International Journal of Endocrinology

Огляд літератури
/Literature Review/

УДК 612.663.53 DOI: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136428

Лучицький В.Є., Лучицький Є.В., Зубкова Г.А., Рибальченко В.М., Складанна І.І., Гулєватий С.В.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Фрагментація ДНК сперматозоїдів у чоловіків із безпліддям (огляд літератури)

For cite: Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal. 2018;14(3):292-297. doi: 10.22141/2224-0721.14.3.2018.136428

Резюме. *В огляді літератури аналізуються дані щодо порушення фрагментації ДНК сперматозоїдів та механізмів пошкодження цілісності ДНК у чоловіків із безпліддям. Наведені основні теорії молекулярних механізмів пошкодження ДНК та порушення хроматину сперматозоїдів. Загальновизнаними факторами, окрім вроджених вад розвитку та статевих інфекцій, варікоцеле та піоспермії, що впливають на стан репродуктивної функції чоловічого організму, є несприятливі чинники зовнішнього середовища. Одним із механізмів пошкодження цілісності ДНК сперматозоїдів є високі рівні активних форм кисню. В огляді наведено дані щодо можливої захисної ролі антиоксидантів для лікування та запобігання пошкодженням ДНК. Зроблено висновок, що тестування пошкоджень ДНК сперматозоїдів та селекція непошкоджених сперматозоїдів повинні бути застосовані як частина діагностичних та лікувальних методів у пар, які страждають від безпліддя та повторних викиднів.*

Ключові слова: *сперматозоїди; безпліддя; фрагментація ДНК; антиоксиданти; хроматин*

Порушення репродуктивної функції в чоловіків є вагомим фактором у структурі подружнього безпліддя. За деякими даними, із врахуванням комбінованих причин, при неспроможності пари зачати дитину чоловічий фактор може досягати 50 % випадків [1]. Загальновизнаними факторами, окрім вроджених вад розвитку та статевих інфекцій, що впливають на стан репродуктивної функції чоловічого організму, вважаються несприятливі чинники зовнішнього середовища та деякою мірою інволютивні зміни. Спостерігається тенденція до щорічного збільшення кількості пар, які звертаються до допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), і, за деякими даними, цей приріст становить 4 % на рік. Одним з основних методів ДРТ є інтрацитоплазматична ін'єкція сперматозоїдів в яйцеклітину (ICSI). Цієї процедури зазнають близько 30 % жінок, які не можуть завагітніти природним шляхом.

Рутинний аналіз сперми залишається основним методом діагностики чоловічого безпліддя. Діагностика неплідності в чоловіків базується на морфофункціональних показниках сперми, включаючи об'єм, показники pH, концентрацію сперматозоїдів в 1 мл та всьому об'ємі сперми, рухливість та морфологію сперматозоїдів, число лейкоцитів й аглютинацію. У рекомендаціях Всесвітньої організації охорони здоров'я з кожним новим виданням (на сьогодні ми маємо п'яте) зменшуються нормативні морфофункціональні показники. Однак рутинний аналіз сперми не завжди дає змогу поставити остаточний діагноз, оскільки приблизно в 15 % чоловіків із безпліддям морфофункціональні показники сперми відповідають нормальним величинам [2]. Однією з причин цього феномена можуть бути структурні порушення сперматозоїдів на молекулярному рівні [3]. Групою вчених було проведено дослідження аналізів сперми (двократно) для оцінки чоловічого фактора в 765 інфертильних та 696 фертильних пар віком 20–55 років [4]. У більшості пар з ідіопатичною формою безпліддя можуть спостерігатися проблеми чоловічого чинника фертильності, спричинені підвищеними пошкодженнями ДНК сперматозоїдів, ці дані можуть бути корисними для планування подальшого лікування [5].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal»), 2018
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для кореспонденції: Лучицький В.Є., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: redact@i.ua
For correspondence: V.Ye. Luchytsky, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Загальноприйнятий аналіз сперми може показати нормальні параметри за наявності високих рівнів пошкодження ДНК сперматозоїдів [6, 7]. Деякі автори оскаржують переваги додаткової інформації для безплідних пар [8], однак є дані, що для більшості пар важливо знати причину неплідності [5]. У європейському багатоцентровому дослідженні продемонстровано істотно високий ризик викиднів у пар, у яких вік жінок був ≥ 35 років, а чоловіків ≥ 40 років [9]. Раніше було доведено, що в чоловіків старших вікових груп вищі рівні пошкодження ДНК сперматозоїдів [10]. Можливість продукції анеуплоїдних ембріонів була вищою в старших чоловіків [11], а також вони мали вищу частоту хромосомних аберацій [12]. Яйцеклітина може усунути пошкодження сперматозоїда, але це залежить від різних факторів: типу ушкодження ДНК, процента сперматозоїдів з ушкодженнями ДНК та якості яйцеклітини. Так само відомо, що вік жінки може впливати на здатність ооцита відновлювати частково пошкоджені ділянки ДНК сперматозоїда, ця властивість може бути ослабленою в яйцеклітинах старших жінок [12].

Доведено, що оксидативний стрес є вагомим чинником чоловічого безпліддя [13]. Спонтанні викидні (аборти) спостерігаються в 10–15 % вагітностей у нормальній фертильній популяції, але вірогідно частіше в субфертильних пар [14, 15]. Цілісність ДНК сперматозоїдів є важливою детермінантою нормальної фертилізації та розвитку ембріона. Однак сперматозоїди з пошкодженнями ДНК здатні запліднити яйцеклітину [2], і цей факт пояснює ефект запліднення при процедурі IVF та ICSI навіть при підвищених показниках фрагментації ДНК сперми [16–18]. Більш високі показники пошкодження ДНК відзначалися в еякульованих сперматозоїдах порівняно зі сперматозоїдами з яєчок. Це підтверджує гіпотезу, що більші пошкодження ДНК у сперматозоїдах відбуваються переважно на посттестикулярному рівні [19]. Останніми дослідженнями доведено більш високий відсоток пошкоджень ДНК сперматозоїдів у спермі безплідних чоловіків порівняно з фертильними [4, 20]. Більше того, високі показники пошкодження ДНК сперматозоїдів у безплідних чоловіків корелюють із пониженими значеннями кількості, рухливості та патологічних форм сперматозоїдів [21]. Ці факти дають можливість припустити, що цілісність ДНК сперматозоїдів може бути маркером чоловічої фертильності.

Хроматин сперматозоїдів ссавців має унікальну структуру — високоорганізовану, ущільнену й упаковану, що дозволяє захистити генофонд батька під час транспортування через чоловічі та жіночі репродуктивні шляхи [22]. Батьківський геном доставляється у формі, що дозволяє розвивати ембріон та точно передавати генетичну інформацію [23]. Необхідно відзначити, що хроматин сперматозоїдів чоловіка є менш компактним, ніж у ссавців, тому ДНК у них більш сприйнятлива до пошкоджень.

Існують декілька рівнів порушення хроматину сперматозоїдів: пошкодження цілісності ДНК та її розриви; дефекти ядерного білка; структурні аномалії хроматину [24]. Етіологічні чинники, що можуть призводити до порушення фрагментації ДНК сперматозоїда та/або порушення цілісності хроматину, численні: чинники довкілля (опромінення, куріння) [25]; патологічні стани (лейкоцитоспермія, варикоцеле, онкологічні захворювання [26]; ятрогенні (кріоконсервація сперми) [27].

Розглядаються три основні теорії молекулярних механізмів пошкодження ДНК сперматозоїдів та/або порушень хроматину — аномалії упаковки хроматину; реактивні види кисню; апоптоз.

Аномалії упаковки хроматину: під час сперміогенезу хроматин сперматозоїдів ремоделюється, і цьому сприяє скоординоване ослаблення хроматину, що призводить до продукції тимчасових ніків (nicks) у ДНК сперми. До завершення сперміогенезу й еякуляції тимчасові ніки відновлюються. Однак якщо вони не відновлюються, то в сперматозоїдах може бути наявний зайвий фрагмент ДНК [28]. Пошкодження ДНК сперматозоїдів може асоціюватися з підвищеними рівнями активних форм кисню (ROS). Активні форми кисню відіграють важливу роль у дозріванні і функціонуванні сперматозоїдів [29]. У сім'яній плазмі містяться антиоксиданти, які необхідні для захисту ДНК сперматозоїдів [30]. Однак при утворенні надмірних кількостей ROS, що продукуються за межами сім'яної плазми і чоловічого репродуктивного тракту, розвивається пошкодження ДНК сперматозоїдів [31]. Виявлена позитивна кореляція між фрагментацією ДНК сперматозоїдів і кількістю ROS [32]. Основним джерелом ROS у спермі є лейкоцити та самі сперматозоїди [33]. Лейкоцитоспермія та збереження залишкової цитоплазми всередині сперматозоїдів (аномальна морфологія головки), що пов'язані зі збільшенням пошкодження ДНК сперматозоїдів, ймовірно, є вторинними щодо підвищеного рівня ROS, продукованого цими клітинами [31, 32]. Раніше було встановлено, що підвищений рівень ROS у спермі спостерігався у 25 % безплідних чоловіків. Абортивний апоптоз може також бути причиною пошкодження ДНК сперматозоїдів [34]. Апоптоз в яєчках необхідний для запобігання надлишковій продукції сперматозоїдів та вибірковому руйнуванню пошкоджених клітин [35]. У чоловіків із пониженими морфофункціональними показниками сперми часто виявляється великий відсоток білка, необхідного для ініціації процесу апоптозу [36].

Розроблено чимало методів визначення цілісності ДНК сперматозоїдів: у деяких вимірюють розриви ДНК, в інших — аномалії в структурі хроматину. Для оцінки структури хроматину використовують: аналіз структури хроматину сперматозоїдів (SCSA) [37], тест оранжевого кольору, тест із толуїдиновим синім [38].

Для кількісного вимірювання розривів ДНК сперматозоїдів використовують такі методи: TUNEL, аналіз переносу ниток *in situ*, метод ДНК-

комет, при якому молекули ДНК розділяють електрофорезом, тест на дисперсію хроматину сперматозоїдів (SCD) [39]. Незважаючи на різні механізми оцінки цілісності ДНК сперматозоїдів, за допомогою яких вона визначається, більшість тестів збігаються. Стандартні морфофункціональні показники спермограми (концентрація, рухливість, морфологія) не корелюють із рівнями фрагментації сперматозоїдів незалежно від використаного методу визначення цілісності ДНК сперматозоїдів [40]. Морфофункціональні параметри можуть сильно змінюватися в одного і того ж пацієнта в різні періоди обстеження [41].

Все більше досліджень засвідчують негативний вплив пошкодження ДНК сперматозоїдів на фертильний потенціал чоловіків [42]. Автори використовували різні аналізи для дослідження цілісності ДНК сперматозоїдів у безплідних чоловіків, які послідовно показали наявність більш високих концентрацій пошкодження ДНК сперматозоїдів порівняно з фертильними чоловіками. Для аналізу ступеня фрагментації ДНК сперматозоїдів використовували метод TUNEL. Пороговим значенням нормальних показників у фертильних чоловіків вважається 20 % [43].

У той же час потрібне проведення масштабних досліджень пошкодження ДНК сперматозоїдів у чоловіків для визначення порогового рівня з метою більш точної діагностики чоловічого безпліддя [44]. Вважають, що показник цілісності ДНК сперматозоїдів може мати високу прогностичну цінність для запліднення з використанням внутрішньоматкової інсемінації, оскільки в декількох дослідженнях було показано, що в пар, у яких не настала вагітність після такої процедури, показник відсотка фрагментації ДНК сперматозоїдів був підвищеним [45]. Більше того, у безплідних пар, які використовували методику внутрішньоматкової інсемінації, вірогідність досягнення вагітності в 7,3 раза вища, якщо показник фрагментації ДНК сперматозоїдів не перевищував порогового рівня [46].

Також у найбільшій серії з 387 циклами внутрішньоматкової інсемінації було показано, що досягнення вагітності було вірогідно нижчим у пацієнтів із підвищеними показниками фрагментації ДНК сперматозоїдів [47]. Останнім часом спостерігається збільшення числа досліджень, в яких оцінювався взаємозв'язок показників цілісності ДНК сперматозоїдів і результатів екстракорпорального запліднення (ЕКЗ). У деяких дослідженнях спостерігалася негативна кореляція між швидкістю запліднення *in vitro* та рівнями пошкодження ДНК сперматозоїдів [48]. Можливо, це пов'язано з тим, що ембріональний геном не експресується до стадії чотирьох — восьми клітин, і тому запліднення не може залежати від цілісності ДНК сперматозоїдів [49]. Неоднозначні результати дослідження зв'язку між пошкодженням ДНК сперматозоїдів та якістю ембріона в циклах ЕКЗ, оскільки в деяких роботах знайдена негативна кореляція між пошкодженням ДНК сперматозоїдів та якістю ембріонів, тоді як у низці інших досліджень не виявлено зв'язку між пошкодженням ДНК сперматозоїдів та якістю ембріона.

Також неоднозначні результати отримані при дослідженні впливу пошкодження ДНК сперматозоїдів на показники вагітності при використанні інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (ICSI). У перших дослідженнях було показане значне зниження кількості вагітностей після ICSI [50, 51]. Було встановлено, що вагітність при використанні процедури ICSI наставала, якщо показник фрагментації ДНК сперматозоїдів був низьким, і не наставала при показниках понад 20 % [52]. Так само спостерігався тісний обернений зв'язок пошкодження ДНК сперматозоїдів із рівнем народжуваності після процедури IVF [53]. Є дані про обстеження 203 пар, які пройшли процедуру *in vitro fertilization* (IVF), та 136 пар — після процедури ICSI. Після процедури IVF народжуваність у пар із показником фрагментації ДНК < 25 % становила 33 %, а у пар із показником фрагментації ДНК сперми > 50 % — 13 %. Після процедури ICSI не було виявлено суттєвих відмінностей у пошкодженні ДНК сперми. Ураження ДНК сперми також асоціювалося з низьким рівнем народжуваності після процедури IVF та в пар з ідіопатичним безпліддям: 39 % пар на процедурі IVF та 41 % чоловіків з ідіопатичним безпліддям мали високий рівень пошкодження ДНК сперматозоїдів.

Виявлено вірогідне підвищення невдалих спроб у пацієнтів із високими показниками пошкодження ДНК сперматозоїдів порівнянно з пацієнтами з низьким показником фрагментації ДНК [54, 55].

Грубі хромосомні аберації наявні в 70 % досліджених, що пов'язані з викиднями [56], і в більшості випадків із материнського боку є зростання мейозів [57]. У жінок із повторними викиднями частота ненормальних ембріональних каріотипів була вірогідно нижчою за кількість попередніх викиднів [58] з урахуванням у цій популяції інших чинників, одним з яких може бути пошкодження ДНК сперматозоїдів. У даному метааналізі автори не знайшли будь-якої відмінності у зв'язку між високими показниками пошкодження ДНК сперматозоїдів та викиднями на тлі різних методів лікування безпліддя. Подібні дані отримали також в інших дослідженнях [58]. При застосуванні ICSI сперматозоїди з пошкодженням ДНК більш придатні для фертилізації ооцита, ніж при процедурі з IVF. Ступінь пошкодження ДНК сперматозоїдів впливає на результат вагітності та залежить від якості ооцита. Сперматозоїди не здатні до відновлення ДНК, тоді як ооцит має певні репаративні можливості в період постфертилізації. Негативний вплив високої фрагментації ДНК на вагітність може бути подоланий використанням високоякісних ооцитів, як показано в дослідженні з порівнянням стандартного і донорського циклів [59]. Суперечливі результати впливу показників фрагментації ДНК сперматозоїдів у чоловіків наводяться в трьох метааналізах. В одному з них безплідні пари були вдвічі більш схильні до вагітності

після ЕКЗ та в 1,6 раза — після ICSI, якщо показник фрагментації сперматозоїдів був низьким. Ще в одному метааналізі показано статистично вірогідний зв'язок між показниками вагітності в циклах ЕКЗ та ICSI та відсотком пошкодження ДНК сперматозоїдів [60]. В третьому дослідженні показники вагітності також значно понизилися після ЕКЗ, але не після ICSI в пацієнтів із високими показниками фрагментації ДНК сперматозоїдів [61].

Наслідки використання сперматозоїдів із пошкодженими ДНК у циклах допоміжних репродуктивних технологій досі не з'ясовані, однак дослідники передбачають, що пошкодження ДНК сперматозоїдів може мати промутагенний вплив після запліднення [62], оскільки деякі епігенетичні аномалії пов'язані з допоміжними репродуктивними технологіями [63]. У деяких дослідженнях виявлений підвищений ризик вроджених дефектів при використанні ЕКЗ та ICSI [64]. Одним із механізмів пошкодження цілісності ДНК сперматозоїдів є високі рівні активних форм кисню. Були проведені дослідження можливої захисної ролі антиоксидантів для лікування та запобігання пошкодженням ДНК. Покращання показників фрагментації ДНК сперматозоїдів у результаті такого лікування з використанням антиоксидантів показане в декількох роботах [65], однак у даних дослідженнях не повідомлялося про вплив лікування на показники вагітності. В одній із цих робіт обстежено 38 чоловіків із підвищеним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів, які приймали вітаміни С та Е протягом двох місяців після невдалої спроби ICSI [66]. Проведений другий цикл ICSI після лікування показав вірогідне покращання показників вагітності — 48,2 *vs* 6,9 %. Також у 76 % пролікованих чоловіків спостерігалося зменшення відсотка фрагментації ДНК сперматозоїдів. У той же час в іншій роботі було встановлено нормалізацію показників фрагментації ДНК сперматозоїдів у 37 % чоловіків із підвищеним відсотком показників фрагментації ДНК сперматозоїдів без лікування при проведенні повторного тестування порівняно з показниками при першому тестуванні [67].

Таким чином, тестування пошкоджень ДНК сперматозоїдів та селекція непошкоджених сперматозоїдів повинні застосовуватися як частина діагностичних та лікувальних методів для більш точного визначення причин чоловічого чинника неплідності та підвищення ефективності лікування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. *Polis CB, Cox CM, Tunçalp Ö, McLain AC, Thoma ME. Estimating infertility prevalence in low-to-middle-income countries: an application of a current duration approach to Demographic and Health Survey data. Hum Reprod. 2017 May 1;32(5):1064-1074. doi: 10.1093/humrep/dex025.*
2. *Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1388-93. doi: 10.1056/NEJMoa003005.*
3. *Asemota OA, Klatsky P. Access to infertility care in the developing world: the family promotion gap. Semin Reprod Med. 2015 Jan;33(1):17-22. doi: 10.1055/s-0034-1395274.*
4. *Lewis SEM. The place of sperm DNA fragmentation testing in current day fertility management. Middle East Fertility Society Journal. 2013;18(2):78-83. doi: 10.1016/j.mefs.2013.01.010.*
5. *Bungum M, Humaidan P, Axmon A, et al. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. Hum Reprod. 2007 Jan;22(1):174-9. doi: 10.1093/humrep/del326.*
6. *Simon L, Lewis SE. Sperm DNA damage or progressive motility: which one is the better predictor of fertilization in vitro? Syst Biol Reprod Med. 2011 Jun;57(3):133-8. doi: 10.3109/19396368.2011.553984.*
7. *Simon L, Lutton D, McManus J, Lewis SE. Sperm DNA damage measured by the alkaline Comet assay as an independent predictor of male infertility and in vitro fertilization success. Fertil Steril. 2011 Feb;95(2):652-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.019.*
8. *de la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. Hum Reprod. 2002 Jun;17(6):1649-56.*
9. *Singh NP, Muller CH, Berger RE. Effects of age on DNA double-strand breaks and apoptosis in human sperm. Fertil Steril. 2003 Dec;80(6):1420-30.*
10. *Griffin DK, Abruzzo MA, Millie EA, et al. Non-disjunction in human sperm: evidence for an effect of increasing paternal age. Hum Mol Genet. 1995;4(12):2227-2232.*
11. *Sartorelli EM, Mazzucatto LF, de Pina-Neto JM. Effect of paternal age on human sperm chromosomes. Fertil Steril. 2001;76(6):1119-23.*
12. *Agarwal A, Sharma RK, Desai NR, Prabakaran S, Tavares A, Sabanegh E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. Urology. 2009 Mar;73(3):461-9. doi: 10.1016/j.urology.2008.07.053.*
13. *Kefer JC, Agarwal A, Sabanegh E. Role of antioxidants in the treatment of male infertility. Int J Urol. 2009 May;16(5):449-57. doi: 10.1111/j.1442-2042.2009.02280.x.*
14. *Gandini L, Lombardo F, Paoli D, et al. Full-term pregnancies achieved with ICSI despite high levels of sperm chromatin damage. Hum Reprod. 2004 Jun;19(6):1409-17. doi: 10.1093/humrep/deh233.*
15. *Collins JA, Barnhart KT, Schlegel PN. Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization? Fertil Steril. 2008;89(4):823-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.055.*
16. *Frydman N, Prisant N, Hesters L, et al. Adequate ovarian follicular status does not prevent the decrease in pregnancy rates associated with high sperm DNA fragmentation. Fertil Steril. 2008;89(1):92-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.02.022.*
17. *Lin MH, Kuo-Kuang LR, Li SH, Lu CH, Sun FJ, Hwu YM. Sperm chromatin structure assay parameters are not related to fertilization rates, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection, but might be related to spontaneous abortion rates. Fertil Steril. 2008;90(2):352-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.06.018.*
18. *Benchaib M, Lornage J, Mazoyer C, Lejeune H, Salle B, François Guerin J. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome. Fertil Steril. 2007;87(1):93-100. doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.057.*
19. *Greco E, Scarselli F, Iacobelli M, et al. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. Hum Reprod. 2005;20(1):226-30. doi: 10.1093/humrep/deh590.*
20. *Irvine DS, Twigg JP, Gordon EL, Fulton N, Milne PA, Aitken RJ.*

DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. J Androl. 2000;21(1):33-44.

21. Muratori M, Piomboni P, Baldi E, et al. Functional and ultrastructural features of DNA-fragmented human sperm. J Androl. 2000;21(6):903-12.

22. Comhaire FH, Christophe AB, Zalata AA, Dhooge WS, Mahmoud AM, Depuydt CE. The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2000;63(3):159-65. doi: 10.1054/plef.2000.0174.

23. Morris ID. Sperm DNA damage and cancer treatment. Int J Androl.2002;25(5):255-61.

24. Saleh RA, Agarwal A, Nada EA, et al. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. Fertil Steril. 2003 Jun;79 Suppl 3:1597-605.

25. Alvarez JG, Sharma RK, Ollero M, et al. Increased DNA damage in sperm from leukocytospermic semen samples as determined by the sperm chromatin structure assay. Fertil Steril. 2002;78(2):319-29.

26. Erenpreiss J, Hlevicka S, Zalkalns J, Erenpreisa J. Effect of leukocytospermia on sperm DNA integrity: a negative effect in abnormal semen samples. J Androl. 2002;23(5):717-23.

27. Kobayashi H, Larson K, Sharma RK, et al. DNA damage in patients with untreated cancer as measured by the sperm chromatin structure assay. Fertil Steril. 2001;75(3):469-75.

28. Muratori M, Marchiani S, Maggi M, Forti G, Baldi E. Origin and biological significance of DNA fragmentation in human spermatozoa. Front Biosci. 2006;11:1491-9.

29. Barroso G, Morshedi M, Oehninger S. Analysis of DNA fragmentation, plasma membrane translocation of phosphatidylserine and oxidative stress in human spermatozoa. Hum Reprod. 2000;15(6):1338-44.

30. Ollero M, Gil-Guzman E, Lopez MC, et al. Characterization of subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: implications in the diagnosis and treatment of male infertility. Hum Reprod. 2001;16(9):1912-21.

31. Sakkas D, Seli E, Bizzaro D, Tarozzi N, Manicardi GC. Abnormal spermatozoa in the ejaculate: abortive apoptosis and faulty nuclear remodelling during spermatogenesis. Reprod Biomed Online. 2003;7(4):428-32.

32. Seli E, Gardner DK, Schoolcraft WB, Moffatt O, Sakkas D. Extent of nuclear DNA damage in ejaculated spermatozoa impacts on blastocyst development after in vitro fertilization. Ferti Steril. 2004;82(2):378-83. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.12.039.

33. Muriel L, Garrido N, Fernandez JL, et al. Value of the sperm deoxyribonucleic acid fragmentation level, as measured by the sperm chromatin dispersion test, in the outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. Fertil Steril. 2006;85(2):371-83. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.07.1327.

34. Schulte RT, Ohl DA, Sigman M, Smith GD. Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays, and outcomes. J Assist Reprod Genet. 2010 Jan;27(1):3-12. doi: 10.1007/s10815-009-9359-x.

35. Saleh RA, Agarwal A, Nada EA, et al. Negative effects of increased sperm DNA damage in relation to seminal oxidative stress in men with idiopathic and male factor infertility. Fertil Steril. 2003 Jun;79 Suppl 3:1597-605.

36. Zini A, Bielecki R, Phang D, Zenzes MT. Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. Fertil Steril. 2001;75(4):674-7.

37. Zini A, Kamal K, Phang D, Willis J, Jarvi K. Biologic variability of sperm DNA denaturation in infertile men. Urology. 2001 Aug;58(2):258-61.

38. Alvarez C, Castilla JA, Martínez L, Ramírez JP, Vergara F, Gaforio JJ. Biological variation of seminal parameters in healthy subjects. Hum Reprod. 2003 Oct; 18(10):2082-8.

39. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, Said TM, Sikka SC, Thomas AJ Jr. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. Fertil Steril. 2003;80(6):1431-6.

40. Saleh RA, Agarwal A, Nelson DR, et al. Increased sperm nuclear DNA damage in normozoospermic infertile men: a prospective study. Fertil Steril. 2002;78(2):313-8.

41. Gandini L, Lombardo F, Paoli D, et al. Study of apoptotic DNA fragmentation in human spermatozoa. Hum Reprod. 2000;15(4):830-9.

42. Bungum M, Humaidan P, Spano M, Jepson K, Bungum L, Giwercman A. The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI. Hum Reprod. 2004;19(6):1401-1408. doi: 10.1093/humrep/deh280.

43. Huang CC, Lin DP, Tsao HM, Cheng TC, Liu CH, Lee MS. Sperm DNA fragmentation negatively correlates with velocity and fertilization rates but might not affect pregnancy rates. Fertil Steril. 2005;84(1):130-40. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.08.042.

44. Benchaib M, Braun V, Lornage J, et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. Hum Reprod. 2003;18(5):1023-8.

45. Sergerie M, Laforest G, Bujan L, Bissonnette F, Bleau G. Sperm DNA fragmentation: threshold value in male fertility. Hum Reprod. 2005;20(12):3446-51. doi: 10.1093/humrep/dei231.

46. Duran EH, Morshedi M, Taylor S, Oehninger S. Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: a prospective cohort study. Hum Reprod. 2002;17(12):3122-8.

47. Evenson D, Wixon R. Meta-analysis of sperm DNA fragmentation using the sperm chromatin structure assay. Reprod Biomed Online. 2006;12(4):466-472.

48. Payne JF, Raburn DJ, Couchman GM, Price TM, Jamison MG, Walmer DK. Redefining the relationship between sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as measured by the sperm chromatin structure assay and outcomes of assisted reproductive techniques. Fertil Steril. 2005;84(2):356-364. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.02.032.

49. Virro MR, Larson-Cook KL, Evenson DP. Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. Fertil. Steril. 2004;81(5):1289-1295. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.063.

50. Henkel R, Kierspel E, Hajimohammad M, et al. DNA fragmentation of spermatozoa and assisted reproduction echnol. Reprod. Biomed. Online. 2003;7(4):477-484.

51. Zini A, Meriano J, Kader K, Jarvi K, Laskin CA, Cadesky K. Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI. Hum Reprod. 2005;20(12):3476-3480. doi: 10.1093/humrep/dei266.

52. Morris ID, Ilott S, Dixon L, Brison DR. The spectrum of DNA damage in human sperm assessed by single cell gel electrophoresis (Comet assay) and its relationship to fertilization and embryo development. Hum Reprod. 2002;17(4):990-998.

53. Henkel R, Hajimohammad M, Stalf T, Hoogendijk C, Mehnert C, Menkveld R, et al. Influence of deoxyribonucleic acid damage on fertilization and pregnancy. Fertil Steril. 2004;81(4):965-972. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.09.044.

54. Zini A, Boman JM, Belzile E, Ciampi A. Sperm DNA damage is associated with an creased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2008;23(12):2663-2668. doi: 10.1093/humrep/den321.

55. Check JH, Graziano V, Cohen R, Krotec J, Check ML. Effect of an abnormal sperm chromatin structural assay (SCSA) on pregnancy out-

come following (IVF) with ICSI in previous IVF failures. Arch Androl. 2005;51(2):121-124. doi: 10.1080/014850190518125.

56. Aitken RJ, Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome. Reproduction. 2001;122(4):497-506.

57. De Baun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. Am J Hum Genet. 2003;72(1):156-160. doi: 10.1086/346031.

58. Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi JP, Flahault A, Le Bouc Y. In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN1OT gene. Am J Hum Genet. 2003;72(5):1338-1341.

59. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. Lancet. 2003;361(9373):1975-1977. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13592-1.

60. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects – a systematic review. Hum Reprod. 2005;20(2):328-338. doi: 10.1093/humrep/deh593.

61. Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. Fertil Steril. 2005;84(5):1308-1315. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.086.

62. Greco E, Romano S, Iacobelli M, et al. ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment. Hum Reprod. 2005;20(9):2590-2594. doi: 10.1093/humrep/dei091.

63. Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. Arch Androl. 2003;49(2):83-94.

64. Meseguer M, Martinez-Conejero JA, O'Connor JE, Pellicer A, Remohi J, Garrido N. The significance of sperm DNA oxidation in embryo development and reproductive outcome in an oocyte donation program: a new model to study a male infertility prognostic factor. Fertil Steril. 2008;89(5):1191-1199. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.05.005.

65. Henkel R, Kierspel E, Hajimohammad M. et al. DNA fragmentation of spermatozoa and assisted reproduction technology. Reprod. Biomed. Online. 2003;7(4):477-484.

66. Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. Arch Androl. 2003;49(2):83-94.

67. Erenpreiss J, Bungum M, Spano M, Elzanaty S, Orbidans J, Giwercman A. Intra-individual variation in sperm chromatin structure assay parameters in men from infertile couples: clinical implications. Hum Reprod. 2006;21(8):2061-2064. doi: 10.1093/humrep/del134.

Отримано 16.04.2018

Лучицкий В.Е., Лучицкий Е.В., Зубкова Г.А., Рыбальченко В.М., Складанная И.И., Гулеватый С.В.
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

Фрагментация ДНК сперматозоидов у мужчин с бесплодием (обзор литературы)

Резюме. В обзоре литературы анализируются результаты нарушения фрагментации ДНК сперматозоидов и механизмы повреждения целостности ДНК у мужчин с бесплодием. Представлены основные теории молекулярных механизмов повреждения ДНК и нарушения хроматина сперматозоидов. Общепризнанными факторами, кроме врожденных и половых инфекций, варикоцеле и пиоспермии, которые влияют на состояние репродуктивной функции мужчин, являются неблагоприятные факторы окружающей среды. Одним из механизмов повреждения целостности ДНК сперматозоидов являются высокие уровни активных форм кислорода. В обзоре приведены данные о возможной защитной роли антиоксидантов для лечения и предупреждения повреждений ДНК. Сделан вывод, что тестирование повреждений ДНК сперматозоидов и селекция неповрежденных сперматозоидов должны стать частью диагностических и лечебных методов у пар, которые страдают от бесплодия и повторных выкидышей.
Ключевые слова: сперматозоиды; бесплодие; фрагментация ДНК; антиоксиданты; хроматин

V.Ye. Luchytsky, Ye.V. Luchytsky, H.A. Zubkova, V.M. Rybalchenko, I.I. Skladanna, S.V. Hulievaty
State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

DNA fragmentation in spermatozoa of men with infertility (literature review)

Abstract. In the literature review, data are analyzed on the violation of sperm DNA fragmentation and mechanisms of damage to DNA integrity in infertile men. The basic theories of molecular mechanisms of DNA damage and sperm chromatin abnormalities in male infertility are given. Adverse environmental conditions are generally recognized unfavorable factors, along with varicocele and pyospermia, congenital malformations and sexually transmitted infections, which affect the state of reproductive function in men. One of the mechanisms of damage to the sperm DNA integrity is high levels of reactive oxygen species. Data on the potential protective role of antioxidants in the treatment and prevention of DNA damage are presented. It was concluded that testing of sperm DNA damage and the selection of undamaged spermatozoa should be used as a part of diagnostic and therapeutic methods in couples suffering from infertility and repeated miscarriages.
Keywords: spermatozoa; infertility; DNA fragmentation; antioxidants; chromatin