

Влияние нарушений жирового обмена на фертильность мужчин репродуктивного возраста и эффективность программ ЭКО

К.м.н. И.И. ВИТЯЗЕВА*, М.В. АЛТАШИНА, проф. Е.А. ТРОШИНА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Избыточная масса тела и ожирение у мужчин репродуктивного возраста негативно влияют на репродуктивную систему и являются причиной их инфертильности. Широкое распространение ожирения и резкое снижение рождаемости в развитых странах способствуют интенсивному изучению механизмов, посредством которых избыток жировой ткани воздействует на фертильность мужчины. Представлены данные литературы об изменении гормонального профиля и уровня адипокинов, нарушениях сперматогенеза у мужчин с нарушением жирового обмена, а также об особенностях лечения бесплодия при помощи вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: бесплодие, ожирение, избыточная масса тела, мужчины, сперматозоид, адипокины, фрагментация ДНК, вспомогательные репродуктивные технологии, бластоциста, ИМТ.

The influence of disordered fat metabolism on male fertility at the reproductive age and the effectiveness of the ECF programs

I.I. VITYAZEVA, M.V. ALTASHINA, E.A. TROSHINA

Federal state budgetary institution «Endocrinological Research Centre», Russian Ministry of Health, Moscow

The excessive body weight and obesity in the men of the reproductive age exert the negative influence on their reproductive system and can promote the development of infertility. The high prevalence of obesity and the reduction of the birth rate in the developed countries stimulate the extensive investigations into the mechanisms by which the excess adipose tissue affects male fertility. The authors overview the literature publications concerning the hormonal profile and the adipokine level, as well as disturbance of spermatogenesis in the men with disordered fat metabolism with special reference to the peculiarities of the management of infertility with the application of the assisted reproductive technologies.

Key words: infertility, obesity, excessive body weight, men, spermatogenesis, adipokines, DNA fragmentation, assisted reproductive technologies, blastocyst, BMI.

Важной социально-экономической проблемой развитых стран является резкое снижение рождаемости [1]. По данным разных авторов [2, 3], 8—17,8% супружеских пар репродуктивного возраста бесплодны. На долю мужского фактора приходится до 50% случаев бесплодия в браке; в 20—30% случаев причина заключается в сочетании мужского и женского факторов [4].

Мужское бесплодие может быть следствием действия различных эндокринных, генетических, иммунологических, инфекционных, психологических и некоторых других факторов. Основными причинами эндокринного бесплодия у мужчин считаются заболевания гипоталамо-гипофизарной области, которые сопровождаются нарушением секреции гонадотропных гормонов, в результате чего происходит подавление сперматогенеза.

По данным ВОЗ [5], число людей в мире с избыточной массой тела (ИзбМТ) составляет более 1,4 млрд и свыше 300 млн взрослых людей страдают ожирением. В некоторых странах (США, Австралия, Аргентина, Греция) от 30 до 75% мужчин име-

ют ИзбМТ [6]. В России у 30% лиц репродуктивного возраста обоих полов диагностируют ожирение [7].

Если скорость увеличения числа людей с ожирением не изменится, то к середине XXI века все взрослое население, например в США, может иметь ИзбМТ [8]. За последние 30 лет в мире число мужчин репродуктивного возраста, страдающих ожирением, увеличилось в 3 раза; также отмечается возрастание частоты мужского бесплодия, о чем свидетельствует увеличение количества пар, обращающихся для проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [9—11]. Кроме того, на протяжении последних десятилетий отмечается прогрессивное ухудшение показателей спермограммы. Так, в США количество сперматозоидов в эякуляте у мужчин репродуктивного возраста уменьшается на 1,5% каждый год; подобная тенденция наблюдается в Европе и Австралии [12].

По мнению ряда авторов [13, 14], ИзбМТ и ожирение негативно влияют на мужскую репродуктивную систему и являются причиной инфертильности.

M. Sallmen и соавт. [9] проанализировали 1329 супружеских пар с бесплодием и выявили значимую ассоциацию между индексом массы тела (ИМТ) партнеров и бесплодием супружеской пары. C. Ramlau-Hansen и соавт. [15] проанализировали фертильность 47 835 супружеских пар и обнаружили, что в тех случаях, где партнер имел ИзбМТ (ИМТ 25—29,9 кг/м²) или ожирение (ИМТ \geq 30,0 кг/м²), отсутствие беременности через 12 мес попыток зачать встречалось в 1,19 раза чаще, чем у пар, в которых ИМТ партнера был в норме (ИМТ 18—24,9 кг/м²). Считают, что риск бесплодия у мужчин с ИзбМТ в 1,2 раза, а у мужчин с ожирением — в 1,36 раз превышает таковой у мужчин с нормальным ИМТ.

Механизмы, посредством которых избыток жировой ткани воздействует на фертильность мужчины, мало изучены. Жировая ткань является эндокринным органом, способным не только конвертировать андрогены в эстрогены (под действием фермента ароматазы), но и секретировать множество биологически активных веществ — адипокинов, которые регулируют работу гипоталамо-гипофизарно-яичковой системы (ГГЯС) и сперматогенез. Изменения концентрации адипокинов в организме при ожирении, предположительно, влияют и на репродуктивную систему мужчины [17].

Учитывая, что вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) приобретают широкое распространение, большой интерес представляют данные о том, что ожирение у мужчины является неблагоприятным прогностическим фактором при использовании методов ВРТ; в частности, при лечении пар, в которых супруг имеет ИзбМТ или ожирение, чаще возникает необходимость в проведении интрацитоплазматической инъекции единичного сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ), отмечается статистически значимое снижение наступления беременностей и родов у партнерш [18, 19]. Возможно, ожирение негативно влияет на здоровье не только мужчины, но и его детей. Показано [20], что у потомства самцов мышей, которых кормили пищей с повышенным содержанием жира, чаще развивались инсулинорезистентность и ожирение, чем у детенышей, пища отцов которых содержала нормальное количество жира.

Ожирение, гипогонадизм и сперматогенез

Изменения гормонального профиля в организме мужчины с ожирением можно объяснить влиянием избытка жировой ткани. Снижение уровня тестостерона (Т) в крови опосредовано рядом механизмов. Одним из них является усиленная ароматизация андрогенов под действием ароматазы жировой ткани, что приводит к возрастанию в крови концентрации эстрадиола (Е2) [13]. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, характерные для лиц с ожирением, сопровождаются уменьшением

печеночного синтеза глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что также увеличивает свободную фракцию Е2 [21]. Не менее важное влияние на репродуктивную систему мужчины с нарушением жирового обмена, возможно, оказывают вырабатываемые в жировой ткани адипокины, концентрации которых при ожирении изменяются: содержание резистина, лептина, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови возрастает, адипонектина — снижается. Информация о том, как ожирение влияет на концентрацию грелина, противоречива [22, 23].

Повышенные концентрации Е2, лептина и других адипокинов подавляют выработку Т-клетками Лейдига, что подтверждено многими исследованиями. При снижении массы тела отмечалась тенденция к увеличению уровня Т в крови [24, 25].

O. Gregoriou и соавт. [26] изучили влияние ингибиторов ароматазы (1-я группа пациентов получала по 2,5 мг летрозолола, 2-я группа — по 1 мг анастрозола 1 раз в день) на гормональный статус и семиологические показатели у бесплодных мужчин с ожирением и низким соотношением Т/Е2 ($<$ 10). После 6 мес приема препаратов в обеих группах было выявлено статистически значимое возрастание концентраций Т, на фоне снижения уровня Е2, а также увеличение объема эякулята и числа подвижных сперматозоидов [26].

Данные о влиянии ожирения у мужчины на работу ГГЯС противоречивы. Согласно некоторым авторам [21], при морбидном ожирении у мужчины происходит нарушение работы ГГЯС, вероятно, за счет подавляющего действия Е2 на секрецию гонадотропинов.

По данным A. Hammoud и соавт. [27], ожирение может нарушать обратную связь между звеньями ГГЯС; особенно это характерно для лиц с тяжелыми формами патологии сперматогенеза. Выявлено уменьшение амплитуды секреции ЛГ, снижение суммарной секреции ЛГ и ФСГ в течение суток у мужчин с морбидным ожирением; при снижении массы тела отмечалось увеличение секреции гонадотропинов [27].

Результаты J. Chavarro и соавт. [21] подтверждают, что сниженные уровни ЛГ и ФСГ отмечаются у мужчин с ожирением только при наличии изменений в показателях спермограммы. Статистически значимые снижения концентраций ЛГ и ФСГ были выявлены среди 362 пациентов лишь у лиц с ИМТ \geq 35 кг/м² с патологией сперматогенеза.

Другие авторы не отмечали влияния ожирения у мужчин на выработку гонадотропинов. Так, E. Pauli и соавт. [28] при обследовании 87 мужчин с ожирением не обнаружили статистически значимого снижения уровня ЛГ.

J. Chavarro и соавт. [21] выявили у мужчин с нарушением жирового обмена снижение уровня инги-

бина В, который является маркером эффективности сперматогенеза.

Согласно ряду исследований [28—30], у мужчин с ожирением отмечается значимое ухудшение показателей спермограммы: уменьшается объем эякулята, концентрация и общее количество сперматозоидов, их общая и прогрессивная подвижность.

В норме интратестикулярная концентрация Т в 100 раз выше его концентрации в плазме крови. С увеличением ИМТ уменьшается не только концентрация Т в крови, но и снижается его уровень в ткани яичек [28]. Адгезия клеток Сертоли со сперматоидами зависит от уровня интратестикулярного Т: при его снижении происходит задержка развития и фагоцитоз ранних клеток сперматогенеза, что приводит к олигозооспермии [31]. В эксперименте на мышах с выключенными генами ФСГ и рецептора ФСГ отмечали уменьшение объема яичек и снижение концентрации сперматозоидов в эякуляте в связи с уменьшением числа клеток Сертоли. Таким образом, нарушения в работе ГГЯС могут приводить к олигозооспермии, вероятно, и за счет нарушения функции клеток Сертоли [13]. При обследовании 1558 молодых мужчин в возрасте 18—21 года с повышенным ИМТ выявлено снижение уровней общего Т, ГСПГ, ингибина В и повышение уровней свободного Т и Е2 в крови [32]. У мужчин с нормальным ИМТ средний уровень ФСГ был выше, чем у мужчин с ИМТ ≥ 30 кг/м². Концентрация и общее количество сперматозоидов в эякуляте были снижены на 21,6 и 23,9% соответственно у мужчин с ИМТ ≥ 25 кг/м². При ИМТ ≥ 25 кг/м² снижалось и количество морфологически нормальных сперматозоидов. По мнению авторов [32], одной из причин прогрессивного ухудшения параметров сперматогенеза может быть рост числа мужчин с нарушением жирового обмена.

Другие исследователи связи между ожирением и ухудшением показателей сперматогенеза не выявляют. J. Chavagro и соавт. [21] не отмечают зависимости концентрации, морфологии и подвижности сперматозоидов от ИМТ. Только объем эякулята у мужчин с ИМТ ≥ 25 кг/м² был меньше, чем у лиц с нормальным ИМТ. Общее количество сперматозоидов (концентрация сперматозоидов в 1 мл \times объем эякулята) было ниже у мужчин с ИМТ ≥ 35 кг/м²; при этом у мужчин с ожирением отмечалась несколько большая прогрессивная подвижность сперматозоидов. E. Pauli и соавт. [28] также не выявили взаимосвязи между характеристиками эякулята и ИМТ.

Ожирение приводит к снижению концентрации сперматозоидов лишь у небольшой группы мужчин, у которых имеются и другие факторы риска нарушения сперматогенеза (например, полиморфизм ТТТА в интроне 4 гена ароматазы) [33, 34].

Помимо ухудшения макроскопических показателей эякулята, у мужчин с ожирением происходят

изменения в структуре ДНК сперматогоний и зрелых сперматозоидов [33]. Повреждения ДНК сперматозоидов негативно коррелируют с исходами беременностей [15]. Результаты работ, в которых применялись различные методы исследования разрывов ДНК сперматозоидов животных и человека, свидетельствуют о наличии связи между ожирением и увеличением числа сперматозоидов с поврежденной ДНК [34, 35].

C. Dupont и соавт. [цит. по 14], обследовав 3030 бесплодных мужчин (средний возраст $37,6 \pm 6,2$ года, средний ИМТ $25,8 \pm 4,0$ кг/м²), нашли, что количество повреждений ДНК сперматозоидов (метод TUNEL) у пациентов с ожирением в 3,9 раза выше, чем у мужчин с ИзбМТ и нормальным ИМТ. Положительная связь между нарушением жирового обмена и числом сперматозоидов с фрагментированной ДНК была выявлена и другими авторами.

В то же время в ряде исследований не было связи между ожирением у мужчины и увеличением повреждений ДНК. Так, O. Tunc и соавт. [36] провели исследование с участием 80 бесплодных мужчин с использованием метода TUNEL и не выявили зависимости между ИМТ и числом сперматозоидов с поврежденным ДНК в эякуляте.

Таким образом, данные о влиянии ожирения на стандартные показатели спермы несколько противоречивы, но в настоящее время появляется все больше работ, говорящих о том, что комплекс метаболических нарушений при ожирении приводит к ультраструктурным повреждениям сперматозоидов, что ухудшает их качественные характеристики.

Репротоксиканты, присутствующие в окружающей среде, нарушают процесс сперматогенеза. Д.С. Громенко и соавт. [37] доказали роль диоксинов в развитии патозооспермии и усилении свободнорадикального окисления у рабочих промышленных предприятий. Возможно, репротоксиканты оказывают воздействие не только на представителей первого поколения, но и на фенотип и генотип последующих поколений. Этот феномен назван «трансгенерационной эпигенетической наследственностью» [39]. В опытах на мышах от самцов с индуцированным диетой ожирением рождались самки с измененным метаболическим и репродуктивным фенотипом [40]. С. Hultman и соавт. [41] показали, что у детей, рожденных от мужчин с ожирением, отмечается ухудшение показателей метаболизма: возрастает частота ожирения, СД, нарушений репродуктивной функции, а также аутизма. Ожирение сопровождается повреждениями некодирующих участков РНК, нарушением процессов метилирования и ацетилирования ДНК; отмечена зависимость протеомного состава сперматозоидов от ИМТ [15].

Метилирование ДНК

Известно, что метилирование ДНК и гистонов в норме протекает во время сперматогенеза и необходимо для компактизации и сохранения генетического материала сперматозоидов, инактивации X-хромосомы и процесса оплодотворения. Кроме того, уровень метилированности определяет активность генов: гиперметилирование ДНК ингибирует экспрессию генов путем препятствования связывания факторов транскрипции; недостаточное метилирование, напротив, приводит к избыточному связыванию факторов транскрипции с ДНК и активации транскрипции. Подсчитано, что порядка 96% ДНК головки сперматозоидов, как правило, метилировано [42]. Есть данные о том, что степень метилированности ДНК сперматозоидов ассоциирована с фертильностью. Гипометилирование генов сопряжено с увеличением повреждений ДНК у мужчин и меньшим процентом наступления беременностей [42].

Воздействие окружающей среды накладывает свой отпечаток на метилирование ДНК ядра сперматозоидов. На животных показано, что такие токсины, как алкоголь, тамоксифен, химиотерапевтические препараты, нарушают процесс метилирования в ДНК, что в свою очередь приводит к нарушению образования пронуклеосов (гаплоидных ядер гамет в составе зиготы) и снижает вероятность наступления беременности.

На сегодняшний день мало данных о том, каким образом ожирение влияет на метилирование ДНК сперматозоидов, хотя есть информация о нарушении процессов метилирования в некоторых соматических клетках при ожирении. Влияние избытка жировой ткани у мужчины на процессы метилирования ДНК, приводящее к снижению фертильности, возрастанию частоты прерывания беременностей на ранних стадиях эмбриогенеза, метаболическим и репродуктивным нарушениям у потомства, еще предстоит изучить [44].

Ацетилирование

Ацетилирование гистонов делает возможным их удаление и замену на протамины в процессе сперматогенеза. Кроме того, ацетилирование ослабляет структуру ДНК и препятствует репарации одно- и двухцепочечных разрывов. Протамины обеспечивают плотную упаковку ДНК внутри головки сперматозоида, что защищает ее от повреждений. В зрелых сперматозоидах человека в норме остаются до 15% гистонов [45]. Считается, что ацетилированные гистоны зрелых сперматозоидов передаются яйцеклетке во время оплодотворения и регулируют экспрессию генов на ранних этапах эмбриогенеза. У самцов мышей, диета которых содержала повышенное количество жиров, отмечалось нарушение ацетилирования гистонов уже на уровне сперматид,

что приводило к патологиям протаминирования ДНК и положительно коррелировало с повреждениями ДНК в зрелых сперматозоидах [46]. Подобные изменения, возможно, являются одной из причин ухудшения характеристик эякулята у мужчин с ожирением [47].

РНК и малые некодирующие РНК

В настоящее время известно, что в митохондриях сперматозоидов активно протекают процессы транскрипции и трансляции, хотя долгое время считалось, что эти процессы в сперматозоидах практически отсутствуют, а обнаруживаемые малые последовательности РНК являются артефактами сперматогенеза [47]. В зрелых сперматозоидах присутствует ряд матричных (мРНК) и некодирующих РНК, что, вероятно, необходимо для нормального осуществления оплодотворения и развития ранних эмбрионов [48]. Точная роль этих РНК пока еще не определена, однако они могут вызывать фенотипические изменения потомства при введении их в яйцеклетку (в опыте концентрации данных РНК существенно превышали физиологические) [49]. В настоящее время мало известно о том, как ожирение у мужчины влияет на мРНК сперматозоидов. У мышей с индуцированным диетой ожирением и СД2 выявлены изменения структуры нескольких мРНК сперматозоидов [50].

Зрелые сперматозоиды также содержат значительное количество малых некодирующих РНК, таких как микроРНК [51]. Их длина обычно не превышает 20–22 нуклеотидов [44]. Они регулируют транскрипцию и трансляцию, организацию хроматина, поддерживают стабильность мРНК и синтез протеинов. Очевидно, что малые некодирующие РНК играют важную роль в яйцеклетке во время оплодотворения, развития эмбриона и плода, а также участвуют в формировании фенотипа потомства. Повреждение микроРНК мужских пронуклеосов в зиготах в первые часы развития эмбриона приводит к изменению фенотипа потомства разной степени тяжести [52]. В сперматозоидах самцов мышей с ожирением обнаружены изменения структуры 21 микроРНК; также отмечена повышенная склонность к ожирению у потомства самцов мышей с ожирением.

Исследования влияния избыточной массы тела и ожирения на микроРНК сперматозоидов у мужчин не проводилось, однако нельзя исключить, что патология этих РНК является одной из причин снижения фертильности у данной категории пациентов. Кроме того, у детей, родители которых страдают ожирением, чаще развивается ожирение, чем у детей без семейного анамнеза заболевания. Одним из путей наследования, возможно, является передача дефектных по структуре микроРНК сперматозоидов [21].

Заслуживает внимания исследование синаптного комплекса (СК) сперматоцитов I порядка. СК представляет собой субмикроскопическую структуру, которая формируется в профазе мейоза I и удерживает параллельно расположенные гомологичные хромосомы во время обмена участками ДНК (кроссинговера). Если во время сперматогенеза образования СК не происходит, наблюдается остановка мейоза на стадии сперматоцитов I порядка и остановка всего сперматогенеза, что приводит к стерильности мужчины. Если СК содержит какие-либо «поломки», возможно нарушение процесса расхождения пар гомологичных хромосом между половыми клетками, что приводит к анеуплоидии — избытку или нехватке хромосом в сперматоцоидах. При оплодотворении яйцеклетки сперматозоидом с анеуплоидным набором хромосом происходит либо гибель зародыша на ранних стадиях, либо развитие тяжелых аномалий (хромосомных болезней). Исследование СК в сочетании с другими методами анализа повышает процент выявления причин бесплодия у мужчин с 17 до 30%. Так, испанские ученые [53] провели анализ СК клеток семенных канальцев 1000 бесплодных мужчин и у 15% пациентов с не выявленной ранее причиной бесплодия обнаружили отсутствие СК. Изучения структуры СК в сперматоцитах I порядка у мужчин с избыточной массой тела и ожирением не проводилось.

Адипокины и бесплодие

Влияние адипокинов на функционирование репродуктивной системы изучено мало. С увеличением количества жировой ткани в организме возрастают концентрации резистина, лептина, ФНО- α и ИЛ-6, уровень адипонектина снижается. Обнаружение рецепторов к лептину, грелину и адипонектину на всех уровнях ГЯС предполагает важную роль адипокинов в регуляции репродуктивной функции [32, 54, 55]. Т. Жоре и соавт. [32] обнаружили рецепторы к лептину на сперматозоидах.

Данные о влиянии ожирения на концентрацию грелина противоречивы [53, 56]. Согласно данным Р. Alvarez-Castro и соавт. [24], с увеличением ИМТ уровень грелина в крови снижается, в то время как D. Wadden и соавт. [56] подобной информации не подтверждают. Грелин способен подавлять выработку ЛГ и ФСГ в гипофизе, а также ингибирует синтез Т [58]. В экспериментах на животных выявлен синтез резистина в гипоталамусе, гипофизе и яичках, что позволяет предполагать его участие в регуляции репродуктивной системы, однако пока неизвестно, присутствуют ли подобные рецепторы у людей [59–61]. ФНО- α ингибирует синтез Т в клетках Лейдига, а также совместно с ИЛ-6 повышает концентрацию свободных радикалов, что снижает подвижность сперматозоидов, негативно влияет на морфологию и повреждает их ДНК [62, 63].

Адипокины оказывают не только местное (за счет аутокринных и паракринных взаимодействий), но и системное (эндокринным путем) влияние на организм. Характерный для ожирения дисбаланс адипокинов играет важную роль в развитии метаболического синдрома (МС) — комплекса патогенетически связанных между собой метаболических, гемодинамических и гормональных нарушений, ускоряющих развитие и прогрессирование атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 [12]. Частота встречаемости МС среди больных с ожирением составляет 49% [56].

Инсулинорезистентность

В формировании инсулинорезистентности важную роль играют лептин, адипонектин и резистин [56, 64]; высокие концентрации провоспалительных цитокинов — ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и С-реактивного белка (С-РБ) — обуславливают характерное для ожирения состояние хронического воспаления и оксидативного стресса [65]. Оксидативный стресс обуславливает увеличение повреждения ДНК в головке сперматозоида, ослабляет акросомальную реакцию, приводя к снижению имплантации эмбрионов (implantation rate, IR%) и наступлений беременностей (pregnancy rate, PR%) в программах ЭКО [66].

По мнению некоторых авторов [67], важную роль в снижении фертильности у мужчин с ИзбМТ и ожирением играет эректильная дисфункция (ЭД). ЭД определяется как постоянная неспособность достигать и/или поддерживать эрекцию, достаточную для осуществления полового акта. Жалобы на ЭД у пациентов с бесплодием встречаются в 2 раза чаще, чем у мужчин без нарушения репродуктивной функции.

Согласно Н. Feldman и соавт. [66], до 79% мужчин, у которых выявляют симптомы ЭД, имеют ИзбМТ или ожирение. При снижении массы тела выраженность ЭД значительно уменьшается [67]. ЭД в 3 раза чаще встречается у мужчин с МС [68]. Патологическим механизмом, объединяющим эти заболевания, может быть эндотелиальная дисфункция, важную роль в развитии которой отводят инсулинорезистентности, дислипидемии, хроническому воспалению и оксидативному стрессу. Поскольку диаметр сосудов полового члена значительно меньше диаметра коронарных сосудов, они более чувствительны к атеросклеротическому поражению, в связи с чем некоторые исследователи склонны рассматривать ЭД как предиктор раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин [67].

Уменьшение концентрации сперматозоидов, увеличение активных форм кислорода и повреждений ДНК — частое явление у пациентов с СД. Гипергликемия приводит к снижению выработки

ЛГ передней долей гипофиза, что, возможно, является причиной нарушения работы ГГЯС у пациентов с СД и ожирением. Кроме того, известно, что низкая концентрация Т является фактором риска развития МС. Таким образом, ожирение может быть не причиной, а следствием гипоандрогемии, в связи с чем можно говорить о порочном круге, возникающем при патологии жирового обмена [15].

Патофизиологические механизмы повреждения сперматогенеза у мужчин с ожирением

Гипертермия яичек, развивающаяся за счет увеличения прослойки жировой ткани в мошонке, возможно, является фактором, ухудшающим сперматогенез, оптимальная температура для которого составляет 34—35 °С. Перегревание яичек приводит к снижению подвижности сперматозоидов и ухудшению их морфологии, а также увеличению свободных радикалов и оксидативному стрессу [70]. А. Shafik и соавт. [69] показали, что при хирургическом удалении жира из мошонки происходит улучшение показателей спермограммы.

Ночное апноэ, часто встречающееся у мужчин с ожирением, также негативно влияет на их фертильность. Максимальные концентрации Т отмечаются во время поздней стадии сна и в течение одного часа после пробуждения. Показано, что уровень циркулирующего Т положительно коррелирует с качеством сна. Фрагментированный сон нарушает ночной прирост Т. Механизм воздействия нарушений сна на выработку Т до конца не изучен. Предполагают, что при расстройствах сна происходит подавление секреции ЛГ, что, в свою очередь, снижает уровень Т [72]. Нормализация сна сопровождается увеличением уровня Т и ГСПГ [72].

В настоящее время нет четких данных о связи между ночным апноэ, гормональным профилем и показателями спермограммы у мужчин с ожирением. Также неизвестна частота встречаемости нарушений сна у данной группы пациентов.

Ожирение у мужчины и ВРТ

Н. Vакос и соавт. [19] оценили влияние ожирения мужчин на качество эмбрионов и наступление беременности у 305 пар, проходивших лечение методом ЭКО. Концентрация сперматозоидов в эякуляте у мужчин с нормальным ИМТ была выше, чем у пациентов с ИзбМТ и ожирением. Чем выше был ИМТ, тем чаще возникала необходимость в применении ИКСИ; ни одному из 32 пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м² не проводили оплодотворение методом простого ЭКО (инсеминация яйцеклетки сперматозоидами из расчета 50 000 сперматозоидов на 1 яйцеклетку). Число эмбрионов, достигающих стадии бластоцисты, независимо от способа оплодотворения, у пациентов с нормальным ИМТ было больше,

чем от мужчин с ожирением. Авторы выявили значимое снижение числа беременностей (PR%) и уровня живорождений (take home baby, ТНВ%) от мужчин с ожирением. Коэффициент ТНВ в группе пациентов с нормальным ИМТ составил 41,3%, с ИзбМТ — 26,4%, с ожирением — 22,6%, с морбидным ожирением — 12,1%.

У животных изучали влияние ожирения самцов на качество эмбрионов. Было показано, что эмбрионы мышей, полученные от самцов с ожирением, чаще останавливаются в развитии на стадии пронуклеусов; отмечается и снижение скорости деления клеток, меньше эмбрионов достигает стадии бластоцисты, а внутриклеточная масса бластоцист снижена.

Ожирение негативно влияет не только на качественные и количественные характеристики эякулята, но и на качество эмбрионов и исход беременности. Любопытно, что частота оплодотворения (FR%) сперматозоидами мышей с ожирением была выше, чем у самцов с нормальным ИМТ. В данном исследовании использовались предварительно замороженные сперматозоиды; это может указывать на лучшую переносимость криоконсервации сперматозоидов от самцов мышей с ожирением. Потребление пищи с повышенным содержанием жира приводит к гиперхолестерин- и гипертриглицеридемии, что сопровождается увеличением концентрации холестерина в сперматозоидах и, вероятно, повышает их устойчивость к низким температурам [74].

Нарушение питания при беременности (в том числе ожирение у матери) приводит к повышению частоты хронических заболеваний у детей — ожирение и СД2. Менее изучено влияние ожирения отца на здоровье ребенка. Согласно эпидемиологическим исследованиям [71], дети отцов с ожирением в 1,5 раза чаще страдают ожирением.

Значительные трудности представляет разграничение влияния генетических, эпигенетических и факторов окружающей среды на здоровье отцов и их детей. Опыты на животных лишены подобных недостатков и позволяют изолированно изучить влияние ожирения отцов на метаболическое и репродуктивное здоровье потомства. Результаты экспериментов на мышах с индуцированным диетой ожирением показывают, что ожирение отцов приводит к нарушению обмена веществ и репродуктивной функции первого и второго поколения; при этом у пробандов женского пола чаще отмечается ИзбМТ и снижение функции островковых клеток поджелудочной железы. У самцов первого поколения возрастает концентрация свободных радикалов кислорода в эякуляте; у самок наблюдается снижение функции митохондрий в яйцеклетках. Механизмы, посредством которых нарушения жирового обмена у отца воздействуют на здоровье потомства, изучены мало, одним из

возможных путей являются структурные и функциональные изменения ДНК сперматозоидов [15].

Заключение

Становится все более очевидно, что ожирение у мужчин негативно влияет не только на репродуктивную функцию, но и на здоровье потомства. При снижении массы тела за счет ограничения калорийности питания и регулярной физической активности наравне с улучшением показателей метаболизма происходит восстановление качественных и коли-

чественных характеристик эякулята, а также повышение концентрации Т, ГСПГ, антимюллерова гормона и снижение уровня Е2 в плазме. Одним из эффективных способов повышения фертильности мужчины является снижение массы тела, что в некоторых случаях позволит избежать применения методов ВРТ [74].

Учитывая ежегодно увеличивающееся количество пар, страдающих бесплодием, дальнейшее изучение влияния ожирения на репродуктивную систему мужчины крайне актуально.

ЛИТЕРАТУРА

- Miyamoto T, Tsujimura A, Miyagawa Y, Koh E, Namiki M, Sengoku K. Male Infertility and Its Causes in Human. *Advances in Urology*. 2012;2012:1-7. doi: 10.1155/2012/384520
- Кулаков В.И., Овсянникова Т.В., Шилова М.Н. Восстановление репродуктивной функции после комбинированного лечения с использованием Золадекса у больных бесплодием и миомой матки. // *Проблемы репродукции*. – 1997. – №3. – С. 34-37. [Kulakov VI, Ovsyannikova TV, Shilova MN. Vosstanovlenie reproduktivnoy funktsii posle kombinirovannogo lecheniya s ispol'zovaniem Zoladexa u bol'nykh besplodiem i miomoy matki. *Problemy reproduksii*. 1997;(3):34-7.]
- Dupont C, Faure C, Sermondade N, Boubaya M, Eustache F, Clément P, et al. Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. *Asian Journal of Andrology*. 2013;15(5):622-625. doi: 10.1038/aja.2013.65
- Singh K, Jaiswal D. Human Male infertility: A Complex Multifactorial Phenotype. *Reproductive Sciences*. 2011;18(5):418-425. doi: 10.1177/1933719111398148
- Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis*. 2012;2(4):253-263. doi: 10.4161/sprmg.21362
- Sunderam S, Chang J, Flowers L, Kulkarni A, Sentelle G, Jeng G, Macaluso M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Assisted reproductive technology surveillance - United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*. 2009;58(5):1-25.
- Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The Question of Declining Sperm Density Revisited: An Analysis of 101 Studies Published 1934-1996. *Environmental Health Perspectives*. 2000;108(10):961-966. doi: 10.1289/ehp.00108961
- Cabler S, Agarwal A, Flint M, Du Plessis SS. Obesity: modern man's fertility nemesis. *Asian Journal of Andrology*. 2010;12(4):480-489. doi: 10.1038/aja.2010.38
- Sallmén M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD. Reduced Fertility Among Overweight and Obese Men. *Epidemiology*. 2006;17(5):520-523. doi: 10.1097/01.ede.0000229953.76862.e5
- Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TIA, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Human Reproduction*. 2007;22(6):1634-1637. doi: 10.1093/humrep/dem03
- Nguyen RHN, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD. Men's body mass index and infertility. *Human Reproduction*. 2007;22(9):2488-2493. doi: 10.1093/humrep/dem139
- Jensen T, Andersson A, Jorgensen N, Andersen A, Carlsen E, Petersen J, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertility and Sterility*. 2004;82(4):863-870. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.056
- Ono T, Guthold R, Strong K. WHO Global comparable estimates infobase. Geneva: World Health Organization; 2005.
- Эндокринология. Национальное руководство. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Endocrinology: National Guidelines. Ed by Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Moscow: GEOTAR-Media; 2009.]
- Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will All Americans Become Overweight or Obese? Estimating the Progression and Cost of the US Obesity Epidemic. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16(10):2323-2330. doi: 10.1038/oby.2008.351
- National Center for Health Statistics (2011). Health, United States, 2010 with special feature on death and dying. Hyattsville, Maryland. <http://www.cdc.gov/nchs/data/abus/abus10.pdf>
- Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. *Metabolism*. 2013;62(4):457-478. doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.012
- Keltz J, Zapantis A, Jindal SK, Lieman HJ, Santoro N, Polotsky AJ. Overweight Men: clinical pregnancy after ART is decreased in IVF but not in ICSI cycles. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2010;27(9-10):539-544. doi: 10.1007/s10815-010-9439-y
- Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertility and Sterility*. 2011;95(5):1700-1704. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.044
- Zukerman W. High-fat diet leaves its mark on sperm. 19 December 2011. <http://www.newscientist.com/>.
- Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertility and Sterility*. 2010;93(7):2222-2231. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.100
- Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство; 2004. 48с. [Obesity: etiology, pathogenesis, clinical aspects. Ed by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: MIA; 2004.]
- Owecki M, Miczke A, Nikisch E, Pupek-Musialik D, Sowiński J. Serum Resistin Concentrations are Higher in Human Obesity but Independent from Insulin Resistance. *Experimental and*

- Clinical Endocrinology & Diabetes. 2010;119(02):117-121. doi: 10.1055/s-0030-1263111
24. Alvarez-Castro P, Pena L, Cordero F. Ghrelin in Obesity, Physiological and Pharmacological Considerations. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2013;13(4):541-552. doi: 10.2174/1389557511313040007
 25. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. Fertility and Sterility. 2008;90(6):2222-2225. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.011
 26. Gregoriou O, Bakas P, Grigoriadis C, Creatsa M, Hassiakos D, Creatsas G. Changes in hormonal profile and seminal parameters with use of aromatase inhibitors in management of infertile men with low testosterone to estradiol ratios. Fertility and Sterility. 2012;98(1):48-51. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.005
 27. Hammoud AO. Obesity and Male Reproductive Potential. Journal of Andrology. 2006;27(5):619-626. doi: 10.2164/jandrol.106.000125
 28. Pauli EM, Legro RS, Demers LM, Kunselman AR, Dodson WC, Lee PA. Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men. Fertility and Sterility. 2008;90(2):346-351. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.046
 29. Hofny ERM, Ali ME, Abdel-Hafez HZ, Kamal EE-D, Mohamed EE, Abd El-Azeem HG, et al. Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. Fertility and Sterility. 2010;94(2):581-584. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.03.085
 30. Koloszar S, Fejes I, Závaczki Z, Daru J, Szöllösi J, Pál A. Effect of Body Weight on Sperm Concentration in Normozoospermic Males. Systems Biology in Reproductive Medicine. 2005;51(4):299-304. doi: 10.1080/01485010590919701
 31. Teerds KJ, de Rooij DG, Keijer J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. Human Reproduction Update. 2011;17(5):667-683. doi: 10.1093/humupd/dmr017
 32. Jope T, Lammert A, Kratzsch J, Paasch U, Glander HJ. Leptin and leptin receptor in human seminal plasma and in human spermatozoa. International Journal of Andrology. 2003;26(6):335-341. doi: 10.1111/j.1365-2605.2003.00434.x
 33. Du Plessis SS, Cabler S, McAlister DA, Sabanegh E, Agarwal A. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. Nature Reviews Urology. 2010;7(3):153-161. doi: 10.1038/nrurol.2010.6
 34. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roudebush WE. Impact of Body Mass Index Values on Sperm Quantity and Quality. Journal of Andrology. 2006;27(3):450-452. doi: 10.2164/jandrol.05124
 35. Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, Cedenho AP, Bertolla RP, Fraietta R. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity. BJU International. 2012;110(6):863-867. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10813.x
 36. Tunc O, Bakos HW, Tremellen K. Impact of body mass index on seminal oxidative stress. Andrologia. 2011;43(2):121-128. doi: 10.1111/j.1439-0272.2009.01032.x
 37. Громенко Д.С. Особенности патогенеза идиопатической патозооспермии при мужской инфертильности: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – СПб.; 2007. 43 с. [Gromenko DS. Osobennosti patogeneza idiopaticheskoy patozospermii pri muzhskoy infertil'nosti [PhD Dissertation abstract]. Saint-Petersburg; 2007. 43 p.]
 38. Molaro A, Hodges E, Fang F, Song Q, McCombie WR, Hannon Gregory J, et al. Sperm Methylation Profiles Reveal Features of Epigenetic Inheritance and Evolution in Primates. Cell. 2011;146(6):1029-1041. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.016
 39. Daxinger L, Whitelaw E. Transgenerational epigenetic inheritance: More questions than answers. Genome Research. 2010;20(12):1623-1628. doi: 10.1101/gr.106138.110
 40. Fullston T, Palmer NO, Owens JA, Mitchell M, Bakos HW, Lane M. Diet-induced paternal obesity in the absence of diabetes diminishes the reproductive health of two subsequent generations of mice. Human Reproduction. 2012;27(5):1391-1400. doi: 10.1093/humrep/des030
 41. Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. Molecular Psychiatry. 2010;16(12):1203-1212. doi: 10.1038/mp.2010.121
 42. El Hajj N, Zechner U, Schneider E, Tresch A, Gromoll J, Hahn T, et al. Methylation Status of Imprinted Genes and Repetitive Elements in Sperm DNA from Infertile Males. Sexual Development. 2011;5(2):60-69. doi: 10.1159/000323806
 43. Costa FF. Non-coding RNAs: New players in eukaryotic biology. Gene. 2005;357(2):83-94. doi: 10.1016/j.gene.2005.06.019
 44. Rassoulzadegan M, Grandjean V, Gounon P, Vincent S, Gillot I, Cuzin F. RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. Nature. 2006;441(7092):469-474. doi: 10.1038/nature04674
 45. Gaucher J, Reynoird N, Montellier E, Boussoir F, Rousseaux S, Khochbin S. From meiosis to postmeiotic events: The secrets of histone disappearance. FEBS Journal. 2010;277(3):599-604. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07504.x
 46. Palmer NO, Fullston T, Mitchell M, Setchell BP, Lane M. SIRT6 in mouse spermatogenesis is modulated by diet-induced obesity. Reproduction, Fertility and Development. 2011;23(7):929. doi: 10.1071/rd10326
 47. Aoki VW, Moskovtsev SI, Willis J, Liu L, Mullen JB, Carrell DT. DNA Integrity Is Compromised in Protamine-Deficient Human Sperm. Journal of Andrology. 2005;26(6):741-748. doi: 10.2164/jandrol.05063
 48. Ostermeier GC, Miller D, Huntriss JD, Diamond MP, Krawetz SA. Reproductive biology: Delivering spermatozoan RNA to the oocyte. Nature. 2004;429(6988):154-154. doi: 10.1038/429154a
 49. Wise LA, Cramer DW, Hornstein MD, Ashby RK, Missmer SA. Physical activity and semen quality among men attending an infertility clinic. Fertility and Sterility. 2011;95(3):1025-1030. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.006
 50. Ghanayem BI, Bai R, Kissling GE, Travlos G, Hoffler U. Diet-Induced Obesity in Male Mice Is Associated with Reduced Fertility and Potentiation of Acrylamide-Induced Reproductive Toxicity. Biology of Reproduction. 2009;82(1):96-104. doi: 10.1095/biolreprod.109.078915
 51. Krawetz SA, Kruger A, Lalancette C, Tagett R, Anton E, Draghici S, et al. A survey of small RNAs in human sperm. Human Reproduction. 2011;26(12):3401-3412. doi: 10.1093/humrep/der329
 52. Богданов Ю.Ф. Белковые механизмы мейоза. // Природа. – 2008. – №3. – С. 3-9. [Bogdanov YuF. Belkovye mekhanizmy meyoza. Priroda 2008;(3):3-9.]
 53. Dupont J, Maillard V, Coyrat-Castel S, Ramé C, Froment P. Ghrelin in Female and Male Reproduction. International Journal of Peptides. 2010;2010:1-8. doi: 10.1155/2010/158102
 54. Michalakis KG, Segars JH. The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. Fertility and Sterility. 2010;94(6):1949-1957. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.010
 55. Donato JJ, Cravo RM, Frazão R, Elias CF. Hypothalamic Sites of Leptin Action Linking Metabolism and Reproduction. Neuroendocrinology. 2011;93(1):9-18. doi: 10.1159/000322472
 56. López M, Wadden D, Cahill F, Amini P, Randell E, Vasdev S, et al. Serum Acylated Ghrelin Concentrations in Response to Short-Term Overfeeding in Normal Weight, Overweight, and Obese Men. PloS One. 2012;7(9):e45748. doi: 10.1371/journal.pone.0045748

57. Tovar S, Nogueiras R, Tung LYC, Castaneda TR, Vazquez MJ, Morris A, et al. Central administration of resistin promotes short-term satiety in rats. *European Journal of Endocrinology*. 2005;153(3):R1-R5. doi: 10.1530/eje.1.01999
58. Brown R, Wiesner G, Ur E, Wilkinson M. Pituitary Resistin Gene Expression Is Upregulated in vitro and in vivo by Dexamethasone but Is Unaffected by Rosiglitazone. *Neuroendocrinology*. 2005;81(1):41-48. doi: 10.1159/000084873
59. Nogueiras R, Barreiro ML, Caminos JE, Gaytán F, Suominen JS, Navarro VM, et al. Novel expression of resistin in rat testis: functional role and regulation by nutritional status and hormonal factors. *Journal of Cell Science*. 2004;117(15):3247-3257. doi: 10.1242/jcs.01196
60. Lampiao F, du Plessis SS. TNF- α and IL-6 affect human sperm function by elevating nitric oxide production. *Reproductive Bio-Medicine Online*. 2008;17(5):628-631. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60309-4
61. Kasturi SS, Tannir J, Brannigan RE. The Metabolic Syndrome and Male Infertility. *Journal of Andrology*. 2008;29(3):251-259. doi: 10.2164/jandrol.107.003731
62. Chen BH, Song Y, Ding EL, Roberts CK, Manson JE, Rifai N, et al. Circulating Levels of Resistin and Risk of Type 2 Diabetes in Men and Women: Results From Two Prospective Cohorts. *Diabetes Care*. 2008;32(2):329-334. doi: 10.2337/dc08-1625
63. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*. 2007;92(03):347. doi: 10.1079/bjn20041213
64. Aitken RJ, Baker MA. Oxidative stress, sperm survival and fertility control. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2006;250(1-2):66-69. doi: 10.1016/j.mce.2005.12.026
65. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, Rimm EB. A Prospective Study of Risk Factors for Erectile Dysfunction. *The Journal of Urology*. 2006;176(1):217-221. doi: 10.1016/s0022-5347(06)00589-1
66. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, Kleinman KP, Mohr BA, Araujo AB, et al. Erectile Dysfunction and Coronary Risk Factors: Prospective Results from the Massachusetts Male Aging Study. *Preventive Medicine*. 2000;30(4):328-338. doi: 10.1006/pmed.2000.0643
67. Demir T. Prevalence of erectile dysfunction in patients with metabolic syndrome. *International Journal of Urology*. 2006;13(4):385-388. doi: 10.1111/j.1442-2042.2006.01310.x
68. Gorbachinsky I, Akpınar H, Assimos DG. Metabolic Syndrome and Urologic Diseases. *Rev Urol*. 2010;12(4):e157-e180. PMC3020279
69. Shafik A, Olfat S. Lipectomy in the Treatment of Scrotal Lipomatosis. *British Journal of Urology*. 1981;53(1):55-61. doi: 10.1111/j.1464-410X.1981.tb03129.x
70. Binder NK, Mitchell M, Gardner DK. Parental diet-induced obesity leads to retarded early mouse embryo development and altered carbohydrate utilisation by the blastocyst. *Reproduction, Fertility and Development*. 2012;24(6):804. doi: 10.1071/rd11256
71. Li M, Sloboda DM, Vickers MH. Maternal Obesity and Developmental Programming of Metabolic Disorders in Offspring: Evidence from Animal Models. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:1-9. doi: 10.1155/2011/592408
72. Hammoud AO, Carrell DT, Gibson M, Matthew Peterson C, Wayne Meikle A. Updates on the relation of weight excess and reproductive function in men: sleep apnea as a new area of interest. *Asian Journal of Andrology*. 2011;14(1):77-81. doi: 10.1038/aja.2011.64
73. Shiraishi K, Takihara H, Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis. *World Journal of Urology*. 2009;28(3):359-364. doi: 10.1007/s00345-009-0462-5
74. Håkonsen L, Thulstrup A, Aggerholm A, Olsen J, Bonde J, Andersen C, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? results from a cohort of severely obese men. *Reproductive Health*. 2011;8(1):24. doi: 10.1186/1742-4755-8-24