

Статья поступила в редакцию 11.06.2024 г.

Литвинова Е.В., Носкова О.В.

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького,
г. Донецк, Россия

БЕСПЛОДИЕ – ГЛОБАЛЬНАЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА МИРОВОГО СООБЩЕСТВА

Цель работы – изучение особенностей бесплодия как глобальной медико-социальной проблемы мирового сообщества.

Материалы и методы. Материалами исследования являются данные государственной медицинской статистики, данные Всемирной организации здравоохранения, научные и методические публикации, посвященные проблематике бесплодия, как одной из основных глобальных проблем современной клинической репродуктологии и гинекологии.

Результаты. Мировыми исследованиями подтверждается, что в 40-55 % всех случаев бесплодия причинами являются женщины-партнеры, а мужчины – в 20-40 %. Около 30 % случаев бесплодия во всем мире определяются как идиопатическое (необъяснимое) и эта клиническая проблема определяется как отсутствие очевидной причины бесплодия семейной пары. Наиболее распространенными причинами женского бесплодия являются нарушения овуляции (синдром поликистозных яичников), преждевременная недостаточность яичников, дисфункция гипоталамуса, трубные причины, эндометриоз и/или маточные и цервикальные причины. Структура мужского бесплодия детерминирована нарушениями нормального функционирования сперматозоидов, закупорками (которые препятствуют выбросу спермы), варикоцеле, гормональным сдвигом, онкопатологией, инфекциями, антиспермальными антителами и генетическими причинами, обусловленными системными или синдромальными генетическими дефектами. Четкое определение молекулярного дефекта, который обуславливается отдельными генами, дает возможность разработать и реализовать методику таргетной терапии для его коррекции.

Заключение. На современном этапе развития науки и медицины уже наработан значительный опыт применения разнообразных методик коррекции как мужского, так и женского бесплодия, хотя уровни его распространенности доказывают необходимость дальнейшего поиска механизмов терапевтического и хирургического вмешательства в случае развития данной проблемы.

Ключевые слова: мужское бесплодие; женское бесплодие; генетические нарушения; АУФИ; экстракорпоральное оплодотворение; интрацитоплазматическое введение спермы

Litvinova E.V., Noskova O.V.

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia

FEATURES OF REPRODUCTIVE MOTIVATION AND EMOTIONAL STATE OF PREGNANT WOMEN

The purpose of the work – studying the characteristics of infertility as a global medical and social problem of the world community

Materials and methods. The research materials are data from state medical statistics, data from the World Health Organization, scientific and methodological publications devoted to the problem of infertility, as one of the main global problems of modern clinical reproductology and gynecology.

Results. World research confirms that in 40-55 % of all cases of infertility, the causes are female partners, and men – in 20-40 %. About 30 % of infertility cases worldwide are defined as idiopathic (unexplained) and this clinical problem is defined as the absence of an obvious cause for a couple's infertility. The most common causes of female infertility are ovulation disorders (polycystic ovary syndrome), premature ovarian failure, hypothalamic dysfunction, tubal causes, endometriosis and/or uterine and cervical causes. The structure of male infertility is determined by disturbances in the normal functioning of sperm, blockages (which prevent the release of sperm), varicocele, hormonal changes, oncopathology, infections, antisperm antibodies and genetic causes caused by systemic or syndromic genetic defects. A clear definition of the molecular defect, which is caused by individual genes, makes it possible to develop and implement a targeted therapy technique for its correction.

Conclusion. At the present stage of development of science and medicine, considerable experience has already been gained in the use of various methods for correcting both male and female infertility, although its prevalence levels prove the need for further search for mechanisms of therapeutic and surgical intervention in the event of the development of this problem.

Key words: male infertility; female infertility; genetic disorders; АУФИ; in vitro fertilization; intracytoplasmic sperm injection

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-3-26-32



OQIRUP

Литвинова Е.В., Носкова О.В. БЕСПЛОДИЕ – ГЛОБАЛЬНАЯ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА МИРОВОГО СООБЩЕСТВА //Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №3(98). С. 26-32.



Проблематика бесплодия на протяжении многих лет является одной из основных глобальных проблем современной клинической репродуктологии и гинекологии. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Международный комитет по мониторингу вспомогательных репродуктивных технологий рассматривают бесплодие как специфическое заболевание [1], а учитывая его высокую распространенность, данную патологию следует рассматривать как социальную проблему мирового уровня [2].

Национальный институт здравоохранения и совершенства помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) определил бесплодие как неспособность зачать ребенка на протяжении двух лет регулярных половых контактов без предохранения при отсутствии репродуктивных патологий [3]. В свою очередь, Американское общество репродуктивной медицины трактует бесплодие как неспособность забеременеть на протяжении года или более при условии регулярных половых контактов без предохранения [4-7]. Демографическое определение бесплодия указывает, что это неспособность сексуально активной женщины без использования контрацептивов родить живого ребенка.

Многочисленными исследованиями подтверждается, что бесплодие оказывает влияние на значительную часть всего мирового населения [8], так как на сегодняшний день является достаточно распространенным явлением, которым страдают более 180 млн человек во всем мире. Это подтверждают и специалисты ВОЗ [9], которая определяет мировую распространенность бесплодия на уровне 48 млн супружеских пар [10, 11] и 186 млн человек [12]. Другие исследования определяют распространенность бесплодия на уровне 15 % всех супружеских пар в США и по меньшей мере 180 млн пар во всем мире [13]. Agarwal A. et al. [14] указывают на мировую распространенность бесплодия на уровне 8-12 % всех супружеских пар репродуктивного возраста.

Таким образом, бесплодие, как глобальная медико-социальная проблема является довольно серьезным вызовом для мирового здравоохранения, которая (по разным оценкам) распространяется на 15 % всего мирового населения [15]. При этом, по данным многих исследователей, распространенность первичного бесплодия составляет около 3,5 %, а вторичного — 18,4 %, а на сегодняшний день данное явление более распространено, чем несколько лет назад, достигая мирового уровня в 10-15 % бесплодных пар [16, 17]. Наибольшая же распространенность бесплодия отмечается в двух мировых регионах (Юго-Восточная Азия и Африка к югу от Сахары), а по данным других эпидемиологических исследований включает такие регионы, как Центральная и Восточная Европа, Центральная и Южная Азия и страны Африки к югу от Сахары, где уровень бесплодия значительно выше и достигает 30 % [18].

Мировыми исследованиями подтверждается, что в 40-55 % всех случаев бесплодия причинами явля-

ются женщины-партнеры, а мужчины — в 20-40 % [19]. Согласно другим данным [20], от 33 % до 41 % всех случаев бесплодия обуславливаются женским фактором, а на мужской фактор приходится 25-39 % (по некоторым данным — до 50 % [21]) и 9-39 % всех случаев бесплодия обусловлены комбинацией мужского и женского факторов [22]. Кроме этого, около 30 % случаев бесплодия во всем мире определяются как идиопатические (необъяснимые) и эта клиническая проблема определяется как отсутствие очевидной причины бесплодия семейной пары [23].

Что касается мужского бесплодия, то, многочисленные исследования определяют его распространенность среди 7 % всего мужского населения, констатируя, что основная причина мужского бесплодия не определяется приблизительно в 50 % всех случаев (идиопатическое бесплодие) [24].

Что касается женского населения, то, наиболее распространенными причинами его являются нарушения овуляции (синдром поликистозных яичников), преждевременная недостаточность яичников, дисфункция гипоталамуса, трубные причины, эндометриоз и/или маточные и цервикальные причины [25-27]. Наиболее распространенным этиологическим фактором женского бесплодия являются маточные факторы (AUF1), на которые в своих исследованиях указали Daolio J. et al [28] и определили распространенность данного явления на уровне более 150 тыс. женщин репродуктивного возраста в Европе и 1,5 млн женщин во всем мире. Исследования, проведенные ранее (1970-е годы), определяли распространенность данного явления на уровне 3-5 % мирового женского населения мира (1 из 500 женщин детородного возраста) [29]. AUF1 возникает вследствие гистерэктомии или синдрома Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера [30] и может проявляться в виде дисфункции матки, которая провоцируется лучевой терапией, лейомиомой, синдромом Ашермана или врожденными пороками развития матки (вследствие нарушений процессов формирования и жизнедеятельности плода или в процессе развития или сращения мюллеровых протоков) [30].

Что касается мужского бесплодия, то основные его нозологии в большинстве случаев связаны с нарушениями нормального функционирования сперматозоидов, закупорками (которые препятствуют выбросу спермы), варикоцеле, гормональными сдвигами, онкопатологией, инфекциями, антиспермальными антителами [31]. Относительно генетических причин мужского бесплодия, данное явление на сегодняшний день в полной мере еще не изучено и проводятся значительные работы по выяснению этого вопроса [32]. При этом учеными определяется, что первичное мужское бесплодие связывают с аномальной или нормальной спермой (идиопатическое бесплодие), а вторичное — с системными или синдромальными генетическими дефектами (нарушения полового развития, недоразвитые гениталии, центральный гипогонадизм, врожденный гипопиту-

итаризм, первичная цилиарная дискинезия и др.) [33].

Актуальность изучения данного феномена подтверждается еще и существующими прогнозами, согласно которым в будущем распространенность бесплодия будет только возрастать, из-за чего улучшению комплексной диагностической его оценке уделяют значительное внимание для достижения улучшения целевых результатов профилактики и лечения. На сегодняшний день однозначного ответа на вопросы, какой из методов диагностики или лечения бесплодия является самым эффективным и безопасным, не существует. С развитием современной науки и медицины диагностирование и лечение бесплодия становятся все более доступными [34], а использование различных методов терапевтического или хирургического вмешательства в последнее время значительно увеличилось [19]. Несмотря на это, согласно результатам многочисленных исследований, большая часть (около 10-15 %) всех супружеских пар, которые пытаются забеременеть, терпят неудачу и нуждаются в серьезном медицинском вмешательстве [8].

Для диагностирования причины бесплодия применяют оценку фертильности, которая включает как общий медицинский осмотр, так и проведение специальных тестов (гормональный анализ, анализ спермы, тесты на овуляцию, оценка проходимости маточных труб и матки) [35]. Наличие патологий матки и яйцеводов диагностируют с помощью УЗИ-диагностики и лапароскопии, которая может быть не только диагностической, но и оперативной.

Что касается сугубо мужского бесплодия, то в его диагностике решающее значение отводится проведению лабораторных методов исследования [36]. При этом реализуют диагностические тесты первого уровня (измерение уровня гормонов, диагностика семенной жидкости, бактериологический анализ и диагностирование наличия антиспермальных антител) и второго (тестирование функции спермы и генетический анализ). При этом генетический анализ играет большую роль, поскольку по данным исследований 15-30 % случаев мужского бесплодия связывают с генетическим фактором [37, 38].

Наиболее распространенными генетическими нарушениями, которые провоцируют развитие мужского бесплодия, учеными определяются моногенные заболевания и полные или частичные хромосомные aberrации. К этим формам нарушений относят более 200 генетических состояний [39], выявление которых очень важно как для лечения бесплодия, так и для определения риска возможного наследования при преконцепционном скрининге и оптимизации методов вспомогательного оплодотворения [40]. Генетическое диагностирование включает кариотипирование (проводится для выявления числовых или структурных аномалий) и проведение полимеразной цепной реакции для определения известных генетических аномалий. При этом констатируется, что генетическая этиология мужского бесплодия остается нераспознанной примерно в

40 % случаев (так называемые идиопатические формы) [41]. Также следует указать на роль в развитии мужского бесплодия недавно обнаруженных ауто-сомно-моногенных нарушений [42]. Помимо давно известных хромосомных синдромов (способных спровоцировать развитие бесплодия), которые диагностировали при помощи анализа кариотипа, в последнее время было реализовано изучение конкретных хромосомных областей, благодаря чему были выявлены отдельные гены и доказана их связь с проблемами бесплодия. Хотя при этом еще около 30 % случаев бесплодия по-прежнему являются *sine causa*, которые относят к состояниям, при которых репродуктивный дефект является единственным диагностическим признаком [43]. Четкое определение молекулярного дефекта, который обуславливается отдельными генами, дает возможность разработать и реализовать методику таргетной терапии для его коррекции. Следует еще указать, что сложность диагностических генетических тестов постоянно и быстро увеличивается (данный феномен связывают с появлением новых биомолекулярных и биоинформатических технологий), благодаря чему наблюдается значительное улучшение и персонализация диагностирования мужского бесплодия [44].

В свою очередь, лечение бесплодия подразделяют на три основные группы: фармакотерапия, хирургическое вмешательство и вспомогательные репродуктивные методы (оплодотворение *in vitro*, внутриматочная инсеминация, интрафаллопиевая передача гамет, суррогатное материнство и др.). Наиболее распространенными и популярными методами на сегодня являются: оплодотворение яйцеклетки в лабораторных условиях и имплантация зиготы в матку женщины и интрацитоплазматическое введение спермы (ICSI), предшествующее имплантации эмбриона в организм женщины [45]. ЭКО и ICSI реализуются путем прямой инъекции одного сперматозоида в каждую яйцеклетку, полученную от женщины.

В качестве фармакотерапии обычно применяют гормональную терапию для стимуляции овуляции и развития половых желез. В качестве хирургического вмешательства – коррекцию аномалий труб или матки, а также ЭКО/ICSI и экстракцию сперматозоидов из яичек (TESE) [46] для лечения дефектов спермы, труб или матки и идиопатического бесплодия [47].

При диагностировании нарушения нормального функционирования яичников применяют различные методы их стимуляции [48, 49]. Однако в этом случае не следует забывать, что такая стимуляция требует наличия «здоровых труб» и нормальных параметров спермы.

Помимо этого, для лечения овариального бесплодия успешно используют немедикаментозную активацию *in vitro* и лапароскопическое разрезание яичников [50].

При наличии патологий матки и маточных труб, если возможна хирургическая анатомическая кор-

рекция, то ее реализуют, однако при патологии маточных труб методом выбора должно быть проведение ЭКО [51].

В случаях лечения мужского бесплодия, связанного с нарушениями сперматогенеза, на данный момент не существует доказанных методик коррекции фармакологического и хирургического характера. При выявлении варикоцеле вопросы вмешательства остаются на сегодня одним из наиболее дискуссионных вопросов. Диагностирование олигоастенозооспермии первой степени корректируют путем реализации внутриматочной инсеминации (ВМИ, только у молодых женщин) или ЭКО в сочетании с ICSI [52].

Диагностирование эндометриоза можно лечить при помощи ВМИ, но в большинстве случаев рекомендуют применение ЭКО-перенос эмбрионов.

При наличии идиопатического бесплодия с практической точки зрения лучшей стратегией считают ожидание в течение двух лет (если женщина моложе 35 лет), а затем реализацию ЭКО-переноса эмбрионов [53].

Также в обязательном порядке рекомендуют проведение генетического консультирования, так как целенаправленный анализ генов и полноэкзомное или полногеномное секвенирование значительно увеличивают точность проводимой диагностики. Недавно проведенные Kherraf Z.E. et al. исследования показали, что дефекты в мейотических генах всегда коррелируют с отрицательным результатом TESE, что позволяет избежать неэффективного TESE [54].

Кроме этого, применяют более персонализированные стратегии терапии бесплодия. В качестве примера стоит упомянуть случаи мутации *PLCZ1* у мужчин (применяют ионофоры кальция и ICSI напрямую) и мутации *LHCGR* у женщин (используют продление интервала между запуском овуляции и получением ооцитов в случаях развития синдрома пустого фолликула) [55].

Несмотря на такой большой комплекс существующих методов диагностирования бесплодия и механизмов его коррекции, по-прежнему существует значительное количество бесплодных пациентов, из-за чего многими исследователями проводится поиск новых стратегий его лечения. Так, успешно была реализована коррекция отсутствия генов, необходимых для производства спермы с использованием различных систем их доставки у бесплодных мышей [56], была протестирована процедура культивирования *in vitro* сперматогониальных стволовых клеток и коррекция генетического дефекта *Tex11* с помощью CRISPR/Cas9, в результате чего наблюдалась успешная трансплантация восстановленных сперматогониальных стволовых клеток в семенники нокаутных реципиентов для восстановления сперматогенеза [57].

Помимо этого, были проведены исследования коррекции качества ооцитов, эмбрионального развития и фертильности путем лечения никотинамидомонуклеотидом у старых мышей [58]. Было

установлено, что перенос зародышевого ядра (включая зародышевые пузырьки, пронуклеары и веретено) является потенциальной стратегией повышения мейотической компетентности старых ооцитов [59].

Также было доказано, что применение антител к IL-8 уменьшает воспаление и фиброз на обезьяньей модели эндометриоза [60], что указывает на потенциальные возможности развития этой терапевтической стратегии.

К сожалению, проведение подобных исследований с человеческим материалом, когда реализуется редактирование генов в человеческих гаметах, имеет значительные препятствия в связи с этическими проблемами. Ни одна страна мира не даст разрешения на модификацию зародышевой человеческой линии, а использование редактирования зародышевой линии в исследовательских целях запрещено в разных странах [61].

Также, полученные недавно хорошие результаты в области гаметогенеза *in vitro* у человека открывают новые возможности будущей коррекции пациентов с аномалиями гамет, хотя в этом случае также имеются определенные проблемы с точки зрения этических моментов [62]. Генетическая коррекция достигается также путем инъекции мРНК *WEE2* в ооциты бесплодных женщин с дефицитом *WEE2*, что даст возможность восстановления нормального оплодотворения и эмбрионального развития [63]. В свою очередь, коррекция ооцитов с мутациями митохондриальной ДНК проводится путем реализации митохондриальной заместительной терапии с помощью переноса веретена или методом принудительной митофагии [64], что определяет потенциально новые стратегии предотвращения заболеваний митохондриальной ДНК. Также существуют научные наработки коррекции донором метильной группы *S*-аденозилметионином транскриптомных, нейроэндокринных и метаболических дефектов, эффективно реализуя возможности эпигенетической терапии в случае развития синдрома поликистозных яичников, возможными методами лечения которого также является изменение микробиоты кишечника или применение агониста рецептора кисспептина MVT-602 [65].

Таким образом, на данном этапе развития науки и медицины уже нарабатан значительный опыт применения разнообразных методик коррекции как мужского, так и женского бесплодия, хотя уровни его распространенности доказывают необходимость дальнейшего поиска механизмов терапевтического и хирургического вмешательства в случае развития данной проблемы.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017; 108(3): 393-406. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.005
2. Szamatowicz M, Szamatowicz J. Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. *Adv Med Sci*. 2020; 65(1): 93-96. doi: 10.1016/j.advms.2019.12.008
3. Akouri R, Maalouf G, Abboud J, Waked A, Nakad T, Bedran F, et al. Uterus transplantation: an update and the Middle East perspective. *Middle East Fertil Soc J*. 2017; 32: 163-169. doi: 10.1016/j.mefs.2017.04.003
4. ESHRE Capri Workshop Group, Albertini DF, Anderson R, Bhattacharya S, et al. A prognosis-based approach to infertility: understanding the role of time. *Hum Reprod*. 2017; 32(8): 1556-1559. doi:10.1093/humrep/dex2142863327
5. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018; 62: 2-10. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.01229555319
6. Gunes S, Esteves SC. Role of genetics and epigenetics in male infertility. *Andrologia*. 2021; 53(1): e13586. doi: 10.1111/and.13586
7. World Health Organization. WHO fact sheet on infertility. *Global Reproductive Health. Spring*. 2021; 6(1): e52. doi: 10.1097/GRH.0000000000000052
8. Abebe MS, Afework M, Abaynew Y. Primary and secondary infertility in Africa: systematic review with meta-analysis. *Fertil Res Pract*. 2020; 6(1): 20. doi: 10.1186/s40738-020-00090-3
9. Babakhanzadeh E, Nazari M, Ghasemifar S, Khodadadian A. Some of the Factors Involved in Male Infertility: A Prospective Review. *Int J Gen Med*. 2020; 13: 29-41. doi: 10.2147/IJGM.S241099
10. Vanaken GJ, Bassinet L, Boon M, Mani R, Honoré I, Papon JF, et al. Infertility in an adult cohort with primary ciliary dyskinesia: phenotype-gene association. *Eur Respir J*. 2017; 50(5): 1700314. doi: 10.1183/13993003.00314-2017
11. Pereira R, Oliveira ME, Santos R, Oliveira E, Barbosa T, Santos T, et al. Characterization of CCDC103 expression profiles: further insights in primary ciliary dyskinesia and in human reproduction. *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36(8): 1683-1700. doi: 10.1007/s10815-019-01509-7
12. WHO: Infertility. (2022). Accessed: July 12, 2023; <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
13. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Khan MAB. Male Infertility. 2023 Mar 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2024 p.
14. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, et al. Male infertility. *Lancet*. 2021; 397(10271): 319-333. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2
15. Sang Q, Ray PF, Wang L. Understanding the genetics of human infertility. *Science*. 2023; 380(6641): 158-163. doi: 10.1126/science.adf7760
16. Obeagu EI, Njar VE, Obeagu GU. Infertility: Prevalence and Consequences. *Int J Curr Res Chem Pharm Sci*. 2023; 10(7): 43-50. doi: 10.22192/ijcrps.2023
17. Deshpande PS, Gupta AS. Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility. *J Hum Reprod Sci*. 2019; 12(4): 287-293. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_140_18
18. Wasilewski T, Łukaszewicz-Zajac M, Wasilewska J, Mroczko B. Biochemistry of infertility. *Clin Chim Acta*. 2020; 508: 185-190. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.039
19. Sharma A, Shrivastava D. Psychological Problems Related to Infertility. *Cureus*. 2022; 14(10): e30320. doi: 10.7759/cureus.30320
20. Hazlina NHN, Norhayati MN, Bahari IS, Arif NANM. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022; 12(3): e057132. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057132
21. Cannarella R, Precone V, Guerri G, Busetto GM, Di Renzo GC, Gerli S, et al. Clinical Evaluation of a Custom Gene Panel as a Tool for Precision Male Infertility Diagnosis by Next-Generation Sequencing. *Life (Basel)*. 2020; 10(10): 242. doi: 10.3390/life10100242
22. Qi X, Wang K, Zhou G, Xu Z, Yu J, Zhang W. The role of testicular artery in laparoscopic varicocelectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016; 48(6): 955-965. doi: 10.1007/s11255-016-1254-726971102
23. Sharma A, Minhas S, Dhillon WS, Jayasena CN. Male infertility due to testicular disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(2): e442-e459. doi: 10.1210/clinem/dgaa781
24. Precone V, Cannarella R, Paolacci S, Busetto GM, Beccari T, Stuppia L, et al. Male Infertility Diagnosis: Improvement of Genetic Analysis Performance by the Introduction of Pre-Diagnostic Genes in a Next-Generation Sequencing Custom-Made Panel. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 11: 605237. doi: 10.3389/fendo.2020.605237
25. Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faure C, Bouillet L, Hoffmann P. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017; 53(1): 78-86. doi: 10.1007/s12016-016-8586-z
26. Brazdova A, Senechal H, Peltre G, Poncet P. Immune Aspects of Female Infertility. *Int J Fertil Steril*. 2016; 10(1): 1-10. doi: 10.22074/ijfs.2016.4762
27. Tamrakar SR, Rashmi B. Determinants of infertility in couples. 2019. doi: 10.33314/jnhrc.1827
28. Daolio J, Palomba S, Paganelli S, Falbo A, Aguzzoli L. Uterine transplantation and IVF for congenital or acquired uterine factor infertility: A systematic review of safety and efficacy outcomes in the first 52 recipients. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0232323. doi: 10.1371/journal.pone.0232323

29. Hur C, Rehmer J, Flyckt R, Falcone T. Uterine factor infertility: a clinical review. *Clin Obstet Gynecol.* 2019; 62: 257-270. doi: 10.1097/GRF.0000000000000448
30. Dahm-Kähler P, Diaz-Garcia C, Brännström M. Human uterus transplantation in focus. *Br Med Bull.* 2016; 117(1): 69-78. doi: 10.1093/bmb/ldw002
31. Ahmed HM, Khan M, Yasmin F, Jawaid H, Khalid H, Shigri A, et al. Awareness Regarding Causes of Infertility Among Outpatients at a Tertiary Care Hospital in Karachi, Pakistan. *Cureus.* 2020; 12(4): e7685. doi: 10.7759/cureus.7685
32. Coutton C, Fissore RA, Palermo GD, Stouffs K, Touré A. Male Infertility: Genetics, Mechanism, and Therapies. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 7372362. doi: 10.1155/2016/7372362
33. Parks JS. Congenital Hypopituitarism. *Clin Perinatol.* 2018; 45(1): 75-91. doi: 10.1016/j.clp.2017.11.001
34. Jones BP, Saso S, Bracewell-Milnes T, Thum MY, Nicopoullos J, Diaz-Garcia C, et al. Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases. *BJOG.* 2019; 126(11): 1310-1319. doi: 10.1111/1471-0528.15863
35. Farquhar CM, Bhattacharya S, Repping S, Mastenbroek S, Kamath MS, Marjoribanks J, Boivin J. Female subfertility. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1): 7. doi: 10.1038/s41572-018-0058-8
36. Sikka SC, Hellstrom WJ. Current updates on laboratory techniques for the diagnosis of male reproductive failure. *Asian J Androl.* 2016; 18(3): 392-401. doi: 10.4103/1008-682X.179161
37. Xavier MJ, Salas-Huetos A, Oud MS, Aston KI, Veltman JA. Disease gene discovery in male infertility: past, present and future. *Hum Genet.* 2021; 140(1): 7-19. doi: 10.1007/s00439-020-02202-x
38. Jiao SY, Yang YH, Chen SR. Molecular genetics of infertility: loss-of-function mutations in humans and corresponding knockout/mutated mice. *Hum Reprod Update.* 2021; 27(1): 154-189. doi: 10.1093/humupd/dmaa034
39. Bracke A, Peeters K, Punjabi U, Hoogewijs D, Dewilde S. A search for molecular mechanisms underlying male idiopathic infertility. *Reprod Biomed Online.* 2018; 36(3): 327-339. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.12.005
40. Cariati F, D'Argenio V, Tomauiuolo R. The evolving role of genetic tests in reproductive medicine. *J Transl Med.* 2019; 17(1): 267. doi: 10.1186/s12967-019-2019-8
41. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol.* 2018; 15(6): 369-384. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3
42. Oud MS, Volozonoka L, Smits RM, Vissers LELM, Ramos L, Veltman JA. A systematic review and standardized clinical validity assessment of male infertility genes. *Hum Reprod.* 2019; 34(5): 932-941. doi: 10.1093/humrep/dez022
43. Jedidi I, Ouchari M, Yin Q. Autosomal single-gene disorders involved in human infertility. *Saudi J Biol Sci.* 2018; 25(5): 881-887. doi: 10.1016/j.sjbs.2017.12.005
44. Robay A, Abbasi S, Akil A, El-Bardisi H, Arafa M, Crystal RG, Fakhro KA. A systematic review on the genetics of male infertility in the era of next-generation sequencing. *Arab J Urol.* 2018; 16(1): 53-64. doi: 10.1016/j.aju.2017.12.003
45. Malina A, Błaszkiwicz A, Owczarż U. Psychosocial aspects of infertility and its treatment. *Ginek Pol.* 2016; 87(7): 527-531. doi: 10.5603/GP.2016.0038.
46. Achermann APP, Pereira TA, Esteves SC. Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) in men with infertility due to nonobstructive azoospermia: summary of current literature. *Int Urol Nephrol.* 2021; 53(11): 2193-2210. doi: 10.1007/s11255-021-02979-4
47. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 2021; 326(1): 65-76. doi: 10.1001/jama.2021.4788
48. Takasaki A, Tamura I, Okada-Hayashi M, Orita T, Tanabe M, Maruyama S, et al. Usefulness of intermittent clomiphene citrate treatment for women with polycystic ovarian syndrome that is resistant to standard clomiphene citrate treatment. *Reprod Med Biol.* 2018; 17(4): 454-458. doi: 10.1002/rmb2.12219
49. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5(5): CD010287. doi: 10.1002/14651858.CD010287.pub3
50. Tanaka Y, Hsueh AJ, Kawamura K. Surgical approaches of drug-free in vitro activation and laparoscopic ovarian incision to treat patients with ovarian infertility. *Fertil Steril.* 2020; 114(6): 1355-1357. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.029
51. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015; 103(6): e37-43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.032
52. Palermo GD, O'Neill CL, Chow S, Cheung S, Parrella A, Pereira N, Rosenwaks Z. Intracytoplasmic sperm injection: state of the art in humans. *Reproduction.* 2017; 154(6): F93-F110. doi: 10.1530/REP-17-0374
53. Gunn DD, Bates GW. Evidence-based approach to unexplained infertility: a systematic review. *Fertil Steril.* 2016; 105(6): 1566-1574.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.001
54. Kherraf ZE, Cazin C, Bouker A, Fourati Ben Mustapha S, Hennebicq S, Septier A, et al. Whole-exome sequencing improves the diagnosis and care of men with non-obstructive azoospermia. *Am J Hum Genet.* 2022; 109(3): 508-517. doi: 10.1016/j.ajhg.2022.01.011
55. Lu X, Yan Z, Cai R, Khor S, Wu L, Sun L, et al. Pregnancy and Live Birth In Women With Pathogenic LHCGR Variants Using Their Own Oocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(12): 5877-5892. doi: 10.1210/je.2019-01276
56. Alves-Lopes JP, Stukenborg JB. Testicular organoids: a new model to study the testicular microenvironment in vitro? *Hum Reprod Update.* 2018; 24(2): 176-191. doi: 10.1093/humupd/dmx036
57. Wang S, Shang Y, Liu Y, Zhai B, Yang X, Zhang L. Crossover patterns under meiotic chromosome program. *Asian J Androl.* 2021; 23(6): 562-571. doi: 10.4103/aja.aja_86_20
58. Bertoldo MJ, Listijono DR, Ho WJ, Riepsamen AH, Goss DM, Richani D, et al. NAD⁺ Repletion Rescues Female Fertility during Reproductive Aging. *Cell Rep.* 2020; 30(6): 1670-1681.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2020.01.058

59. Tang M, Popovic M, Stamatiadis P, Van der Jeught M, Van Coster R, Deforce D, et al. Germline nuclear transfer in mice may rescue poor embryo development associated with advanced maternal age and early embryo arrest. *Hum Reprod.* 2020; 35(7): 1562-1577. doi: 10.1093/humrep/deaa112
60. Nishimoto-Kakiuchi A, Sato I, Nakano K, Ohmori H, Kayukawa Y, Tanimura H, et al. A long-acting anti-IL-8 antibody improves inflammation and fibrosis in endometriosis. *Sci Transl Med.* 2023; 15(684): eabq5858. doi: 10.1126/scitranslmed.abq5858
61. Turocy J, Adashi EY, Egli D. Heritable human genome editing: Research progress, ethical considerations, and hurdles to clinical practice. *Cell.* 2021; 184(6): 1561-1574. doi: 10.1016/j.cell.2021.02.036
62. Saitou M, Hayashi K. Mammalian in vitro gametogenesis. *Science.* 2021; 374(6563): eaaz6830. doi: 10.1126/science.aaz6830
63. Sang Q, Li B, Kuang Y, Wang X, Zhang Z, Chen B, et al. Homozygous Mutations in WEE2 Cause Fertilization Failure and Female Infertility. *Am J Hum Genet.* 2018; 102(4): 649-657. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.02.015
64. Fan XY, Guo L, Chen LN, Yin S, Wen J, Li S, et al. Reduction of mtDNA heteroplasmy in mitochondrial replacement therapy by inducing forced mitophagy. *Nat Biomed Eng.* 2022; 6(4): 339-350. doi: 10.1038/s41551-022-00881-7
65. Qi X, Yun C, Sun L, Xia J, Wu Q, Wang Y, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* 2019; 25(8): 1225-1233. doi: 10.1038/s41591-019-0509-0

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

НОСКОВА Оксана Владимировна

283001, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России

Тел: 8 (856) 344-40-01 E-mail: oksana_noskova_73@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ЛИТВИНОВА Елена Валерьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, г. Донецк, Россия. E-mail: lencha77@me.com

LITVINOVA Elena Valerievna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia. E-mail: elena.v.litvinova@inbox.ru

НОСКОВА Оксана Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, г. Донецк, Россия. E-mail: oksana_noskova_73@mail.ru

NOSKOVA Oksana Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia. E-mail: oksana_noskova_73@mail.ru