

¹ Медицинский центр
«Тандем Плюс»,
Ярославль

² Клиника
Hormone Life,
Москва

³ Городская клиническая
больница № 31,
Санкт-Петербург

Мужские репродуктивные нарушения при сахарном диабете: патофизиологические механизмы, причинно-следственные связи и возможности эмпирической фармакотерапии

И.А. Тюзиков, к.м.н.¹, Е.А. Греков², А.В. Смирнов³

Адрес для переписки: Игорь Адамович Тюзиков, phoenix-67@list.ru

Для цитирования: Тюзиков И.А., Греков Е.А., Смирнов А.В. Мужские репродуктивные нарушения при сахарном диабете: патофизиологические механизмы, причинно-следственные связи и возможности эмпирической фармакотерапии. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (31): 6–20.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-31-6-20

Цель. Обобщить современные данные об основных механизмах развития и причинно-следственных связях репродуктивных нарушений у мужчин при сахарном диабете (СД) и о возможностях эмпирической фармакотерапии мужского бесплодия на фоне СД.

Основные положения. При СД 1 типа (СД 1) триггером нарушений мужской репродукции является гипергликемия, а при СД 2 – инсулинорезистентность, которые в последующем индуцируют глюкозотоксичность. Глюкозотоксичность вызывает каскадное включение в дальнейший патогенез повреждений мужской репродуктивной системы универсальных патофизиологических механизмов: оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции; хронического субклинического низкоинтенсивного воспаления, опосредованного цитокинами; накопления конечных продуктов гликирования белков и липидов в яичках; эндотелиальной дисфункции (ишемии и гипоксии) яичек; нейрональной дисфункции (гликолизного стресса нейронов, нейропатии) репродуктивной системы; гормональных механизмов нарушений регуляции сперматогенеза, которые вызывают как непосредственное повреждение сперматозоидов (снижение количества, подвижности, нормальной морфологии, оплодотворяющей способности половых клеток), так и опосредованное за счет изменения среды микроокружения сперматогоний (нарушение структуры и функций гематотестикулярного барьера, повреждение и дисфункция клеток Сертоли и Лейдига). Все это приводит к развитию индуцированной СД (диабетической) тестикулопатии – основного проявления нарушений функций яичек при СД. Вместе с тем существует точка зрения, что СД 1, по-видимому, в большей степени негативно влияет на прогрессивную подвижность сперматозоидов и ассоциирован с более высокой частотой выявления антиспермальных антител в сперме, в то время как СД 2 более тесно связан со снижением концентрации сперматозоидов и увеличением доли сперматозоидов поздних апоптотических реакций. Некоторые различия между типами СД можно заметить при рассмотрении причинно-следственных связей между ними и мужским бесплодием. При СД 1 эти связи достаточно четкие и убедительные,

при СД 2 они не столь очевидны, поскольку СД 2, в отличие от СД 1, практически всегда коморбидное заболевание. Оно сопровождается ожирением, метаболическим синдромом, дефицитом витамина D, мужским гипогонадизмом, сердечно-сосудистыми и другими ассоциированными заболеваниями, которые патогенетически тесно переплетены с СД 2, но при этом каждое из них оказывает дополнительное негативное патофизиологическое влияние на сперматогенез. В этой связи вычлениить и проанализировать изолированные патофизиологические репродуктивные эффекты, механизмы и причинно-следственные связи этих эффектов, характерные исключительно для СД 2, в большинстве случаев крайне сложно, а порой невозможно. Ввиду более выраженной гормонально-метаболической отягощенности бесплодных мужчин с СД в эмпирической фармакотерапии репродуктивных нарушений предпочтение следует отдавать лекарственным агентам с доказанной репродуктивной активностью при СД (пробиотикам, ингибиторам фосфодиэстеразы 5 типа, растительным средствам-антиоксидантам, наночастицам оксида селена и цинка).

Закключение. Обзор литературы подтвердил негативное влияние СД независимо от его метаболического типа на мужскую репродуктивную функцию. В связи с пробелами в понимании природы причинно-следственных связей между мужским бесплодием и СД 2 необходимы дальнейшие крупномасштабные доказательные клинические исследования. Тем не менее представленная в обзоре информация создает патогенетическую основу для персонализированной терапии и подтверждает необходимость междисциплинарного взаимодействия эндокринологов, урологов-андрологов и репродуктологов при ведении бесплодных мужчин с СД.

Ключевые слова: мужские репродуктивные нарушения, мужское бесплодие, сахарный диабет, диабетическая тестикулопатия, патофизиологические механизмы, причинно-следственные связи, эмпирическая фармакотерапия

Введение

Сахарный диабет (СД) представляет собой хроническое прогрессирующее заболевание обмена веществ, характеризующееся гипергликемией, вторичной по отношению к абсолютной либо относительной недостаточности инсулина и/или резистентности к инсулину из-за дисфункции β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, часто сопровождающееся признаками метаболического синдрома [1]. Эта патология по-прежнему остается одним из наиболее частых социально значимых неинфекционных заболеваний современного человека и одной из ведущих причин смертности во всем мире, привлекая пристальное внимание врачей самых разных специальностей к его разнообразным осложнениям [2]. В настоящее время распространенность СД достигает 10% населения в таких странах, как Китай и Индия, которые придерживаются западного образа жизни. Предположительно, в 2017 г. около 60 млн взрослых европейцев страдали СД 2 типа (СД 2), причем у половины из них он не был диагностирован [3]. Сегодня во всем мире примерно 463 млн человек имеют СД, и заболеваемость продолжает расти с угрожающей скоростью, позволяющей ожидать к 2045 г. увеличение общего числа больных СД до 700 млн человек [4]. При этом подавляющее большинство клинических случаев СД (до 98%) приходится на долю СД 2, а общая распространенность СД, как и его специфических полиорганных осложнений, в целом среди мужчин

неизменно выше, чем среди женщин, во всех возрастных группах [5].

Еще одной актуальной медико-социальной проблемой в мировой мужской популяции, помимо роста заболеваемости СД и частоты его осложнений, является увеличение до 40–50% доли мужского фактора в этиологической структуре семейного бесплодия на фоне одновременного существенного снижения за последние десятилетия нормальных показателей мужской фертильности и катастрофического снижения глобальных показателей рождаемости с 4,7 до 2,4 живорождений на одну женщину в период с 1950 по 2017 г. [6, 7]. В 2017 г. были опубликованы результаты метаанализа, демонстрирующего существенное снижение концентрации сперматозоидов у мужчин в США и во всем мире за последние 40 лет [8]. При этом очень трудно точно определить этиологию снижения количества сперматозоидов, но это может быть связано в определенной мере с увеличением числа мужчин детородного возраста с избыточным весом и ожирением, закономерно связанными с СД 2 [9]. В современных исследованиях показано, что частота мужского фактора семейного бесплодия растет параллельно с увеличением распространенности у мужчин СД, особенно СД 2, при этом получены доказательства наличия эпидемиологических и патофизиологических связей между СД и мужским фактором бесплодия, в связи с чем, как считают некоторые эксперты, мужское бесплодие в определенной степени можно рас-

смагивать как фактор повышенного риска развития СД в будущем [10].

Распространенность СД среди мужчин, страдающих бесплодием, в общей структуре этиологических факторов мужского бесплодия составляет от 0,7 до 1,4% [11], в то время как распространенность бесплодия среди мужчин с СД, по данным нескольких исследований, составляет от 35 до 51% [12, 13]. Сравнительно низкая распространенность СД среди бесплодных мужчин говорит о том, что это заболевание не является ведущей причиной мужского бесплодия в общей популяции. Среди множества факторов, приводящих к нарушению фертильности (варикоцеле, инфекции, гормональные нарушения, аутоиммунные заболевания и другие), доля, связанная с СД, относительно невелика. Вероятно, бесплодие обусловлено комбинацией нескольких причин, и СД – лишь один из возможных факторов. Кроме того, за медицинской помощью по поводу бесплодного брака в подавляющем большинстве случаев обращаются мужчины молодого и среднего репродуктивного возраста (до 40 лет), у которых СД 2 еще не успел развиваться. Показатели распространенности бесплодия у мужчин с СД, составляющие 35–51%, свидетельствуют о том, что наличие СД значительно повышает риск развития бесплодия в любом возрасте, что подтверждает прямую связь между СД и нарушением мужской фертильности, поскольку высокий уровень глюкозы в крови (гипергликемия) и сопутствующие метаболические нарушения однозначно негативно влияют на репродуктивную систему.

Представление о том, что гипергликемия может негативно влиять на мужскую фертильность, существует уже давно. Врачи XI века отмечали, что у мужчин с нарушенным метаболизмом глюкозы возникают проблемы с половыми функциями и зачатием, и описывали это состояние как «расстройство половых функций» у мужчин [14].

Патогенез СД, являясь крайне сложным, представляет собой сложное взаимодействие множества эндогенных и экзогенных факторов. Они включают гипергликемию, глюкозотоксичность, окислительный стресс, хроническое субклиническое воспаление, митохондриальную дисфункцию, стресс эндоплазматического ретикулума, эндотелиальную и нейрональную дисфункции, перекисное окисление липидов клеточных мембран, повреждения регуляторных белков и целый ряд других патофизиологических механизмов. Эти факторы способствуют развитию и прогрессированию различных полиорганных осложнений СД (нефропатия, нейропатия, ретинопатия, макро- и микрососудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания), а также репродуктивным потерям, которые при данном заболевании гораздо чаще встречаются у мужчин по сравнению с женщинами [15, 16].

Цель обзора – обобщить современные данные об основных патофизиологических механизмах и причинно-следственных связях репродуктивных нарушений у мужчин при СД и возможностях эмпирической фар-

макотерапии мужского бесплодия, ассоциированного с этим заболеванием.

Основные патофизиологические механизмы репродуктивных нарушений у мужчин с сахарным диабетом

Инсулинорезистентность при СД 2, гипергликемия при СД 1 и связанная с ними глюкозотоксичность (гликемический стресс) – ключевые механизмы, которые лежат в основе индукции любых осложнений СД [14, 17]. По мере развития и прогрессирования углеводных нарушений при СД подключаются другие патофизиологические механизмы, приводящие к усугублению повреждений различных органов и систем, в том числе репродуктивной системы у мужчин [14, 17]. Считают, что индуцированная СД дисфункция яичек (диабетическая тестикулопатия) является наиболее распространенным и универсальным проявлением нарушений мужской репродуктивной функции и теоретически может протекать по двум сценариям: с прямыми повреждениями сперматозоидов (нарушения их количества, подвижности, морфологии, жизнеспособности, оплодотворяющей способности и прочее) и с их косвенными повреждениями, связанными с нарушениями микросреды (нарушения гематотестикулярного барьера, повреждения и дисфункция клеток Сертоли и Лейдига) [15, 18]. Однако такое деление весьма условно, так как на практике чаще всего оба сценария диабетической тестикулопатии у одного и того же пациента с СД протекают одновременно [19]. Ниже представлены наиболее известные патофизиологические механизмы повреждений яичек у мужчин при СД.

Окислительный (окислительный) стресс и митохондриальная дисфункция

Митохондрии играют ключевую роль в регуляции функций сперматозоидов, модулируя важнейшие процессы, включая метаболизм, передачу сигналов, выработку энергии и реакцию на окислительный стресс. Середина хвоста сперматозоида богата митохондриями, которые вырабатывают аденозинтрифосфат через цепь переноса электронов, обеспечивая синтез энергии, необходимой для подвижности хвоста сперматозоидов, их конденсации и общей функциональной способности [20]. Кроме того, митохондрии необходимы для поддержания целостности дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), регуляции кальциевого гомеостаза, передачи сигналов апоптоза и поддержки дифференцировки и созревания сперматогенных клеток [21]. Митохондрии, будучи основными клеточными генераторами энергии, служат главным источником активных форм кислорода в клетке, физиологические уровни которых необходимы для образования сперматозоидов и оплодотворения. Системы антиоксидантной защиты спермы, как правило, поддерживают окислительно-восстановительный гомеостаз в нормальных условиях [21]. Однако при избыточной выработке активных форм кислорода может подавляться активность ключевых антиоксидантных ферментов клеток (супероксиддис-

мутаза, каталаза и глутатионпероксидаза), истощаться их система защиты, что закономерно приводит к окислительному стрессу, повреждению и дисфункции митохондрий. При этом поддержание целостности структуры и функционала митохондрий сперматозоидов имеет ключевое значение для их жизненного цикла, поэтому неслучайно окислительный стресс и митохондриальная дисфункция сегодня рассматриваются как основной общепризнанный клеточный механизм мужского бесплодия [22]. Окислительный стресс также нарушает работу гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, снижая синтез тестостерона и нарушая сперматогенез, а образование избыточных количеств конечных продуктов гликирования белков и липидов (advanced glycation end products, AGEs) в клетках и хроническое субклиническое низкоинтенсивное воспаление еще больше усугубляют дисфункцию клеток Лейдига и Сертоли, повреждения микрососудов и апоптоз клеток яичек [23]. Ожирение и метаболический синдром как наиболее распространенные сопутствующие заболевания при СД 2 усиливают окислительный стресс и еще больше снижают способность к зачатию [24].

Опосредованное цитокинами хроническое субклиническое низкоинтенсивное воспаление

Данный тип воспалительной реакции в условиях гипергликемии в первую очередь инициируется активацией ядерного фактора NF- κ B на фоне окислительного стресса [25]. Хотя цитокины, выявляемые при различных патологиях, не являются специфичными для этих заболеваний, некоторые цитокины с высокой частотой обнаруживают при определенных заболеваниях и патологических состояниях и используют в качестве предикторов, или биомаркеров [26]. В частности, такие провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины (ИЛ) 6 и 8, чаще других фиксируют в эякуляте больных СД в повышенных количествах и ассоциируют с худшими параметрами спермограммы [18, 27]. Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-17 и ИЛ-18 также часто оказываются повышенными в образцах эякулята больных СД и четко коррелируют как с повышенными уровнями ИЛ-6 и ИЛ-8, так и со сниженными параметрами эякулята: общим количеством сперматозоидов, целостностью их ДНК, подвижностью и жизнеспособностью [28]. В дополнение к усилению негативного влияния оксидативного стресса на половые клетки повышение уровня провоспалительных цитокинов при СД вызывает усиление перекисного окисления липидов в сперматозоидах, что дополнительно приводит к снижению качества эякулята у мужчин с СД [28]. Кроме индукции тестикулярных повреждений, ФНО- α также участвует в рекрутировании других маркеров воспаления, таких как оксид азота, которые вызывают снижение показателей сперматозоидов и продлевают течение хронического воспаления, способствуя проникновению иммунных клеток в ткани яичек и усилению проявлений окислительного стресса [16]. По данным нового метаанализа, СД 2 чаще приводит к мужскому

бесплодию, чем СД 1, а биомаркеры воспаления (например, ФНО- α), несмотря на низкую межгрупповую вариативность, значимо связаны с высокими рисками мужского бесплодия при СД [29].

Накопление конечных продуктов гликирования белков и липидов в яичках

Накопление AGEs в ткани яичек может серьезно нарушать функцию сперматозоидов посредством различных механизмов [18]. При связывании с рецепторами конечных продуктов гликирования (receptors for advanced glycation end products, RAGE) в яичках эти биохимические субстанции не только запускают сигнальные пути хронического воспаления и митохондриальную дисфункцию сперматозоидов, но и непосредственно нарушают ключевые клеточные процессы и структурные компоненты сперматозоидов. В частности, значительно снижают их прогрессивную подвижность и могут нарушать важные процессы, связанные с оплодотворением (капацитация и акросомная реакция), что еще больше снижает оплодотворяющий потенциал сперматозоидов [21].

Эндотелиальная дисфункция (ишемия и гипоксия) яичек

Микро- и макрососудистые поражения, ведущие к нарушению микроциркуляции и гемодинамики (эндотелиальная дисфункция), являются одними из наиболее частых и тяжелых осложнений СД. Самыми ранними проявлениями эндотелиальной дисфункции при СД признаны микроангиопатии – поражения наиболее мелких сосудов (капилляров), которые развиваются из-за хронической гипергликемии. Это состояние приводит к утолщению стенок сосудов, повышению их проницаемости, образованию микротромбов, ишемии, гипоксии и нарушению питания тканей [30]. При СД микроангиопатия может затрагивать различные органы, включая мужскую половую и репродуктивную системы, что вызывает в них нарушения кровообращения и функций. При диабетической микроангиопатии сосуды яичек становятся менее эластичными, их просвет сужается, что снижает приток крови к тканям и приводит к нарушениям микроциркуляции, связанным с уменьшением выработки фактора роста эндотелия сосудов через активацию сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/АКТ. Результатом может стать гиалиноз семенных канальцев, фиброз интерстициальной ткани яичек, снижение количества и дисфункция клеток Сертоли и Лейдига [31]. Недостаток кислорода и питательных веществ, а также окислительный стресс повреждают сперматозоиды, уменьшая их количество, подвижность, нарушая морфологию и целостность ДНК, поскольку половые клетки чрезвычайно чувствительны к любой, даже минимальной, гипоксии [32].

Нейронная дисфункция (гликолизный стресс нейронов, нейропатия)

Диабетическая нейропатия возникает у 30–50% больных СД. При этом поражения вегетативных и соматических нервов приводят к различным нарушениям, включая

тических нервов половых органов (диабетическая урогенитальная нейропатия) приводят к снижению их чувствительности, нарушению рефлексорных дуг механизмов эрекции и эякуляции, а также дополнительно ухудшают трофику тканей яичек, что проявляется эректильной и эякуляторной дисфункцией, которые рассматриваются как самостоятельные этиологические факторы мужского бесплодия [33].

Гормональные механизмы нарушений регуляции стероидогенеза и сперматогенеза в яичках

Инсулин в норме регулирует репродуктивную функцию как у мужчин, так и у женщин, модулируя функциональную ось «гипоталамус – гипофиз – яички» предположительно посредством клеточного сигнального пути mitogen-activated protein kinase (MAPK)/Erk1/2, с помощью активации которого инсулин в норме стимулирует гипоталамус к выделению гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) [34]. ГнРГ далее воздействует на гипофиз, стимулируя синтез и высвобождение гонадотропинов (лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)), которые, в свою очередь, инициируют стероидогенез (синтез тестостерона) и сперматогенез в яичках [35]. Инсулинорезистентность при СД 2 нарушает функцию оси «гипоталамус – гипофиз – яички», приводя к снижению секреции в гипофизе ЛГ и ФСГ, что закономерно ведет, с одной стороны, к снижению тестикулярного синтеза тестостерона (индукция состояния гипогонадизма) и дисбалансу в соотношении андрогенов и эстрогенов в яичках и сыворотке крови (индукция состояния метаболической гиперэстрогемии) вследствие повреждения и дисфункции клеток Лейдига, а с другой стороны, к повреждениям и дисфункции клеток Сертоли, выполняющих критические поддерживающие функции в процессах сперматогенеза [36]. Стойкая гипергликемия при СД 1 еще больше усугубляет репродуктивную дисфункцию, усиливая существенные нарушения пульсирующих выбросов ГнРГ из гипоталамуса и подавляя синтез ЛГ и ФСГ в гипофизе [36].

Нарушения гематотестикулярного барьера яичек

Расположенный в базальном отделе герминогенного эпителия гематотестикулярный барьер в основном образован соединительными комплексами между клетками Сертоли, включая плотные соединения, щелевые соединения и базальные эктоплазматические специализации [37]. Основная функция этого барьера заключается в отделении просвета семенных канальцев от системного кровообращения, что создает внутри канальцев благоприятную иммунологическую микросреду, которая защищает развивающиеся половые клетки от агрессии со стороны иммунной системы хозяина, все половые клетки от вредных веществ и поддерживает стерильные условия, необходимые для сперматогенеза [38]. Взаимодействие между соединительными белками коннексином 43 (Cx43) и zonula occludens 1 (ZO-1) имеет решающее значение для поддержания

целостности гематотестикулярного барьера, при этом показано, что при гипергликемии и возрастных изменениях ухудшаются экспрессия и функция этих белков в клетках Сертоли, индуцируя окислительный стресс, воспаление и гормональные нарушения, что в конечном итоге ставит под угрозу целостность и функции гематотестикулярного барьера [39]. При анализе биотиновых индикаторов *in vivo* у мышей с гипергликемией продемонстрировано значительное увеличение биотин-положительных семенных канальцев и более глубокое проникновение биотина, что указывает на нарушения целостности гематотестикулярного барьера, вызванные гипергликемией [40].

Повреждение и дисфункция клеток Сертоли

Количество клеток Сертоли в яичке взрослого человека определяет ежедневную выработку сперматозоидов, поскольку каждая из них может поддерживать ограниченное количество зародышевых половых клеток (сперматогоний), из которых в дальнейшем формируются сперматозоиды [41]. Известно, что клетки Сертоли играют важную роль в формировании гематотестикулярного барьера и обеспечении сперматогоний всеми необходимыми для дальнейшего развития и дифференцировки питательными веществами, поскольку они могут метаболизировать глюкозу, молочную кислоту, жирные кислоты и аминокислоты и очень чувствительны к внеклеточному уровню глюкозы [42, 43]. Транспортёры глюкозы типов GLUT1 и GLUT3 работают синергически в клетках Сертоли, поддерживая усвоение глюкозы и обеспечивая выработку лактата. При СД нарушается метаболический гомеостаз клеток Сертоли, что потенциально может приводить к структурным и функциональным нарушениям гематотестикулярного барьера [44]. Так, исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что высокий уровень глюкозы усиливает регуляцию апелина (APLN) в клетках Сертоли. Впоследствии это приводит к нарушению регуляции генов, связанных с Cx43 и ZO-1, что в конечном итоге нарушает целостность гематотестикулярного барьера [40]. Эксперименты по культивированию D-глюкозы *in vitro* с фрагментами тестикул мышей показали, что высокие концентрации D-глюкозы могут приводить к нарушению функций клеток-сустентоцитов (клеток Сертоли) и ингибированию пролиферации клеток герминогенного эпителия яичек, тем самым препятствуя эффективной локальной регуляции сперматогенеза [45]. Сравнение пространственных карт, полученных из семенников здоровых мышей и мышей с СД, выявило разрушение клеток герминогенного эпителия и клеток Сертоли у мышей с СД, что сопровождалось различными нарушениями сперматогенеза [46].

Повреждение и дисфункция клеток Лейдига

Клетки Лейдига, расположенные в строме яичек, регулируются ЛГ гипофиза и синтезируют тестостерон, необходимый для поддержания сперматогенеза. Андрогены имеют двунаправленную связь с регу-

ляцией уровня глюкозы [47]. Дефицит андрогенов является фактором риска развития СД 2, в то время как гипергликемия способствует образованию AGEs за счет неферментативного гликирования. AGEs, в свою очередь, связываются с рецепторами (RAGE) в яичках, вызывая гиперактивацию нижележащих сигнальных путей, которые снижают регуляцию ключевых стероидогенных ферментов, что в конечном итоге ухудшает синтез тестикулярного тестостерона [48]. Кроме того, хроническая гипергликемия сама по себе вызывает нарушения экспрессии эстрогеновых рецепторов в клетках Лейдига, что также нарушает функции данных клеток, вызывая остановку клеточного цикла, апоптоз и дальнейшее подавление синтеза тестостерона. В совокупности эти механизмы нарушают репродуктивную среду яичек и снижают выработку сперматозоидов при СД [48]. Резистентность к инсулину также усугубляет дисфункцию клеток Лейдига, снижая чувствительность к инсулину и вызывая компенсаторную гиперинсулинемию, которая способствует усилению биотрансформации тестостерона в более активный метаболит 5 α -дигидротестостерон, что по механизмам длинной петли отрицательной обратной связи подавляет секрецию ЛГ и ФСГ гипофизом, тем самым нарушая синтез и регуляцию важнейших репродуктивных гормонов и сперматогенез в яичках. Поэтому у мужчин с СД часто наблюдается гипогонадизм, который с патогенетической точки зрения тесно связан с ранней дисфункцией клеток Лейдига на фоне основного заболевания (рисунки) [49].

Причинно-следственные связи между сахарным диабетом и мужским бесплодием

Данные современной литературы подтверждают, что СД независимо от типа способен оказывать негативное влияние на мужскую репродуктивную функцию. Так, в метаанализе 2016 г. показано, что у мужчин с СД, прошедших обследование на предмет бесплодия, снижен объем эякулята (средняя разница -0,66 мл, 95% доверительный интервал (ДИ) -1,10--0,22) и процент подвижных сперматозоидов (средняя разница -14,29%, 95% ДИ -22,76--5,82), а также повышен уровень ФСГ (средняя разница 0,47 мМЕ/мл, 95% ДИ 0,01--0,93). Однако это не повлияло на общее количество сперматозоидов (средняя разница $13,16 \times 10^6$ клеток, 95% ДИ -22,75--49,07), процент нормальной морфологии сперматозоидов (средняя разница -3,06%, 95% ДИ -6,25--0,14), а также на уровни ЛГ (средняя разница 0,65 мМЕ/мл, 95% ДИ -0,84--2,13) и тестостерона (средняя разница -0,18 нг/мл, 95% ДИ -0,60--0,24) [50]. В другом метаанализе 21 исследования (1218 мужчин с СД и 1171 здоровый мужчина контрольной группы) отмечено, что объем эякулята, концентрация, общая подвижность и прогрессирующая подвижность сперматозоидов, а также нормальная морфология сперматозоидов были значительно ниже у больных СД, чем у лиц без диабета (средняя разница -0,59, 95% ДИ -0,97--0,21; средняя разница -0,52, 95% ДИ -0,94--0,09; средняя разница -1,93, 95% ДИ -2,79--1,08; средняя разница -3,54, 95%



Основные патогенетические механизмы репродуктивных нарушений у мужчин с СД (адаптировано из [18, 27])

ДИ -5,25--1,83 и средняя разница -1,08, 95% ДИ -1,53--0,62 соответственно; $p < 0,05$) [54]. Кроме того, фрагментация ДНК сперматозоидов была значительно выше у пациентов с СД, чем в контрольной группе (стандартизированная разность средних 1,99, 95% ДИ 0,41–3,56; $p < 0,05$). Однако быстрая прогрессирующая подвижность и общее количество сперматозоидов у пациентов с СД достоверно не отличались от показателей контрольной группы (стандартизированная разность средних -0,85, 95% ДИ -1,95–0,24 и -0,23, 95% ДИ -0,71–0,25 соответственно, $p > 0,05$) [51]. F. Lotti и M. Maggi (2023) также подтвердили, что в целом СД у мужчин негативно влияет на фертильность пары, в то время как бездетность или сниженная фертильность могут повышать риск развития СД [11]. Однако, согласно данным этого обзора, результаты доступных исследований, в которых изучались параметры эякулята и уровень мужских половых гормонов у лиц с СД, неоднородны, охватывают относительно небольшие группы пациентов, противоречивы и зачастую не позволяют сделать однозначные выводы [11].

Что же касается влияния конкретного типа СД на мужскую фертильность, то данные литературы по этому вопросу отличаются неоднородностью и неоднозначностью. Например, существует точка зрения, что СД 1, по-видимому, в большей степени негативно влияет на прогрессивную подвижность сперматозоидов и связан с более высокой частотой выявления в сперме антиспермальных антител (АСАТ), в то время как СД 2 более тесно связан со снижением концентрации сперматозоидов и уве-

личением доли сперматозоидов поздних апоптотических реакций [52]. Кроме того, СД 2 практически всегда сопровождается ожирением, метаболическим синдромом, дефицитом витамина D, мужским гипогонадизмом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими метаболическими нарушениями, которые оказывают дополнительное негативное влияние на репродуктивные и эндокринные функции яичек за счет специфических патофизиологических механизмов, не всегда четко и напрямую связанных с механизмами СД 2 (таблица) [53].

В одном из недавних исследований у 38 мужчин с СД 1, 55 мужчин с СД 2 и идиопатическим мужским бесплодием в анамнезе в течение более 12 месяцев, а также у 100 здоровых фертильных мужчин с помощью оптической микроскопии и проточной цитометрии была проведена оценка функций сперматозоидов (по обычным и биофункциональным параметрам) и наличия признаков урогенитальной инфекции/воспаления согласно уровням лейкоцитов в сперматозоидах и маркерам окислительного стресса (степень перекисного окисления липидов в сперматозоидах и уровень супероксида в митохондриях сперматозоидов) [54]. Кроме того, у всех пациентов с СД 1 и СД 2 и мужчин контрольной группы проведено андрологическое обследование (с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) придатков яичка, определения уровней общего тестостерона, ЛГ и ФСГ в сыворотке крови). Установлено, что мужчины с СД в целом имели более высокий риск бесплодия, а патофизиологические механизмы нарушений репродуктивной функции

Дифференциальные патологические механизмы и профили повреждения сперматозоидов в зависимости от типа СД [53]

Характеристика	СД 1	СД 2
Патологический механизм	Аутоиммунная или идиопатическая деструкция β -клеток поджелудочной железы, абсолютный дефицит инсулина	Инсулинорезистентность
Патологические факторы	Гипергликемия и дефицит инсулина	Гипергликемия и дефицит инсулина; избыточная масса тела/ожирение; нездоровый образ жизни
Потенциальные механизмы	Хроническое воспаление; оксидативный стресс; митохондриальная дисфункция; стресс эндоплазматического ретикулума; отсутствие физиологического сокращения краниальной и каудальной частей придатка яичка после эякуляции	Гипергликемия; дислипидемия; хроническое воспаление; повышенная концентрация лейкоцитов в семенной жидкости; окислительный стресс; дисфункция митохондрий; стресс эндоплазматического ретикулума
Параметры спермы	Сперматозоиды с прогрессивной подвижностью↓; объем эякулята↓; общее количество сперматозоидов↓; подвижность сперматозоидов↓; аномальная морфология сперматозоидов↑; антиспермальные антитела↑; фрагментация ДНК↑	Концентрация сперматозоидов↓; объем эякулята↓; общее количество сперматозоидов↓; подвижность сперматозоидов↓; аномальная морфология сперматозоидов↑; фрагментация ДНК↑; доля сперматозоидов поздних апоптотических реакций↑
Осложнения	Нарушения эякуляции (анэякуляция, ретроградная эякуляция); астенозооспермия; эректильная дисфункция	Метаболический синдром; сердечно-сосудистые заболевания; нарушения эякуляции (анэякуляция, ретроградная эякуляция); астенозооспермия; эректильная дисфункция

при СД 1 и СД 2 оказались различными [57]. При СД 1 наблюдается нарушение функции опорожнения придатков яичек, что приводит к снижению объема эякулята и развитию митохондриальной дисфункции сперматозоидов, уменьшающей их подвижность. СД 2 индуцировал хроническое воспаление в сперматозоиде на фоне повышения частоты выявления признаков окислительного стресса сперматозоидов, что приводило к снижению их жизнеспособности и повышению частоты фрагментации ДНК сперматозоидов. По мнению авторов, СД может рассматриваться как причина мужского бесплодия, а профилактика СД 2 и наблюдение за показателями эякулята при СД 1 могут предотвратить снижение фертильности у этих категорий пациентов [54]. В настоящее время доказательная база относительно репродуктивных осложнений при СД 1 у мужчин достаточно неоднозначна. В частности, P. Facondo и соавт. (2022) выявили 14 англоязычных исследований за период с января 1980 г. по декабрь 2020 г., в которых целенаправленно были представлены данные об отцовстве (количестве детей в зависимости от естественной фертильности), гормональных и семенных параметрах у мужчин с СД 1. Из этих работ для метаанализа авторы отобрали восемь исследований соответствующего качества [55]. Согласно данным, число детей (в четырех исследованиях) среди мужчин, страдающих СД 1, было ниже, чем в контрольной группе здоровых мужчин, особенно у мужчин с более длительным течением заболевания. У пар, в которых мужчина страдал СД 1 и прибегнул к вспомогательным репродуктивным технологиям, частота наступления беременности была ниже, чем в контрольной группе. Данные об андрогенном профиле мужчин с СД 1 (шесть исследований) оказались очень разнородными, в связи с чем можно сделать вывод либо об отсутствии влияния СД 1 на тестикулярный стероидогенез, либо о наличии у мужчин субклинического гипогонадизма. В метаанализе подтверждено, что мужчины с СД 1 ($n = 380$), по сравнению с контрольной группой ($n = 434$), имели достоверно более низкое количество сперматозоидов с нормальной морфологией (средняя разница $-0,36\%$, 95% ДИ $-0,66--0,06$, $p < 0,05$; шесть исследований) и более низкую прогрессивную подвижность сперматозоидов (средняя разница $-33,62\%$, 95% ДИ $-39,13--28,11$, $p < 0,001$; два исследования) с тенденцией к незначимому снижению объема эякулята (средняя разница $-0,51$, 95% ДИ $-1,03--0,02$, $p = 0,06$; восемь исследований) без различий в общем количестве и концентрации сперматозоидов [55]. Данных результатов УЗИ мошонки и теста фрагментации ДНК сперматозоидов в представленных исследованиях оказалось недостаточно для проведения статистически корректного сравнения. При этом ни в одном исследовании не оценивались другие характеристики мужского бесплодия (результаты трансректального УЗИ, данные об инфекциях спер-

матозоидов и АСАТ), а также наличие или отсутствие ретроградной эякуляции у пациентов [55].

Таким образом, по мнению исследователей, СД 1 может ухудшать мужскую фертильность и функции яичек, но определение его фактического воздействия на репродуктивную систему требует дальнейших исследований. В любом случае мужчины с СД 1 должны пройти полное гормональное, сперматологическое и ультразвуковое обследование, чтобы точнее определить фертильный потенциал и необходимость наблюдения за функциями яичек или их активной коррекции [55].

Данные литературы свидетельствуют о негативном влиянии СД 2 на мужскую репродукцию, однако причинно-следственные связи между мужским бесплодием и СД 2 не представляются такими явными и однозначными, как в случае СД 1, по причинам, описанным нами ранее. Более того, в доступной литературе не обнаружено ни одного метаанализа или систематического обзора, в которых анализировались бы причинно-следственные связи между СД 2 и мужским бесплодием.

При ретроспективном анализе результатов экстракорпорального оплодотворения и интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ЭКО/ИКСИ) у 318 бесплодных пар было установлено, что бесплодные мужчины с СД 2 имели значительно меньший объем сперматозоидов ($2,4 \pm 2,2$ против $2,7 \pm 1,2$ мл; $p < 0,01$) и значительно более низкую подвижность сперматозоидов по сравнению с контрольной группой здоровых мужчин ($23,0 \pm 17,2$ против $29,7 \pm 15,3\%$, $p < 0,01$) [59]. В циклах ЭКО/ИКСИ обе группы показали сходные результаты по показателям двухъядерного (2PN) оплодотворения и высококоротных эмбрионов ($p > 0,05$). Кроме того, частота имплантации, клиническая частота наступления беременности и частота выкидышей также значимо не различались между группами ($p > 0,05$). Сделан вывод, что СД 2 у мужчин с бесплодием негативно влияет на качество эякулята, однако снижение его качества, очевидно, не приводит к достоверному ухудшению клинических результатов вспомогательных репродуктивных технологий [56].

В недавних исследованиях также показана потенциальная связь между метилированием ДНК в отцовских сперматозоидах и предрасположенностью к СД 2 у потомства, при этом идентифицировано 10 основных дифференциально метилированных генов, связанных с риском СД 2: IRS1, PRKCE, FTO, PPARGC1A, KCNQ1, ATP10A, GHR, CREB1, PRKAR1A и HNF1B [57]. Таким образом, полученные результаты позволяют хотя бы отчасти объяснить сложный механизм предрасположенности потомства к СД 2.

Анализируя доступные данные по мужскому бесплодию при СД 2, мы пришли к пониманию, что этот тип диабета также оказывает негативное влияние на мужскую репродукцию. Однако знания по указанной тематике пока не являются всесторонними, а потому выводы исследований относительно

наличия и механизмов причинно-следственной связи между СД 2 и мужским бесплодием не столь категоричны, как в случае с СД 1, в силу их гораздо большей мультифакторности, сложности и многогранности. СД 2 практически всегда сопровождается ожирением, метаболическим синдромом, дефицитом витамина D, мужским гипогонадизмом, сердечно-сосудистыми и другими коморбидными заболеваниями, которые патогенетически тесно переплетены с СД 2, но при этом каждое из них оказывает дополнительное негативное влияние на сперматогенез, не всегда напрямую связанное непосредственно с СД 2. В этой связи мы полагаем, что вычленив и проанализировав изолированные патофизиологические репродуктивные эффекты, механизмы и причинно-следственные связи этих эффектов, характерные исключительно для СД 2, в большинстве случаев крайне сложно, а порой невозможно.

Доказательством нашей точки зрения могут служить результаты трех клинических исследований. Одно из них было проведено в Катаре в 2009 г. и показало, что распространенность первичного (16%) и вторичного (19,1%) бесплодия была значительно выше у мужчин с СД, при этом общая распространенность бесплодия у мужчин с СД 2 в стране составила 35,1% [12]. У пациентов с СД вторичное бесплодие встречалось чаще, чем первичное. Половина мужчин с СД и бесплодием имели избыточный вес (50,6%), а 29,1% страдали ожирением. Привычка к курению чаще встречалась у мужчин с СД и бесплодием (45,6%), чем у мужчин с СД и способностью к зачатию (33,6%). Многофакторный логистический регрессионный анализ подтвердил, что возраст ($p < 0,001$), курение (бывшие курильщики, $p = 0,003$, и нынешние курильщики, $p = 0,001$) и ожирение ($p < 0,001$) являются основными факторами высокого риска развития бесплодия у мужчин с СД 2. Другими сопутствующими факторами, связанными с бесплодием у этой группы мужчин, были артериальная гипертензия, эректильная дисфункция и варикоцеле [12].

В недавнем проспективном когортном исследовании с участием 40 мужчин с индексом массы тела более 25 кг/м^2 (18 человек с СД 2, 6 человек с предиабетом и 16 нормогликемических мужчин в качестве контрольной группы) L. Su и соавт. (2025) исходно и через три месяца проанализировали уровень репродуктивных гормонов, концентрацию и подвижность сперматозоидов, а также уровень метилирования ДНК сперматозоидов (с помощью MethylationEPIC BeadChip) и обнаружили, что у мужчин с СД 2 имел место более высокий уровень ФСГ крови, но уровень тестостерона крови и качество сперматозоидов не отличались от показателей здоровой контрольной группы [58]. Метилирование ДНК сперматозоидов стабильно выявлялось при повторном взятии проб через три месяца у мужчин с СД 2 и без него. В отличие от контрольной группы, у 96,5% мужчин

с СД 2 авторы выявили дифференциальное метилирование в 655 из 745 804 CpG-участков ДНК сперматозоидов. Онтологический анализ дифференциально метилированных локусов позволил выявить изменения генов, регулирующих синаптическую передачу сигналов, актин, цАМФ-зависимые пути и рецепторные пути, сопряженные с G-белком. При этом только в 24% проведенных тестов у мужчин с СД 2 и здоровых мужчин отмечалось совпадение локусов метилирования ДНК, связанных с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c). Это позволило авторам предположить, что дополнительные факторы, выходящие за рамки контроля гликемии, способствуют различиям в метилировании ДНК сперматозоидов, связанным с СД [58].

Аналогичные результаты, полученные из сводных наборов данных GWAS, представлены в исследовании M. Dai и соавт. (2022). Авторы применили метод менделевской рандомизации с двумя выборками исследования для изучения причинно-следственной связи между СД 2 и риском развития аномальных сперматозоидов в европейской популяции мужчин [59]. Ученые отобрали девять однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с СД 2, в качестве инструментальных переменных, а затем извлекли подходящие данные полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) для признака «аномальные сперматозоиды» у лиц европейского происхождения из открытой базы данных проекта IEU GWAS, которая включает 915 клинических случаев и 209 006 контрольных в качестве исходных данных. Результаты показали, что СД 2 может не приводить к более высокому риску генетического изменения сперматозоидов у европейских мужчин (отношение шансов 1,017, 95% ДИ 0,771–1,342, $p = 0,902$), поэтому только наличие СД 2 не способно объяснить более высокий риск формирования аномальных сперматозоидов у европейских мужчин с СД 2 [59]. Необходимы дальнейшие крупномасштабные доказательные исследования в данном направлении.

Современные возможности эмпирической фармакотерапии репродуктивных нарушений у мужчин с сахарным диабетом

Эмпирическая фармакотерапия при любом мужском бесплодии является по сути «терапией отчаяния», поскольку она применяется в тех случаях, когда в ходе всестороннего обследования бесплодного мужчины не выявлены сколь-нибудь значимые этиологические факторы патоспермии, а соответственно, остаются неизвестными или неуточненными патогенетические механизмы нарушения фертильности у конкретного пациента, фармакологическое воздействие на которые достоверно привело бы к улучшению параметров сперматогенеза. С учетом более выраженной гормонально-метаболической отягощенности бесплодных мужчин с СД по сравнению с бесплодными мужчинами без СД при проведении эмпирической фармакотерапии репродуктивных нарушений у этой категории паци-

ентов, очевидно, следует отдавать предпочтение тем лекарственным агентам, которые тестировались при репродуктивных нарушениях именно в условиях экспериментального или клинического СД.

Пробиотики

Лакто- и бифидобактерии – одни из наиболее часто используемых и хорошо изученных штаммов пробиотиков, которые могут снижать pH в кишечнике и значительно улучшать качество эякулята благодаря антиоксидантным и противовоспалительным свойствам и механизмам, регулирующим микрофлору кишечника [60], что подтверждено в метаанализах по данной тематике [61, 62]. *Bifidobacterium longum* оказывает многогранное антидиабетическое действие, а ее антиоксидантные и антиапоптотические свойства способствуют улучшению репродуктивной функции и регуляции уровня репродуктивных гормонов [63]. Соевое молоко, обогащенное *Lactobacillus casei* и омега-3-полиненасыщенными жирными кислотами, у бесплодных самцов крыс с СД 1 увеличивает количество клеток Сертоли и клеток Лейдига в яичках и улучшает параметры спермы [64]. Комбинация лактобактерий, монтелукаста и метформина синергически уменьшает вызванное СД повреждение яичек, модулируя микробиом кишечника и снижая выраженность окислительного стресса [65]. В ряде рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировано, что добавки с пробиотиками значительно улучшают параметры сперматозоидов у бесплодных мужчин, включая концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов, на фоне заметного снижения уровня биомаркеров окислительного стресса. Это позволяет предположить, что пробиотики помогают восстановить окислительно-восстановительный гомеостаз в микросреде окружения сперматозоидов и улучшить гормональный фон мужчин [62, 66, 67]. Кроме того, синбиотическая терапия (комбинация пробиотиков и пребиотиков) показала положительный эффект в некоторых исследованиях, включая улучшение целостности ДНК сперматозоидов и качества хроматина [68]. С клинической точки зрения терапия на основе пробиотиков является недорогой, безопасной и потенциально эффективной фармакотерапевтической альтернативой для поддержания и улучшения качества эякулята как у мужчин с СД, так и у мужчин с идиопатическим бесплодием в целом. Тем не менее необходимы дальнейшие крупномасштабные клинические исследования для определения наиболее эффективных комбинаций штаммов и подтверждения их долгосрочной эффективности.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа

Данная группа препаратов, как известно, является терапией первой линии для лечения эректильной дисфункции, в том числе диабетической, и включает в себя силденафил, тадалафил, варденафил,

уденафил, аванафил и т.д. [69]. Механизм действия препаратов этого класса заключается в ингибировании экспрессии фермента фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5) в кавернозных телах, которое сопровождается повышением концентрации циклического гуанозинмонофосфата в гладкомышечных клетках сосудов полового члена, снижением внутриклеточного уровня Ca^{2+} и последующим расслаблением гладкой мускулатуры с увеличением кровотока в кавернозных телах, что приводит к индукции и поддержанию эрекции [69]. Ингибиторы ФДЭ-5 (иФДЭ-5) оказывают влияние на все элементы мужской половой и репродуктивной системы, в связи с чем за последние годы появились многочисленные публикации о позитивном влиянии этих препаратов в целом на параметры сперматогенеза и уровень репродуктивных гормонов у мужчин [70, 71]. В частности, систематический обзор 26 исследований, в которых рассмотрено прямое влияние иФДЭ-5 на параметры эякулята и репродуктивный гормональный профиль (16 исследований *in vivo* и 10 исследований *in vitro*) у мужчин, показал, что при пероральном приеме иФДЭ-5 в целом оказывают стимулирующее действие на подвижность сперматозоидов, в то время как другие параметры эякулята и репродуктивный гормональный профиль отражали разнонаправленную динамику. При этом стимулирующие подвижность сперматозоидов эффекты иФДЭ-5 были более выражены при длительном ежедневном приеме препаратов, чем при приеме по требованию [71].

Растительные соединения

Ресвератрол – легендарное полифенольное соединение, которое является известным мощным антиоксидантом. Он эффективно улучшал гликемический профиль крови у крыс с СД 1, а также количественные и качественные параметры сперматозоидов (общее количество, нормальная морфология, активность митохондриальной оболочки, необходимой для обеспечения движения сперматозоидов) [72]. У взрослых крыс в моделях СД, индуцированного стрептозотоцином и никотинамидом, ресвератрол увеличивал количество и подвижность сперматозоидов и оказывал дозозависимое положительное влияние на структурную целостность ДНК сперматозоидов по сравнению с группой, не получавшей лечения [73].

Другие фитоактивные вещества растительного происхождения (в частности, стевиозид, триптерин, силимарин, флоридзин, берберин, икариин, донгнотид, аукубин, полисахариды дендробиума и целый ряд прочих) также продемонстрировали защитный эффект при тестикулярных повреждениях, вызванных СД или воспалением [28, 42, 74, 75]. Механизмы, лежащие в основе их защитных эффектов, включают в себя ингибирование окислительного стресса и воспалительных процессов (например, регуляцию ядерных факторов NF-κB, Nrf2, пути AGEs/RAGE/Nox4), снижение апоптоза

и некроза, усиление эндогенной антиоксидантной защиты (например, повышение активности антиоксидантных ферментов и экспрессии белка Hsp70/90), а также улучшение целостности гематотестикулярного барьера [26, 76]. В некоторых случаях защитные эффекты в отношении яичек связаны с участием фитоагентов в регуляции функций микробиоты кишечника, как это наблюдается при применении флоридзина и донгнозида [77].

Другие лекарственные агенты

Показано, что прием цинка в сочетании с метформином восстанавливает гомеостаз цинка, активируя сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR, тем самым усиливая стероидогенез и улучшая качество спермы у самцов мышей с СД 2 [78], а витамин D повышает эффективность метформина в отношении диабетической тестикулопатии [79]. Монтелукаст (антагонист цистеинил-лейкотриеновых рецепторов 1 типа) уменьшает повреждение яичек, ассоциированное с СД, благодаря противовоспалительным, антиоксидантным и аутофагирующим свойствам [80], а безафибрат (агонист α -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом) подавляет выраженность воспаления и окислительный стресс в тканях яичек, тем самым улучшая сперматогенез при СД [81]. Трописетрон (антагонист 5-гидрокситриптаминовых рецепторов) уменьшает выраженность воспаления в яичках в модели стрептозотацин-индуцированного СД 2 у самцов крыс [82]. При введении крысам с индуцированным СД ранолазин (новейший ингибитор позднего тока ионов натрия в клетки миокарда) в сочетании с рапамицином (ингибитор mTOR) и пиколином хрома также продемонстрировал выраженные защитные свойства от диабетического повреждения яичек благодаря активации аутофагии, подавлению окислительного стресса эндоплазматического ретикулума и апоптоза клеток яичек [83]. Комбинированное применение наночастиц оксида селена и метформина показало выраженное защитное действие против окислительного повреждения яичек, вызванного стрептозотацин-индуцированным СД у самцов крыс. Механизм этого действия включал в себя подавление окислительно-восстановительного дисбаланса спермоплазмы, усиление экспрессии ядерного фактора эритроидного происхождения 2, связанного с фактором 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) – фактора транскрипции, играющего ключевую роль в регуляции клеточной защиты от окислительного стресса, токсичных веществ и воспалительных процессов, что приводило к улучшению качества сперматозоидов [84]. Аналогичные результаты, улучшающие стероидогенез и сперматогенез самцов крыс Wistar со стрептозотацин-индуцированным СД, были получены при монотерапии наночастицами оксида цинка [85]. Таким образом, наночастицы оксида селена и цинка демонстрируют многообещающий защитный эффект от окислительного повреждения

яичек, вызванного СД, а экспериментальные данные подтверждают роль этих наночастиц в улучшении качества эякулята, что подчеркивает их потенциальную ценность в качестве вспомогательных средств при лечении нарушений мужской репродуктивной функции, связанных с СД [86].

Заключение

Обзор современных данных литературы подтвердил негативное влияние СД, независимо от его метаболического типа, на мужскую репродуктивную функцию. Первым и основным триггером развития данных репродуктивных нарушений при СД 1 является гипергликемия, а при СД 2 – инсулинорезистентность. Эти нарушения по мере прогрессирования заболевания запускают целый каскад специфических патофизиологических механизмов, приводящих в итоге к развитию характерного для СД поражения ткани яичек в виде диабетической тестикулопатии, при которой количество, подвижность, морфология и все витальные функции сперматозоидов повреждаются как напрямую, так и косвенно через выраженные нарушения клеточного микроокружения первичных зародышевых клеток (сперматогоний) – структуры и функций гематотестикулярного барьера и высокоспециализированных клеток Сертоли и Лейдига. Между мужским бесплодием и СД 1 прослеживаются четкие значимые причинно-следственные связи, в то время как при СД 2 они не столь очевидны, поскольку СД 2, в отличие от СД 1, практически всегда отягощен коморбидными состояниями (ожирение, метаболический синдром, мужской гипогонадизм, сердечно-сосудистая и другие ассоциированные с диабетом патологии), при этом патогенетически каждое из них тесно взаимосвязано с СД 2, но может оказывать дополнительное негативное влияние на структуру и функции яичек. Вычленив и оценить воздействие исключительно СД 2 на мужскую репродукцию крайне сложно, для более точной оценки этой взаимосвязи необходимы новые крупномасштабные клинические исследования. Наконец, с учетом сложных механизмов патогенеза бесплодия и более выраженной гормонально-метаболической отягощенности бесплодных мужчин с любым типом СД по сравнению с бесплодными мужчинами без диабета, для их эмпирической фармакотерапии бесплодия целесообразно использовать только те лекарственные агенты, которые целенаправленно тестировались в условиях экспериментального или клинического СД и при этом доказали свою эффективность в отношении репродукции (пробиотики, иФДЭ-5, растительные агенты-антиоксиданты, наночастицы оксида селена и цинка). Современные научные данные, отраженные в литературном обзоре, создают основу для персонализированной терапии и требуют безусловного междисциплинарного взаимодействия эндокринологов, урологов-андрологов и репродуктологов при ведении бесплодных мужчин с СД. 🌐

Литература

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2002; 45 (Suppl. 1): S17–S38.
2. Lima J.E., Moreira N.C., Sakamoto-Hojo E.T. Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: from risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen*. 2022; 874–875: 503437.
3. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J*. 2019; 41 (2): 255–323.
4. Khalid M., Petroianu G., Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives. *Biomolecules*. 2022; 12 (4): 542.
5. Lovic D., Piperidou A., Zografou I., et al. The growing epidemic of diabetes mellitus. *Curr. Vasc. Pharmacol*. 2020; 18 (2): 104–109.
6. Ceraolo C., Rubano A., Gabrielsen J.S. Obesity and male infertility: true, true, and unrelated? *Semin. Reprod. Med*. 2023; 41 (3-04): 70–79.
7. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L., et al. European Association of Urology Guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur. Urol*. 2021; 80 (5): 603–620.
8. Levine H., Jørgensen N., Martino-Andrade A., et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2017; 23 (6): 646–659.
9. Campbell J.M., Lane M., Owens J.A., Bakos H.W. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online*. 2015; 31 (5): 593–604.
10. Graziani A., Scafa R., Grande G., Ferlin A. Diabetes and male fertility disorders. *Mol. Aspects Med*. 2024; 99: 101303.
11. Lotti F., Maggi M. Effects of diabetes mellitus on sperm quality and fertility outcomes: clinical evidence. *Androl*. 2023; 11 (2): 399–416.
12. Bener A., Al-Ansari A.A., Zirie M., Al-Hamaq A.O. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? *Int. Urol. Nephrol*. 2009; 41 (4): 777–784.
13. La Vignera S., Calogero A.E., Condorelli R., et al. Andrological characterization of the patient with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol*. 2009; 34 (1): 1–9.
14. Maresch C.C., Stute D.C., Alves M.G., et al. Diabetes-induced hyperglycemia impairs male reproductive function: a systematic review. *Hum. Reprod. Update*. 2018; 24 (1): 86–105.
15. Huang R., Chen J., Guo B., et al. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options. *Mol. Med*. 2024; 30 (1): 11.
16. Barkabi-Zanjani S., Ghorbanzadeh V., Aslani M., et al. Diabetes mellitus and the impairment of male reproductive function: possible signaling pathways. *Diabetes Metabol. Syndr*. 2020; 14 (5): 1307–1314.
17. Ozougwu J.C., Obimba K.C., Belonwu C.D., Unakalamba C.B. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J. Physiol. Pathophysiol*. 2013; 4 (4): 46–57.
18. Zhang W., Tong L., Jin B., Sun D. Diabetic testicular dysfunction and spermatogenesis impairment: mechanisms and therapeutic prospects. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2025; 16: 1653975.
19. Koshy R.R., Kumar A.A., Maliyil B.T., et al. Antidiabetic pharmacotherapy aiding in fertility restoration: an integrative review of current evidence. *Middle East Fertility Society J*. 2026; 31 (1): 25.
20. Mai Z., Yang D., Wang D., et al. A narrative review of mitochondrial dysfunction and male infertility. *Transl. Androl. Urol*. 2024; 13 (9): 2134–2145.
21. Тюзиков И.А. Мужская контрацепция: прошлое, настоящее, будущее. Ярославль, 2024. URL: https://uroweb.ru/sites/default/files/Tyuzikov_IA_Muzhskaya_kontratspciya_2024.pdf (дата обращения: 06.02.2026).
22. Ayad B., Omolaoye T.S., Louw N., et al. Oxidative stress and male infertility: evidence from a research perspective. *Front. Reprod. Health*. 2022; 4: 822257.
23. Dena S.M., Adeleye A.O., Mohlala K., et al. The impact of diabetes mellitus-related oxidative stress on male fertility: a review. *J. Diabetes*. 2025; 17 (10): e70157.
24. Service C.A., Puri D., Al Azzawi S., et al. The impact of obesity and metabolic health on male fertility: a systematic review. *Fertil. Steril*. 2023; 120 (6): 1098–1111.
25. Jiao N., Chen Y., Zhu Y., et al. Protective effects of catalpol on diabetes mellitus-induced male reproductive damage via suppression of the AGEs/RAGE/Nox4 signaling pathway. *Life Sci*. 2020; 256: 116736.
26. Yaribeygi H., Maleki M., Sathyapalan T., et al. Anti-inflammatory potentials of incretin-based therapies used in the management of diabetes. *Life Sci*. 2020; 241: 117152.
27. Nethengwe M., Okaiyeto K., Opuwari C.S., Oguntibeju O.O. The role of hyperglycaemia, oxidative stress, and inflammation in diabetes-related male infertility: Therapeutic properties of medicinal plants. *J. HerbMed. Pharmacol*. 2025; 14 (3): 265–276.
28. Lu X., Huang Y., Zhang H., Zhao J. Effect of diabetes mellitus on the quality and cytokine content of human semen. *J. Reprod. Immunol*. 2017; 123: 1–2.

29. Hao Y., Yang Z., Feng Y., et al. Inflammation-mediated effects of diabetes mellitus on male fertility: a systematic review and meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2025; 16: 1600565.
30. Madonna R., Balistreri C.R., Geng Y.J., De Caterina R. Diabetic microangiopathy: pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul. Pharmacol.* 2017; 90: 1–7.
31. Long L., Qiu H., Cai B., et al. Hyperglycemia induced testicular damage in type 2 diabetes mellitus rats exhibiting microcirculation impairments associated with vascular endothelial growth factor decreased via PI3K/Akt pathway. *Oncotarget*. 2018; 9 (4): 5321.
32. Badejogbin O.C., Chijioke-Agu O.E., Olubiyi M.V., Agunloye M.O. Pathogenesis of testicular dysfunction in diabetes: exploring the mechanism and therapeutic interventions. *J. Assisted. Reprod. Gen.* 2025; 42 (2): 367–379.
33. Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Проблемы мужского гипогонадизма при сахарном диабете 2 типа: факты доказательной медицины и реальной клинической практики. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020; 4 (6): 364–371.
34. Oghbaei H., Fattahi A., Hamidian G., et al. A closer look at the role of insulin for the regulation of male reproductive function. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2021; 300: 113643.
35. Калинин С.Ю., Тюников И.А. Практическая андрология. Руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2009.
36. Khorrami A., Ghanbarzadeh S., Ziaee M., et al. Dietary cholesterol and oxidised cholesterol: effects on sperm characteristics, antioxidant status and hormonal profile in rats. *Androl.* 2015; 47 (3): 310–317.
37. Cheng C.Y., Mruk D.D. The blood-testis barrier and its implications for male contraception. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64 (1): 16–64.
38. Wanjari U.R., Gopalakrishnan A.V. Blood-testis barrier: a review on regulators in maintaining cell junction integrity between Sertoli cells. *Cell Tissue Res.* 2024; 396 (2): 157–175.
39. Wei J., Lu X., Bao X., et al. Aucubin supplementation alleviate diabetes induced-disruption of blood-testis barrier and testicular damage via stabilizing cell junction integrity. *Eur. J. Pharmacol.* 2023; 938: 175430.
40. Song K., Yang X., An G., et al. Targeting APLN/APJ restores blood-testis barrier and improves spermatogenesis in murine and human diabetic models. *Nat. Commun.* 2022; 13 (1): 7335.
41. Rindone G.M., Gorga A., Pellizzari E.H., et al. Postnatal metformin treatment alters rat Sertoli cell proliferation and daily sperm production. *Androl.* 2021; 9 (3): 965–976.
42. Alves M.G., Martins A.D., Cavaco J.E., et al. Diabetes, insulin-mediated glucose metabolism and Sertoli/blood-testis barrier function. *Tissue Barriers.* 2013; 1 (2): e23992.
43. Chen Z.F., Shen Y.F., Gao D.W., et al. Metabolic pathways and male fertility: exploring the role of Sertoli cells in energy homeostasis and spermatogenesis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2025; 329 (1): E160–E178.
44. Ribeiro J.C., Martins A.D., Jarak I., et al. Exenatide and dapagliflozin combination enhances Sertoli cell secretion of key metabolites for spermatogenesis. *Biomedicines.* 2022; 10 (5): 1115.
45. Tavares R.S., Portela J.M.D., Sousa M.I., et al. High glucose levels affect spermatogenesis: an in vitro approach. *Reprod. Fertil. Dev.* 2017; 29 (7): 1369–1378.
46. Chen H., Murray E., Sinha A., et al. Dissecting mammalian spermatogenesis using spatial transcriptomics. *Cell Rep.* 2021; 37 (5): 109915.
47. Ermetici F., Donadio F., Iorio L., et al. Peripheral insulin-like factor 3 concentrations are reduced in men with type 2 diabetes mellitus: effect of glycemic control and visceral adiposity on Leydig cell function. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 161 (6): 853–859.
48. Zhao Y.T., Qi Y.W., Hu C.Y., et al. Advanced glycation end products inhibit testosterone secretion by rat Leydig cells by inducing oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Int. J. Mol. Med.* 2016; 38 (2): 659–665.
49. Tahara N., Imaizumi T., Takeuchi M., Yamagishi S. Insulin resistance is an independent correlate of high serum levels of advanced glycation end products (AGEs) and low testosterone in non-diabetic men. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2010; 3 (4): 262–265.
50. Pergialiotis V., Prodromidou A., Frountzas M., et al. Diabetes mellitus and functional sperm characteristics: A meta-analysis of observational studies. *J. Diabetes Its Complicat.* 2016; 30 (6): 1167–1176.
51. Zhu J.Z., Dong X.Y., Liang J.J., et al. Effects of diabetes mellitus on semen quality in adult men: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2017; 10 (8): 11290–11303.
52. Delbarba A., Anelli V., Bambini F., et al. Type 1 diabetes mellitus and sperm quality: A case-control study. *Androl.* 2025; 13 (2): 208–216.
53. La Vignera S., Condorelli R.A., Di Mauro M., et al. Reproductive function in male patients with type 1 diabetes mellitus. *Androl.* 2015; 3 (6): 1082–1087.
54. Condorelli R.A., La Vignera S., Mongioi L.M., et al. Diabetes mellitus and infertility: Different pathophysiological effects in type 1 and type 2 on sperm function. *Front. Endocrinol.* 2018; 9: 268.
55. Facondo P., Di Lodovico E., Delbarba A., et al. The impact of diabetes mellitus type 1 on male fertility: systematic review and meta-analysis. *Androl.* 2022; 10 (3): 426–440.
56. Wang R., Zhang Y., Li H., et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on sperm quality and outcomes of assisted reproductive techniques in infertile male patients. *Front. Endocrinol.* 2025; 16: 1692746.

57. Chen X., Lin Q., Wen J., et al. Whole genome bisulfite sequencing of human spermatozoa reveals differentially methylated patterns from type 2 diabetic patients. *J. Diabetes Invest.* 2020; 11 (4): 856–864.
58. Su L., Dreyfuss J.M., Ferraz Bannitz R., et al. Type 2 diabetes impacts DNA methylation in human sperm. *Clin. Epigenetics.* 2025; 17 (1): 49.
59. Dai M., Guo W., Zhu S., et al. Type 2 diabetes mellitus and the risk of abnormal spermatozoa: a Mendelian randomization study. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 1035338.
60. Kaltsas A., Pournaras S., Giannakodimos I., et al. Probiotics as microbiome modulators in male infertility: rethinking dysbiosis across the gut-testis axis. *J. Pers. Med.* 2026; 16 (2): 99.
61. Hengky A., Putranata H., Telium H.D., et al. Probiotic supplementation improved sperm parameters in idiopathic infertility male: a systematic review and meta-analysis. *Urología Colombiana.* 2026; 35 (1): 39–48.
62. Oliveira L.C.S.L., Costa E.C., Martins F.D.G., et al. Probiotics supplementation in the treatment of male infertility: a systematic review. *JBRA Assist. Reprod.* 2024; 28 (2): 341–348.
63. Ansari Z., Maleki M.H., Roohy F., et al. Protective effects of artichoke extract and *Bifidobacterium longum* on male infertility in diabetic rats. *Biochem. Biophys. Rep.* 2024; 40: 101834.
64. Bayat M., Koohpeyma F., Montazeri-Najafabady N., et al. The effects of modest intake of soy milk enriched with *Lactobacillus casei* and omega-3 on the testis parameters in diabetic rats: a stereological study. *Int. Urol. Nephrol.* 2025; 57 (4): 1123–1133.
65. El-Baz A.M., Shata A., Hassan H.M., et al. The therapeutic role of lactobacillus and montelukast in combination with metformin in diabetes mellitus complications through modulation of gut microbiota and suppression of oxidative stress. *Int. Immunopharmacol.* 2021; 96: 107757.
66. Marette C., Cavallini G. The association of a probiotic with a prebiotic (Flortec, Bracco) to improve the quality/quantity of spermatozoa in infertile patients with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a pilot study. *Andrology.* 2017; 5 (3): 439–444.
67. Helli B., Kavianpour M., Ghaedi E., et al. Probiotic effects on sperm parameters, oxidative stress index, inflammatory factors and sex hormones in infertile men. *Hum. Fertil. (Camb.).* 2022; 25 (3): 499–507.
68. Abbasi B., Abbasi H., Niroumand H. Synbiotic (FamiLact) administration in idiopathic male infertility enhances sperm quality, DNA integrity, and chromatin status: A triple-blinded randomized clinical trial. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2021; 19 (3): 235–244.
69. Pyrgidis N., Mykoniatis I., Haidich A.B., et al. Effect of phosphodiesterase-type 5 inhibitors on erectile function: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ Open.* 2021; 11 (8): e047396.
70. Kaltsas A., Dimitriadis F., Zachariou A., et al. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in male reproduction: molecular mechanisms and clinical implications for fertility management. *Cells.* 2025; 14 (2): 120.
71. Mostafa T., Alghobary M., Hanafy N.S., Abosief A. Oral phosphodiesterase type 5 inhibitors and male reproductive potential: an overview. *Sexual Medicine Reviews.* 2023; 11 (3): 240–252.
72. Simas J.N., Mendes T.B., Paccola C.C., et al. Resveratrol attenuates reproductive alterations in type 1 diabetes-induced rats. *Int. J. Exp. Pathol.* 2017; 98 (6): 312–328.
73. Bahmanzadeh M., Goodarzi M.T., Rezaei Farimani A., et al. Resveratrol supplementation improves DNA integrity and sperm parameters in streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic rats. *Androl.* 2019; 51 (8): e13313.
74. Ashour A.M. Propolis attenuates diabetes-induced testicular injury by protecting against DNA damage and suppressing cellular stress. *Front. Pharmacol.* 2024; 15: 1416238.
75. Elshafey M., Erfan O.S., Risha E., et al. Protective effect of Stevia on diabetic induced testicular damage: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2023; 27 (22): 11039–11056.
76. Faheem H., Alawadhi R., Basha E.H., et al. Ameliorating immune-dependent inflammation and apoptosis by targeting TLR4/ MYD88/NF- κ B pathway by celastrol mitigates the diabetic reproductive dysfunction. *Physiol. Genomics.* 2025; 57 (3): 103–114.
77. Liu L., Shu A., Zhu Y., et al. Cornuside alleviates diabetes mellitus-induced testicular damage by modulating the gut microbiota. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2021; 2021: 5301942.
78. Li H., Zhang M., Ma J., et al. Zinc combined with metformin corrects zinc homeostasis and improves steroid synthesis and semen quality in male type 2 diabetic mice by activating PI3K/AKT/mTOR pathway. *Biol. Trace Elem. Res.* 2025; 203 (9): 4659–4670.
79. Odetayo A.F., Abdulrahim H.A., Yusuf A.M., et al. Combination therapy with vitamin D and metformin: a potential approach to mitigate testicular dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Reprod. Sci.* 2024; 31 (12): 3795–3807.
80. Awad A.M., Elshaer S.L., Gangaraju R., et al. CysLTR1 antagonism by montelukast can ameliorate diabetes-induced aortic and testicular inflammation. *Int. Immunopharmacol.* 2023; 125 (Pt. A): 111127.
81. Mu Y., Luo L.B., Wu S.J., et al. Bezafibrate alleviates diabetes-induced spermatogenesis dysfunction by inhibiting inflammation and oxidative stress. *Heliyon.* 2024; 10 (6): e28284.
82. Naderi R., Pourheydar B., Moslehi A. Tropisetron improved testicular inflammation in the streptozotocin-induced diabetic rats: The role of toll-like receptor 4 (TLR4) and mir146a. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2023; 37 (3): e23272.
83. Samaha M.M., Nour O.A. Ranolazine ameliorates T1DM-induced testicular dysfunction in rats; role of NF- κ B/TXNIP/ GSDMD-N/IL-18/Beclin-1 signaling pathway. *Eur. J. Pharmacol.* 2024; 977: 176744.

84. Ebokaiwe A.P., Obeten K.E., Okori S.O., et al. Co-administration of selenium nanoparticles and metformin abrogate testicular oxidative injury by suppressing redox imbalance, augmenting sperm quality and Nrf2 protein expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020; 198 (2): 544–556.
85. El-Behery E.I., El-Naseery N.I., El-Ghazali H.M., et al. The efficacy of chronic zinc oxide nanoparticles using on testicular damage in the streptozotocin-induced diabetic rat model. *Acta Histochem.* 2019; 121 (1): 84–93.
86. Shaman A.A., Zidan N.S., Atteia H.H., et al. Arthrospira platensis nanoparticles defeat against diabetes-induced testicular injury in rat targeting, oxidative, apoptotic, and steroidogenesis pathways. *Androl.* 2022; 54 (8): e14456.

Male Reproductive Disorders in Diabetes Mellitus: Pathophysiological Mechanisms, Causal Relationships, and Possibilities of Empirical Pharmacotherapy

I.A. Tyuzikov, PhD¹, E.A. Grekov², A.V. Smirnov³

¹ 'Tandem Plus' Medical Center, Yaroslavl

² 'Hormone Life' Clinic, Moscow

³ City Clinical Hospital No. 31, St. Petersburg

Contact person: Igor A. Tyuzikov, phoenix-67@list.ru

Aim. To summarize current data on the main pathophysiological mechanisms, causal relationships of reproductive disorders in men and diabetes mellitus (DM) and the possibilities of empirical pharmacotherapy of diabetes-induced male infertility.

Key points. In DM-1, the trigger of male reproductive disorders is hyperglycemia, and in DM-2 – insulin resistance, which further induce glucose toxicity. Glucose toxicity causes cascading inclusion of common universal pathophysiological mechanisms in the further pathogenesis of damage to the male reproductive system: oxidative stress and mitochondrial dysfunction; chronic subclinical low-intensity inflammation mediated by cytokines; accumulation of terminal glycation products of proteins and lipids in the testicles; endothelial dysfunction (ischemia and hypoxia) of the testicles; neuronal dysfunction (glycolysis stress of neurons, neuropathy) of the reproductive system; hormonal mechanisms of dysregulation of spermatogenesis, which cause both direct damage to spermatozoa (decrease in the number, mobility, normal morphology, fertilizing ability of germ cells) and their indirect damage due to changes in the microenvironment of spermatogonias (structural and functional disorders of the hemato-testicular barrier, damage and dysfunction of Sertoli and Leydig cells). All this leads to the development of diabetes-induced testiculopathy, which is the main manifestation of testicular dysfunction in DM. At the same time, there is a point of view that DM-1 seems to have a greater negative effect on the progressive motility of spermatozoa and is associated with a higher frequency of detection of antisperm antibodies in semen, while DM-2 is more closely associated with a decrease in sperm concentration and an increase in the proportion of spermatozoa of late apoptotic reactions. Some differences between the types of DM can be seen when considering causal relationships between them and male infertility. In DM-1, these links are quite clear and convincing, in DM-2 they are not so obvious, since DM-2, unlike DM-1, is almost always a comorbid disease. It is accompanied by obesity, metabolic syndrome, vitamin D deficiency, male hypogonadism, cardiovascular and other associated diseases, which are pathogenetically closely intertwined with DM-2, but each of them has an additional negative pathophysiological effect on spermatogenesis. In this regard, it is extremely difficult in most cases, and sometimes impossible, to analyze isolated pathophysiological reproductive effects, mechanisms, and causal relationships of these effects, which are unique to DM-2. Due to the more pronounced hormonal and metabolic burden of infertile men with diabetes, for their empirical pharmacotherapy of reproductive disorders, preference should be given to medicinal agents with proven reproductive activity specifically for diabetes (in particular, probiotics, phosphodiesterase type 5 inhibitors, herbal antioxidants, selenium and zinc oxide nanoparticles).

Conclusion. A literature review confirmed the negative effect of diabetes, regardless of its metabolic type, on male reproductive function. Due to the existing gaps in our understanding of the nature of the causal relationship between male infertility and DM-2, further large-scale evidence-based clinical studies are needed. Nevertheless, the information presented in the review creates a pathogenetic basis for personalized therapy and requires interdisciplinary collaboration between endocrinologists, andrologist urologists, and reproductologists in the management of infertile men with diabetes.

Keywords: male reproductive disorders, male infertility, diabetes mellitus, diabetic testiculopathy, pathophysiological mechanisms, causal relationships, empirical pharmacotherapy