Kirby–Bauer по стандартной методике согласно регламентирующим документам [24].

При проведении ПЦР РВ использовали детектирующий амплификатор ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Для бактерий диагностически значимым титром считали >1000 колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл), согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2018) [5].

Выполняли микроскопическое исследование секрета предстательной железы и/или спермограмму, определяли количество лейкоцитов.

Пациенты были распределены по 3 группам: в 1-ю группу вошли 54 мужчины, у которых было выявлено более 10 лейкоцитов в поле зрения по результатам микроскопического исследования секрета предстательной железы и/или ≥ 1 млн лейкоцитов по данным спермограммы; во 2-ю группу – 58 мужчин, у которых лейкоспермия отсутствовала, но по данным ПЦР РВ выявлена различная микрофлора; в 3-ю (контрольную) группу – 31 мужчина без лейкоспермии и бактериоспермии по результатам ПЦР РВ. Средний возраст пациентов 1-й группы составил $37,5 \pm 9,3$ года, 2-й группы – $35,3 \pm 9,2$ года, 3-й – $36,8 \pm 9,3$ года.

Статистический анализ данных проведен с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.0 (StatSoft, Inc.). Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Фишера, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Результаты ПЦР РВ трактовали в соответствии с алгоритмом [19]; оценивали адекватность представленного на исследование биоматериала (одновременно

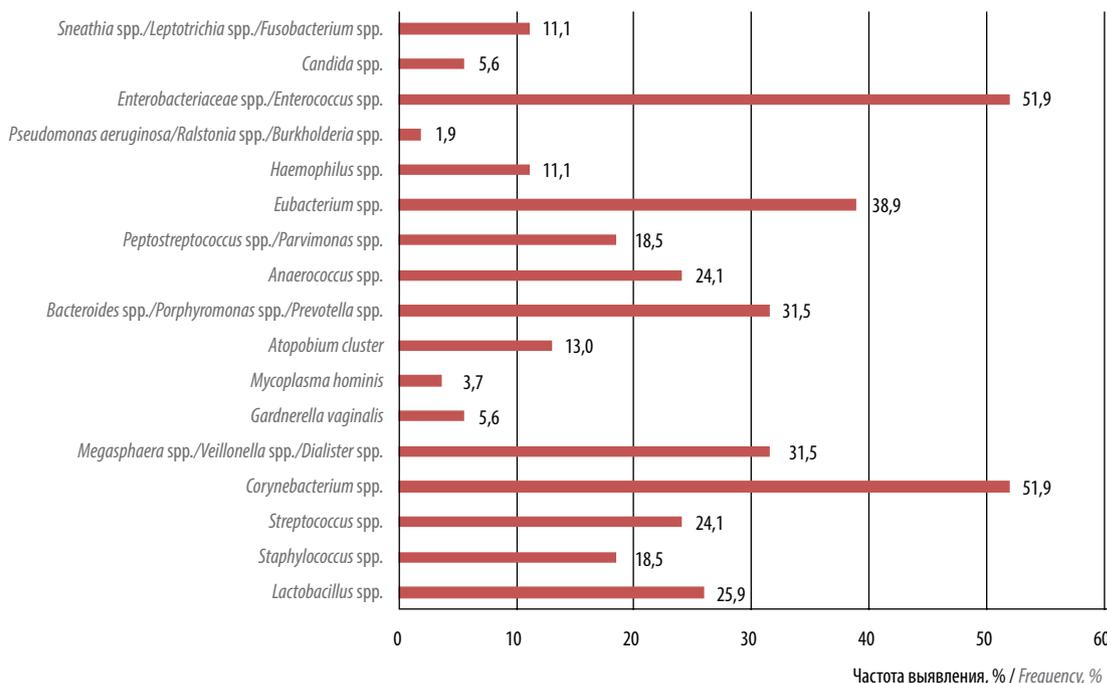


Рис. 1. Частота выявления микроорганизмов в эякуляте у мужчин с лейкоспермией по результатам теста «Андрофлор®»

Fig. 1. Frequency of detection of microorganisms in the ejaculate in men with leukospermia per the Androflor® test

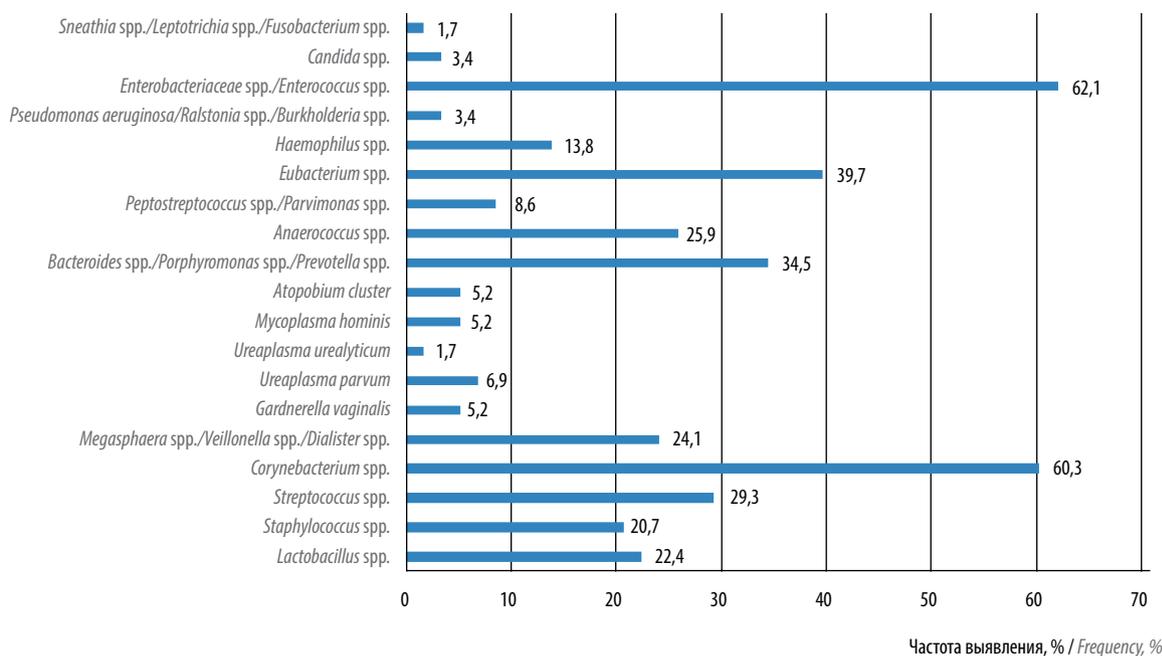


Рис. 2. Частота выявления микроорганизмов в эякуляте у мужчин без лейкоспермии по результатам теста «Андрофлор®»

Fig. 2. Frequency of detection of microorganisms in the ejaculate in men without leukospermia per the Androflor® test

анализировали 3 контрольных показателя: количество геномной ДНК, общую бактериальную массу и долю транзитной микрофлоры), относительное количество разных микроорганизмов (непатогенных и условно-патогенных); количество дрожжевых грибов рода *Candida*; наличие основных патогенных микроорганизмов (*Chlamydia*

trachomatis, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*).

По результатам ПЦР РВ эякулята, в 1-й и 2-й группах наиболее часто встречались *Corynebacterium* spp. (соответственно 51,9 и 60,3 %) и *Enterobacteriaceae* spp./*Enterococcus* spp. (51,9 и 62,1 %) (рис. 1, 2). Статистически значимых различий в частоте выявления

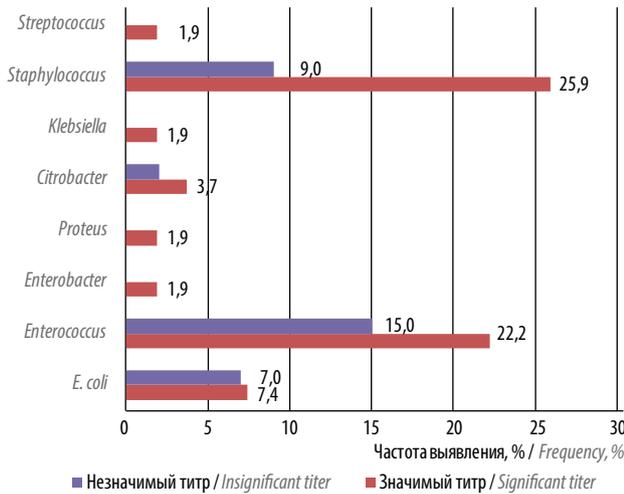


Рис. 3. Частота выявления микроорганизмов в значимых титрах в эякуляте у мужчин с лейкоспермией по результатам бактериологических посевов (доля от общего количества штаммов)

Fig. 3. Frequency of detection of significant titers of microorganisms in the ejaculate in men with leukospermia per cell culture analysis (fraction of the total number of strain)

микроорганизмов в эякуляте по данным ПЦР РВ между этими группами не обнаружено. В контрольной группе при проведении ПЦР РВ *Corynebacterium* spp. была выявлена всего в 5 (16,1 %) случаях, т.е. встречалась значительно реже, чем в 1-й ($p = 0,01$) и 2-й ($p < 0,01$) группах.

У 9 (16,7 %) мужчин 1-й группы и у 10 (17 %) 2-й группы рост колоний микроорганизмов при посеве не наблюдался. В контрольной группе посевы были стерильными у 12 (38,7 %) пациентов, что значительно чаще, чем в 1-й ($p = 0,07$) и 2-й ($p = 0,07$) группах. Большое количество нестерильных образцов в контрольной группе (19 (61,3 %)), наиболее вероятно, объясняется контаминацией эякулята при прохождении последнего через уретру, при том что грамотрицательные энтеробактерии в этой группе не были выявлены ни в одном случае. По частоте идентификации микроорганизмов в эякуляте группы мужчин с лейкоспермией и без таковой статистически не различались (рис. 3, 4). В контрольной группе при культуральном исследовании обнаружена только грамположительная микрофлора, представленная *Enterococcus* spp. (значимый титр – в 18 % случаев, незначимый титр – в 14 %) и *Staphylococcus* spp. (значимый титр – в 36 % случаев, незначимый титр – в 32 %).

По данным стандартного культурального исследования, грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* статистически значимо чаще встречались в 1-й ($p = 0,01$) и во 2-й ($p < 0,01$) группах, чем в контрольной (рис. 5). На рис. 5 также видно, что *Staphylococcus* spp. выявлялся значительно чаще в контрольной группе, чем в 1-й ($p = 0,09$) и 2-й ($p = 0,04$).

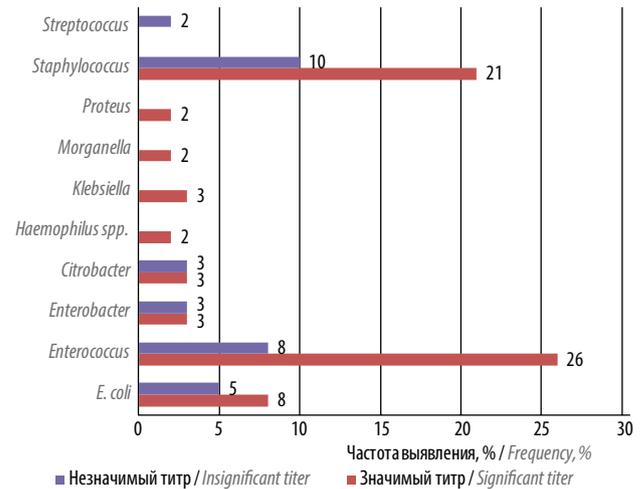


Рис. 4. Частота выявления микроорганизмов в значимых титрах в эякуляте у мужчин без лейкоспермии по результатам бактериологических посевов (доля от общего количества штаммов)

Fig. 4. Frequency of detection of significant titers of microorganisms in the ejaculate in men without leukospermia per cell culture analysis (fraction of the total number of strain)

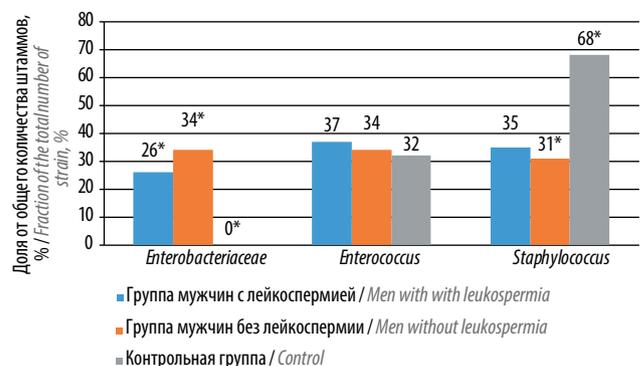


Рис. 5. Наиболее часто выявляемые микроорганизмы по результатам бактериологического посева. * $p < 0,05$

Fig. 5. The most frequently detected microorganisms according to the results of cell culture analysis. * $p < 0,05$

У 22 (15,4 %) пациентов при проведении ПЦР РВ были обнаружены *Enterobacteriaceae/Enterococcus* spp., которые не были идентифицированы при культуральном исследовании. Учитывая возраст пациентов, данные трансректального ультразвукового исследования предстательной железы, мы заподозрили у них фиброз предстательной железы и назначили им курс из 10 инъекций препарата бовгиалуронидаза азоксимер («Лонгидаза®») (внутримышечно 2 раза в неделю в течение 1 мес) с целью лечения и профилактики хронического простатита, что достигается благодаря противофиброзному и прямому противовоспалительному действию. После проведенной терапии при контрольном исследовании эякулята были выявлены энтеробактерии, которые при первичных посевах не обнаружены, что, на наш взгляд, связано с дренированием акцинусов

Клинические примеры исследования микробиоты эякулята у мужчин с бесплодием
Clinical examples of semen microbiota analysis in males with infertility

Паци- ент Patient	До терапии «Лонгидазой» Prior to Longidase® therapy				После курса «Лонгидазы» After Longidase® therapy	
	по результатам полимеразной цепной реакции в реальном времени per real time polymerase chain reaction		по данным культурального исследования per cell culture analysis		Микроорганизмы (по данным культураль- ного исследования) Microorganisms (per cell culture analysis)	Титр Titre
	Микроорганизмы Microorganisms	Титр Titre	Микроорганизмы Microorganisms	Титр Titre		
Н.	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>Corynebacterium</i> spp. <i>Megasphaera</i> spp./ <i>Veillonella</i> spp./ <i>Dialister</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp./ <i>Porphyromonas</i> spp./ <i>Prevotella</i> spp. <i>Enterobacteriaceae</i> spp./<i>Enterococcus</i> spp. Заключение: дисбиоз с преоблада- нием <i>Enterobacteriaceae</i> spp./ <i>Enterococcus</i> spp. Conclusion: dysbiosis with predominance of <i>Enterobacteriaceae</i> / <i>Enterococcus</i> spp.	10 ^{3,4} 10 ^{3,8} 10 ^{3,8} 10 ^{4,7} 10 ^{3,3}	<i>Staphylococcus</i> <i>epidermidis</i>	10 ³	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus</i> <i>epidermidis</i>	10 ⁶ 10 ⁶
К.	<i>Enterobacteriaceae</i>/<i>Enterococcus</i> spp. Заключение: дисбиоз с преоблада- нием <i>Enterobacteriaceae</i> spp./ <i>Enterococcus</i> spp. Conclusion: dysbiosis with predominance of <i>Enterobacteriaceae</i> / <i>Enterococcus</i> spp.	10 ^{3,5}	<i>Staphylococcus</i> <i>epidermidis</i>	10 ⁶	<i>E. coli</i>	10 ⁷

предстательной железы и выявлением таких же, как и по данным первичной ПЦР РВ, видов микроорганизмов в посевах эякулята (в таблице приведены клинические примеры).

Обсуждение

Особенность андрологического обследования мужчин состоит в том, что большинство консервативно настроенных врачей не доверяют какому-то одному методу диагностики и хотят подтверждения полученных данных с привлечением дополнительных методов, поскольку удивлены, что в эякуляте при отсутствии у пациента симптомов выявляются микроорганизмы. Данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о том, что метод ПЦР РВ имеет преимущество перед культуральным методом в выявлении бактериоспермии. Спектр микроорганизмов, идентифицированных и культуральным методом, и методом ПЦР РВ, в группах мужчин с лейкоспермией и без таковой одинаков, что, вероятно, обусловлено строго индивидуальной иммунной реакцией макроорганизма на присутствие биопленок. Несмотря на то что культуральным методом в эякуляте грамотрицательные бактерии были идентифицированы чаще, частота выявления значимого титра *Enterobacteriaceae*/*Enterococcus* spp. была сопоставима с таковой при исследовании методом ПЦР РВ. Мы считаем, что это связано с возможной контаминацией эякулята во время забора;

также возможно, что *Enterococcus* spp. выявляется чаще других бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, так как этот микроорганизм способен подавлять рост других бактерий (конкурирующий рост). ПЦР РВ лишена этого недостатка стандартного культурального исследования, и в результате нее в течение суток мы получаем максимально точное представление о микробиоте урогенитального тракта. Несомненное преимущество ПЦР РВ состоит в том, что мы имеем возможность идентифицировать те клинически значимые микроорганизмы, которые не высеваются на стандартных питательных средах. Отсутствует и необходимость использовать инвазивные и весьма болезненные методы забора материала для исследования, такие как соскоб из уретры или массаж предстательной железы. Особое внимание стоит обратить на принципиальное различие подходов к клинической интерпретации результатов обсуждаемых методов: при культуральном исследовании определяется абсолютное количество культивируемых микроорганизмов, а при проведении ПЦР РВ микробный пейзаж анализируется в целом, оценивается относительное количество его компонентов и их соотношение с установлением доминирующих групп, определяется состояние нормы или дисбиоза. Благодаря возможности выявления более широкого спектра микроорганизмов, включая трудно культивируемые облигатно-анаэробные, и точной оценке их количественного соотношения методом ПЦР РВ возможно назначить

принципиально иную терапию, нежели та, которая была бы назначена только исходя из результатов культурального исследования эякулята. Необходимо дальнейшее изучение различий в клинической интерпретации результатов ПЦР РВ и культурального исследования. В связи с этим интерес представляет не только анализ общей частоты выявления микроорганизмов различными методами, но и детальное сравнение видового состава микрофлоры, определенного параллельно путем проведения ПЦР РВ и посева.

Механизм действия активного компонента препарата «Лонгидаза®» (гиалуронидазы) заключается в деполимеризации межклеточного матрикса, разрушении гликозаминогликанов; а противоотечный эффект активного компонента, вероятно, способствует дренажу ацинусов предстательной железы. Не исключено, что данный фермент воздействует на полисахаридный компонент биопленки по аналогии со схожими молекулами, что позволяет высвобождать свободные формы бактерий [22, 23]. Это позволило нам выявить одинаковый микробный пейзаж как при ПЦР РВ, так и при культуральном исследовании эякулята. Практику-

ющему врачу-урологу при асимптомных формах хронического простатита следует применять подобные провокационные пробы для улучшения качества диагностики. Соответственно, необходимы дальнейшие исследования, которые раскроют описанный выше механизм действия препарата.

Заключение

Наше исследование демонстрирует преимущество метода ПЦР РВ в сравнении со стандартным культуральным исследованием эякулята. ПЦР РВ целесообразно использовать в качестве скринингового метода для выявления инфекционных агентов у мужчин, страдающих бесплодием и проходящих прегравидарную подготовку. Однако считаем нецелесообразным противопоставлять эти методы, так как они являются взаимодополняющими, а не взаимоисключающими при диагностике урогенитальных заболеваний и расширяют диагностические возможности уролога, способствуют постановке правильного диагноза и обеспечивают возможность оптимизации и персонализации лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Andrology: male reproductive health and dysfunction. Ed. by E. Nieschlag, H.M. Behre, Nieschlag S. 3rd edn. Berlin; Heidelberg: Springer-Verlag, 2010. 629 p.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. Под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. 2-е изд., испр. и доп. М.: Геотар-Медиа, 2010. 774 с. [Sterile marriage. Modern approaches to diagnosis and treatment. Ed. by G.T. Sukhikh, T.A. Nazarenko. 2nd edn, revis. and suppl. Moscow: Geotar-Media, 2010. 774 p. (In Russ.)].
3. Рациональная фармакотерапия в урологии: руководство для практикующих врачей. Под ред. Н.А. Лопаткина, Т.С. Перепановой. 2-е изд., испр. и доп. М.: Литтерра, 2006. 796 с. [Rationale for drug therapy of kidney & urinary tract disorders: guidelines for practitioners. 2nd edn, revis. and suppl. Moscow: Litterra, 2006. 796 p. (In Russ.)].
4. Studies on mens health and fertility. Ed. by A. Agarwal, R.J. Aitken, J.G. Alvarez. Humana Press, 2012. P. 671. DOI: 10.1007/978-1-61779-776-7.
5. Jungwirth J.A., Diemer T., Copa Z. et al. Male infertility. European Association of Urology Guidelines 2018. Available at: <http://uroweb.org/guideline/male-infertility>.
6. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: Медфорум, 2018. 544 с. [Urology. Russian clinical guidelines. Ed. by Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. Moscow: Medforum, 2018. 544 p. (In Russ.)].
7. Клинические рекомендации по андрологической урологии. Под ред. П.А. Шеплева. М.: Медфорум, 2016. 120 с. [Clinical guidelines for andrology urology. Ed. by P.A. Scheplev. Moscow: Medforum, 2016. 120 p. (In Russ.)].
8. Nickel J.C. Chronic prostatitis: an infectious disease? *Infect Urol* 2000;13(2):31–8.
9. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С., Юдовский С.О. Наше понимание проблемы хронического простатита. *Фарматека* 2002;(10):69–75. [Loran O.B., Pushkar D.Yu., Segal A.S., Yudovsky S.O. Our understanding of the problem of chronic prostatitis. *Farmateka = Pharmateca* 2002;(10):69–75. (In Russ.)].
10. Xie H., Huang H.C., Yang Y.R. et al. [Expressions of bacterial 16S rRNA, IL-1beta, TNF-alpha and NGF in prostate tissues (In Chinese)]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2010;16(1):40–3.
11. Ricci S., De Giorgi S., Lazzeri E. et al. Impact of asymptomatic genital tract infections on in vitro fertilization (IVF) outcome. *PLoS One* 2018;13(11): e0207684. DOI: 10.1371/journal.pone.0207684.
12. Чалый М.Е., Ахвледиани Н.Д., Харчилава Р.Р. Мужское бесплодие. *Урология* 2018;(прил. 1):4–19. [Chalyi M.E., Akhvlediani N.D., Kharchilava R.R. Male infertility. *Urologiya = Urology* 2018;(suppl 1):4–19. (In Russ.)].
13. Божедомов В.А. Хронический простатит: новая парадигма лечения. *Урология* 2016;3(прил. 3):78–90. [Bozhedomov V.A. Chronic prostatitis: a new paradigm of treatment. *Urologiya = Urology* 2016;3(Suppl 3):78–90. (In Russ.)].
14. Почерников Д.Г., Яковлева Л.В., Стрельников А.И. и др. Опыт применения лиофилизированного лизата бактерий *E. coli* OM-89 (Уро-Ваксом®) у мужчин при асимптомной бактериоспермии. *Урология* 2015;(4):84–9. [Pochernikov D.G.1, Jakovleva L.V.1, Strelnikov A.I. Experience with *E. coli* lyophilized bacterial lysate OM-89 (Uro-Vaksom®) in men with asymptomatic bacteriospermia. *Urologiya = Urology* 2015;(4):84–9. (In Russ.)].
15. Почерников Д.Г., Галкина И.С., Постовойтенко Н.Т., Герасимов А.М. Сравнительный анализ биотопа эякулята и цервикального канала методом ПЦР-РВ с тестами «Андрофлор» и «Фемофлор» в супружеских парах. *Вестник Российского государственного медицинского университета* 2017;(2):37–41. [Pochernikov D.G., Galkina I.S., Postovoytenko N.P., Gerasimov A.M. A comparative analysis of seminal and vaginal microbiota of married couples by real-time PCR with Androflor and Femoflor reagent kits. *Vestnik Rossiyskogo*

- gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of Russian State Medical University 2017;(2):34–8. (In Russ.).
16. Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Стрельников А.И. Сравнительная оценка эффективности лечения хронического бессимптомного простатита (категория IV), обусловленного *Enterococcus* spp. Эффективная фармакотерапия 2017;34(4):6–12. [Pochernikov D.G., Postovoytenko N.T., Strelnikov A.I. Comparative evaluation of the effectiveness of treatment of asymptomatic inflammatory prostatitis (category IV) due to *Enterococcus* spp. *Effektivnaya farmakoterapiya* = Effective Pharmacotherapy 2017;(34):6–12. (In Russ.).]
17. Почерников Д.Г., Постовойтенко Н.Т., Стрельников А.И., Почерникова М.Н. Сравнительная оценка микробиоценозов отделяемого цервикального канала и эякулята в супружеских парах. Андрология и генитальная хирургия 2018;19(2):12–20. [Pochernikov D.G., Postovoytenko N.T., Strelnikov A.I., Pochernnikova M.N. Comparative evaluation of microbiocenoses of the cervical canal discharge and the ejaculate in married couples. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2018;19(2):12–20. (In Russ.).] DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-2-12-20.
18. Nickel J.C., Stephens A., Landis J.R. Search for microorganisms in men with urologic chronic pelvic pain syndrome: a culture-independent analysis in the MAPP research network. *J Urol* 2015;194(1):127–35. DOI: 10.1016/j.juro.2015.01.037.
19. Липова Е.В., Чекмарев А.С., Болдырева М.Н. Новый метод диагностики инфекционно-воспалительных заболеваний нижних отделов мочеполового тракта у мужчин (тест «Андрофлор®», «Андрофлор®Скрин»). М., 2017. 48 с. [Lipova E.V., Chekmarev A.S., Boldyreva M.N. New method for diagnostics of infectious-inflammatory diseases of the lower urinary tract in men (test “Agroflor®”, “Agroflor®Screen”). Moscow, 2017. 48 p. (In Russ.).]
20. Локшин К.А. Актуальные вопросы антибиотикотерапии простатитов. Урология 2014;(1):55–61. [Lokshin K.L. Topical issues of antibiotic therapy of prostatitis. *Urologiya* = Urology 2014;(1):55–61. (In Russ.).]
21. Фаниев М.В., Шевченко Н.П., Кадыров З.А. Современные стратегии ведения инфертильных мужчин с хроническим бактериальным простатитом на этапе прегравидарной подготовки в протоколе вспомогательных репродуктивных технологий. Андрология и генитальная хирургия 2017;18(3):44–53. [Faniev M.V., Shevchenko N.P., Kadyrov Z.A. Modern strategies of infertile male's treatment with chronic bacterial prostatitis on the stage of preconception predation in protocols of auxiliary reproductive technologies. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = Andrology and Genital Surgery 2017;18(3):44–53. (In Russ.).]
22. Степанова Т.В., Романова Ю.М., Алексеева Н.В. и др. Разработка средств борьбы с биопленками: изучение воздействия полисахаридных лиаз на матрикс биопленок, образуемых *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia cenocepacia*. Медицинский алфавит 2010;(2):47–51. [Stepanova T.V., Romanova Y.M., Alekseeva N.V. et al. Development of elimination agents for biofilms: a study of the impact of polysaccharide lyases in the matrix of biofilms formed by *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cenocepacia*. *Meditsinsky alfavit* = Medical alphabet 2010;(2):47–51. (In Russ.).]
23. Tenke P, Köves B., Nagy K. et al. Update on biofilm infections in the urinary tract. *World J Urol* 2012;30(1):51–7. DOI: 10.1007/s00345-011-0689-9.
24. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. М., 2015. 162 с. [Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents. *Clinical guidelines*. Moscow, 2015. 162 p. (In Russ.).]

Вклад авторов

Д.Г. Почерников: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Н.Т. Постовойтенко: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.И. Стрельников: анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

D.G. Pochernikov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

N.T. Postovoytenko: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.I. Strelnikov: analysis of the obtained data, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.Г. Почерников/D.G. Pochernikov: <https://orcid.org/0000-0002-8944-75-24>

Н.Т. Постовойтенко/N.T. Postovoytenko: <https://orcid.org/0000-0001-7573-6942>

А.И. Стрельников/A.I. Strelnikov: <https://orcid.org/0000-0001-7237-3437>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Корпоропластика при болезни Пейрони с использованием ксенографта и синтетического графта

Э.А. Повелица¹, Р.В. Дорошевич², Н.И. Доста³, О.В. Пархоменко¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека»;
Республика Беларусь, 246000 Гомель, ул. Ильича, 290;

²медицинский центр «ЛОДЭ»; Республика Беларусь, 220005 Минск, просп. Независимости, 58;

³ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»; Республика Беларусь, 253000 Минск, ул. П. Бровки, 3

Контакты: Повелица Эдуард Анатольевич povelitsaed@gmail.com

Цель исследования – демонстрация инновационной хирургической методики выполнения реконструктивно-пластических операций на половом члене с использованием различных графтов и оценка результатов ее применения.

Материалы и методы. У 28 пациентов с болезнью Пейрони (эректильной деформацией полового члена $>30^\circ$) выполнена реконструктивно-пластическая операция – графтинг белочной оболочки полового члена. В 6 случаях использовали ксеноперикард и в 22 случаях – синтетический биоматериал. Проводили обнажающую циркумцизию, иссечение фиброзной бляшки белочной оболочки полового члена и замещение дефекта графтом площадью до 20 см².

Результаты. Через 1, 3 и 6 мес все пациенты (100 %) были удовлетворены результатом проведенной операции. Не было зарегистрировано ни одного случая инфицирования или отторжения ксенографта и синтетического графта. Удлинение полового члена при эрекции отметили 25 и 35,7 % пациентов соответственно через 3 и 6 мес после операции, что мы связываем с применением тракционной терапии после полного заживления раны. Международный индекс эректильной функции через 3 и 6 мес после операции увеличился. В 3 (10,7 %) случаях через 1 мес после операции имело место остаточное искривление (менее 30°), которое полностью исчезло через 6 мес после операции. В 2 случаях наблюдалось укорочение полового члена на 2 см и его девиация менее чем на 30° после корпоропластики с применением ксенографта.

Заключение. Использование ксеноперикарда обеспечивает хорошие результаты корпоропластики благодаря его прочности, биосовместимости, разнообразию типоразмеров (до 144 см²) и отсутствию выраженной фиброзно-склеротической перестройки окружающих тканей.

Ключевые слова: корпоропластика, графтинг, эректильная деформация, болезнь Пейрони, ксеноперикард

Для цитирования: Повелица Э.А., Дорошевич Р.В., Доста Н.И., Пархоменко О.В. Корпоропластика при болезни Пейрони с использованием ксенографта и синтетического графта. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(2):48–55.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-48-55

The corporoplasty of Peyronie's disease with the xenograft and the synthetic graft

E.A. Povelitsa¹, R.V. Darashevich², N.I. Dosta³, O.V. Parhomenko¹

¹Republican Scientific and Clinical Center of Radiation Medicine and Human Ecology;
290 Ilyicha St., Gomel 246040, Republic of Belarus;

²Medical Center "LODE"; 58 Nezavisimosti Ave., Minsk 220005, Republic of Belarus;

³Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education; Bld. 3, 3 P. Brovki St., Minsk 220013, Republic of Belarus

The study objective is the demonstration of innovative surgical technologies of performing reconstructive plastic surgery on the penis using the grafts and also analysis of the results of treatment.

Materials and methods. The reconstructive plastic surgery was performed in 28 patients with Peyronie's disease (erectile deformity of the penis more than 30°). It was the grafting of the tunica albuginea of the penis. In 6 cases the xenopericardium was used and in 22 cases – the synthetic biomaterial. The exposure of the circumcisia was performed with the excision of the fibrous plaque of the penile tunica albuginea with the replacement of the defect with the graft to 20 cm² in area.

Results. In 1, 3 and 6 months after surgery all patients (100 %) had no regrets about surgical treatment. We had no cases of infection or rejection of the xenograft and synthetic graft. In 3 and 6 months after surgery, 25 and 35.7 % of patients, respectively, reported the lengthening of the penis during erection, which we associate with the use of traction therapy after complete wound healing. International Index of Erectile Function increased in 3 and 6 months after surgery. In 3 (10.7 %) cases there was a residual curvature ($<30^\circ$), which disappeared almost completely in 6 months after the surgery. In 2 cases, there was a shortening of the penis to 2 cm and its deviation to 30° after corporoplasty with xenograft.

Conclusion. *The use of the xenopericardium provides an excellent result due to its strength, biocompatibility, variety of sizes (up to 144 cm²), and the absence of pronounced fibro-sclerotic restructuring of surrounding tissues.*

Key words: *corporoplasty, grafting, erectile deformity, Peyronie's disease, xenopericardium*

For citation: *Povelitsa E.A., Darashevich R.V., Dosta N.I., Parhomenko O.V. The corporoplasty of Peyronie's disease with the xenograft and the synthetic graft. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2019;20(2):48–55.*

Введение

Одна из причин эректильной дисфункции (ЭД) – эректильная деформация полового члена (ПЧ) при болезни Пейрони (БП). Показаниями к хирургическому лечению при эректильной деформации ПЧ являются угол деформации ПЧ в состоянии тумесценции $>30^\circ$ и желание пациента вести половую жизнь [1–5].

При БП выполняют 2 вида хирургических операций:

- укорачивающие ПЧ со вскрытием или без вскрытия белочной оболочки (пликационные);
- удлиняющие ПЧ – иссечение или рассечение фиброзной бляшки с последующим закрытием дефекта белочной оболочки различными материалами (графтинг) [1–4].

Графтинг считается «золотым стандартом» коррекции искривления ПЧ у мужчин преимущественно со стабильной формой БП. Он проводится при наличии адекватной эрекции до операции, угле искривления ПЧ $60\text{--}70^\circ$ или деформации в виде «песочных часов» (дестабилизирующих петель), а также при обширной кальцификации бляшки белочной оболочки ПЧ [2, 4, 6].

Частота рецидивов искривления ПЧ после графтинга может достигать 30 % [2, 7]. Укорочение ПЧ – еще одно возможное послеоперационное осложнение при графтинге. По данным литературы, оно наблюдается в 40 % случаев [2]. В 5–53 % случаев после операций по поводу эректильной деформации с обширным по площади замещением дефекта графтами возможно развитие ЭД вследствие нарушения кровоснабжения и иннервации ПЧ [2, 7, 8]. Данный факт подчеркивает важность правильной предоперационной оценки эректильной функции. При ухудшении эректильной функции и ригидности ПЧ показана фармакодуплерография ПЧ и контрастное исследование бассейна внутренней половой артерии (ВПА) с целью выявления скрытых (субклинических) васкулогенных нарушений для правильного планирования операции, поскольку не исключается возможность одновременного проведения корпоропластики и реконструктивных операций на сосудах ВПА или эндофаллопротезирования.

Ультразвуковое исследование и мультиспиральная компьютерная томография позволяют оценить не только степень кальцификации бляшек, но и состояние кавернозных тел (наличие фиброза). Определить

степень кальцификации бляшек очень важно, так как при обширной кальцификации бляшек оперативное лечение может быть показано даже при нестабильном течении БП, поскольку эти бляшки не поддаются консервативной терапии и, соответственно, рассчитывать на стабилизацию БП не приходится [1, 2, 4, 9, 10].

После удлиняющих операций может наблюдаться не только ЭД, но и снижение чувствительности головки ПЧ (до 50 % через 3 мес после операции), что связано с мобилизацией сосудисто-нервного пучка (СНП), которая всегда имеет место у пациентов с дорсальным или дорсолатеральным искривлением ПЧ [2, 6].

При БП с целью закрытия обширных дефектов в белочной оболочке ПЧ применяют различные виды графтов: аутографты (аутовену, деэпителизованную кожу, слизистую оболочку щеки и др.), аллографты (трупную твердую мозговую оболочку и перикард), ксенографты (перикард крупного рогатого скота), графты из синтетических материалов (дакрон, дексон, TachoSil, GoreTex и др.) [1, 2, 6, 7, 11].

Таким образом, достаточно высокая частота неудовлетворительных функциональных результатов корпоропластики диктует необходимость дальнейшего поиска наиболее биосовместимых графтов, разработки методов послеоперационной реабилитации для профилактики ЭД, укорочения ПЧ, а также рецидива БП.

Цель исследования – демонстрация инновационной хирургической методики выполнения реконструктивно-пластических операций на половом члене с использованием различных графтов и оценка результатов ее применения.

Материалы и методы

На базе Минской областной клинической больницы, медицинского центра «ЛЮДЭ» (г. Минск, Беларусь) и Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека (г. Гомель, Беларусь) с 2012 по 2018 г. у 28 пациентов с БП выполнена корпоропластика с использованием ксено- и гетерографтов по поводу эректильной деформации.

В 6 случаях (2016–2018 гг.) использовали ксеноперикард «Биокард» («Фармленд», Беларусь), в 22 случаях (2012–2015 гг.) – синтетический графт Gore Acuseal (W.L. Gore & Associates, Inc., США).

Возраст пациентов варьировал от 38 до 69 лет и составил в среднем $49,6 \pm 2,4$ года.

Стабильная стадия БП (отсутствие болевого синдрома и прогрессирования эректильной деформации на протяжении 6 мес и более) наблюдалась у 11 (39,3 %) пациентов; относительно стабильная стадия (отсутствие болевого синдрома и прогрессирования эректильной деформации >3, но <6 мес) – у 13 (46,4 %); нестабильная стадия (наличие болевого синдрома и/или прогрессирование эректильной деформации, несмотря на консервативную терапию) – у 4 (14,3 %). Во всех случаях имелись показания к оперативному лечению: заинтересованность пациента в ведении половой жизни – в 100 %, адекватная эректильная функция до операции – в 100 %, эректильная деформация >60° – в 21 (75 %), или деформация в виде «песочных часов» – в 5 (17,9 %), или эректильная деформация >30°, но <60° в сочетании с обширной кальцификацией бляшек белочной оболочки ПЧ – в 2 (7,1 %).

В предоперационном периоде осуществляли комплексное урологическое обследование с применением общепринятых лабораторных методов; оценивали локализацию, размер, форму и количество бляшек на белочной оболочке ПЧ. Фотографировали ПЧ в состоянии эрекции с целью оценки степени его искривления и длины и дальнейшего сравнения с результатами лечения.

В обязательном порядке анкетировали кандидатов на проведение корпоропластики; определяли международный индекс эректильной функции (International Index of Erectile Function) и оценивали твердость ПЧ при эрекции по шкале I. Goldstein и соавт. [12].

Для выяснения уровня мотивации пациента к хирургическому лечению учитывали данные анамнеза: длительность заболевания, причину обращения за медицинской помощью, наличие боли в ПЧ при эрекции или во время полового акта в течение последних 3–6 мес, прогрессирование искривления ПЧ за последние 3–6 мес и степень заинтересованности пациента в продолжении половой жизни.

В предоперационном периоде выполняли мультиспиральную компьютерную томографию артерий малого таза с контрастированием и дуплексное сканирование сосудов ПЧ в состоянии детумесценции и тумесценции (с использованием простагландина E1 (10 мкг алпростадил) в связи с подозрением на сосудистую ЭД).

Ультразвуковое исследование аортоподвздошных сегментов с 2 сторон проводили трансабдоминальным способом, дуплексное сканирование сосудов бассейна ВПА – трансперинеальным способом. Исследования проводили на аппаратах Voluson 730 (General Electric, США), Accuvix-V10 (Samsung Medison, Корея) линейным датчиком с частотой 8–12 МГц.

Мультиспиральную компьютерную томографию сосудов с контрастированием осуществляли на 64-срезовом двухэнергетическом томографе Discovery 750 (General Electric, США) в программе Pelvis и на мультиспиральном 32-срезовом томографе LightSpeed Pro32 (General Electric, США) с последующим трехмерным моделированием артериального русла в программе Volum Rendering и 3D MIP (рис. 1). Для контрастирования сосудов использовали омнипак (General Electric Healthcare, Ирландия), который вводили с помощью инъектора в запрограммированном режиме. Оценивали проходимость ВПА с 2 сторон до уровня деления на тыльные и глубокие артерии ПЧ, определяли наличие стеноза и окклюзии ВПА.

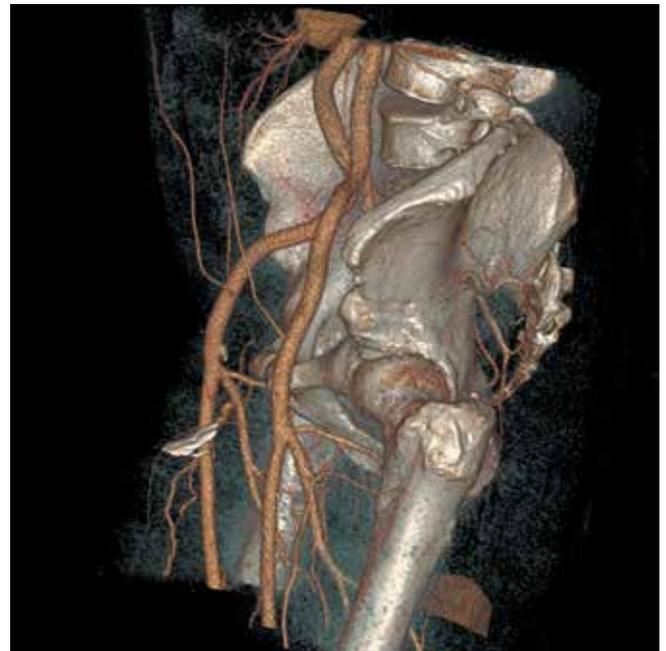


Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография сосудов малого таза и полового члена. Стрелкой обозначена кальцинированная бляшка в стволе полового члена, ставшая причиной эректильной деформации

Fig. 1. Spiral computed tomography of the vessels of the lower pelvis and penis. Arrow shows a calcinated plaque in the shaft of the penis which caused erectile deformation



Рис. 2. Этап корпоропластики – обнажающая циркумцизия

Fig. 2. Corporoplasty stage – exposing circumcision

тиспиральном 32-срезовом томографе LightSpeed Pro32 (General Electric, США) с последующим трехмерным моделированием артериального русла в программе Volum Rendering и 3D MIP (рис. 1). Для контрастирования сосудов использовали омнипак (General Electric Healthcare, Ирландия), который вводили с помощью инъектора в запрограммированном режиме. Оценивали проходимость ВПА с 2 сторон до уровня деления на тыльные и глубокие артерии ПЧ, определяли наличие стеноза и окклюзии ВПА.

Операцию выполняли под спинальной анестезией и начинали ее с формирования операционного доступа путем обнажающей циркумцизии (рис. 2). Накладывали нити-держалки на головку ПЧ для последующей его тракции по оси.

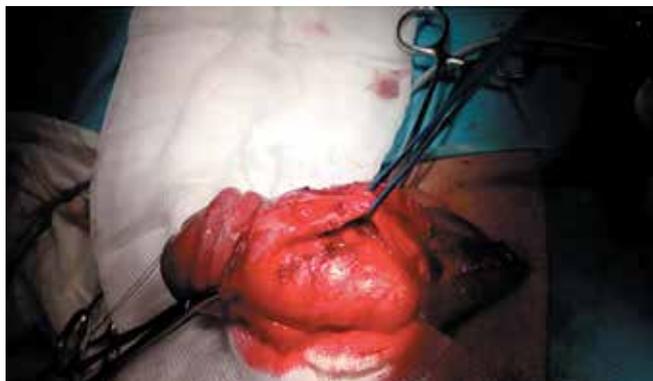


Рис. 3. Мобилизация сосудисто-нервного пучка после рассечения фасции Бака

Fig. 3. Mobilization of the neurovascular bundle after transection of the Buck's fascia

Пенильный кожный «чулок» мобилизовали тупым и острым способом до корня ПЧ с использованием биполярной коагуляции.

Затем 2 продольными разрезами латеральнее СНП с 2 сторон рассекали фасцию Бака. С применением микрохирургических инструментов под микроскопом выделяли СНП от головки ПЧ до его корня (рис. 3).

Отмечались технические сложности при выделении СНП в зоне бляшки белочной оболочки, особенно в области венечной борозды ПЧ ввиду ее плотного прикрепления к СНП.

В 2 случаях с целью визуализации СНП ПЧ микрохирургический этап операции проводили с использованием микроскопа OMS 90 (Торсон, Япония) при 8-кратном увеличении.

После этого для определения зоны искривления вызывали искусственную эрекцию путем интракавернозного введения 40–80 мл физиологического раствора с предварительным наложением турникета на корень ПЧ (рис. 4).

В зоне максимального искривления (бляшки) белочной оболочки выполняли Н-образный разрез

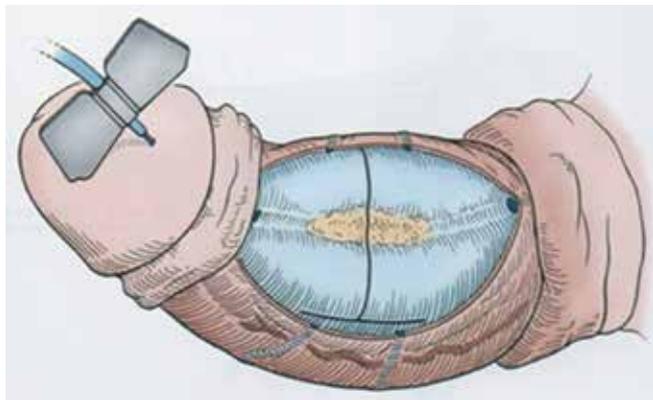


Рис. 4. Схема создания искусственной эрекции

Fig. 4. Scheme of artificial erection creation

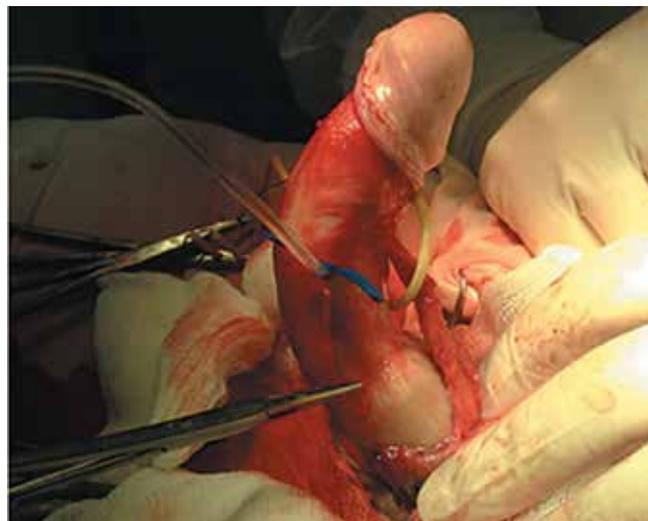


Рис. 5. Выделение белочной оболочки полового члена в зоне максимального искривления (бляшки). Сосудисто-нервный пучок разделен продольно на 2 части с перевязкой глубокой дорсальной вены полового члена и ее боковых ветвей

Fig. 5. Isolation of the tunica albuginea of the penis at the area of maximal curvature (plaque). The neurovascular bundle is divided laterally into 2 parts with ligation of the deep dorsal vein of the penis and its lateral branches



Рис. 6. Поперечное иссечение фиброно-склеротической бляшки кавернозных тел

Fig. 6. Transversal transection of the fibrous plaque of the cavernous bodies

с последующим частичным или полным иссечением фиброзной бляшки белочной оболочки ПЧ (рис. 5, 6).

Степень кальцификации бляшки белочной оболочки ПЧ была важным фактором при принятии решения о ее полном или частичном иссечении. Мы старались иссечь бляшку так, чтобы возникающий в белочной оболочке дефект был правильной формы и в последующем после графтинга не возникло эректильной деформации.

Далее рассчитывали площадь дефекта белочной оболочки и определяли соответствующую ему площадь графта (рис. 7) с запасом в 2–3 мм с каждого края, поскольку часть графта «теряется» при пришивании к белочной оболочке кавернозных тел ПЧ.

Графт фиксировали по краям дефекта непрерывным обвивным швом с использованием нерассасывающейся монофиламентной нити (рис. 8, 9).

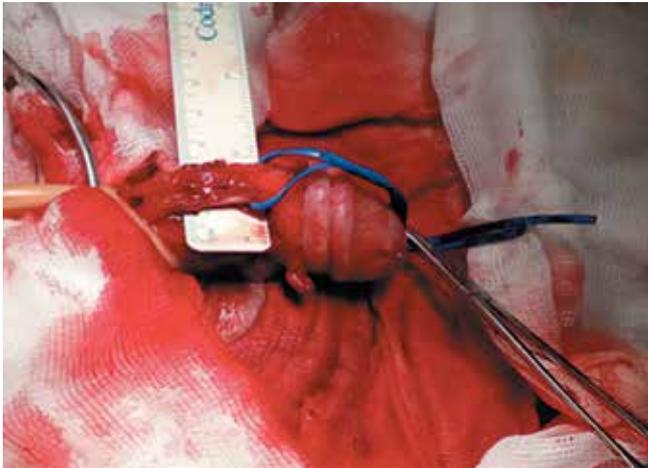


Рис. 7. Измерение дефекта в белочной оболочке полового члена для расчета площади графта

Fig. 7. Measurement of the defect in the tunica albuginea of the penis in order to calculate the graft area



Рис. 8. Ксенографт в зоне замещения дефекта фиксирован к краям белочной оболочки

Fig. 8. Xenograft at the area of substitution is fixed to the edges of the tunica albuginea

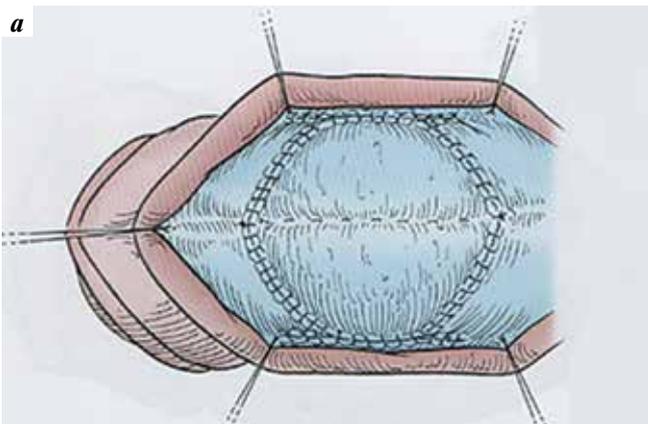


Рис. 9. Дефект белочной оболочки закрыт синтетическим биоматериалом (размер заплаты 35 × 20 мм): а – схема; б – интраоперационная фотография

Fig. 9. Defect of the tunica albuginea is covered by synthetic biomaterial (graft size 35 × 20 mm): а – drawing; б – interoperative photo



Рис. 10. Ушивание фасции Бака

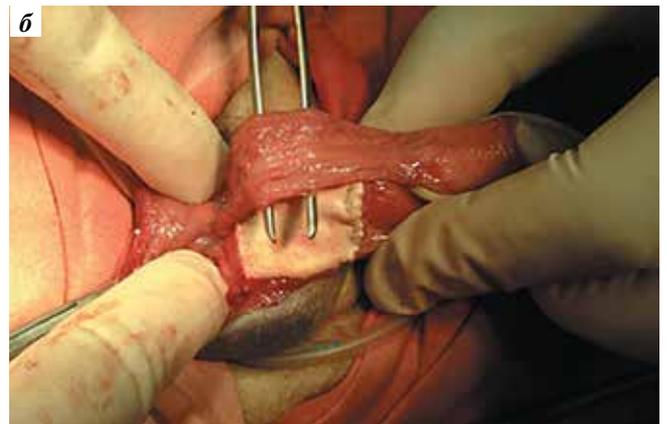
Fig. 10. Suturing of the Buck's fascia

Для контроля выпрямления ПЧ в обязательном порядке повторно вызывали искусственную эрекцию.

Затем фасцию Бака ушивали рассасывающейся нитью, чтобы создать поддержку и васкуляризованную оболочку над графтом, а также чтобы дополнительно закрыть подлежащие нерассасывающиеся швы, фиксирующие графт. Выполняли остановку кровотечения и ушивание раны (рис. 10).

С целью предупреждения образования гематом и сером дренировали зону графтинга над фасцией Бака с помощью поливинилхлоридных миниатюрных катетеров Ульмера, которые устанавливали в надлобковой области, с активной аспирацией на протяжении не менее 72 ч. Осуществляли тугое бинтование ПЧ в течение 36–48 ч после операции.

С целью реабилитации и метафилактики БП (предупреждения остаточного искривления, рецидива эректильной деформации, укорочения ПЧ) через 5–7 сут все пациенты получали силденафил в дозе 50–100 мг через день на протяжении 3–4 нед; витамин Е в дозе 400 МЕ/сут и препарат на основе левокарнитина через



день. Для предупреждения склеротических процессов в зоне графта применяли ректальные суппозитории, содержащие стрептокиназу и стрептодорназу.

В обязательном порядке всем пациентам была рекомендована тракционная терапия с применением экстендеров или приборов для терапии локальным отрицательным давлением на протяжении 4–6 мес после полного заживления раны.

Через 10–14 дней после операции мы рекомендовали пациентам массаж зоны графта параллельно с терапией растяжения ПЧ.

Проведение такого комплекса реабилитационных мероприятий, с нашей точки зрения, необходимо для достижения максимально удовлетворительных результатов пластики дефекта белочной оболочки ПЧ графтом.

Результаты

У всех пациентов в первые 72 ч после вмешательства возобновились спонтанные ночные тумесценции, свидетельствующие о полноценном кровотоке в кавернозных артериях и отсутствии их повреждения во время операции.

В раннем послеоперационном периоде в 2 (7,1 %) случаях наблюдалось длительное заживление раны в области венечной борозды, краевой некроз (в 1 случае – при использовании синтетического графта и в 1 случае – при применении ксенографта). Кроме того, у 1 (3,6 %) пациента был длительный отек мягких тканей ПЧ и его головки, послеоперационные подкожные и внутрикожные гематомы и области ствола ПЧ и мошонки, не потребовавшие хирургического вмешательства.

Применение обнажающей циркумцизии в качестве операционного доступа при корпоропластике позволило в послеоперационном периоде избежать отека крайней плоти и развития фимоза (парафимоза).

Проведенное через 1, 3 и 6 мес после операции обследование показало, что все 28 (100 %) пациентов были удовлетворены ее результатами.

Не зарегистрировано ни одного случая инфицирования или отторжения синтетического биоматериала и ксенографта. У 7 (25 %) и 10 (35,7 %) пациентов наблюдалось удлинение ПЧ при эрекции соответственно через 3 и 6 мес после операции.

В 3 (10,7 %) случаях через 1 мес после операции имело место остаточное искривление ($<30^\circ$), которое полностью исчезло через 6 мес после операции (данный факт мы связываем с использованием экстендера).

У 2 пациентов через 2 мес после операции с применением ксенографта мы наблюдали рецидив дорсально-латерального искривления ПЧ до 30° с укорочением ПЧ на 2 см вследствие контракции (сморщивания) графта. Укорочение ПЧ в этих случаях объясняется, во-первых, тем, что пациент не со-

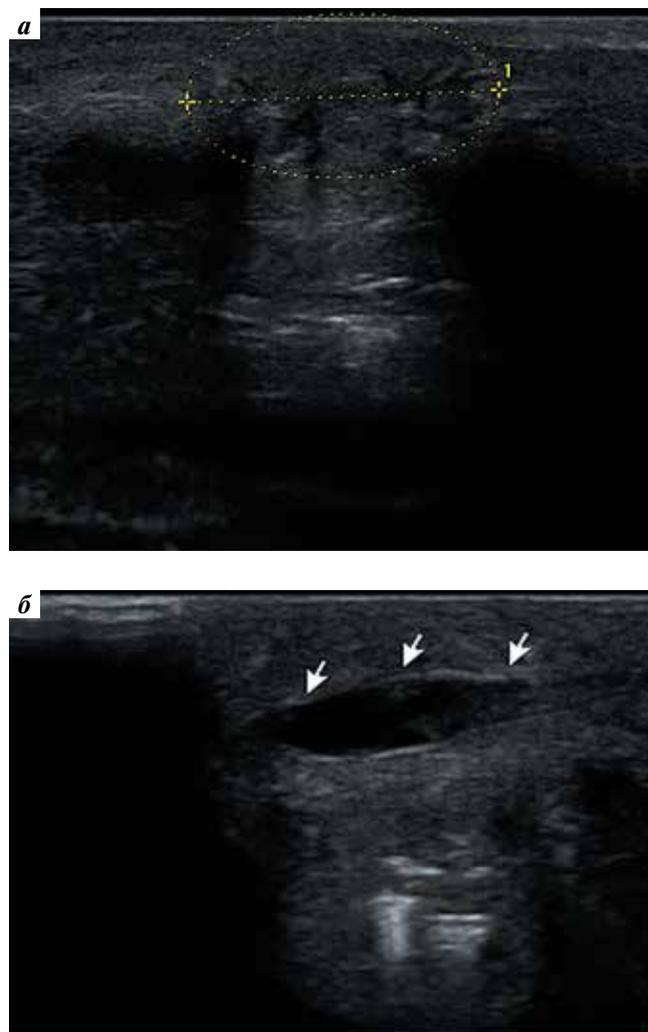


Рис. 11. Ультразвуковое исследование полового члена через 2 мес после имплантации ксеноперикарда: а – в продольном сечении (эллипсом обозначен графт, замещающий дефект в белочной оболочке, желтые кресты – края белочной оболочки; площадь замещения дефекта 20 см²); б – в поперечном сечении (стрелками обозначено локальное скопление жидкости под ксеноперикардом)

Fig. 11. Ultrasound examination of the penis 2 months after implantation of xenopericardium: а – longitudinal section (ellipse shows the graft substituting the defect in the tunica albuginea, yellow crosses – edges of the tunica albuginea; area of defect substitution is 20 cm²); б – transversal section (arrows show local accumulation of liquid under xenopericardium)

блюдал рекомендации по поводу тракционной терапии на 4–6-й неделе после операции. Во-вторых, был использован по необходимости графт больших размеров (20 см²) для закрытия образовавшегося дефекта белочной оболочки ПЧ, а следовательно, были изначально созданы предпосылки для возникновения данного осложнения из-за иммунной реакции кавернозной ткани на графт на обширной площади их соприкосновения [11].

В связи с этим требуется дальнейшее накопление клинического опыта применения ксеноперикарда для пластики ПЧ.

Нарушение чувствительности головки ПЧ отмечалось через 3 мес после операции у 14 (50 %) мужчин, а через 6 мес гипестезия сохранялась только у 1 (4,5 %). Следует отметить, что только в тех 2 случаях, когда мобилизацию СНП мы проводили под микроскопом при 8-кратном увеличении с обязательной визуализацией тыльных нервов ПЧ, уже в раннем послеоперационном периоде (через 4 нед после операции) не наблюдалось снижения чувствительности головки ПЧ.

Международный индекс эректильной функции увеличился через 3 и 6 мес после операции у 28,6 и 35,7 % пациентов соответственно; удовлетворенность половым актом – у 50 и 92,9 % пациентов, общая удовлетворенность – у 71,4 и 92,9 %; либидо усилилось у 17,9 и 42,9 % соответственно.

Твердость ПЧ при эрекции по шкале I. Goldstein и соавт. существенно не изменилась после операции.

У 1 пациента при ультразвуковом исследовании через 2 мес после корпоропластики было выявлено локальное скопление жидкости под графтом размером 2 × 1 см, при этом отсутствовали признаки кавернозного фиброза, инфильтрации в зоне фиксации ксеноперикарда (рис. 11).

После корпоропластики с использованием синтетического графта не зарегистрировано осложнений в виде укорочения и искривления ПЧ в ранние и отдаленные сроки после операции. Статистически значимых различий в количестве возникших после операции осложнений при использовании ксенографта и синтетического графта не выявлено ($p > 0,05$).

Заключение

Выбор графта – важный этап планирования реконструктивной корпоропластики, необходимый для замещения обширных дефектов белочной оболочки

после иссечения фиброзно-кальцинированных бляшек.

Синтетический графт, использованный в нашем исследовании, обладал по сравнению с ксенографтом большей биологической инертностью, вызывал менее выраженную тканевую реакцию, и, соответственно, его применение сопровождалось меньшей частотой послеоперационных осложнений (укорочения ПЧ, сморщивания графта).

В то же время наше исследование выявило такие положительные характеристики ксенографта, как прочность, биосовместимость и отсутствие выраженной фиброзно-склеротической перестройки окружающих тканей, разнообразие типоразмеров (до 144 см²). Отметим, что стоимость ксеноперикарда намного меньше стоимости синтетического графта. Длительное и успешное применение ксеноперикарда в кардиохирургии позволило использовать его и в андрогенитальной реконструктивно-пластической хирургии.

При корпоропластике с применением ксенографта выполнено замещение дефекта белочной оболочки ПЧ после иссечения фиброзной бляшки площадью до 20 см² без выраженных послеоперационных осложнений как со стороны раны, так и графта.

Ксеноперикард для корпоропластики в Республике Беларусь нами был использован впервые. Положительные результаты применения данного графта дают нам основания для дальнейшего его использования при корпоропластике.

Корпоропластика с использованием графтов в послеоперационном периоде должна сопровождаться комплексной реабилитацией, направленной на предотвращение серьезного осложнения графтинга – укорочения ПЧ вследствие сморщивания графта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ralph D., Gonzalez-Cadavid N., Mirone V. et al. The management of Peyronie's disease: evidence-based 2010 guidelines. *J Sex Med* 2010;7(7):2359–74. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01850.x.
2. Доста Н.И., Ниткин Д.М., Дорошевич Р.В. Болезнь Пейрони. Минск, 2018. 232 с. [Dosta N.I., Nitkin D.M., Doroshevich R.V. Peyronie's disease. Minsk, 2018. 232 p. (In Belarusian)].
3. Hellstrom W.J., Bivalacqua T.J. Peyronie's disease: etiology, medical, and surgical therapy. *J Androl* 2000;21(3):347–54.
4. Дорошевич Р.В., Доста Н.И. Алгоритм выбора тактики лечения болезни Пейрони. *Рецепт* 2017;20(5):665–70. [Darashevich R.V., Dosta N.I. Algorithm for choosing the strategy of the treatment of Peyronie's disease. *Retsept* = *Recipe* 2017;20(5):665–70. (In Russ.)].
5. Калинина С.Н., Тиктинский О.Л. Патогенетическое лечение фибропластической индукции полового члена (болезни Пейрони). *Экспериментальная и клиническая урология* 2010;(3):56–61. [Kalinina S.N., Tiktinsky O.L. Penile plastic induration (Peyronie disease) pathogenetic treatment. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* = *Experimental and Clinical Urology* 2010;(3):56–61. (In Russ.)].
6. Darashevich R., Dosta N. The use of biomaterial Gore Acuseal for grafting in the surgical treatment of Peyronie's disease. *Andrology* 2014;2(2 Proceedings of the 8th Congress of the European Academy of Andrology):113. DOI: 10.1111/andr.267. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/andr.267>.
7. Kovac J.R., Brock G.B. Surgical outcomes and patient satisfaction after dermal, pericardial, and small intestinal submucosal grafting for Peyronie's disease. *J Sex Med* 2007;4(5):1500–8. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00453.x.
8. Chung E., Clendinning E., Lessard L., Brock G. Five-year follow-up of Peyronie's graft surgery: outcomes and patient satisfaction. *J Sex Med* 2011;(8)2:594–600.
9. Chung E., Yan H., De Young L., Brock G. Penile Doppler sonographic and clinical characteristics in Peyronie's disease and/or erectile dysfunction: an analysis of 1500



- men with male sexual dysfunction.
BJU Int 2012;110(8):1201–5.
DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10851.x.
10. Baert A.L., Knauth M., Sartor K. Color Doppler US of the penis. Ed. by M. Bertolotto. Berlin: Springer, 2008. 204 p.
11. Kendirci M., Hellstrom W.J. Critical analysis of surgery for Peyronie's disease. Curr Opin Urol 2004;14(6):381–8.
12. Goldstein I., Mulhall J.P., Bushmakin A.G. et al. The erection hardness score and its relationship to successful sexual intercourse. J Sex Med 2008;5(10):2374–80. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00910.x.

Вклад авторов

Э.А. Повелица: выполнение диагностических исследований, реконструктивных операций, сбор и анализ данных, написание текста статьи;
Р.В. Дорошевич: выполнение диагностических исследований, сбор данных и их статистическая обработка, научное редактирование статьи;
Н.И. Доста: оценка полученных результатов, научное редактирование статьи;
О.В. Пархоменко: выполнение ультразвукового исследования.

Authors' contributions

E. A. Povelitsa: instrumental examination, reconstructive surgery, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;
R. V. Darashevich: instrumental examination, obtaining data for analysis, statistical analysis of the obtained data, scientific editing of the article;
N. I. Dosta: evaluation of the results, scientific editing of the article;
O. V. Parhomenko: performing the ultrasound examination.

ORCID авторов/ORCID of authors

Э.А. Повелица/E. A. Povelitsa: <https://orcid.org/0000-0003-4390-5590>
Р.В. Дорошевич/R. V. Darashevich: <https://orcid.org/0000-0003-0729-1659>
Н.И. Доста/N. I. Dosta: <https://orcid.org/0000-0001-8667-5145>
О.В. Пархоменко/O. V. Parhomenko: <https://orcid.org/0000-0001-9637-3941>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию своих данных.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study and for the publication of their data.

Результаты хирургического лечения пролапса уретры у женщин

Т.Х. Назаров¹, К.О. Шарвадзе¹, И.В. Рычков¹, К.Е. Трубникова², С.А. Винничук¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

СПбГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей»; Россия, 192289 Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, 36, корп. 2

Контакты: Тоурхон Хакназарович Назаров tair-nazarov@yandex.ru

Цель исследования — анализ результатов лечения пролапса уретры у женщин для определения оптимальной хирургической тактики.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных, полученных из историй болезни 17 пациенток в возрасте от 52 до 78 лет, которые прошли лечение с 2003 по 2018 г. на клинических базах кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Результаты. У 4 женщин диагностирован пролапс уретры сегментарной формы без осложнений, причем в 3 случаях ему сопутствовали парауретральные кисты и полипы уретры. У остальных 13 пациенток выявлена циркулярная форма пролапса, осложненная уретроррагией и некрозом. Консервативная терапия часто оказывалась неэффективной при циркулярной форме пролапса уретры. Хирургическая тактика заключалась в укреплении мочеиспускательного канала (уретропексии) свободной синтетической петлей-имплантатом, в том числе трансобтураторным способом, пликация слизистой оболочки или резекции вышедшего за пределы уретры участка тканей. Применение этой тактики дало хорошие результаты и позволило предотвратить такие осложнения пролапса, как задержка мочи или анемия вследствие хронического кровотечения.

Заключение. Своевременное хирургическое лечение позволяет быстро устранить пролапс, что сопровождается благоприятным прогнозом. Серьезные и опасные для жизни осложнения развиваются редко. Консервативные методы лечения малоэффективны при циркулярном пролапсе уретры, но их использование возможно при сегментарной форме пролапса, а также при подготовке к операции. Профилактика пролапса уретры включает своевременное лечение инфекций мочевыводящих путей, заболеваний желудочно-кишечного тракта, контроль массы тела, исключение чрезмерных физических нагрузок, ведение здорового образа жизни.

Ключевые слова: пролапс уретры, карункул уретры, хирургическое лечение, уретропексия

Для цитирования: Назаров Т.Х., Шарвадзе К.О., Рычков И.В. и др. Результаты хирургического лечения пролапса уретры у женщин. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(2):56–63.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-56-63

Results of surgical treatment of urethral prolapse in women

T.Kh. Nazarov¹, K.O. Sharvadze¹, I.V. Rychkov¹, K.E. Trubnikova², S.A. Vinnichuk¹

¹North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia;

²Consultative and Diagnostic Pediatric Center; Bld. 2, 36 Oleko Dundicha St., Saint Petersburg 192289, Russia

The study objective is to analyze the results of surgical treatment of urethral prolapse in women and to determine the optimal surgical tactics.

Materials and methods. The authors conducted a retrospective analysis of case histories of 17 patients aged from 52 to 78 years who were treated from 2003 to 2018 at the clinical bases of the Department of Urology of the North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov.

Results. The urethral prolapse of the segmental form was detected without complication in 4 women, and paraurethral cysts and urethral polyps accompanied in 3 patients. In 13 others, circular forms complicated by urethrorrhagia and necrosis were detected. It is established that conservative therapy is often ineffective, with a circular form of urethral prolapse. At the same time, surgical tactics consist in strengthening the urethra (urethropexy) using tension free vaginal tape and obturator, mucosal plication or resection of a section of tissue leaving the urethra gives a favorable prognosis, and timely surgery helps prevent prolapse complications such as urinary retention or anemia due to chronic bleeding.

Conclusion. Timely surgical treatment allows to quickly eliminate prolapse, which is accompanied by a favorable prognosis. This condition rarely leads to serious and life-threatening complications. Conservative methods of treatment are ineffective, especially with circular prolapse of the urethra, but such therapy is possible with a segmental form, and also as a preparatory stage for surgical intervention; prevention of urethral prolapse is effective in the timely treatment of urinary tract infections, diseases of the gastrointestinal tract, weight control, exclusion of excessive physical exertion, active lifestyle.

Key words: urethral prolapse, urethral caruncle, surgical treatment, urethropexy

For citation: Nazarov T.H., Sharvadze K.O., Rychkov I.V. et al. Results of surgical treatment of urethral prolapse in women. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery 2019;20(2):56–63.

Введение

Наиболее распространенное урогинекологическое заболевание у женщин – пролапс тазовых органов, частота которого составляет от 31 до 76 % [1]. Имеются данные о том, что в России его диагностируют у 15–30 % женщин моложе 50 лет, а у пациенток старше 50 лет его частота достигает 50 % [2].

Пролапс тазовых органов включает опущение и выпадение тазовых органов, возникающие из-за ослабления связочно-мышечного аппарата. Анатомические или функциональные изменения, характерные для пролапса, вызывают обструктивную задержку мочеиспускания или, напротив, недержание мочи, нарушение дефекации, половую дисфункцию, а также постоянное чувство дискомфорта и тяжести в области промежности [3]. Все перечисленные симптомы имеют важное социальное значение, так как ухудшают физическое и психоэмоциональное состояние пациенток и, соответственно, сильно снижают качество их жизни [4].

Причины развития пролапса гениталий многообразны, однако одной из основных считается старение. Учитывая увеличение продолжительности жизни и снижение возраста, при котором впервые выявляют пролапс, можно прогнозировать рост числа женщин, страдающих этим заболеванием. В настоящее время основным методом лечения пролапса тазовых органов считается хирургический, однако, несмотря на его высокую эффективность, частота рецидивов составляет от 33 до 60 % [5–7].

Пролапс уретры занимает особое место среди видов пролапса тазовых органов. Как указывают С.G. Bradley и соавт., впервые в научной литературе это заболевание описал Solingen в 1732 г. [8]. Под пролапсом уретры понимают выпадение ее слизистой оболочки, т. е. смещение и последующий выход из отверстия уретры.

Данная нозология достаточно редкая: ею страдают девочки в предменструальном периоде и женщины в состоянии менопаузы [9, 10]. Это обусловлено гормональными особенностями женского организма в данные периоды жизни, влиянием гормонов на функционирование мочеполовой системы [11]. Основная причина пролапса уретры – опущение мочевого пузыря на фоне повышенной рыхлости околопузырной жировой клетчатки и подслизистого слоя уретры. Такие нарушения возникают при изменении гормонального фона, вызванном половым созреванием, беременностью и климаксом [11]. Анатомические особенности мочеполовой системы у женщин также располагают к развитию пролапса наряду со другими факторами: травмами мочеиспускательного канала, многократны-

ми родами, хроническими запорами, тяжелыми физическими нагрузками, хроническими воспалительными процессами.

Общепринятая классификация пролапса уретры отсутствует, как и единый термин. В научной литературе можно встретить такие названия, как пролапс уретры, пролапс слизистой оболочки уретры, которые являются синонимами. Анализ отечественной и зарубежной литературы свидетельствует о том, что публикаций по данной проблеме очень мало [9–14]. На основании клинического течения заболевания выделяют различные виды пролапса слизистой уретры.

В зависимости от особенностей клинической картины различают сегментарный и циркулярный пролапс. При сегментарном пролапсе выпадает слизистая оболочка только одного сегмента (одной стороны) уретры. Выраженность проявлений этой формы пролапса небольшая: болезненность умеренная или отсутствует, нарушений оттока мочи не наблюдается. В ряде случаев обструктивный пролапс уретры может самопроизвольно излечиваться. При циркулярном пролапсе выпадает вся окружность слизистой оболочки уретры. Эта форма имеет более серьезные симптомы: может сопровождаться выраженными болями и сильным отеком с нарушением оттока мочи.

В зависимости от возраста, в котором развился пролапс, различают препубертатную, постменопаузальную и парадоксальную формы. Препубертатная форма возникает у девочек младше 15 лет и хорошо поддается консервативному лечению. Основные причины ее развития – врожденные особенности мочеполовых органов, нестабильность гормонального фона в период полового созревания. Постменопаузальная форма встречается преимущественно у женщин старше 40–50 лет и обусловлена резким ослаблением функционирования яичников и снижением уровня эстрогенов. С переменным успехом поддается лечению консервативными методами, нередко требует хирургического вмешательства. Парадоксальная форма может развиться в любом возрасте под влиянием беременности, физических нагрузок, травм, операций на органах мочеполовой системы.

В зависимости от наличия осложнений различают неосложненную и осложненную формы пролапса уретры. Для последней характерны интенсивное кровотечение, острая задержка мочи, тотальный некроз.

Основные симптомы пролапса уретры – нарушения мочеиспускания (странгурия, недержание мочи, гематурия) и наличие видимого образования, выступающего из уретры. Часто больные поступают

в клинику с ошибочным диагнозом, нередко в поздние сроки заболевания, с осложненными формами, что затрудняет оказание экстренной специализированной помощи.

Цель исследования — анализ результатов лечения пролапса уретры у женщин для определения оптимальной хирургической тактики.

Материалы и методы

С 2003 по 2018 г. на клинических базах кафедры урологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова по поводу пролапса уретры прошли лечение 17 женщин 55–78 лет (средний возраст 68,5 года). Все пациентки были госпитализированы в экстренном порядке.

Основные жалобы были связаны с ощущением наличия постороннего предмета в области наружно-

го отверстия уретры, которое сменялось чувством болезненности и жжения, а также с расстройством мочеиспускания в виде частых и болезненных позывов к опорожнению мочевого пузыря (часто императивных).

При осмотре половых органов в области наружного отверстия уретры обнаружены болезненные при пальпации плотные образования розового цвета у 5 пациенток и синюшного цвета у 12. У 2 женщин наблюдался отек с покраснением, распространявшийся на половые органы — малые половые губы и клитор. Недержание мочи, выразившееся в выделении небольших объемов мочи во время сна или неспособности задерживать мочеиспускание при позывах к нему, имело место у 4 пациенток, а задержка мочеиспускания — у 1. Кровянистые выделения из уретры без мочеиспускания (уретроррагия) выявлены у 3 женщин, примесь крови в моче (гематурия) — у всех.

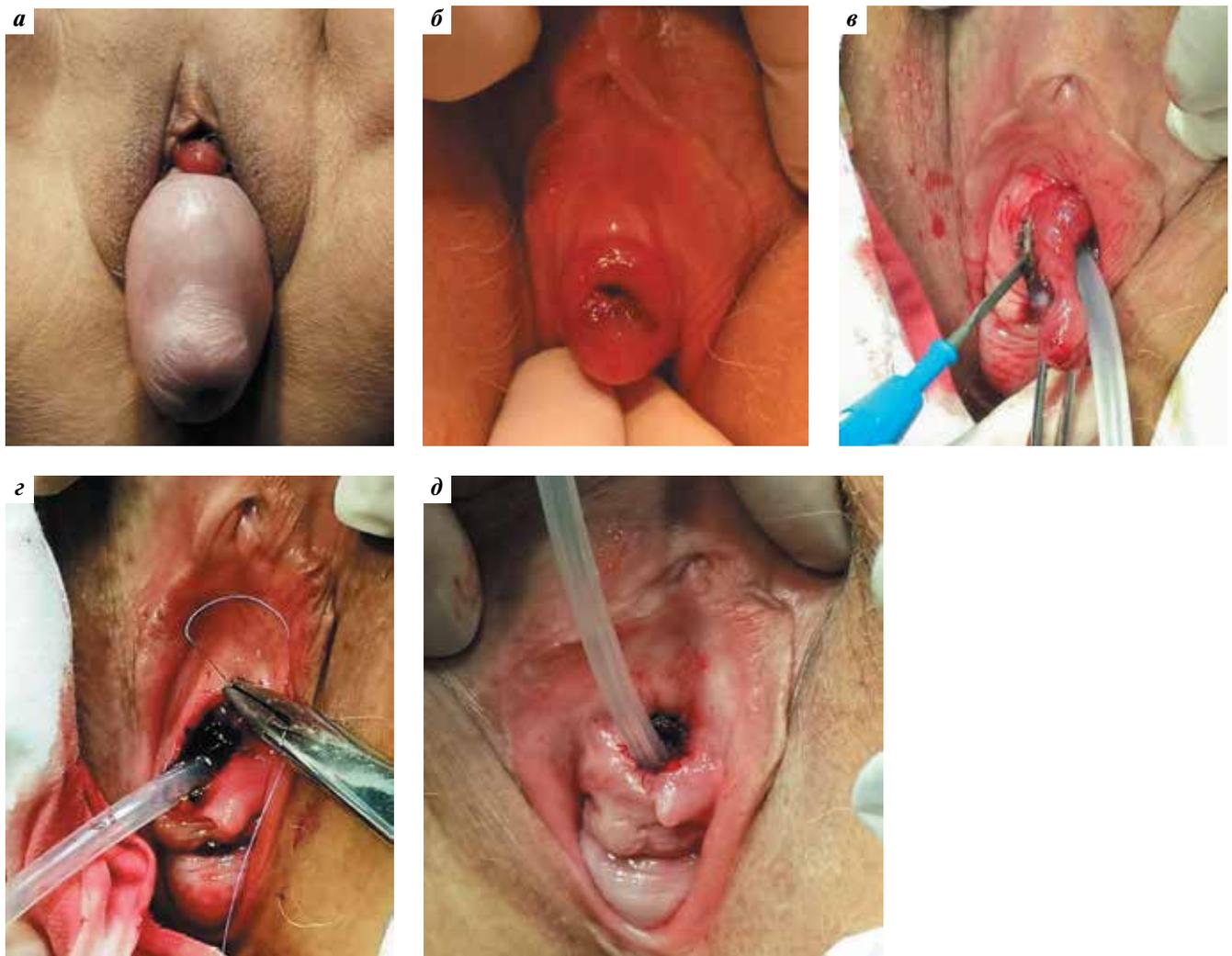


Рис. 1. Хирургическое вмешательство у пациентки 1: а — пролапс уретры и полное выпадение матки с некрозом до операции; б — просвет уретры; в — резекция слизистой оболочки; г — наложение швов; д — установка катетера Фолея

Fig. 1. Surgical intervention in female patient 1: а — urethral prolapse and complete uterovaginal prolapse with necrosis prior to resection; б — urethral lumen; в — resection of the mucosa; г — suturing; д — installation of the Foley catheter

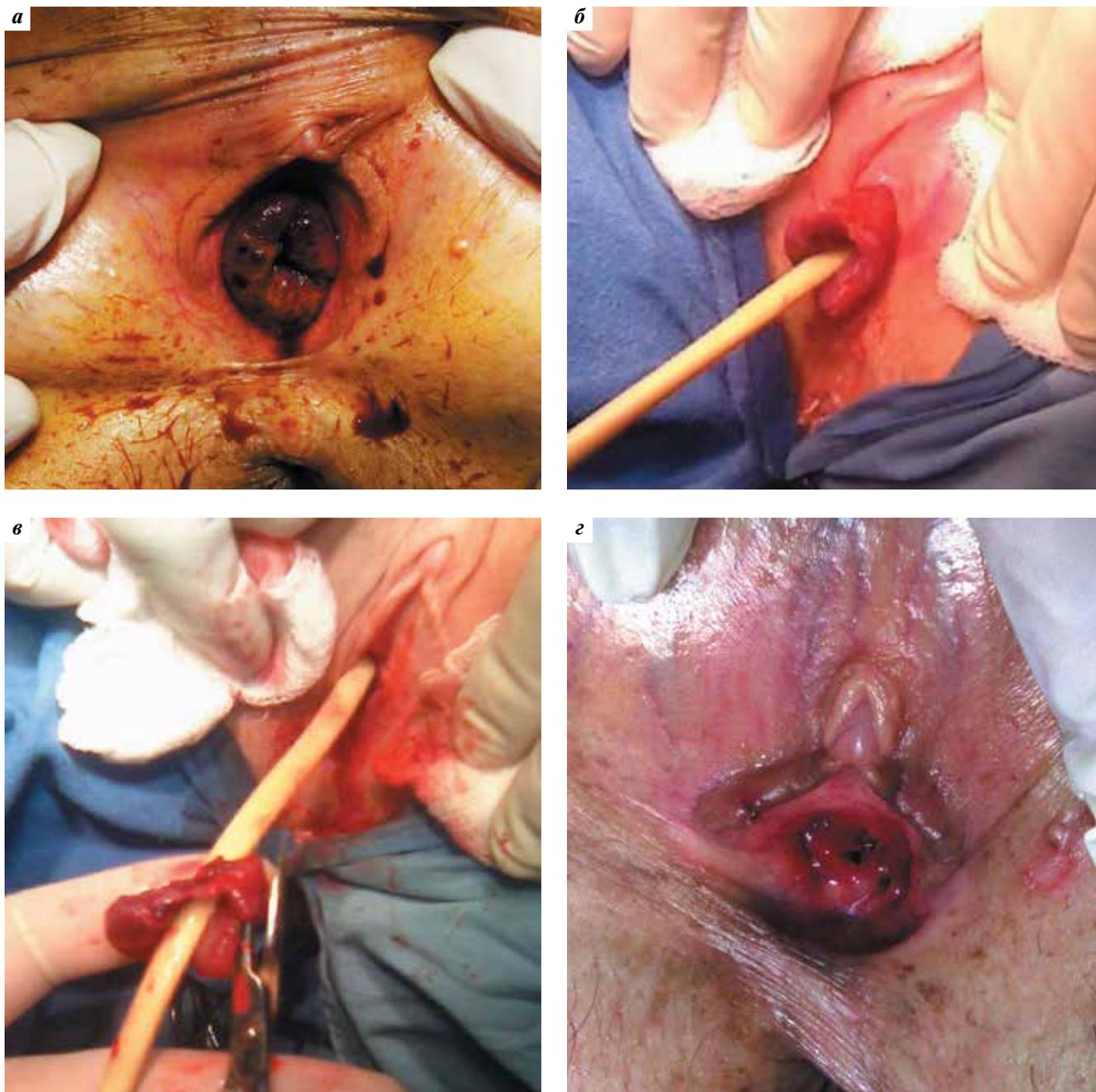


Рис. 2. Хирургическое вмешательство у пациентки 2: а – пролапс уретры с некрозом и уретроррагией до операции; б, в – этапы иссечения слизистой оболочки уретры на катетере Фолея; г – состояние на 3-и сутки после операции

Fig. 2. Surgical intervention in female patient 2: а – urethral prolapse with necrosis and urethrorrhagia prior to resection; б, в – stages of transection of the urethral mucosa on the Foley catheter; г – condition at day 3 after the surgery

Из сопутствующих заболеваний у 11 пациенток были запоры, у 5 – хронический кашель, при этом у 1 пациентки присутствовали оба заболевания.

Консервативная терапия была успешной у 4 пациенток с сегментарной формой пролапса 2-дневной давности; у 3 из них обнаружены сопутствующие парауретральные кисты и полипы уретры, которые были удалены. Консервативное лечение было безуспешным на догоспитальном этапе у 7 пациенток с циркулярной

формой пролапса 10–12-дневной давности, причем у 2 из них был установлен уретральный катетер в течение 10 и 12 дней соответственно.

У 13 пациенток под наркозом проведено оперативное вмешательство (рис. 1–5). Вначале выполняли цистоскопию для оценки степени пролапса, далее, после захвата зажимами Эллиса, – резекцию избыточной слизистой уретры, наложение узловых швов, затем устанавливали катетер Фолея на 5–7 дней.

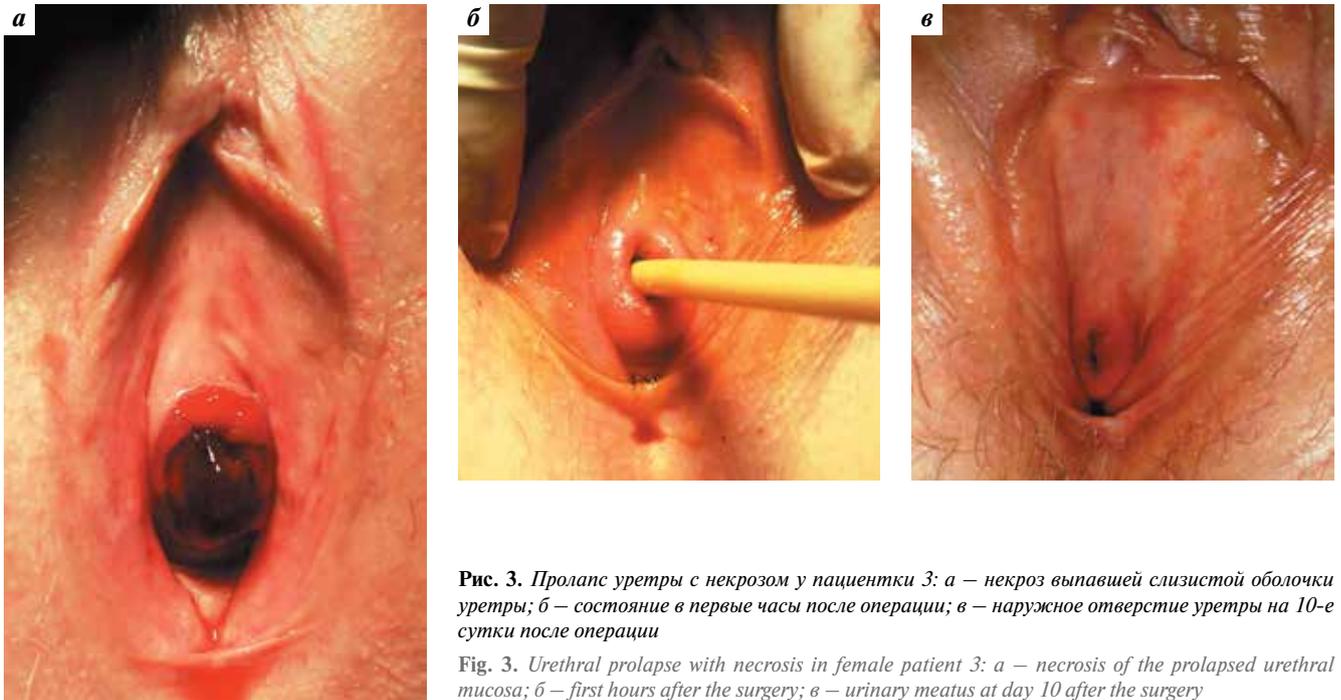


Рис. 3. Проплапс уретры с некрозом у пациентки 3: а – некроз выпавшей слизистой оболочки уретры; б – состояние в первые часы после операции; в – наружное отверстие уретры на 10-е сутки после операции

Fig. 3. Urethral prolapse with necrosis in female patient 3: a – necrosis of the prolapsed urethral mucosa; б – first hours after the surgery; в – urinary meatus at day 10 after the surgery

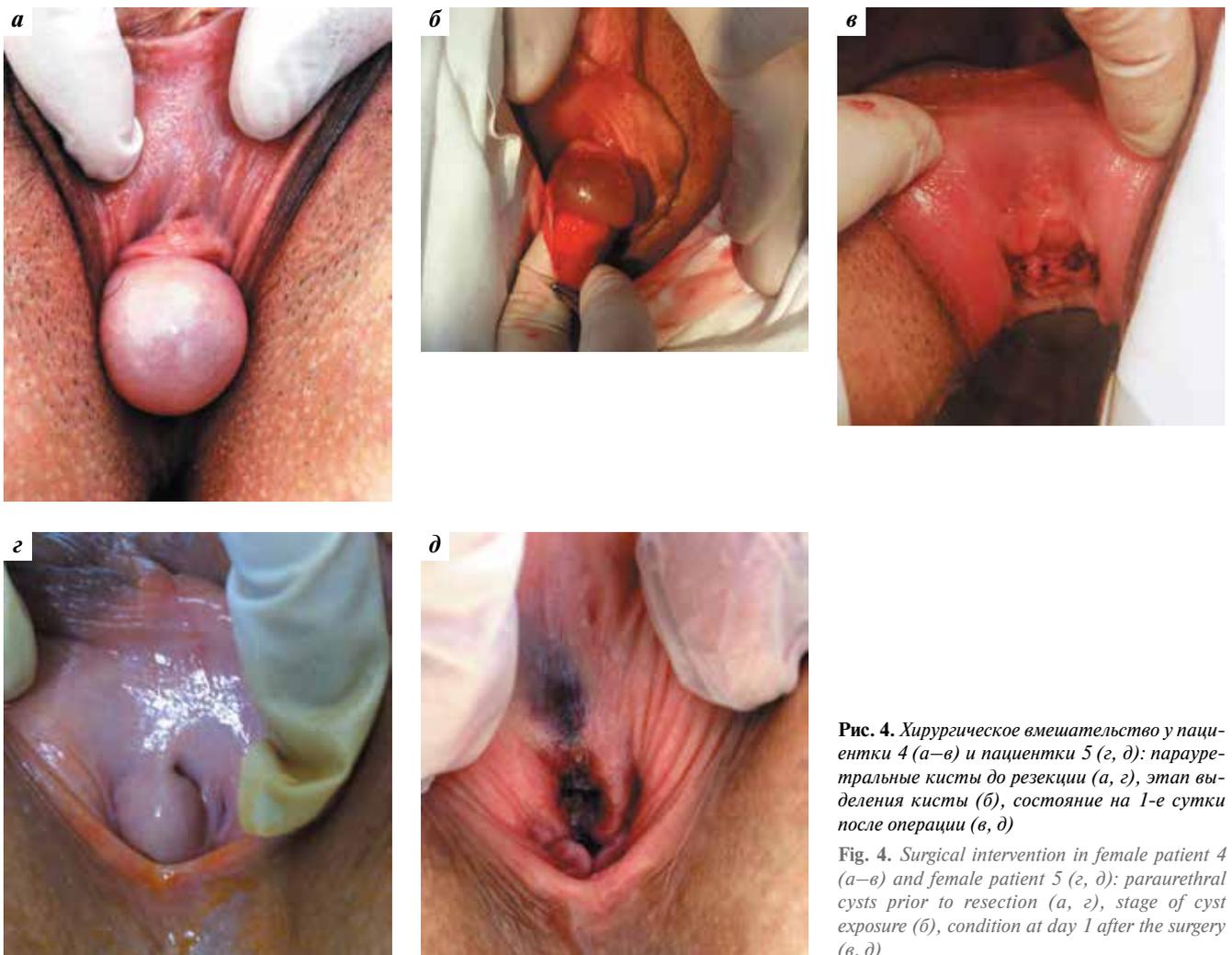


Рис. 4. Хирургическое вмешательство у пациентки 4 (а–в) и пациентки 5 (з, д): парауретральные кисты до резекции (а, з), этап выделения кисты (б), состояние на 1-е сутки после операции (в, д)

Fig. 4. Surgical intervention in female patient 4 (a–в) and female patient 5 (з, д): paraurethral cysts prior to resection (a, з), stage of cyst exposure (б), condition at day 1 after the surgery (в, д)

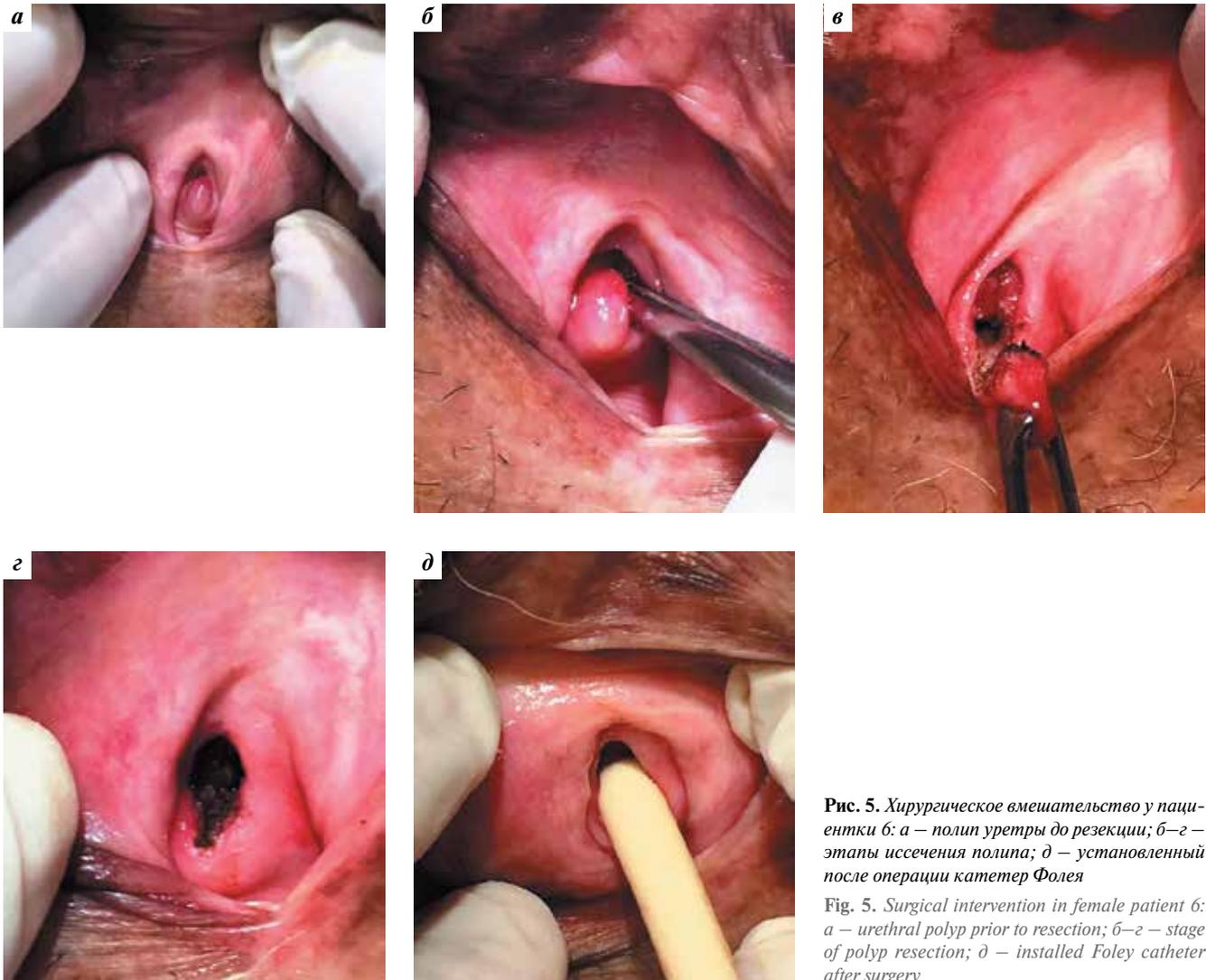


Рис. 5. Хирургическое вмешательство у пациентки 6: а – полип уретры до резекции; б–г – этапы иссечения полипа; д – установленный после операции катетер Фолея

Fig. 5. Surgical intervention in female patient 6: a – urethral polyp prior to resection; б–г – stage of polyp resection; д – installed Foley catheter after surgery

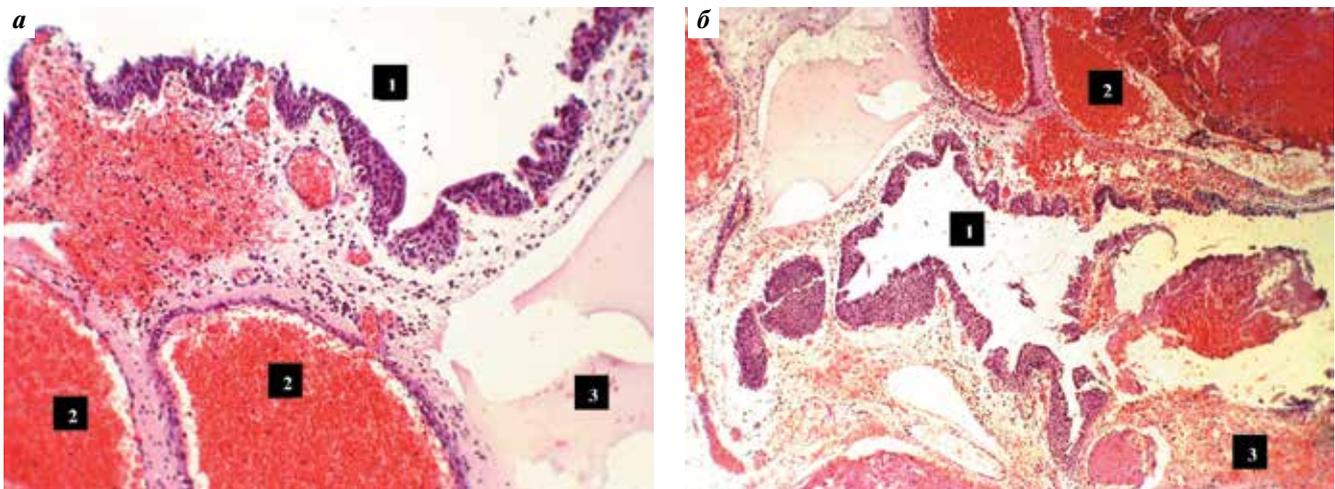


Рис. 6. Патогистологическое исследование операционного материала у пациентки 1. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$ (а) и $\times 100$ (б). 1 – просвет уретры; 2 – кавернозная гемангиома; 3 – некроз стенки уретры

Fig. 6. Pathohistological examination of the surgical material from female patient 1. Hematoxylin and eosin staining. $\times 40$ (a) and $\times 100$ (б). 1 – urethral lumen; 2 – cavernous hemangioma; 3 – necrosis of the urethral wall

Резецированные участки уретры отправляли на гистологическое исследование (см. рис. 6).

Все пациентки в удовлетворительном состоянии были выписаны из клиники на 2–3-и сутки после оперативного вмешательства под амбулаторное наблюдение. Мочеиспускание у всех пациенток после удаления катетера было удовлетворительным.

Результаты и обсуждение

У 4 обследованных женщин была неосложненная сегментарная форма пролапса уретры, но у 3 из них выявлены сопутствующие парауретральные кисты (см. рис. 4) и полипы уретры (см. рис. 5). У 13 обследованных была диагностирована циркулярная форма пролапса, осложненная уретроррагией и некрозом (см. рис. 2, 3).

Выраженность клинических проявлений заболевания у женщин зависела от формы пролапса (сегментарной или циркулярной), объема вышедших наружу тканей уретры. Расстройства мочеиспускания были разнообразными. Основные жалобы были связаны с наличием императивных позывов к мочеиспусканию, а также кровянистых выделений из уретры (уретроррагии). Острая задержка мочи была обусловлена выраженным отеком и некрозом слизистой уретры.

Диагностика пролапса уретры не представляла особых сложностей из-за выраженности симптомов и специфичности клинической картины. Пациентки первично обращались к гинекологу и были им осмотрены, после чего направлены к урологу. Для уточнения диагноза были важны данные гинекологического осмотра, эндоскопического исследования, лабораторных анализов, возрастные и анатомические особенности пациенток.

Мы применяли следующий алгоритм действий: провели опрос и общий осмотр, выполнили клинко-лабораторные и эндоскопические исследования. Анализируя жалобы, уточняли их длительность, условия возникновения. При осмотре в зоне наружного отверстия уретры выявляли эластичное плотное выбухание слизистой, часто отечное и синюшного цвета, распространение отека на область малых половых губ. При уретроцистоскопии определяли локализацию поражения, состояние терминальных отделов уретры и ее проходимость.

В анализе мочи у 7 женщин обнаружена микрогематурия с лейкоцитурией, у 10 — макрогематурия. У всех женщин выявлено снижение уровня эстрогенов, что косвенно указывает на одну из возможных причин развития пролапса.

При дифференциальной диагностике пролапса уретры следует исключить неопластические процессы (папилломы, опухоли) и другие заболевания уретры (парауретральные кисты).

Лечение пролапса уретры осуществляется консервативными и хирургическими методами. В целом

выбор метода лечения зависит от причин, вызвавших пролапс, его выраженности, наличия сопутствующей патологии. При анализе амбулаторных карт 7 пациенток отмечена неэффективность консервативной терапии, особенно проводимой при циркулярной форме пролапса уретры. Терапия заключалась в применении антибактериальных и противовоспалительных препаратов, эстрогенсодержащих суппозиторий и мазей, а также теплых сидячих ванн с экстрактами трав. Такая терапия, возможно, нужна на этапе подготовки к хирургическому вмешательству при условии обязательной установки уретрального катетера (которая не только служит средством облегчения оттока мочи или уменьшения уродинамических нарушений, но и является попыткой «вправления» выпавшей складки и фиксации слизистой при сегментарной форме пролапса). Уретральный катетер, установленный на 10–12 дней, эффективно улучшал состояние пациенток, т.е. он может иногда быть альтернативой хирургическому вмешательству. Однако проведенный ретроспективный анализ показал преимущество хирургического метода, особенно при циркулярных формах пролапса. Хирургическая тактика заключалась в укреплении мочеиспускательного канала (уретропексии) свободной синтетической петлей-имплантатом (tension free vaginal tape), в том числе трансобтураторным способом (tension free vaginal tape obturator), пликация слизистой оболочки или резекции вышедшего за пределы уретры участка тканей.

Заключение

Пролапс уретры — достаточно редкое заболевание, в основном развивающееся у женщин в постменопаузе; этиология и патофизиология заболевания до конца не изучены. В связи с этим способы лечения пролапса уретры являются предметом обсуждения в научной литературе. На основании данных нашего исследования можно заключить, что прогноз при лечении выпадения слизистой уретры благоприятный: данное состояние редко приводит к серьезным и опасным для жизни осложнениям; а при своевременном хирургическом лечении пролапс можно устранить достаточно быстро, и такие осложнения, как затруднение оттока мочи или анемия вследствие хронического кровотечения из уретры, не успевают развиваться. Консервативные методы лечения обычно малоэффективны, особенно при циркулярном пролапсе уретры, но их применение возможно при сегментарной форме пролапса, а также на этапе подготовки к операции. Профилактика пролапса уретры должна включать лечение инфекций мочевыводящих путей, заболеваний желудочно-кишечного тракта, контроль массы тела, исключение чрезмерных физических нагрузок, ведение здорового образа жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Swift S., Woodman P., O'Boyle A. et al. Pelvic Organ Support Study (POSST): the distribution, clinical definition, and epidemiologic condition of pelvic organ support defects. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192(3):795–806. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.10.602.
2. Радзинский В.Е., Петрова В.Д., Бабаев В.А. и др. Коррекция пролапса гениталий с использованием синтетического имплантата Пелвикс. *Журнал акушерства и женских болезней* 2009;58(5):43–4. [Radzinsky V.E., Petrova V.D., Babaev V.A. et al. Correction of genital prolapse using a synthetic Pelvis implant. *Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2009;58(5):43–4. (In Russ.)].
3. Adjoussou S.A., Bohoussou E., Bastide S. et al. [Functional symptoms and associations of women with genital prolapse (In French)]. *Prog Urol* 2014;24(8):511–7. DOI: 10.1016/j.purol.2013.11.015.
4. Fritel X., Tsegan Y.E., Pierre F. et al. Association of postpartum depressive symptoms and urinary incontinence. A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;198:62–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.12.028.
5. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: Изд-во журнала StatusPraesens, 2011. 688 с. [Radzinsky V.E. *Obstetric aggression*. Moscow: Publishing House Status Praesens, 2011. 688 p. (In Russ.)].
6. Беженарь В.Ф., Богатырева Е.В. Методы хирургического лечения ректоцеле у женщин при опущении и выпадении внутренних половых органов. *Журнал акушерства и женских болезней* 2009;58(2):16–22. [Bezhenar V.F., Bogatyreva E.V. Surgical management of genital prolapse and rectocele in female patients. *Zhurnal akusherstva i zhenskih bolezney = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2009;58(2):16–22. (In Russ.)].
7. Буянова С.Н., Краснополянский В.И., Иоселиани М.Н., Петрова В.Д. Диагностика и выбор метода хирургической коррекции недержания мочи при пролапсе гениталий у женщин. *Акушерство и гинекология* 2000;(1):26–9. [Buyanova S.N., Krasnopolsky V.I., Ioseliani M.N., Petrova V.D. Diagnosis and choice of method of surgical correction of urinary incontinence in genital prolapse in women. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2000;(1):26–9. (In Russ.)].
8. Bradley C.G., Vasavada S.P., Firoozi F., Rackley R.R. Urethral prolapse. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/443165>.
9. Holbrook C., Mirsa D. Surgical management of urethral prolapse in girls: 13 years' experience. *BJU Int* 2012;110(1):132–4. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10752.x.
10. Jessop M.L., Zaslau S., Al-Omar O. A case of strangulated urethral prolapse in a premenopausal adult female. *Case Rep Urol* 2016;2016:1802623. DOI: 10.1155/2016/1802623.
11. Hillyer S., Mooppan U., Kim H., Gulmi F. Diagnosis and treatment of urethral prolapse in children: experience with 34 cases. *Urology* 2009;73(5):1008–11. DOI: 10.1016/j.urology.2008.10.063.
12. Hill A.J., Siff L., Vasavada S.P., Paraiso M.F. Surgical excision of urethral prolapse. *Int Urogynecol J* 2016;27(10):1601–3. DOI: 10.1007/s00192-016-3021-9.
13. Hall M.E., Oyesanya T., Cameron A.P. Results of surgical excision of urethral prolapse in symptomatic patients. *Neurourol Urodyn* 2017;36(8):2049–55. DOI: 10.1002/nau.23232.
14. Epsteen A., Strauss B. Prolapse of female urethra with gangrene. *Am J Surg* 1937;35(3):563–5. DOI: 10.1016/S0002-9610(37)90065-5.

Вклад авторов

Т.Х. Назаров: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
К.О. Шарвадзе: обзор публикаций по теме статьи;
И.В. Рычков: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;
К.Е. Трубникова: анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи;
С.А. Винничук: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных.

Authors' contributions

T.Kh. Nazarov: developing the research design, obtaining data for analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing;
K.O. Sharvadze: reviewing of publications of the article's theme;
I.V. Rychkov: developing the research design, article writing;
K.E. Trubnikova: analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme;
S.A. Vinnichuk: developing the research design, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Т.Х. Назаров/T.Kh. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0001-9644-720X>
К.О. Шарвадзе/K.O. Sharvadze: <https://orcid.org/0000-0001-7189-0846>
И.В. Рычков/I.V. Rychkov: <https://orcid.org/0000-0001-9120-6896>
К.Е. Трубникова/K.E. Trubnikova: <https://orcid.org/0000-0002-8685-3631>
С.А. Винничук/S.A. Vinnichuk: <https://orcid.org/0000-0002-9590-6678>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 19.02.2019. **Принята к публикации:** 18.03.2019.
Article received: 19.02.2019. **Accepted for publication:** 18.03.2019.

Вспомогательные репродуктивные технологии и правовая проблема выбора пола плода

С.Ш. Хаят¹, Л.Ф. Курило¹, В.Б. Черных^{1,2}

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117437 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Любовь Федоровна Курило kurilo@med-gen.ru

В работе освещены правовые и этические вопросы, связанные с выбором пола плода в разных странах мира, а также описана динамика общественного мнения по этой проблеме, установленная в результате анкетирования, которое было проведено в 2000 и 2017 гг. лабораторией генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (г. Москва).

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, половые клетки, эмбрион человека, выбор пола плода, ЭКО, преимплантационная генетическая диагностика, генетические заболевания, сцепленные с полом

Для цитирования: Хаят С.Ш., Курило Л.Ф., Черных В.Б. Вспомогательные репродуктивные технологии и правовая проблема выбора пола плода. *Андрология и генитальная хирургия* 2019;20(2):64–8.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-64-68

Assisted reproductive technologies and legal aspects of sex selection

S.Sh. Khayat¹, L.F. Kurilo¹, V.B. Chernykh^{1,2}

¹Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorech'e St., Moscow 115522, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117437, Russia

The paper covers the legal and ethical aspects of sex selection, and the dynamics of public opinion on this issue in different countries and regions of the world. Also, the results of two questionnaires, organized by Research Centre for Medical Genetics (2000 and 2017), are analyzed.

Key words: assisted reproductive technologies, germ cells, human embryo, sex selection, IVF, preimplantation genetic diagnosis, X-linked genetic diseases

For citation: Khayat S.Sh., Kurilo L.F., Chernykh V.B. Assisted reproductive technologies and legal aspects of sex selection. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(2):64–8.

Введение

В последние годы наблюдается стремительное развитие технологий репродуктивной медицины. В 2018 г. исполнилось 40 лет со дня рождения Луизы Браун — первого ребенка, зачатого в результате экстракорпорального оплодотворения. К настоящему времени с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) были рождены более 7 млн детей [1]. ВРТ и сопутствующие им процедуры непрерывно совершенствуются, и все большее число людей с их помощью преодолевают бесплодие.

Современные технологии выбора пола плода

Методы выбора пола плода различаются в зависимости от этапа, на котором их применяют.

Преко́нцепционное разделение сперматозоидов — микросортировка клеток методом MicroSort [2] на основе проточной цитометрии или методом Эриксона, основанным на том, что сперматозоиды, несущие Y-хромосому, двигаются быстрее, чем несущие X-хромосому [3].

Предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) — тестирование эмбриона человека на наличие генетических нарушений/заболеваний (хромосомных и генных), типирование по генам главного комплекса гистосовместимости, определение пола или других генетических признаков с целью отбора эмбрионов для переноса в полость матки в цикле экстракорпорального оплодотворения. Таким образом, ПГД обеспечивает возможность не только выявления эмбрионов

без генетических нарушений, но и выбора пола будущего плода.

Пренатальная диагностика также является неотъемлемой частью медико-генетического консультирования. Это комплекс дородовых мероприятий, проводимых с целью обнаружения патологии у плода на стадии внутриутробного развития. Пренатальная диагностика включает: 1) ультразвуковое исследование; 2) использование инвазивных методов — амниоцентез и кордоцентез (забор амниотической жидкости и крови из пупочной вены плода), хорионбиопсию, биопсию мышц и кожи плода; 3) лабораторные исследования (цитогенетические, биохимические, молекулярно-генетические). Актуальным направлением развития пренатальной диагностики считаются разработка, оптимизация и внедрение в клиническую практику неинвазивного пренатального генетического тестирования — исследования ДНК сыворотки крови беременной.

Таким образом, перед имплантацией эмбриона может быть осуществлен выбор пола методом отбора гамет или более точным методом — ПГД эмбрионов (с последующей имплантацией эмбриона с определенными признаками), а после наступления беременности возможно проведение пренатальной диагностики с определением пола плода с помощью цитогенетических или молекулярно-генетических методов и ультразвукового исследования. В разных ситуациях используются разные подходы, позволяющие предотвратить наследование заболеваний, сцепленных с X-хромосомой.

Медицинские показания к выбору пола плода

Европейское общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology) в 2013 г. рекомендовало выполнение ПГД для выбора пола, чтобы предотвратить развитие сцепленных с полом наследственных заболеваний [4, 5].

На сегодняшний день описано более 300 болезней, сцепленных с X-хромосомой [6]. X-сцепленные рецессивные заболевания проявляются преимущественно у мужчин, поскольку они гемизиготны по большинству генов, локализованных на X-хромосоме. Мышечная дистрофия Дюшенна — одно из самых распространенных X-сцепленных заболеваний: его частота составляет 1 случай на 3,6 тыс. новорожденных мужского пола. Гемофилия А, характеризующаяся нарушением свертываемости крови вследствие дефицита антигемофильного глобулина А, встречается у 1 из 4–5 тыс. новорожденных мужского пола. X-сцепленный ихтиоз, при котором на коже появляются сухие огрубевающие участки вследствие избыточного накопления сульфированных стероидов, диагностируется у 1 из 2–6 тыс. новорожденных мужского пола.

Состояние проблемы выбора пола плода в странах мира

Помимо выявления и предупреждения тяжелых форм генетической патологии, вышеописанные биомедицинские технологии могут быть использованы и для выбора пола плода без медицинских показаний. Однако это противоречит современным принципам биоэтики, которых придерживается большинство стран мира, поэтому во многих из них были введены законодательные ограничения на проведение подобных исследований. Так, ст. 14 Конвенции о защите прав и достоинства человека в связи с применением достижений биологии и медицины (Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine) указывает на недопустимость использования медицинских технологий, направленных на оказание помощи в продолжении рода, в целях выбора пола будущего ребенка, за исключением случаев, когда это делается для предотвращения наследования ребенком заболевания, связанного с полом [7].

Сам выбор пола плода и гендерные предпочтения родителей считаются дискриминацией ребенка. Одним из нежелательных последствий массового выбора пола детей может стать возникновение гендерного дисбаланса в обществе.

Среди новорожденных наблюдается небольшое преобладание мальчиков, при этом естественное соотношение полов при рождении (СПР) составляет в среднем 1,05. Проведенный в 2012 г. анализ данных переписей населения разных стран свидетельствует о том, что в последние десятилетия практика выбора пола плода привела к увеличению СПР с 1,1 до 1,2 [8].

С течением времени в разных регионах гендерный дисбаланс менялся в сторону преобладания мальчиков. С середины 80-х годов XX в. в ряде азиатских стран (Китае, Индии и Южной Корее) наблюдается все большее преобладание мальчиков [8, 9]. Например, в Китае в 2014 г. СПР составляло 1,16, в Индии в 2012 г. — 1,10 [10]. В 90-х годах XX в. рост СПР был отмечен в некоторых странах Кавказа (Азербайджане, Армении и Грузии) [11, 12], в 2000-х гг. — в Черногории, Албании и Вьетнаме [8].

С 2012 по 2015 г. в Китае родились 2 785 513 мальчиков и 2 549 269 девочек. В 2012 г. среднее число рожденных мальчиков на 100 девочек составило 111,04, в 2013 г. — 110,16, в 2014 г. — 108,79, в 2015 г. — 109,53. СПР был более высоким в восточной части Китая, особенно в сельских районах. Отмечен рост СПР по мере увеличения возраста матери и уменьшение — по мере повышения уровня ее образования [13].

Важно учитывать, что на отношение к полу будущего ребенка оказывают влияние этнические, культурные, религиозные воззрения.



Так, предпочтение сыновей распространено в странах Восточной и Южной Азии, на Ближнем Востоке и в Северной Африке. Сыновья обычно лучше материально обеспечены (особенно в условиях аграрной экономики) и обычно берут на себя обязанность ухаживать за престарелыми родителями [14]. Кроме того, влияют и особые региональные факторы. Например, в Индии существует система получения приданого: по древнему обычаю семья невесты дает молодоженам приданое, стоимость которого может равняться доходу, полученному за 6 лет. В Южной Корее и Китае предпочтение сыновей связано с глубоко укоренившимися религиозными воззрениями и патриархальными семейными устоями [15]. Это ранее приводило к дискриминации девочек, начиная от детоубийства и заканчивая пренебрежением их интересами в вопросах медико-санитарной помощи и питания, что часто заканчивалось их преждевременной смертью [16].

В 1971 г. в Индии был легализован медицинский аборт, а вскоре стала доступна пренатальная диагностика, в практику вошли сначала амниоцентез, а позже и биопсия ворсин хориона, оба метода наряду с выявлением аномалий плода позволяли определить пол будущего ребенка, и их активно использовали с этой целью. Выбор пола плода рассматривали как важную часть программы контроля численности населения (поскольку семьи перестанут планировать деторождение до тех пор, пока не родится мальчик) и решение целого ряда проблем — удовлетворение желания семей иметь сына, искоренение детоубийства.

Одно из ранних исследований результатов внедрения в медицинскую практику амниоцентеза было проведено в городской больнице в Индии в 1976—1977 гг. Оказалось, что 430 (96 %) из 450 женщин, вынашивавших плод женского пола, прервали беременность, в то время как все женщины, вынашивавшие плод мужского пола, даже с риском генетических нарушений, сохранили беременность, и у них родились 250 мальчиков [17].

В 80-х годах XX в. во многих странах мира, в том числе азиатских, начали проводить пренатальную ультразвуковую диагностику, которую в том числе использовали для определения пола плода. Внедрение в практику современных медицинских технологий в странах, где по традиции предпочитают сыновей, привело к выраженному изменению соотношения полов. Эта диспропорция уже затрагивает население репродуктивного возраста в ряде стран, прежде всего в Китае, Южной Корее и некоторых частях Индии [14, 16, 18]. Результаты переписи населения Индии в 1991 г. показали такую неравномерность в распределении полов, что в 1994 г. был принят закон, запрещающий использование пренатальной диагностики с целью сохранения плода определенного пола не по медицинским показаниям. Попытки обжаловать этот запрет привели

к тому, что в 2003 г. Верховный суд Индии отдельно наложил запрет на использование ВРТ и ПГД для выбора пола будущего ребенка [17].

В Китае в 1995 г. был принят закон «Об охране здоровья матери и ребенка», регламентирующий проведение пренатальной диагностики во всех случаях, кроме выбора пола плода не по медицинским показаниям. Показанием к определению пола при пренатальной диагностике или с помощью ПГД считается обнаружение врачом аномалий развития у плода или подозрение на наследственное заболевание. Во всех случаях решение о проведении генетической диагностики принимает врач, а медицинское учреждение, проводящее диагностику, должно соответствовать требованиям Министерства здравоохранения Китая [18]. Однако из-за исторически сложившегося предпочтения сыновей и из-за искусственного прерывания беременности женщинами, вынашивавшими плод женского пола, СПР превышает 1,17.

В Израиле выбор пола ребенка возможен только с целью предотвращения грубых врожденных пороков развития, зависящих от пола. Но возможны редкие исключения: Национальная комиссия по вопросам выбора пола ребенка посредством ПГД обсуждает каждый случай отдельно и в исключительных ситуациях дает письменное разрешение на выбор пола ребенка (например, если у супругов уже есть по меньшей мере четверо общих детей одного пола) после взвешенного рассмотрения всех профессиональных и этических аспектов [19].

В США отсутствуют какие-либо федеральные законы, которые запрещали бы использовать ПГД для выбора пола ребенка. Американское общество репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine) разрешило выбор пола при проведении ПГД для поддержания равновесия полов детей в семье и удовлетворения желания родителей выбрать пол будущего ребенка. Некоторые клиники открыто рекламируют возможность использования ПГД для выбора пола ребенка, поэтому США становится одним из центров медицинского туризма и для этих целей [20].

В ряде стран выбор пола законодательно не регламентирован и практикуется клиниками по их усмотрению.

Все это свидетельствует об отсутствии в мире упорядоченного международного законодательства и единого мнения по данному вопросу.

Результаты социологического исследования в России

В Российской Федерации вопрос о выборе пола плода регулируется законодательно. Так, в ст. 55 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.08.2018) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» указано, что при использовании ВРТ выбор пола будущего ребенка

не допускается, за исключением случаев возможного наследования заболеваний, связанных с X-хромосомой [21].

В течение 23 лет (1994–2017) в лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» в Москве был проведен ряд социологических исследований путем анкетирования с целью выяснения общественного мнения и степени информированности членов общества о возможности использования в практической медицине некоторых биомедицинских технологий, а также возникающих при этом этических-правовых проблемах и возможных путях их решения. Респондентами являлись биологи и медики, специалисты, информированные по обсуждаемым проблемам репродукции человека, население, по профессии не связанное с биологией и медициной [22, 23]. По имеющимся у нас сведениям, в научной литературе не представлено результатов других исследований общественного мнения в России по данному вопросу.

Перед респондентами был поставлен вопрос о том, одобряют ли они проведение в некоторых медицинских учреждениях процедуры определения пола плода без медицинских показаний — только для того, чтобы сохранить ребенка желаемого пола. В опросе 2000 г. 18 % респондентов одобрило выбор пола плода без медицинских показаний, 70 % не поддерживали такую возможность, 8 % затруднились с ответом [24, 25]. В опросе 2017 г. 13 % респондентов одобрили выбор пола плода без медицинских показаний, 71 % высказались против, 13 % затруднились с ответом и 4 % изложили иную точку зрения.

Сравнение результатов 2 опросов явного изменения общественного мнения по данному вопросу не выявило. Большинство опрошенных высказались против процедуры определения пола плода без медицинских показаний.

Результаты опросов также свидетельствуют о сложности обсуждаемой проблемы: участвующие

в исследовании респонденты нередко затруднялись в выборе ответа (18–13 %). Это свидетельствует о необходимости более широкого — с привлечением правительства и общественных организаций, средств массовой информации и академических учреждений — обсуждения этических вопросов, взаимосвязанных с научными достижениями в области ВРТ, к которым относят экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическую инъекцию сперматозоида, донорство спермы, искусственную инсеминацию, донорство ооцитов, суррогатное материнство.

Заключение

Стремительный прогресс в области репродуктивной медицины, распространение экстракорпорального оплодотворения в мире, постоянное расширение спектра современных возможностей ВРТ свидетельствуют о том, что актуальность связанных с ними этических проблем будет только возрастать. Пока отношение к современным биомедицинским технологиям, в том числе позволяющим выбрать пол плода, неоднозначно как в России, так и в других странах мира, поскольку осведомленность населения недостаточна.

Проблема носит комплексный характер, и при ее решении необходимо учитывать мировоззренческие, религиозные аспекты разных обществ. Необходимо выработать социально ответственное решение с учетом, во-первых, негативных социальных последствий, к которым бурное развитие ВРТ может привести и уже привело в тех странах, где традиционно предпочитают рождение сыновей, — это выраженное изменение соотношения полов, а во-вторых, происходящих в мире в целом демографических процессов — миграции населения, которая может изменить генетический груз популяции, в частности частоту X-сцепленных заболеваний или заболеваний, которые ограничены определенным полом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Niederberger C., Pellicer A., Cohen J. et al. Forty years of IVF. *Fertil Steril* 2018;110(2):185–324. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.005.
2. Karabinus D.S., Marazzo D.P., Stern H.J. et al. The effectiveness of flow cytometric sorting of human sperm (MicroSort®) for influencing a child's sex. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:106. DOI: 10.1186/1477-7827-12-106.
3. Ericsson R.J., Langevin C.N., Nishino M. Isolation of fractions rich in human Y sperm. *Nature* 1973;246(5433):421–4.
4. Harton G.L., Harper J.C., Coonen E. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for fluorescence in situ hybridization-based PGD. *Hum Reprod* 2011;26(1):25–32. DOI: 10.1093/humrep/deq230.
5. De Wert G., Dondorp W., Shenfield F. et al. ESHRE task force on ethics and Law22: preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2014;29(8):1610–7. DOI: 10.1093/humrep/deu132.
6. Pinto L.L., Vieira T.A., Giugliani R., Schwartz I.V. Expression of the disease on female carriers of X-linked lysosomal disorders: a brief review. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:14. DOI: 10.1186/1750-1172-5-14.
7. European Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with Regard to the Application of Biology and Medicine (Council of Europe 1997). Available at: <https://rm.coe.int/168007cf98>.
8. UNFPA. Sex imbalances at birth: current trends, consequences and policy implications. Bangkok: UNFPA Asian and Pacific Regional Office, United Nations, 2012. Available at: <https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Sex%20Imbalances%20at%20Birth.%20PDF%20UNFPA%20APRO%20publication%202012.pdf>.
9. Gu B., Roy K. Sex ratio at birth in China, with reference to other areas in East Asia:

- what we know. *Asia Pac Popul J* 1995;10(3):17–42.
10. Mussino E., Miranda V., Ma L. Changes in sex ratio at birth among immigrant groups in Sweden. *Genus* 2018;74(1):13. DOI: 10.1186/s41118-018-0036-8.
 11. Guilamoto C.Z. The masculinization of births. Overview and current knowledge. *Population* 2015;70(2):183–244.
 12. Duthé G., Meslé F., Vallin J. et al. High sex ratios at birth in the Caucasus: modern technology to satisfy old desires. *Popul Dev Rev* 2012;38(3):487–501.
 13. Huang Y., Tang W., Mu Y. et al. The sex ratio at birth for 5,338,853 deliveries in China from 2012 to 2015: a facility-based study. *PLoS One* 2016;11(12):e0167575. DOI: 10.1371/journal.pone.0167575.
 14. Hesketh T., Zhu W.X. Abnormal sex ratios in human populations: causes and consequences. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(36):13271–5. DOI: 10.1073/pnas.0602203103.
 15. Das Gupta M., Jiang L., Xie Z. et al. Why is son preference so persistent in East and South Asia? A cross-country study of China, India and the Republic of Korea. *J Dev Stud* 2003;40:153–87.
 16. Sen A. Missing women – revisited. *BMJ* 2003;327(7427):1297–8. DOI: 10.1136/bmj.327.7427.1297.
 17. Madan K., Breuning M.H. Impact of prenatal technologies on the sex ratio in India: an overview. *Genet Med* 2014;16(6):425–32. DOI: 10.1038/gim.2013.172.
 18. Чоговадзе А.Г. Особенности законодательного регулирования преимплантационной и пренатальной генетической диагностики в различных странах. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2012;7(2):112–7. [Chogovadze A.G. Features of the legislative regulation of preimplantation and prenatal genetic diagnosis in different countries. *Kletchnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya = Cellular Transplantation and Tissue Engineering* 2012;7(2):112–7. (In Russ.)].
 19. Pessach N., Glasser S., Soskolne V. et al. The Israeli National Committee for sex selection by pre-implantation genetic diagnosis: a novel approach (2005–2011). *Isr J Health Policy Res* 2014;3(1):33. DOI: 10.1186/2045-4015-3-33.
 20. Bayefsky M.J. Comparative preimplantation genetic diagnosis policy in Europe and the USA and its implications for reproductive tourism. *Reprod Biomed Soc Online* 2016;3:41–7. DOI: 10.1016/j.rbms.2017.01.001.
 21. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ. [Federal law No. 323-FZ of 2011 November 21 “The principles of public healthcare in the Russian Federation”. (In Russ.)].
 22. Курило Л.Ф. Некоторые морально-этические проблемы репродукции человека. В кн.: *Биомедицинская этика*. Под ред. В.И. Покровского. М.: Медицина, 1997. С. 151–172. [Kurilo L.F. Some moral and ethical problems of human reproduction. In: *Biomedical ethics*. Ed. by V.I. Pokrovsky. Moscow: Meditsina, 1997. Pp. 151–172. (In Russ.)].
 23. Гришина Е.М., Иванюшкин А.Я., Курило Л.Ф. Морально-этические аспекты определения и выбора пола плода. *Медицинское право и этика* 2001;(2):40–8. [Grishina E.M., Ivanyushkin A.Ya., Kurilo L.F. Ethical aspects of the definition and choice of the foetus gender. *Meditsinskoe pravo i etika = Medical Law and Ethics* 2001;(2):40–8. (In Russ.)].
 24. Курило Л.Ф., Боркина П.А., Гришина Е.М. и др. Социологическое исследование, посвященное этико-правовым проблемам биомедицинских технологий. *Проблемы репродукции* 2001;7(6):22–6. [Kurilo L.F., Borkina P.A., Grishina E.M. et al. Sociological research devoted to ethical and legal problems of biomedical technologies. *Problemy reproduksii = Russian Journal of Human Reproduction* 2001;7(6):22–6. (In Russ.)].
 25. Курило Л.Ф., Боркина П.А., Шилейко Л.В. и др. Общественное мнение об этических и законодательных аспектах некоторых биомедицинских технологий. *Медицинское право и этика* 2002;(1):49–63. [Kurilo L.F., Borkina P.A., Shileiko L.V. et al. Public opinion about the ethical and legal aspects of some biomedical technologies. *Meditsinskoe pravo i etika = Medical Law and Ethics* 2002;(1):49–63. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.Ш. Хаят: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи;

Л.Ф. Курило: разработка дизайна исследования, написание текста статьи;

В.Б. Черных: анализ полученных данных, научное редактирование статьи.

Authors' contributions

S.Sh. Khayat: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;

L.F. Kurilo: developing the research design, article writing;

V.B. Chernykh: analysis of the obtained data, scientific editing of the article.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.Ш. Хаят/S.Sh. Khayat: <https://orcid.org/0000-0002-0535-4081>

Л.Ф. Курило/L.F. Kurilo: <https://orcid.org/0000-0003-3603-4838>

В.Б. Черных/V.B. Chernykh: <https://orcid.org/0000-0002-7615-8512>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России.

Financing. The study was performed in the framework of the state task of the Ministry of Education and Science.

Статья поступила: 17.12.2018. **Принята к публикации:** 18.03.2019.

Article received: 17.12.2018. **Accepted for publication:** 18.03.2019.

Клинико-психопатологические особенности оргазмической ангедонии у мужчин

М.И. Ягубов, И.Ю. Кан, Н.Д. Кибрик

Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России;
Россия, 107076 Москва, ул. Потешная, 3, корп. 10

Контакты: Михаил Ибрагимович Ягубов yaugubov@mail.ru

В статье рассмотрены клинико-психопатологические особенности orgasmических дисфункций у мужчин при сохранении феномена эякуляции: представлены результаты анализа данных научной литературы по этой проблеме, описаны современные принципы диагностики таких состояний в рамках различных психических расстройств, клинические варианты их течения, принципы и тактика лечебно-реабилитационных мероприятий с учетом структуры психической и сексуальной патологии.

Ключевые слова: orgasmическая ангедония, расстройства оргазма у мужчин, эякуляция, сексуальная патология, клинические проявления, терапия

Для цитирования: Ягубов М.И., Кан И.Ю., Кибрик Н.Д. Клинико-психопатологические особенности orgasmической ангедонии у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2019;20(2):69–75.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-69-75

Clinical and psychopathological features of orgasmic anhedonia in men

M.I. Yagubov, I.Yu. Kan, N.D. Kibrik

Psychiatry Moscow Research Institute — branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology,
Ministry of Health of Russia; Bld. 10, 3 Poteshnaya St., Moscow 107076, Russia

The article discusses the clinical and psychopathological features of orgasmic dysfunctions in men while maintaining the ejaculation phenomenon. It presents an analysis of literature data on this issue. The modern principles of diagnosing such states within the framework of various mental disorders, clinical variants of their course, principles and tactics of treatment and rehabilitation measures, taking into account the structure of mental and sexual pathology, are described.

Key words: orgasmic anhedonia, male orgasm disorders, ejaculation, sexual pathology, clinical presentations, therapy

For citation: Yagubov M.I., Kan I.Yu., Kibrik N.D. Clinical and psychopathological features of orgasmic anhedonia in men. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(2):69–75.

Введение

Данные об orgasmических дисфункциях у мужчин («замедленной» эякуляции, «заторможенной» эякуляции, функциональном асперматизме, анэякуляторных расстройствах и др.) немногочисленны по сравнению с данными об аноргазмии у женщин. Сведения об их популяционной распространенности существенно различаются у разных авторов. J. Dekker сообщает, что расстройства такого типа возникают только у 1–3 % мужчин [1]. E.O. Lauman и соавт. приводят результаты National Health and Social Life Study, согласно которым 5–14 % мужчин испытывают трудности в достижении оргазма в некоторых ситуациях [2]. При более детальном изучении специальной литературы, посвященной

половым расстройствам у пациентов мужского пола, обращает на себя внимание значительное преобладание научных работ, посвященных нарушениям других проявлений мужской сексуальности (эрекции, эякуляции и либидо) [3–5].

Распространенность расстройств, характеризующихся потерей ощущений оргастической разрядки при сохранении эякуляции, точно неизвестна, хотя ряд авторов прямо указывает на наличие такой категории пациентов [6–8].

В международных классификациях психических расстройств orgasmическим дисфункциям, в том числе мужским, посвящены отдельные рубрики. Анализ этих рубрик представлен в статье Г.С. Кочаряна [9].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) дано следующее описание оргастической дисфункции (F52.3): «Оргазм не возникает или заметно задерживается. Это может иметь ситуационный характер (т. е. возникать лишь в определенных ситуациях), и в таком случае этиология, скорее всего, является психогенной. В других случаях оргазмическая дисфункция инвариабельна, и физические и конституциональные факторы могут быть исключены только на основании положительной реакции на психологическую терапию. Оргазмическая дисфункция чаще наблюдается у женщин, чем у мужчин» [10].

В дополнение к вышесказанному отметим, что в эту рубрику включен ингибированный мужской оргазм.

В Руководстве по диагностике и статистическим исследованиям психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) 5-го пересмотра [11], в отличие от DSM-4 [12], вообще отсутствует рубрика, касающаяся расстройств оргазма у мужчин.

В DSM-4 это расстройство представлено под шифром 302.74 (Male Orgasmic Disorder [formerly Inhibited Male Orgasm]) (мужское оргастическое расстройство [ранее заторможенный мужской оргазм]):

А. Стойкая или рецидивирующая задержка или отсутствие оргазма после нормальной фазы сексуального возбуждения во время сексуальной активности, которую клиницист, принимая во внимание возраст человека, оценивает как адекватную по интенсивности и продолжительности.

В. Это нарушение вызывает выраженный дистресс или сложности в межличностных отношениях.

С. Оргастическая дисфункция не лучше объясняется другим расстройством оси I (за исключением другой сексуальной дисфункции) и не является следствием исключительно прямых физиологических эффектов вещества (например, злоупотребления наркотиком, медикаментозным лечением) или общего состояния здоровья [12].

По мнению Г.С. Кочаряна [9], обсуждая понятие «расстройство оргазма у мужчин», Р. Крукс и К. Баур [13] подразумевают под ним неспособность мужчины к эякуляции во время сексуальной активности. При этом большинство мужчин, у которых отсутствует оргазм во время полового акта, способны достичь его при мастурбации, мануальной или оральной стимуляции со стороны партнера. В свою очередь, Р. Комер [14], не уточняя вопрос о сохранности способности к эякуляции, предлагает диагностировать расстройство оргазма, если мужчина постоянно не достигает оргазма или оргазм у него наступает лишь через длительное время после нормального сексуального возбуждения. При этом он ссылается на классификацию DSM-4 [14].

В сложившейся ситуации представляется важным собрать данные научных источников о таких расстрой-

ствах оргазма, при которых способность к эякуляции не страдает, но отсутствуют субъективные ощущения, характерные для оргазма у мужчины, или присутствуют тягостные, неприятные.

Отсутствие оргастических ощущений при сохранении эякуляции описано в специальной литературе достаточно давно, в том числе отечественными учеными [6, 8]. Л.Я. Мильман отмечает, что иногда оргазм может наступить без эякуляции или, наоборот, эякуляция может не сопровождаться оргазмом [8]. По мнению Г.С. Васильченко и соавт., системное представление о механизмах оргазма позволяет объяснить все разнообразие диссоциаций между оргазмом и эякуляцией, начиная с непроизвольных семяизвержений во время сна (ночных поллюций), которые вызваны ослаблением сдерживающего влияния кортикальных отделов и во многих случаях не сопровождаются оргазмом, их наличие устанавливают лишь по наличию следов эякулята на белье [6]. Такого же рода переходными различиями в функциональном состоянии сегментарных и церебральных уровней объясняются и другие случаи эякуляции без оргазма.

При описании в современной зарубежной литературе расстройств оргастических ощущений при сохранении эякуляции чаще всего употребляется термин «оргазмическая ангедония» [15]. Основной диагностический критерий — потеря удовольствия [16]. Различные симптомы данного состояния описаны многими авторами [15–21]. Ощущения, испытываемые пациентами, варьируют в широком диапазоне — от «нечувствительности, бесчувствия» до «отвращения». Объединяет их отсутствие субъективного переживания оргазма при сохранении феномена эякуляции [20].

Зарубежные ученые Г.И. Каплан, Б.Дж. Сэдок относят данные расстройства к «сексуальным дисфункциям, нигде более не классифицируемым». По их мнению, это специальная категория для психосексуальных дисфункций, которые не могут быть классифицированы ни в одной из других категорий [7]. Примерами могут служить лица, которые испытывают физиологические компоненты сексуального возбуждения, но утверждают, что у них не возникает эротическое чувство или даже имеется полная бесчувственность (оргазмическая ангедония). Другие авторы считают, что термин «оргазмическая ангедония» характеризует состояние, при котором отсутствуют оргастические ощущения, несмотря на то что физиологический компонент (например, эякуляция) остается нормальным [15, 16]. Органические причины, такие как повреждение сакрального или краниального отделов спинного мозга, т. е. нервных волокон, проводящих импульсы от гениталий к коре, следует обязательно исключить.

Психические факторы бывают обычно связаны с крайне выраженным чувством вины из-за сексуального наслаждения. Это чувство вызывает реакции

диссоциативного типа, которые отделяют аффективный компонент оргастического ощущения. Х.С. Каплан обращает внимание на отвращение к сексу, представляющее собой изолированный симптом нормального во всех иных отношениях пациента [22].

Р.Дж. Комер предполагает, что главной психологической причиной мужских оргазмических расстройств является тревога, связанная с половым актом, и фиксация на роли наблюдателя, однако и когнитивные факторы также влияют на развитие этого вида нарушений. Как только мужчина сосредоточивает внимание на том, чтобы достичь оргазма, он может из возбужденного участника превратиться в холодного, критически относящегося к себе, пугливого наблюдателя [14].

Наконец, еще одной причиной мужских оргазмических расстройств может стать сниженное половое влечение [3, 4]. Мужчина, вступающий в интимные отношения главным образом из-за давления своего партнера, на самом деле не желая этого, может просто недостаточно возбудиться, чтобы достичь оргазма

Итак, оргазмическая ангедония чаще всего вызвана психологическими факторами [23]. Из-за этого происходит диссоциация, т.е. отделение эмоционального, чувственного компонента оргастического ощущения от сознания. Тщательный поиск причин заболевания позволит специалисту выбрать адекватные лечебно-реабилитационные мероприятия.

Для практических врачей особенно интересны конкретные клинические наблюдения оргазмической ангедонии, которые приводятся в источниках [23–25].

Целью настоящего **исследования** стал анализ клинических особенностей оргазмических дисфункций у мужчин (сохранение феномена эякуляции при субъективном отсутствии или значительном уменьшении яркости оргастических ощущений).

Материалы и методы

Проанализированы данные обследования 42 пациентов мужского пола (средний возраст 35,2 ± 12,2 года), обратившихся в отделение сексологии и терапии сексуальных дисфункций Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения пациентов в исследование: отсутствие или уменьшение яркости оргастических переживаний при сохранении феномена эякуляции.

В исследовании мы применяли клинко-сексологический и клинко-динамический метод. Оценивали клиническую динамику психических и сексуальных расстройств, характер партнерской ситуации, конституциональные особенности пациентов.

Диагностику имеющих у пациентов расстройств проводили в соответствии с МКБ-10 [11] по ведущему нарушению. Для сравнения характерных клинко-психопатологических особенностей оргазмических дисфункций в рамках различных вариантов психической патологии в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 [11] больные были распределены по группам: оргазмическая ангедония у 7 (16,6 %) пациентов наблюдалась в рамках депрессивного расстройства эндогенной природы, у 12 (28,5 %) – на фоне неврастения, у 7 (16,6 %) – на фоне диссоциативного расстройства, у 16 (38,3 %) – в рамках шизотипического расстройства.

Результаты и обсуждение

У 7 (16,6 %) пациентов отсутствие или существенное уменьшение яркости оргастических ощущений наблюдалось **в рамках депрессивного расстройства**. Оргазмическая ангедония проявлялась на фоне общей ангедонии (неспособности получать удовольствие, в том числе и от сексуальных отношений), нарушения либидо, замедления или подавления почти всех компонентов психической сферы: эмоционального, интеллектуального и поведенческого.

Феномен эякуляции не страдал ни у одного пациента, хотя она и не вызывала каких-либо положительных эмоций, а, наоборот, напоминала пациентам, по их словам, об их «ущербности».

В этой группе наблюдалось также угнетение аппетита, хотя жалобы на расстройства с сексуально-тематическим оформлением выходили на первый план.

Описанные нарушения в сочетании с замедлением процессов мышления и речи, снижением общей двигательной активности и энергичности, подавлением или утратой инстинкта самосохранения квалифицировались нами как клинические проявления депрессии.

Оргазмическая ангедония возникала у пациентов этой группы на фоне дефицита витальных побуждений, в том числе полового влечения, проявлялась множественностью симптомов, препятствующих нормализации сексуальных взаимоотношений, – от простой вялости и снижения жизненного тонуса до состояния разбитости, ощущения «отсутствия энергии», «окаменелости» и полного бессилия. Расстройства оргазма, несмотря на сохранение эякуляции, при депрессии развивались в рамках нарушений либидо, носивших тотальный характер, имевших суточный и сезонный ритм, с формированием стойкой и полной алибидемии, не зависящей от внешних факторов.

У 12 (28,5 %) пациентов нарушения переживаний оргазма при сохранении эякуляции наблюдались **в рамках неврастения**. Формирование неврастения было обусловлено систематическим действием стрессовых факторов, психическим и физическим переутомлением на работе, недосыпанием, перенесенными



соматическими и простудными заболеваниями, в том числе инфекционными.

В клинической картине невращения преобладали астенические симптомы: пациенты были раздражительными, невнимательными, тревожными, создавали вокруг себя напряженную обстановку. Общение в семье сводилось к минимуму. Раздражительность, несдержанность затрудняли общение и взаимопонимание между супругами. На этом фоне возникали конфликты, ссоры, которые усугубляли снижение сексуальной предприимчивости и активности, возникшее в рамках невращения. Вовлечение сексуальной сферы в клиническую картину невроза, вызванного несексуальными факторами, становилось дополнительной травмой, отягощало состояние пациента и способствовало затяжному течению расстройства.

Помимо астенической симптоматики, наблюдались и нерезко выраженные тревожные и депрессивные проявления. Урежались попытки интимной близости, вплоть до их прекращения. Осознание факта отсутствия или уменьшения яркости оргастических ощущений приводило к реактуализации сексуальной сферы.

Постепенно происходило смещение акцента с невротических симптомов на неудовлетворенность интимными отношениями. На фоне сниженного сексуального влечения пациенты, чтобы избежать обид и упреков со стороны партнера, осуществляли редкие половые контакты; добивались эякуляции, но отмечали уменьшение интенсивности оргастических ощущений или их полное отсутствие.

Нарастающее ухудшение межличностных отношений, вызванное сексуальной дезадаптацией супругов, усугубляло состояние пациентов и создавало новые препятствия нормализации половой жизни. На этом фоне пациенты отмечали также нарушение эрекции.

По мере своего развития оргазмическая ангедония начинала занимать у всех пациентов ведущее место в структуре невроза и усугубляла его течение вследствие дополнительного психотравмирования. Таким образом, при невращении нарушения оргазма при сохранении феномена эякуляции, возникая на фоне астенической симптоматики, зависели от ее выраженности и были обусловлены внешними факторами (интенсивностью нагрузки, временем суток).

У 7 (16,6 %) пациентов оргазмическая ангедония была обусловлена **диссоциативным расстройством ощущений**. Во всех случаях диссоциативное расстройство ощущений возникало задолго до развития сексуальных дисфункций.

Больные с диссоциативным расстройством ощущений отличались повышенной внушаемостью, эгоцентризмом, впечатлительностью, тревожностью и эмоциональной лабильностью. В клинической картине заболевания, помимо ощущения «утраты чувствительности» половых органов и исчезновения орга-

стических ощущений при семяизвержении (на которые больные делали основной акцент и с которыми связывали возникновение сексуальных расстройств), были отмечены неглубокие аффективные нарушения: снижение настроения, подавленность, беспокойство. Пациенты демонстрировали поведение человека, страдающего от физического заболевания, привлекая внимание специальными движениями и мимикой.

Формирование диссоциативного расстройства происходило в условиях психотравмирующей ситуации, как правило, на фоне семейных конфликтов, и проявлялось повышенной чувствительностью к поведению и замечаниям партнера, нередко и во время интимных отношений, впечатлительностью, неустойчивостью настроения, склонностью привлекать к себе внимание, эгоцентрической оценкой себя и своего состояния.

Сексуальная дисфункция развивалась постепенно, на фоне появления ощущения «потери чувствительности» половых органов и исчезновения оргастических ощущений.

Описывая наиболее общие признаки сексуальных дисфункций, возникающих в рамках диссоциативного расстройства, необходимо отметить особую выразительность и наглядность проявлений с оттенком утрированности и нарочитости, а также несоответствие между кажущейся тяжестью болезненных симптомов и тривиальностью тех мероприятий, которые их купируют. Обычно началу заболевания предшествовал период неинтенсивных сексуальных отношений. После начала заболевания сексуальные попытки становились более редкими, не чаще 1 раза в месяц. Пациенты всячески оттягивали момент обращения за консультацией, объясняя это большой загруженностью на работе. Несмотря на это, они пытались продемонстрировать «огромную» заинтересованность в выяснении причины потери чувствительности и сексуальной дисфункции.

Для всех 16 (38,3 %) пациентов, страдавших **шизо-типическим расстройством**, были характерны аутохтонная манифестация заболевания в возрасте не старше 30 лет, характерологический сдвиг в виде нарастания выраженности шизоидных черт (аутизма, затруднений при контактах с окружающими, грубого эгоизма, парадоксальности эмоций и поведения), происходящий медленно в течение десятилетий. Обращал на себя внимание контраст между сохраняющейся психической активностью, подчас достаточно высокой работоспособностью и вычурностью, необычностью внешнего облика и всего образа жизни.

Психогенные реакции, наблюдавшиеся у данных пациентов, характеризовались депрессивными, истероидно-депрессивными и депрессивно-ипохондрическими проявлениями. Эти реакции протекали в соответствии с закономерностями нажитой реактивной лабильности, сформированной в результате эндогенного процесса. Обычно психогенные реакции



возникали по поводу объективно малосущественных событий повседневной жизни. Аффективные расстройства выступали в виде стертых невротических или соматизированных депрессий. Стертые аффективные фазы имели вид сезонных колебаний настроения, и нередко собственно депрессивный аффект маскировался множеством жалоб на тягостные ощущения и сексуальные нарушения и сопровождался усилением раздражительности, сензитивности, угнетенностью, обостренной склонностью к самоанализу.

Оргазмическая ангедония, проявлявшаяся на фоне расстройств либидо, у больных с шизотипическим расстройством была обусловлена аффективными и астеническими расстройствами, а у части пациентов — сформировавшимся апатобулическим дефектом и эмоциональным оскудением. Пациенты с преобладанием в клинической картине сенестопатически-ипохондрических проявлений неоднократно обращались к врачам общей практики с жалобами на слабость, утомляемость, гипергидроз, тошноту, одышку, болевые ощущения в различных органах, подозревая у себя различные заболевания. Они часто посещали и урологов с жалобами на отсутствие или уменьшение яркости оргастических переживаний, несмотря на наличие эякуляции, связывая нарушения оргазма с болевыми ощущениями в половых органах и неприятными ощущениями после сексуальных контактов. Жалобы больных носили странный характер. Пациенты рисовали сложные схемы сосудистого и нервного обеспечения половых органов и давали нелепое объяснение их нарушений, которое было невозможно выявить с помощью того диагностического оборудования, которое имелось в медицинских учреждениях, где они проходили обследование. Частой причиной возникновения сексуальных расстройств они называли «инфекцию», которую не могли выявить, мастурбацию, которая нанесла вред, возможную травму, нанесенную женщиной при «неосторожной и грубой манипуляции с его половыми органами», перенесенное в детстве простудное заболевание и т. п. Причину характерных для этих больных затяжных депрессивных нарушений они искали в соматическом заболевании.

У пациентов с преобладанием в клинической картине навязчивостей стойкие обсессивные идеи сексуальной несостоятельности возникали наряду с другими навязчивостями, часто еще до начала половой жизни. Обсессивные расстройства проявлялись периодически повторяющимися приступами и сопровождалась депрессивными нарушениями.

Наряду с немотивированными фобиями, возникшими до начала сексуальных отношений, наблюдались постоянные сомнения по поводу уже совершенных поступков, а также опасения и колебания в связи с предстоящими действиями, доходящими до амбивалентности и даже амбитендентности. Так, больные

объясняли отсутствие сексуального партнера и ограничения в развитии отношений и регулярных сексуальных контактов страхом возможного заражения каким-либо венерическим заболеванием. При этом полностью отсутствовал компонент борьбы (преодоления навязчивостей).

Характерными для этих больных были ригидность, консерватизм, нарастающая беспомощность и зависимость от участия и поддержки родственников (проживание с родителями, в семье братьев, сестер). Пациенты с преобладанием явлений деперсонализации предъявляли жалобы на ощущения «собственной измененности», снижение интереса ко всему, в том числе к противоположному полу. Пациенты отказывались от сексуальных контактов не потому, что они неудачны, а потому что они не доставляли никакого удовольствия и даже были неприятны. Состояние пациентов можно охарактеризовать как «соматопсихическую деперсонализацию» на фоне хронической депрессии.

В клинической картине бедного симптомами шизотипического расстройства преобладали аффективные нарушения в виде тоскливой депрессии с ипохондрическими идеями и рудиментарными сенестопатиями. Со временем формировался стойкий астенический дефект с интеллектуальной и эмоциональной бедностью. На этом этапе обращение к врачу было вызвано не столько изменением ощущений при оргазме, сколько тяжестью психического состояния.

У пациентов с шизотипическим расстройством наряду с оргазмической ангедонией наблюдалось и расстройство сексуального влечения. Особенностью их либидо являлось то, что оно было основано на далеких от реальности эротических фантазиях, быстро ослабело и дезактуализировалось. Свойственные больным аутистические фантазии с течением времени становились все более абстрактными, оторванными от реальности.

У данной группы пациентов оргазмическая ангедония на фоне аутохтонной астении, нарушений либидо и половой активности, не зависящая от внешних влияний, отмечалась при замедлении психических процессов, тесно связанных с расстройствами мышления.

Лечебно-реабилитационные мероприятия

Лечебно-реабилитационные мероприятия при оргазмической ангедонии носили комплексный характер. Терапевтическая тактика строилась с учетом определяющей роли психической патологии и выявленных в ходе обследования этиологических факторов. В связи с этим на I-м этапе терапии основной акцент делали на психофармакотерапию и психотерапию. Последовательность и объем этих мероприятий зависели от характера психической патологии. При выборе психотропных средств учитывали клинические проявления психических расстройств. Для предупреждения

отрицательного действия препаратов на половую функцию их назначали в малых и средних терапевтических дозах и по возможности выбирали те, которые оказывали минимальное побочное действие на сексуальную активность. Поскольку в возникновении оргазмических дисфункций ведущую роль играли аффективные нарушения, препаратами выбора были антидепрессанты, которые мы назначали разными курсами в зависимости от психопатологической структуры психических расстройств.

При оргазмической ангедонии в рамках аффективного расстройства основой терапии оставался комплекс мероприятий, направленный на ликвидацию и профилактику собственно аффективных нарушений с учетом клинико-динамической ситуации. В комплексе психотерапевтических мероприятий особую роль отводили специальным беседам с партнерами больных с целью исправления межличностных отношений, разъяснения преходящего характера половых расстройств.

При неврастении терапевтические мероприятия включали комбинацию психотерапии и антиастенической терапии с применением тонизирующих средств. Нормализовали режим труда и отдыха, физическую активность.

При диссоциативном и шизотипическом расстройствах назначали антидепрессанты в зависимости от ведущего аффекта в сочетании с нейролептиками в средних дозах.

Психотерапевтическую работу с пациентами начинали с момента первого посещения и продолжали на всех этапах лечебно-реабилитационных мероприятий с применением различных методов психотерапевтического воздействия. Хуже поддаются терапии больные с шизотипическим расстройством, что объясняется его природой. Желательно привлечение к лечению благожелательно настроенного партнера. В паре применялись соответствующие сексотерапевтические упражнения и техники [5].

Заключение

На основании изучения клинического материала мы установили, что возникновение у мужчин оргазмических дисфункций при сохранении феномена эякуляции непосредственно связано с психопатологическим процессом. Выявленные особенности формирования оргазмической ангедонии, ее клиническая взаимосвязь с психическими расстройствами позволяют обосновать дальнейшие психокоррекционные мероприятия, которые восстанавливают сексуальную функцию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dekker J. Inhibited male orgasm. In: Handbook of sexual dysfunctions: assessment and treatment. Ed. by W.T. O'Donohue, J.H. Geer. Boston: Allyn & Bacon, 1993. 418 p.
2. Lauman E.O., Gagnon J.H., Michael R.T., Michaels S. The social organization of sexuality: sexual practices in the United States. Chicago: University of Chicago Press, 1994. 750 p.
3. Ягубов М.И., Кан И.Ю. Клинико-психопатологические аспекты и терапия оргазмических дисфункций у мужчин. Лечащий врач 2013;(9):43–8. [Yagubov M.I., Kan I.Yu. Clinical and psychopathologic aspects and therapy of orgasmic dysfunctions in men. Lechashchy vrach = Attending Physician 2013;(9): 43–8. (In Russ.)].
4. Ягубов М.И., Кан И.Ю. Феноменология оргазмической дисфункции у мужчин. Лечащий врач 2018;(6):80–4. [Yagubov M.I., Kan I.Yu. Phenomenology of orgasmic dysfunction in male. Lechashchy vrach = Attending Physician 2018;(6):80–4. (In Russ.)].
5. Ягубов М.И., Кибрик Н.Д., Кан И.Ю. Расстройства либидо у мужчин: вопросы терапии. Андрология и генитальная хирургия 2017;18(1):23–7. [Yagubov M.I., Kibrik N.D., Kan I.Y. Disorders of libido in men: treatment issues. Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery. 2017;18(1):23–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2017-18-1-23-27.
6. Сексопатология. Справочник. Под ред. Г.С. Васильченко. М.: Медицина, 1990. С. 18. [Sexual pathology. Handbook. Ed. by G.S. Vasilchenko. Moscow: Meditsina, 1990. P. 18. (In Russ.)].
7. Каплан Г.И., Сэдок Б.Дж. Клиническая психиатрия. В 2 т. Т. 1. Пер. с англ. В.Б. Стрелец. М.: Медицина, 1994. С. 505. [Kaplan H.I., Sadock B.J. Synopsis of psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry. In 2 vol. Vol. 1. Transl. from English by V.B. Strelets. Moscow: Meditsina, 1994. P. 505. (In Russ.)].
8. Мильман Л.Я. Импотенция (этиология, профилактика и лечение). 2-е изд., перераб. и доп. Л.: Медицина, 1965. С. 41. [Milman L.Ya. Impotence (etiology, prevention and treatment). 2nd edn, rev. and suppl. Leningrad: Meditsina, 1965. P. 41. (In Russ.)].
9. Кочарян Г.С. Расстройства оргазма: определения и распространенность. Здоровье мужчины (Украина) 2017;(2):92–6. [Kocharyan G.S. Orgasmic disorders: definitions and prevalence. Zdorovie muzhchiny = Men's Health (Ukraine) 2017;(2):92–6. (In Russ.)].
10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. Пер. на рус. яз. под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. СПб.: Адис, 1994. 303 с. [International classification of diseases (10th revision). Classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Transl. to Russian. Ed. by Yu.L. Nuller, S.Yu. Tsyarkin. Saint Petersburg: Adis, 1994. 303 p. (In Russ.)].
11. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edn. United States: American Psychiatric Association, 2013. 947 p.
12. Diagnostic Criteria from DSM-IVTM. Washington: American Psychiatric Association, 1996. 358 p.
13. Крукс Р., Баур К. Сексуальность. Пер. с англ. СПб.: Прайм-Еврознак, 2005. 480 с. [Crooks R., Baur K. Our sexuality. Transl. from English. Saint Petersburg: Praim-Evroznak, 2005. 480 p. (In Russ.)].
14. Комер Р. Патопсихология поведения. Нарушения и патологии психики. Пер. с англ. СПб.: Прайм-Еврознак, 2005. 638 с. [Comer R. Fundamentals of abnormal psychology. Transl. from English.

- Saint Petersburg: Praim-Evroznak, 2005. 838 p. (In Russ.).
15. Goldstein I. Orgasmic Anhedonia/PDOD: Treatment. Available at: <https://archive.is/20130705012637/http://www.sexualmed.org/index.cfm/sexual-health-issues/for-women/orgasmic-anhedonia-pleasure-dissociative-orgasmic-disorder-pdod/treatment>.
16. Perelman M.A. Anhedonia (PDOD). Available at: <https://sexualmed.org/known-issues/anhedonia>.
17. Courtois F., Charvier K., Leriche A. et al. Perceived physiological and orgasmic sensations at ejaculation in spinal cord injured men. *J Sex Med* 2008;5(10):2419–30. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.00857.x.
18. IsHak W.W., Berman D.S., Peters A. Male anorgasmia treated with oxytocin. *J Sex Med* 2008;5(4):1022–4. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2007.00691.x.
19. Jenkins L.C., Mulhall J.P. Delayed orgasm and anorgasmia. *Fertil Steril* 2015;104(5):1082–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.029.
20. McMahon C. Disorders of male orgasm and ejaculation. In: Campbell-Walsh Urology. Ed. by A.J. Wein, L.R. Kavoussi, A.W. Partin et al. Philadelphia: Elsevier, 2016. Pp. 692–708.
21. McMahon C.G., Jannini E., Waldinger M., Rowland D. Standard operating procedures in the disorders of orgasm and ejaculation. *J Sex Med* 2013;10(1):204–29. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02824.x.
22. Каплан Х.С. Сексуальная терапия. Иллюстрированное руководство. Пер. с англ. М.: Класс, 1994. С. 16. [Kaplan H.S. The illustrated manual of sex therapy. Transl. from English. Moscow: Klass, 1994. P. 16. (In Russ.).]
23. Trotta D., Strepetova T. A case of orgasmic anhedonia in a man. *J Sex Med* 2017;14(4): 19th Congress of the European Society for Sexual Medicine. Abstract Book):e177. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743609517303107>.
24. Management of sexual dysfunction in men and women: an interdisciplinary approach. Ed. by L.I. Lipshultz, A.W. Pastuszak, A.T. Goldstein et al. New York: Springer Science, 2016. P. 169.
25. Gray M., Zillioux J., Khouardaji I., Smith R.P. Contemporary management of ejaculatory dysfunction. *Transl Androl Urol* 2018;7(4):686–702. DOI: 10.21037/tau.2018.06.20.

Вклад авторов

М.И. Ягубов: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

И.Ю. Кан: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Н.Д. Кибрик: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Author's contributions

M.I. Yagubov: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

I.Yu. Kan: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

N.D. Kibrik: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.И. Ягубов/M.I. Yagubov: <https://orcid.org/0000-0002-8266-0429>

Н.Д. Кибрик/N.D. Kibrik: <https://orcid.org/0000-0003-4231-1862>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Ишемический приапизм как первая манифестация хронического миелоидного лейкоза

М.Н. Рустамов¹, Г.Р. Гусейнов², И.С. Ахмедов²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4;

²Азербайджанский медицинский университет; Азербайджанская Республика, AZ 1022 Баку, ул. Бакиханова, 23

Контакты: Маариф Назир оглы Рустамов rustamovmaarif@gmail.com

Один из редких этиологических факторов приапизма – гематологические заболевания, в частности хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ). Приапизм может быть первым клиническим проявлением ХМЛ. В статье описан клинический случай ишемического (веноокклюзивного) приапизма длительностью 18 ч, возникшего на фоне не диагностированного ранее ХМЛ. В дальнейшем диагноз ХМЛ был поставлен на основании исследования периферической крови и пунктата костного мозга. Лечебная тактика включала незамедлительную пункцию кавернозных тел с аспирацией крови и внутрикавернозной инъекцией раствора фенилэфрина. После купирования приапизма проведена терапия ХМЛ, что позволило избежать рецидивов приапизма у данного пациента.

Ключевые слова: приапизм, хронический миелоидный лейкоз, клиническое наблюдение

Для цитирования: Рустамов М.Н., Гусейнов Г.Р., Ахмедов И.С. Ишемический приапизм как первая манифестация хронического миелоидного лейкоза. *Андрология и генитальная хирургия* 2019;20(2):76–8.

DOI: 10.17650/2070-9781-2019-20-2-76-78

Ischemic priapism as the first manifestation of chronic myeloid leukemia

M.N. Rustamov¹, Q.R. Huseynov², I.S. Ahmedov²

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Bld. 4, 2 Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

²Azerbaijan Medical University; 23 Bakihanov St., Baku AZ 1022, Azerbaijan Republic

Priapism may occur in patients with hematological disorders with excessive white blood cell counts, such as chronic myeloid leukemia (CML). Priapism may be the first clinical manifestation of CML. At this work we report a case of a young adult who presented with ischemic (low-flow or veno-occlusive) priapism which had persisted for the last 18 hours as the first manifestation of CML. CML was diagnosed on the basis of peripheral blood and bone marrow examination. Treatment of the priapism was initiated by corporal aspiration and intracavernous phenylephrine irrigation. Furthermore, along with management of priapism, appropriate treatment of CML allows to reduce risk of recurrence of priapism in this patient.

Key words: priapism, chronic myeloid leukemia, case report

For citation: Rustamov M.N., Huseynov Q.R., Ahmedov I.S. Ischemic priapism as the first manifestation of chronic myeloid leukemia. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2019;20(2):76–8.

Введение

Приапизм – достаточно редкое урологическое заболевание. По данным разных авторов, частота приапизма составляет 0,5–0,9 случая на 100 тыс. человек [1]. Однако в последнее время отмечается рост заболеваемости приапизмом из-за широкого применения лекарственных средств для лечения эректильной дисфункции, в том числе и внутрикавернозных инъекций [2]. Приапизм возникает как побочный эффект лекар-

ственных препаратов, а также как следствие травм, неврологических расстройств, серповидно-клеточной анемии и других заболеваний крови [3].

В зависимости от гемодинамического механизма развития различают 3 типа приапизма:

- ишемический (веноокклюзивный), или приапизм «низкого потока»;
- артериальный (неишемический), или приапизм «высокого потока»;

- перемежающийся (рецидивирующий), как правило, являющийся разновидностью артериального [4].

Ишемический приапизм — наиболее часто встречающаяся форма приапизма, составляющая более 95 % всех случаев [5].

Приапизм может возникать у пациентов с чрезмерно повышенным количеством лейкоцитов в крови. Частота развития приапизма у взрослых мужчин с лейкозом варьирует от 1 до 5 % [6]. Ишемической приапизм может быть первым клиническим проявлением хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Такие случаи наблюдаются крайне редко [7–10]. Представляем клиническое наблюдение ишемического приапизма, возникшего на фоне не диагностированного ранее ХМЛ.

Клиническое наблюдение

Ранее здоровый, некурящий мужчина 35 лет обратился в отделение неотложной помощи с жалобами на внезапно возникшую болезненную эрекцию и припухлость мошонки, продолжавшиеся последние 18 ч.

В анамнезе пациента отсутствовали сведения о заболеваниях крови, травмах, использовании лекарственных препаратов, в том числе интракавернозных инъекциях. Пациент сообщил о 3 похожих случаях за последние 2 года, когда болезненная эрекция продолжалась несколько часов и проходила самопроизвольно после горячего душа. Пациент к врачу не обращался.

В ходе физикального осмотра установлено: кожные покровы бледные, половой член эрегированный и болезненный, при пальпации тело полового члена твердое, головка мягкая. Селезенка пальпировалась на 3 см ниже левой реберной дуги, край печени определялся на 2 см ниже правой реберной дуги.

Общий анализ мочи, биохимический анализ крови (функциональные печеночные пробы, определение уровня креатинина, мочевины и др.), рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография никаких отклонений от нормы не выявили.

Результаты общего анализа крови: уровень гемоглобина — 11,5 г/дл, гематокрит — 32,4 %, количество лейкоцитов — 449×10^9 /л, количество тромбоцитов — 368×10^9 /л. Данные газового состава крови при пункции кавернозных тел указывали на ишемический приапизм (рН 7,1, парциальное давление кислорода 30 мм рт. ст., углекислого газа — 63 мм рт. ст.).

Лечебная тактика включала пункцию кавернозных тел с помощью иглы диаметром 19 G, аспирацию из них

крови и интракавернозные инъекции раствора фенилэфрина в физиологическом растворе (с концентрацией 100 мкг/мл) в дозе 200 мкг каждые 5 мин в течение 1 ч. После этого наблюдалось постепенное исчезновение эрекции.

Ввиду наличия выраженного лейкоцитоза пациент был переведен в гематологическое отделение. Микроскопия мазка костного мозга показала гиперклеточность с миелоидной гиперплазией без повышения количества бластных клеток. Поставлен диагноз ХМЛ и назначено лечение иматинибом в дозе 400 мг ежедневно.

На протяжении года наблюдения после системной терапии ХМЛ рецидивов приапизма не было.

Обсуждение и заключение

Мы провели поиск литературы, опубликованной за последние 10 лет, в электронных базах PubMed и eLIBRARY.ru, используя поисковые термины «приапизм», «хронический миелоидный лейкоз», priapism, leukemia, chronic myeloid leukemia.

Крупных исследований по проблеме приапизма при ХМЛ не было обнаружено; большинство сообщений представляли собой описания единичных клинических случаев или серий наблюдений [7–12].

Приапизм, как и любое неотложное состояние, требует своевременной диагностики и незамедлительного лечения. Однако клиницисты должны также помнить, что при обследовании пациента с приапизмом необходимо исключить гематологический диагноз. Хотя гематологические заболевания, в частности ХМЛ, редко бывают причиной приапизма, всегда необходимо заподозрить их при диагностике приапизма, так как он может быть их первым клиническим проявлением.

Лечение приапизма при ХМЛ требует мультидисциплинарного подхода, который предусматривает участие урологов, гематологов, морфологов и других специалистов. Американская ассоциация урологов рекомендует комбинированный подход к лечению приапизма при ХМЛ и подчеркивает важность системной терапии ХМЛ в дополнение к интракавернозной терапии [6]. Кроме того, в комбинированной терапии может использоваться лейкаферез для сокращения количества лейкоцитов в крови. В описанном нами клиническом случае наряду с лечением основной патологии проводилась терапия ХМЛ иматинибом. Системная терапия ХМЛ позволила избежать рецидивов приапизма, которых у пациента не наблюдалось на протяжении года после нее.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Eland I.A., van der Lei J., Stricker B.H., Sturkenboom M.J. Incidence of priapism in the general population. *Urology* 2001;57(5):970–2. DOI: 10.1016/S0090-4295(01)00941-4.
2. Metawea B., El-Nashar A.R., Gad-Allah A. et al. Intracavernous papaverine/phentolamine-induced priapism can be accurately predicted with color Doppler ultrasonography. *Urology* 2005;66(4):858–60. DOI: 10.1016/j.urology.2005.05.004.
3. Keoghane S.R., Sullivan M.E., Miller M.A. The aetiology, pathogenesis and management of priapism. *BJU Int* 2002;90(2):149–54. DOI: 10.1046/j.1464-410X.2002.02825.x.
4. Жуков О.Б., Щеплев П.А., Мельник Я.И., Маслов С.А. Эндофаллопротезирование однокомпонентным полуригидным протезом у больного с артериовенозной фистулой кавернозной артерии и развитием приапизма. *Андрология и генитальная хирургия* 2016;17(1):34–9. [Zhukov O.B., Shcheplev P.A., Mel'nik Y.I., Maslov S.A. Endofalloprosthesis with a one-component semirigid prosthesis in a patient with an arteriovenous fistula of the cavernous artery and the development of priapism. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2016;17(1):34–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-1-34-39.
5. Broderick G.A., Kadioglu A., Bivalacqua T.J. et al. Priapism: pathogenesis, epidemiology, and management. *J Sex Med* 2010; 7(1 Pt 2):476–500. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01625.x.
6. Montague D.K., Jarow J., Broderick G.A. et al. American Urological Association guideline on the management of priapism. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1318–24. DOI: 10.1097/01.ju.0000087608.07371.ca.
7. Huei T.J., Lip H.T., Shamsuddin O. A rare presentation of chronic myeloid leukaemia with priapism treated with corporoglandular shunting. *Med J Malaysia* 2018;73(6):420–2.
8. Dhar J., Dhar J., Chhabra G. et al. Priapism as a debut presentation of chronic myeloid leukemia. *J Coll Physicians Surg Pak* 2019;29(1):78–80. DOI: 10.29271/jcpsp.2019.01.78.
9. Kumar P., Rahman K., Kumari S. et al. Priapism as a rare presentation of chronic myeloid leukemia. *J Cancer Res Ther* 2018;14(6): 1442–3. DOI: 10.4103/0973-1482.199388.
10. Khan A., Shafiq I., Shah M.H. et al. Chronic myeloid leukaemia presenting as priapism: a case report from Khyber Pakhtunkhwa. *J Pak Med Assoc* 2018;68(6):942–4.
11. Villegas Osorio J.F., Corchuelo Maíllo C., Cuevas Palomino A., Medina López R.A. Ischaemic priapism as a presentation of chronic myeloid leukaemia. *Arch Esp Urol* 2014;67(8):708–11.
12. Nerli R.B., Magdum P.V., Hiremath S.C. et al. Priapism – a rare presentation in chronic myeloid leukemia: case report. *Urol Case Rep* 2015;4:8–10. DOI: 10.1016/j.eucr.2015.08.005.

Вклад авторов

М.Н. Рустамов: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

Г.Р. Гусейнов: получение данных для анализа, анализ полученных данных;

И.С. Ахмедов: разработка дизайна исследования, проведение операции, послеоперационное наблюдение пациента, научное консультирование.

Authors' contributions

M.N. Rustamov: reviewing of publications of the article's theme, article writing;

Q.R. Huseynov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;

I.S. Ahmedov: developing the research design, surgical treatment, postoperative follow-up, scientific advice.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.Н. Рустамов/M.N. Rustamov: <https://orcid.org/0000-0003-4768-3841>

Г.Р. Гусейнов/Q.R. Huseynov: <https://orcid.org/0000-0003-0990-9133>

И.С. Ахмедов/I.S. Ahmedov: <https://orcid.org/0000-0002-3146-9931>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent for the publication of his data.

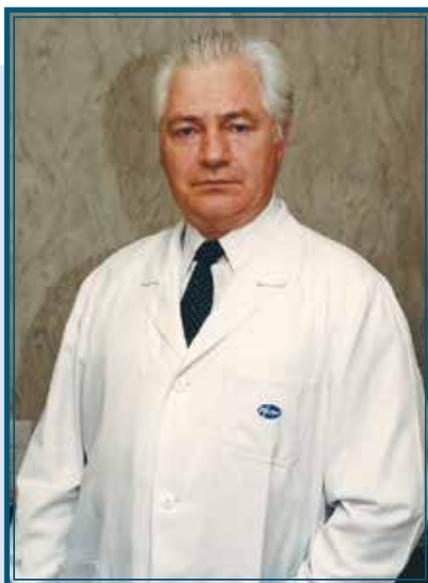
Молоков Юрий Матвеевич: 47 лет в урологии и 30 лет в андрологии

Дорогие друзья!

Этот номер журнала выходит в дни юбилея председателя Ассоциации урологов Тюменской области Юрия Матвеевича Молокова. В 2019 г. Юрию Матвеевичу – 70 лет!

Первые шаги в урологии он сделал после окончания Тюменского государственного медицинского института по специальности «лечебное дело» в 1972 г., когда начал работать в единственном урологическом отделении Тюменской области, в Тюменской областной клинической больнице. Здесь его учителями были проф. Леонид Яковлевич Шницер, доц. Гидеон Яковлевич Лернер и старшие коллеги по отделению Вера Владимировна Утробина, Ринат Ахмеджанович Султанбаев, Владимир Иванович Любарский, Анатолий Кузьмич Воронов. В 1979 г. Юрий Матвеевич прошел специализацию по урологии на кафедре проф. Олега Леонидовича Тиктинского в Ленинградском государственном институте для усовершенствования врачей. В 1983 г. Юрий Матвеевич был командирован в Республику Никарагуа, где в течение 3 лет преподавал в университете Манагуа и работал в национальном центре урологии и главном военном госпитале, где его коллегами были представители урологических школ Англии, Испании, Франции, Мексики, США, Аргентины. За свой труд в Республике Никарагуа Юрий Матвеевич был отмечен правительственными грамотами. Это были 14 лет базового урологического образования.

Хирургическая андрология в жизни Ю.М. Молокова началась с 1977 г. после обучения в Рижском научно-исследовательском институте травматологии и ортопедии. Там он освоил технику фалло-



эндопротезирования под руководством чл.-корр. РАМН Виктора Константиновича Калнберза.

В декабре 1988 г. Ю.М. Молоков прошел усовершенствование по андрологии и сексопатологии на первой в СССР кафедре урологии и андрологии Ленинградского государственного института для усовершенствования врачей, руководимой проф. О.Л. Тиктинским. Так Юрий Матвеевич официально стал андрологом. За время обучения он неодно-

кратно ассистировал будущему профессору кафедры Владимиру Васильевичу Михайличенко на операциях по поводу обструктивной аспермии и овладел методикой вазоэпидидимоанастомоза. Дополнительное усовершенствование по специальности проходило на кафедре урологии Московского стоматологического института, которой руководил проф. Олег Борисович Лоран, а занятия по оперативной андрологии проводил тогда доцент Петр Андреевич Щеплев. В дальнейшем Юрий Матвеевич учился у Николая Олеговича Миланова, у Михаила Иосифовича Когана, у Михаила Мироновича Соколышкина, у Дмитрия Геннадьевича Курбатова, у Светланы Юрьевны Калининко. Прошел и цикл обучения по андрологии в Бельгии.

Полученные знания и умения позволяют ему выполнять широкий диапазон хирургических (в том числе пластических) операций в урологии, онкоурологии, андрологии.

За годы служения медицине Ю.М. Молоков провел более 4500 операций,





из них 1595 андрологической направленности. В сферу профессиональных интересов Юрия Матвеевича входили эректильная дисфункция (в том числе венооκληзивная), фаллоэндопротезирование, обструктивная аспермия, стриктура уретры, гипоспадия, свищи уретры, короткая уретра, эписпадия, болезнь Пейрони, синдром малого полового члена, увеличение объема полового члена, тотальное недержание мочи у мужчин, деформация полового члена, кавернозный фиброз, ядерный транссексуализм, протезирование яичка, варикоцеле, крипторхизм, уретроректальные свищи.

Юрий Матвеевич ведет активную санитарно-просветительскую работу, выступая перед населением в школах, училищах, на предприятиях, на радио, телевидении, в газетах, журналах, а также на заседаниях городского и областного уровня по вопросам мужского здоровья.

В 2006 г. практический врач Ю.М. Молоков успешно защитил диссертацию и получил ученую степень кандидата медицинских наук. Это итог большой, многолетней лечебной работы в области пластической генитальной хирургии.

Юрий Матвеевич неоднократно был удостоен разных наград, почетных грамот и дипломов за заслуги в деле орга-

низации и осуществления андрологической помощи населению в Уральском федеральном округе. В 2007 г. он награжден золотым знаком Профессиональной ассоциации андрологов России, а в 2010 г. за вклад в хирургическую андрологию получил от ассоциации медаль Н. Богораза. Награжден почетными грамотами Тюменской городской Думы (2009, 2015), дипломом победителя тюменского областного конкурса «Врач по призванию» (2010), дипломом призера конкурса профессионального мастерства «Лучший по профессии – 2011» в номинации «Лучший врач», почетной грамотой Департамента здравоохранения Тюменской области (2014). Ему присуждена муниципальная премия г. Тюмени в номинации «За заслуги в области социально-культурной сферы» (2014).

В 2013 г. Ю.М. Молоков выбран председателем Ассоциации урологов Тюменской области и по настоящее время успешно возглавляет эту общественную организацию.

Юрий Матвеевич – талантливый, высококвалифицированный, опытный клиницист, прекрасный хирург, который все свои силы отдает делу лечения больных. Его отличают огромное трудолюбие и любознательность, стремление к постоянному обновлению знаний, изучению публикаций по специальности, участию в многочисленных научных форумах в нашей стране и за рубежом, поиску новых методов оперативного и консервативного лечения больных. Благодаря этим качествам Юрию Матвеевичу удалось разработать и внедрить в практику лечебных учреждений области 19 новых андрологических и урологических операций, методов лечения и получить 3 патента Российской Федерации на изобретения. Что еще можно пожелать ему в эти дни? Новых свершений и побед, покорения новых вершин, богатырского здоровья и счастья!

Редакционная коллегия

