

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ

*Курбонова З.Ч., Юсупов Б.Н.
Ташкентский государственный
медицинский университет*

***Абстракт.** Мужское бесплодие — многофакторное заболевание, включающее урологические, эндокринные, иммунные и метаболические нарушения. Варикоцеле, сахарный диабет, ожирение и злокачественные заболевания мочеполовой системы оказывают выраженное влияние на качество спермы, включая концентрацию, подвижность, морфологию и целостность ДНК. Фрагментация ДНК сперматозоидов, окислительный стресс и иммунные дисбалансы являются ключевыми механизмами повреждения. Современные подходы к диагностике и терапии включают стандартизированный анализ спермы по ВОЗ, оценку антиспермальных антител, антиоксидантную терапию, хирургическое вмешательство, коррекцию метаболических нарушений и сохранение фертильности при онкологических заболеваниях. Междисциплинарный подход и индивидуализированная стратегия лечения позволяют повысить шансы на успешное зачатие и рождение здорового потомства.*

***Ключевые слова:** Мужское бесплодие, варикоцеле, фрагментация ДНК сперматозоидов, окислительный стресс, антиоксиданты, сахарный диабет, ожирение, рак мочеполовой системы, иммунный дисбаланс, стандартизация анализа спермы.*

***Вступление.** Мужское бесплодие — это широко распространенная проблема здравоохранения, которая затрагивает примерно 15–20% супружеских пар по всему миру и является фактором, влияющим не только на репродуктивные возможности, но и на общее состояние здоровья мужчины. Согласно современным данным, мужские факторы играют ключевую роль примерно в 30–50% случаев бесплодия, при этом варикоцеле, сахарный диабет, ожирение и урологические заболевания остаются ведущими причинами нарушений сперматогенеза. Исторически мужское бесплодие рассматривалось как вторичный аспект репродуктивной медицины, однако последние исследования подчеркивают, что оно тесно связано с системными метаболическими, эндокринными и иммунными нарушениями, влияющими на общее качество жизни, психоэмоциональное состояние и продолжительность жизни мужчин [9].*

Стандартизированный анализ спермы, разработанный ВОЗ, остается основным лабораторным методом оценки мужской фертильности, однако его ограниченность заключается в неспособности полностью предсказать репродуктивный потенциал. В последние годы расширенные методы диагностики, включая определение антиспермальных антител, фрагментацию ДНК сперматозоидов, оценку окислительного стресса и молекулярные биомаркеры, позволяют более точно выявлять патологические механизмы, влияющие на способность к зачатию [2].

Современные подходы к лечению мужского бесплодия требуют интеграции урологических, эндокринологических, иммунологических и репродуктивных методик. Особое внимание уделяется коррекции варикоцеле, снижению окислительного стресса с помощью антиоксидантной терапии, управлению метаболическими нарушениями при сахарном диабете и ожирении, а также сохранению фертильности у онкологических пациентов. Междисциплинарный подход обеспечивает комплексное обследование, индивидуализированное лечение и поддержку пациента на всех этапах, что повышает вероятность успешного зачатия и рождения здорового потомства [5].

В дополнение к клиническим аспектам, мужское бесплодие представляет собой перспективное поле для научных исследований, включая изучение молекулярных механизмов повреждения сперматозоидов, роль микроРНК и генетических факторов, влияние микробиома, а также возможности иммунотерапевтических и регенеративных вмешательств. Понимание этих механизмов позволяет разрабатывать новые терапевтические стратегии, способные не только восстанавливать фертильность, но и предотвращать передачу эпигенетических изменений следующему поколению [3].

Таким образом, мужское бесплодие — это сложное многофакторное заболевание, которое требует всестороннего подхода как с клинической, так и с научной точки зрения. Цель данного обзора — обобщить современные данные о механизмах, диагностике и лечении мужского бесплодия, включая роль фрагментации ДНК, окислительного стресса, иммунного дисбаланса и метаболических факторов, а также определить перспективные направления будущих исследований [10].

Роль иммунных механизмов при варикоцеле-ассоциированном мужском бесплодии. Мужское бесплодие при варикоцеле представляет собой многофакторное состояние, в основе которого лежит нарушение иммунного гомеостаза в ткани яичка. Данный дисбаланс сопровождается усиленной продукцией антиспермальных антител (ASA), повышением проницаемости гематотестикулярного барьера (ВТВ), а также избыточной секрецией провоспалительных медиаторов с последующей активацией ключевых

воспалительных сигнальных каскадов. Несмотря на компенсаторное увеличение уровня отдельных противовоспалительных и цитопротективных факторов, их потенциал оказывается недостаточным для нейтрализации продолжающегося повреждающего воздействия. Учитывая значимую роль иммунных механизмов в патогенезе варикоцеле-ассоциированного мужского бесплодия, дальнейшее изучение возможностей иммунотерапевтических подходов представляется перспективным направлением для повышения эффективности лечения [4].

Определение бесплодия и стандартизация анализа спермы по Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Бесплодие определяется как неспособность к зачатию после 12 месяцев регулярных незащищенных половых сношений и затрагивает примерно 15-20% супружеских пар во всем мире. Мужские факторы являются основной причиной примерно в 30% случаев и еще в 20% случаев являются причиной бесплодия. Анализ спермы остается основным инструментом оценки мужской фертильности; хотя он не может надежно отличить фертильных мужчин от бесплодных, он необходим для оценки и мониторинга сперматогенеза, в том числе во время лечения. В руководство ВОЗ по семеноводству 2021 года были внесены существенные изменения, направленные на стандартизацию лабораторных процедур и внедрение достижений в области оценки, подготовки, криоконсервации и контроля качества спермы. Важно отметить, что в нем подчеркивается, что параметры спермы сами по себе не могут предсказать фертильность, поскольку репродуктивный потенциал в конечном счете определяется на уровне супружеской пары, хотя аномалии спермы по-прежнему определяют принятие терапевтических решений [9].

Фрагментация ДНК сперматозоидов и её клиническое значение. Мужское бесплодие остается сложным и до конца не изученным заболеванием, и рутинный анализ спермы по-прежнему является основным лабораторным методом, используемым для клинической оценки. Хотя этот тест оценивает ключевые характеристики сперматозоидов, такие как концентрация, подвижность, морфология, объем эякулята и его разжижение, он не в полной мере отражает истинный потенциал фертильности. Это ограничение было усилено в рекомендациях ВОЗ от 2021 года, в которых параметры спермы описаны как “полезные”, а не окончательные показатели мужского бесплодия. В результате все чаще используются дополнительные диагностические подходы, включая тесты на антиспермальные антитела, функциональную способность сперматозоидов, акросомальную активность, взаимодействие с прозрачной оболочкой и целостность ДНК сперматозоидов [7].

Фрагментация ДНК сперматозоидов и её клиническое значение. Фрагментация ДНК сперматозоидов относится к нарушению генетического

материала внутри сперматозоидов, дефекту, который невозможно выявить с помощью стандартного анализа спермы. Это может быть вызвано эндогенными механизмами, такими как окислительный стресс и аномальное созревание сперматозоидов, а также экзогенными воздействиями, включая воздействие химиотерапии, курение, повышенную температуру мошонки и вещества, нарушающие работу эндокринной системы. Высокий уровень фрагментации ДНК считается важной причиной мужского бесплодия, поскольку он нарушает функцию сперматозоидов и связан с ухудшением репродуктивных результатов, включая нарушение развития эмбриона и снижение вероятности достижения стадии бластоцисты как при естественном зачатии, так и при вспомогательной репродуктивной системе. Несмотря на растущее число исследований индекса фрагментации ДНК (DFI), профессиональные сообщества, такие как Европейское общество репродукции человека и эмбриологии (ESHRE), в настоящее время не одобряют его рутинное клиническое применение и в значительной степени ограничивают его роль исследовательскими контекстами [10].

Урологические патологии, влияющие на мужскую фертильность и стратегии ведения. Мужское бесплодие — это сложное заболевание, при котором урологические отклонения являются основным и часто поддающимся коррекции компонентом. Такие заболевания, как варикоцеле, обструктивная азооспермия, эректильная дисфункция и болезнь Пейрони, могут существенно снизить репродуктивную способность мужчин, что подчеркивает важность структурированного и всестороннего урологического обследования. Современная диагностика должна сочетать в себе подробный анамнез, физикальное обследование, анализ спермы и отдельные специализированные исследования для определения основной причины. К ведению лучше всего подходить поэтапно, начиная с оптимизации образа жизни, затем следует медикаментозное или хирургическое лечение в зависимости от состояния и, при необходимости, переход к вспомогательным репродуктивным технологиям. Оптимальные результаты зависят от целостной, междисциплинарной модели, которая объединяет урологию с эндокринологией, репродуктивную медицину и соответствующую диетологическую и психологическую поддержку, обеспечивая индивидуальный подход на протяжении всего периода лечения бесплодия [1].

Молекулярные механизмы бесплодия при сахарном диабете и перспективы терапии. Исследования мужского бесплодия, связанного с сахарным диабетом, все больше смещаются в сторону новых терапевтических концепций, в частности, вмешательств на основе мезенхимальных стволовых клеток и модуляции системы "микробиота кишечника - яички".

Фармакологическое лечение с помощью противодиабетических средств также может принести пользу репродуктивной системе за счет улучшения гликемического контроля, ограничения окислительного повреждения яичек, улучшения характеристик спермы и поддержки синтеза стероидных гормонов. Тем не менее, эти препараты могут оказывать неблагоприятное воздействие при приеме в неподходящих дозах, что подчеркивает важность тщательного дозирования. В некоторых случаях также предлагается хирургическое лечение в качестве потенциального варианта [6].

Стойкая гипергликемия способствует выраженному окислительному повреждению сперматозоидов. Молекулярный анализ спермы мужчин с сахарным диабетом 1 типа выявил различную экспрессию набора генов, многие из которых связаны с адаптацией к стрессу, обработкой ДНК и поддержанием генома. Примечательно, что некоторые из этих генов, по-видимому, активируются в качестве компенсаторной реакции, направленной на защиту целостности сперматозоидов. Одним из примеров является SPATA20, недавно описанный белок, обогащенный семенниками, который влияет на регуляцию транскрипции посредством путей, включающих NF-κB, который известен своей ролью в антиоксидантной защите клеток. Учитывая повышенную восприимчивость ДНК сперматозоидов к окислительному повреждению при сахарном диабете, повышенная экспрессия SPATA20 может представлять собой адаптивное усиление антиоксидантной способности. Параллельно механизмы репарации ДНК, выходящие за рамки репарации с удалением оснований, такие как репарация с удалением нуклеотидов, могут способствовать исправлению окислительных повреждений в геноме сперматозоидов. Следовательно, терапевтические подходы, направленные на усиление этих защитных реакций генов и усиление активности репарации ДНК, могут представлять собой многообещающие направления в будущем [10].

Несмотря на широкий спектр предлагаемых вмешательств, большинство подтверждающих данных по-прежнему получены в основном на моделях на животных. Прежде чем эти стратегии могут быть внедрены в повседневную практику и включены в стандартные клинические рекомендации, по-прежнему требуется существенная клиническая проверка с помощью более широких и хорошо спланированных испытаний на людях. Будущая работа должна быть сосредоточена на выяснении молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе мужского бесплодия, связанного с диабетом, с целью выявления дополнительных мишеней и облегчения персонализированного, высокоточного лечения. [7]

Обновленные лабораторные рекомендации ВОЗ и стандартизация анализа спермы. Обновленное лабораторное руководство ВОЗ по

исследованию и обработке спермы человека разработано с целью улучшения соблюдения рекомендуемых лабораторных практик путем предоставления более четких и практичных пошаговых указаний, а также сокращения ненужных различий в процедурах разведения и методах расчета. Параллельно с этим выпуск стандарта ISO, основанного на той же базе фактических данных, поддерживает официальную аккредитацию лабораторий в соответствии с принципами ВОЗ [9].

Исторически сложилось так, что анализ спермы часто рассматривался как малоприоритетная область диагностики, отчасти потому, что неточности воспринимались как имеющие ограниченные непосредственные клинические последствия или как “достаточные” для проведения вспомогательной репродукции (MAR). Однако лаборатории по всему миру должны усилить методологическую строгость и стандартизацию, особенно при сборе данных для научных публикаций или клинических исследований. Журналы и независимые рецензенты также играют ключевую роль в повышении стандартов, отвергая исследования, которые основаны на явно неадекватных или устаревших лабораторных методах, поскольку терпимость к неоптимальной методологии больше не должна быть приемлемой [4].

В то же время многочисленные новые и разрабатываемые технологии оценки спермы, как утверждается, соответствуют традиционным методам, разработанным ВОЗ, часто по соображениям удобства или коммерциализации. Вместо того чтобы представлять эти инструменты в качестве прямой замены стандартизированного основного тестирования, руководство предполагает, что их было бы более уместно позиционировать как дополнительные диагностические подходы более высокого уровня [3].

Важно отметить, что пересмотренное руководство расширяет роль оценки спермы за рамки ее использования в MAR, рассматривая ее как средство лучшего понимания мужской репродуктивной функции, нарушений репродуктивных органов и общего сексуального и репродуктивного здоровья. Эта точка зрения подтверждает, что пациента следует рассматривать как личность, а не просто как поставщика спермы. В этом контексте клиницисты также должны деликатно сообщать о результатах, избегая ненужного негативного навешивания ярлыков. Вместо того чтобы описывать результаты просто как “ненормальные” по сравнению с контрольными пороговыми значениями, возможно, было бы более уместно представить их как “нетипичные” для мужчин с высокой фертильностью, что лучше отражает как биологическую изменчивость, так и пределы интерпретации результатов тестирования спермы. [2]

Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при мужском бесплодии. Окислительный стресс, вызванный дисбалансом между активными

формами кислорода (АФК) и антиоксидантной защитой, может повредить сперматозоиды и нарушить их функцию, негативно влияя на мужскую фертильность. Прием антиоксидантов может помочь нейтрализовать избыток АФК, восстановить баланс и защитить сперматозоиды от дальнейшего повреждения [9].

Такие соединения, как витамин С, L-карнитин и глутатион, обещают поддерживать здоровье сперматозоидов, хотя данные об их эффективности остаются противоречивыми из-за ограниченности исследований. Также важно избегать чрезмерного потребления антиоксидантов, которые могут привести к снижению стресса [6].

В целом, антиоксидантная терапия может улучшить качество спермы и поддержать лечение бесплодия, но ее применение должно быть тщательно подобрано с учетом индивидуальных реакций и возможного взаимодействия с другими методами лечения [8].

Повторные анализы спермы: выявление мужчин с риском снижения параметров. У 60% бесплодных мужчин, чей первый анализ спермы был выше рекомендованных ВОЗ пределов, повторный анализ показал результаты ниже этих пределов. Такие факторы, как меньший объем яичек, более высокий уровень ФСГ и меньшее общее количество сперматозоидов в первоначальном анализе, были независимо связаны с этим снижением. Основываясь на этих результатах, мы разработали высокоэффективную шкалу риска для выявления мужчин с более высоким риском повторного анализа спермы ниже пороговых значений ВОЗ, несмотря на первоначальные нормальные результаты. Этот инструмент может помочь в принятии клинических решений, оптимизируя ведение пар, сталкивающихся с бесплодием, и одновременно сокращая количество ненужных анализов и задержек с лечением. [3]

Влияние рака мочеполовой системы и методов лечения на фертильность. Рак мочеполовой системы негативно влияет на мужскую фертильность, причем наибольшее влияние оказывает рак яичек. Другие опухоли, такие как рак предстательной железы, мочевого пузыря и полового члена, часто поражают молодых мужчин, для которых фертильность является серьезной проблемой. В этом обзоре рассматриваются механизмы, с помощью которых эти виды рака и методы их лечения снижают фертильность, а также современные стратегии сохранения фертильности [7].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что хирургические вмешательства (орхиэктомия, частичная орхиэктомия, цистэктомия, простатэктомия, пенэктомия), лучевая терапия, химиотерапия и подавление выработки андрогенов - все это существенно снижает фертильность. Варианты сохранения включают криоконсервацию сперматозоидов, гормональную защиту

аналогами гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) перед химиотерапией, замену андрогенов и новые стратегии, такие как аутотрансплантация половых клеток [1].

Перед началом лечения важно оценить мужскую фертильность, учитывая возраст пациента и репродуктивные цели пары. Пациенты должны получить всестороннюю консультацию о рисках для фертильности и возможных вариантах лечения. В лечении рака мочеполовой системы должна участвовать многопрофильная команда, включающая урологов, онкологов, радиотерапевтов и специалистов в области репродуктивной медицины и сексуального здоровья [6].

Ожирение и метаболические нарушения как фактор мужского бесплодия. Ожирение у мужчин тесно связано с нарушением фертильности через множество метаболических, гормональных и воспалительных механизмов. Резистентность к инсулину, изменение уровня адипокинов (лептина, адипонектина, резистина, грелина, химерина, висфатина) и нарушение регуляции гипоталамо–гипофизарно–тестикулярной системы снижают уровень тестостерона, нарушают секрецию ЛГ и ФСГ, а также ухудшают выработку и качество сперматозоидов. Повышенное ожирение также повышает уровень эстрогена за счет периферической ароматизации, что еще больше подавляет ГнРГ и способствует порочному циклу гипогонадизма и снижения фертильности [10].

Ожирение провоцирует хроническое воспаление низкой степени выраженности, вырабатывая провоспалительные цитокины (TNF- α , ILs) и АФК, которые повреждают сперматогенез, ДНК сперматозоидов и состав мембран сперматозоидов. Изменения в содержании жирных кислот и холестерина в мембранах сперматозоидов, наряду с эпигенетическими модификациями, еще больше ухудшают функцию сперматозоидов и могут повлиять на потомство. Снижение веса и изменение образа жизни могут улучшить гормональный баланс, снизить окислительный стресс и улучшить репродуктивные показатели, хотя масштабные исследования на людях ограничены. Понимание этих молекулярных механизмов позволяет лучше консультировать и разрабатывать целенаправленные стратегии для улучшения фертильности у мужчин с ожирением и потенциально принести пользу будущим поколениям [5].

Заключение. Мужское бесплодие при варикоцеле и других сопутствующих состояниях является результатом сложного взаимодействия иммунных, окислительных, гормональных, метаболических и генетических механизмов. Фрагментация ДНК сперматозоидов, хронический окислительный стресс, дисбаланс антиоксидантной защиты, воспалительные процессы и эпигенетические модификации мембранных липидов значительно снижают

репродуктивный потенциал мужчины и ухудшают эффективность как естественного зачатия, так и вспомогательных репродуктивных технологий

Современные подходы к диагностике и лечению включают междисциплинарное обследование, стандартизированный анализ спермы по ВОЗ, оценку фрагментации ДНК и иммунных маркеров, коррекцию метаболических нарушений и антиоксидантную терапию. Хирургические вмешательства, такие как варикоцелэктомия, остаются эффективными средствами восстановления сперматогенеза у определенных групп пациентов. Одновременно сохраняется необходимость персонализированного подхода, учитывающего индивидуальные факторы риска, сопутствующие заболевания и образ жизни пациента.

Будущие направления исследований включают: изучение молекулярных механизмов повреждения сперматозоидов, роль микроРНК как биомаркеров, влияние микробиома и инновационные иммунотерапевтические стратегии. Исследования на клеточном и геномном уровнях позволят выявить новые мишени для вмешательств, направленных на сохранение и восстановление фертильности.

Особое значение приобретает междисциплинарная модель ведения пациентов, включающая урологов, эндокринологов, репродуктологов, диетологов и психологов. Такой подход не только повышает шансы на успешное зачатие и рождение здорового потомства, но и способствует улучшению общего состояния здоровья мужчин, снижению метаболических и воспалительных рисков, а также повышению качества жизни.

Таким образом, мужское бесплодие — это многогранная клиническая и научная проблема, решение которой требует интеграции знаний из разных областей медицины. Персонализированные диагностические и терапевтические стратегии, основанные на последних научных данных, позволяют не только улучшить репродуктивные исходы, но и создать платформу для разработки инновационных методов профилактики и лечения мужского бесплодия в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barone B, Amicuzi U, Tammaro S, Olivetta M, Stizzo M, Musone M, Napolitano L, De Luca L, Reccia P, Capone F, Lecce A, Pagano G, Imperatore S, Chianese S, Papi S, Della Rosa G, Dinacci F, Coppola M, Madonna A, Grillo M, Di Domenico D, Del Giudice F, Caputo VF, Del Biondo D, Falabella R, Crocetto F. Male Infertility: A Comprehensive Review of Urological Causes and Contemporary Management. *J Clin Med*. 2026 Jan 5;15(1):397. doi: 10.3390/jcm15010397. PMID: 41517646; PMCID: PMC12787072.
2. Björndahl L, Kirkman Brown J; other Editorial Board Members of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. The sixth

- edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: ensuring quality and standardization in basic examination of human ejaculates. *Fertil Steril*. 2022 Feb;117(2):246-251. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.12.012. Epub 2022 Jan 2. PMID: 34986984.
3. Boeri L, Pozzi E, Capogrosso P, Fallara G, Belladelli F, Candela L, Schifano N, Corsini C, Cazzaniga W, Cignoli D, Ventimiglia E, Pontillo M, Alfano M, Montorsi F, Salonia A. Infertile men with semen parameters above WHO reference limits at first assessment may deserve a second semen analysis: Challenging the guidelines in the real-life scenario. *PLoS One*. 2023 Jan 19;18(1):e0280519. doi: 10.1371/journal.pone.0280519. PMID: 36656872; PMCID: PMC9851544.
 4. Fang Y, Su Y, Xu J, Hu Z, Zhao K, Liu C, Zhang H. Varicocele-Mediated Male Infertility: From the Perspective of Testicular Immunity and Inflammation. *Front Immunol*. 2021 Aug 31;12:729539. doi: 10.3389/fimmu.2021.729539. PMID: 34531872; PMCID: PMC8438154.
 5. George BT, Jhancy M, Dube R, Kar SS, Annamma LM. The Molecular Basis of Male Infertility in Obesity: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Dec 22;25(1):179. doi: 10.3390/ijms25010179. PMID: 38203349; PMCID: PMC10779000.
 6. Gulino G, Distante A, Akhundov A, Bassi PF. Male infertility and urological tumors: Pathogenesis and therapeutical implications. *Urologia*. 2023 Nov;90(4):622-630. doi: 10.1177/03915603221146147. Epub 2023 Jul 25. Retraction in: *Urologia*. 2024 Nov 12:3915603241288993. doi: 10.1177/03915603241288993. PMID: 37491831; PMCID: PMC10623618.
 7. Huang R, Chen J, Guo B, Jiang C, Sun W. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options. *Mol Med*. 2024 Jan 15;30(1):11. doi: 10.1186/s10020-023-00771-x. PMID: 38225568; PMCID: PMC10790413.
 8. Kaltsas A. Oxidative Stress and Male Infertility: The Protective Role of Antioxidants. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Oct 4;59(10):1769. doi: 10.3390/medicina59101769. PMID: 37893487; PMCID: PMC10608597.
 9. Mazzilli R, Rucci C, Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi FM, Foresta C, Ferlin A. Male factor infertility and assisted reproductive technologies: indications, minimum access criteria and outcomes. *J Endocrinol Invest*. 2023 Jun;46(6):1079-1085. doi: 10.1007/s40618-022-02000-4. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36633791; PMCID: PMC10185595.
 10. Stavros S, Potiris A, Molopodi E, Mavrogianni D, Zikopoulos A, Louis K, Karampitsakos T, Nazou E, Sioutis D, Christodoulaki C, Skentou C, Gereade A, Zachariou A, Christopoulos P, Panagopoulos P, Domali E, Drakakis P. Sperm DNA Fragmentation: Unraveling Its Imperative Impact on Male Infertility Based on Recent Evidence. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 22;25(18):10167. doi: 10.3390/ijms251810167. PMID: 39337652; PMCID: PMC11432134.