

УДК 616.697-08:616.69-008.8

© А. И. Рутинский, С. Н. Шамраев, 2013.

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ МУЖЧИН С БЕСПЛОДИЕМ НА ФОНЕ ПОВЫШЕННОГО УРОВНЯ ХРОСОМНЫХ АНОМАЛИЙ СПЕРМАТОЗОИДОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**А. И. Рутинский, С. Н. Шамраев**

*Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи (директор – профессор А. В. Чайка), Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького; 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, 16; E-mail: chaika@dsmu.edu.ua*

### CLINICAL MANAGEMENT OF MALE INFERTILITY AGAINST THE BACKGROUND OF AN ELEVATED LEVEL OF SPERMATOZOON CHROMOSOMAL ABNORMALITIES (A REVIEW)

O. I. Rutinsky, S. M. Shamrayev

#### SUMMARY

This article is a review of the literature on tactics of infertile men against increased levels of sperm chromosomal abnormalities. The authors conclude that patients with severe forms of infertility treatment methods requiring ART need careful genetic alertness, since the main task of ART is providing healthy progeny. There is no consensus on the issue of expediency of genetic screening in men who suffer from infertility. Several authors propose the chromosome study in all the men with azoospermia, while in cases of infertility unrelated to azoospermia genetic studies should be conducted only in the presence of adverse history. On the other hand, we speculate about the need for karyotyping cells of several types of the patient tissue (lymphocytes and germ cells, fibroblasts). Based on data on the prevalence of genetic disorders in infertility we recommend implementation of karyotyping for all men with idiopathic impaired spermatogenesis and sperm concentrations below 10 million/ml. Development of an evidence-based algorithm of managing infertile patients with high levels of chromosomal pathology sperm is an important task of the modern reproductive medicine. The use of antioxidant therapy is pathogenetically purposeful in aspect of reducing the damaging action of the reactive oxygen species on the sperm genetic apparatus and it can reduce the number of genetically defective gametes.

### ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ЧОЛОВІКІВ З БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ ХРОСОМНИХ АНОМАЛІЙ СПЕРМАТОЗОЇДІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

О. І. Рутинський, С. М. Шамраєв

#### РЕЗЮМЕ

У статті наведено огляд літератури з тактики ведення чоловіків з безпліддям на тлі підвищеного рівня хромосомних аномалій сперматозоїдів. Автори роблять висновок про те, що пацієнти з тяжкими формами безпліддя, які потребують лікування методами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), вимагають до себе підвищеної генетичної настороженості, так як головне завдання ДРТ – отримання здорового потомства. Немає єдиної думки в питанні доцільності генетичного скринінгу у чоловіків, які страждають на безпліддя. Ряд авторів пропонують проведення хромосомного дослідження всім чоловікам з азооспермією, в той час як при наявності безпліддя, не пов'язаного з азооспермією, генетичне дослідження повинне проводитись тільки за наявності несприятливого анамнезу. З іншого боку, висловлюється припущення про необхідність каріотипування клітин декількох типів тканини пацієнта (лімфоцитів, статевих клітин, фібробластів). На підставі даних про поширеність генетичних порушень при безплідді рекомендується виконання каріотипування всім чоловікам з ідіопатичним порушенням сперматогенезу і концентрацією сперматозоїдів менше 10 млн/мл. Розробка науково обґрунтованого алгоритму ведення безплідних пацієнтів з високим рівнем хромосомної патології сперматозоїдів є важливим завданням сучасної репродуктивної медицини. Використання антиоксидантної терапії є патогенетично обґрунтованим для зменшення ушкоджувальної дії активних форм кисню на генетичний апарат сперматозоїдів і дозволяє знизити кількість генетично дефектних статевих клітин.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие, патоспермия, хромосомные нарушения, FISH-исследование, тактика ведения.

В настоящее время остается открытым вопрос о врачебной тактике ведения бесплодной пары при обнаружении у мужчины патоспермии неясного генеза, а также с высоким уровнем хромосомных нарушений в ядрах сперматозоидов [15, 23, 37].

Нет единого мнения в вопросе целесообразности генетического скрининга у мужчин, страдающих

бесплодием [37]. Ряд авторов предлагают проведение хромосомного исследования всем мужчинам с азооспермией, в то время как при наличии бесплодия, не связанного с азооспермией, генетическое исследование должно проводиться только при наличии неблагоприятного анамнеза (повторные спонтанные аборт, повторные неудачные попытки искусственного

оплодотворения, наличие хромосомной патологии у мужчины – синдром Клайнфельтера, наличие генетических нарушений у детей этого мужчины) [7, 16].

С другой стороны, высказывается предположение о необходимости кариотипирования клеток нескольких типов ткани пациента (лимфоцитов, половых клеток, фибробластов), цитогенетический анализ лимфоцитов крови должен выполняться в числе первых этапов диагностики бесплодия с патозооспермией неясного генеза [5]. На основании данных о распространенности генетических нарушений при бесплодии рекомендуется выполнение кариотипирования всем мужчинам с идиопатическим нарушением сперматогенеза и концентрацией сперматозоидов менее 10 млн/мл.

Генетическое FISH-исследование спермы целесообразно проводить мужчинам с тяжелой олигозооспермией [22], а также с выраженной тератозооспермией вне зависимости от её типа и является необходимым исследованием при бесплодии [11, 13, 16, 21]. В то же время подчёркивается необходимость выполнения генетического FISH скрининга всем мужчинам, планирующим выполнение экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или интрацитоплазматического введения сперматозоида (ИКСИ), вне зависимости от показателей спермограммы, что позволит им принимать обоснованные решения относительно целесообразности выполнения ЭКО с учётом возможных рисков, а также дальнейшего генетического скрининга, такого как предимплантационная генетическая диагностика (ПГД) [17, 28].

В настоящее время с целью снижения количества генетически неполноценных сперматозоидов используются следующие методы: подготовка спермы, применение микроскопов с большим увеличением, дающее возможность отбора лучших сперматозоидов, использование тестикулярных сперматозоидов, антиоксидантная терапия [1].

При подготовке спермы используется центрифугирование в градиенте плотности, обработка спермы методами «swim-up», «glass wool filtration» и электрофоретическое разделение спермы [10, 24].

Получение половых клеток непосредственно из яичка связано с предположением, что мужские половые клетки повреждаются активными формами кислорода (АФК), главным образом, в придатке яичка [18]. Однако дальнейшие исследования в данной области не обнаружили достоверных различий при использовании для оплодотворения сперматозоидов различного происхождения [12].

Использование микроскопа с большим увеличением помогает определить различные структурные аномалии сперматозоидов, в том числе внутриядерные вакуоли, которые ассоциируются с повреждением дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) [38].

При использовании микроскопа с увеличением до 6000 было отмечено улучшение результатов

ИКСИ по сравнению со стандартной методикой [25]. Данный метод является эффективным, однако широкое применение его ограничено ввиду его дороговизны и трудоёмкости. К тому же следует отметить, что описанные выше методики могут быть использованы только при искусственном оплодотворении.

Возможности медикаментозной терапии при разных нарушениях сперматогенеза значительно ограничены, что является актуальной проблемой современной клинической андрологии [3].

Поскольку оксидативный стресс и повышение свободных радикалов оказывают негативное влияние на сперматогенез, антиоксиданты широко используются в лечении бесплодия [3, 4, 6, 14, 26, 27, 36, 39]. Антиоксиданты способны связывать свободные электроны активных форм кислорода и, таким образом, предотвращать повреждение сперматозоидов [2, 8].

Высказывается предположение, что при таких патологических состояниях, как астенозооспермия, активность антиоксидантов семенной плазмы не может защитить сперматозоиды от действия свободных радикалов, что приводит к усилению перекисного окисления липидов [9].

Наиболее широко изученными антиоксидантами являются: витамин С, витамин Е, селен, цинк, глутатион, L-карнитин и N-ацетил-цистеин [20, 31, 34, 35, 40].

Многочисленные исследования *in vitro* и *in vivo* показали эффективность антиоксидантной терапии при лечении мужского бесплодия, в том числе за счет улучшения состояния ДНК сперматозоидов [14, 19, 27, 33, 34, 36].

Последний мета-анализ Кокрановского Сотрудничества показал статистически значимое увеличение числа беременностей, а также повышение шансов рождения живого ребенка среди субфертильных мужчин при использовании терапии антиоксидантами в циклах ЭКО/ИКСИ [35].

Данные литературы свидетельствуют о том, что антиоксиданты, такие как L-карнитин и витамины С и Е, являются эффективными для улучшения параметров спермы, что подтверждено результатами исследований, и могут рассматриваться как вариант терапии [26, 29, 34].

В работе [30] описываются случаи, когда преодоление бесплодия у нескольких супружеских пар удалось достичь в программах ИКСИ с использованием антиоксидантной терапии. При этом использовалась терапия, включающая L-карнитин и другие антиоксиданты.

G. Cavallini et al. (2012) [32] сообщили о значительном снижении уровня анеуплоидий ядер сперматозоидов на фоне 3-х месячного курса применения L-карнитина и ацетил-L-карнитина у пациентов с тяжелой олигоастенотератоспермией. Одновременно с этим было отмечено улучшение морфологических характеристик эякулята, увеличение числа биохимических и клинических беременностей в указанной группе пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Пациенты с тяжелыми формами бесплодия, нуждающиеся в лечении методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), требуют к себе повышенной генетической настороженности, так как главная задача ВРТ – получение здорового потомства. Разработка научно обоснованного алгоритма ведения бесплодных пациентов с высоким уровнем хромосомной патологии сперматозоидов является важной задачей современной репродуктивной медицины.

2. Использование антиоксидантной терапии является патогенетически обоснованным для уменьшения повреждающего действия активных форм кислорода на генетический аппарат сперматозоидов и позволяет снизить количество генетически дефектных половых клеток.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абубакиров А. Н. Повреждения ДНК сперматозоидов и мужское бесплодие. / А. Н. Абубакиров // Урология. – 2009. – № 3. – С. 86–91.
2. Активные формы кислорода и репродуктивная функция мужчин: фундаментальные и клинические аспекты / В. А. Божедомов, М. В. Торопцева, И. В. Ушакова [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2011. – № 3. – С. 10–15.
3. Виноградов И. В. Опыт применения карнитина у больных с идиопатической патоспермией / И. В. Виноградов, А. А. Капто, Л. М. Афанасьева // Проблемы репродукции. – 2009. – № 1. – С. 76–78.
4. Калинин С. Ю. Клиническая андрология / С. Ю. Калинин, И. А. Тюзиков. – М. : Практическая медицина, 2009. – 399 с.
5. Роль аномалии хромосом в развитии бесплодия, связанного с нарушением сперматогенеза [Электронный ресурс] / [Л. Ф. Курило, Н. Ю. Кузина, А. П. Савельева и др.] // Проблемы репродукции. – 1998. – № 2. – Режим доступа: [http://www.rusmedserv.com/problreprod/1998/2/article\\_82.html](http://www.rusmedserv.com/problreprod/1998/2/article_82.html)
6. Сухих Г. Т. Мужское бесплодие / Г. Т. Сухих, В. А. Божедомов. – М. : Эксмо, 2009. – 240 с.
7. Чиркова Е. Ю. Использование метода флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) для обнаружения генетических изменений у мужчин с нарушением сперматогенеза / Е. Ю. Чиркова, Д. Д. Иванова, С. С. Литвинов // Андрология и генитальная хирургия. – 2011. – № 2. – С. 125–126.
8. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility / C. Ross, A. Morriss, M. Khairy [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. – 2010. – Vol. 20. – P. 711–723.
9. Activity of antioxidant enzymes in seminal plasma and their relationship with lipid peroxidation of spermatozoa / H. Tavilani, M. T. Goodarzi, A. Vaisiraygani [et al.] // International Braz. J. Urol. – 2008. – Vol. 34 (4). – P. 485–491.
10. Amiri I. Comparison of the DNA Fragmentation and the Sperm Parameters after Processing by the Density Gradient and the Swim up Methods / I. Amiri, M. Ghorbani, S. Heshmati // J. Clin. Diagn. Res. – 2012. – Vol. 6. – P. 1451–1453.
11. Aneuploidy rate in spermatozoa of selected men with severe teratozoospermia / M. Mehdi, A. Gmidène, S. Brahem [et al.] // Andrologia. – 2012. – Vol. 44. – P. 139–143.
12. Assisted reproduction in the azoospermic couple / J. D. Nicopoulos, J. W. Ramsay, P. A. Almeida [et al.] // BJOG. – 2004. – Vol. 111. – P. 1190–1203.
13. Brahem S. Cytogenetic and molecular aspects of absolute teratozoospermia: comparison between polymorphic and monomorphic forms / S. Brahem, H. Elghezal, H. Ghédir // Urology. – 2011. – Vol. 78. – P. 1313–1319.
14. Carnitine for the treatment of idiopathic asthenospermia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / M. Sigman, S. Glass, J. Campagnone [et al.] // Fertil Steril. – 2006. – Vol. 85. – P. 1409–1414.
15. Carrell D. T. The clinical implementation of sperm chromosome aneuploidy testing: pitfalls and promises / D. T. Carrell // J. Androl. – 2008. – Vol. 29. – P. 124–133.
16. Chromosomal abnormalities in azoospermic and non-azoospermic infertile men: numbers needed to be screened to prevent adverse pregnancy outcomes / E. C. Dul, J. Van Echten-Arends, H. Groen [et al.] // Human Reproduction. – 2012. – Vol. 27. – P. 2850–2856.
17. Could sperm aneuploidy rate determination be used as a predictive test before intracytoplasmic sperm injection? / F. M. Petit, N. Frydman, M. Benkhalifa [et al.] // Journal of Andrology. – 2005. – Vol. 26. – P. 235–241.
18. DNA fragmentation of spermatozoa and assisted reproduction technology / R. Henkel, E. Kierspel, M. Hajimohammad [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2003. – Vol. 7. – P. 477–484.
19. Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men? / I. M. Ebisch, F. H. Pierik, F. H. de Jong [et al.] // Int. J. Androl. – 2006. – Vol. 29. – P. 339–345.
20. Effects of N-acetylcysteine on semen parameters and oxidative/antioxidant status / H. Ciftci, A. Verit, M. Savas [et al.] // Urology. – 2009. – Vol. 74. – P. 73–76.
21. Elevated sperm chromosome aneuploidy and apoptosis in patients with unexplained recurrent pregnancy loss / D. T. Carrell, A. L. Wilcox, L. Lowy [et al.] // Obstet. Gynecology. – 2003. – Vol. 101. – P. 1229–1235.
22. Exploring the relationship between the severity of oligozoospermia and the frequencies of sperm chromosome aneuploidies. / A. B. Durak, I. Aras, C. Can [et al.] // Andrologia. – 2012. – Vol. 44. – P. 416–422.
23. Hann M. C. Meiotic recombination and male infertility: from basic science to clinical reality? / M. C. Hann, P. E. Lau, H. G. Tempest // Asian J. Androl. – 2011. – Vol. 13. – P. 212–218.

24. Henkel R. Sperm preparation: state-of-the-art-physiological aspects and application of advanced sperm preparation methods / R. Henkel // *Asian J. Androl.* – 2012. – Vol. 14. – P. 260–269.
25. High-magnification ICSI overcomes paternal effect resistant to conventional ICSI. / [A. Hazout, M. Dumont-Hassan, A. M. Junca et al.] // *Reprod. Biomed Online.* – 2006. – Vol. 12. – P. 19–25.
26. Husein R. H. Effects of L-Arginine, vitamin E and their combinations on sperms morphology in albino male mice / R. H. Husein, M. O. Ahmed, S. M. Muhammed // *Journal of Al-Nahrain University.* – 2011. – Vol. 14 (2). – P. 137–143.
27. ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment. / E. Greco, S. Romano S., M. Iacobelli [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20. – P. 2590–2594.
28. Hwang K. The use of fluorescent in situ hybridization in male infertility / K. Hwang, J. W. Weedon, D. J. Lamb // *Ther Adv. Urol.* – 2010. – Vol. 2(4). – P. 157–169.
29. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility / M. Costa, D. Canale, M. Filicori [et al.] // *Andrologia.* – 1994. – Vol. 26. – P. 155–159.
30. Live births after IVF in men with a DNA fragmentation index of 30% or greater as determined by the sperm chromatin structure assay (SCSA™) / F. Barnes, F. Rabara, A. Murphy [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2004. – Vol. 82. – P. 47.
31. Placebo-controlled double-blind randomized trial on the use of L-carnitine, L-acetylcarnitine, or combined L-carnitine and L-acetylcarnitine in men with idiopathic asthenozoospermia / G. Balercia, F. Regoli, T. Armeni [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2005. – Vol. 84. – P. 662–671.
32. Reduction in sperm aneuploidy levels in severe oligoasthenoteratospermic patients after medical therapy: a preliminary report / G. Cavallini, M. C. Magli, A. Crippa [et al.] // *Asian J. Androl.* – 2012. – Vol. 14. – P. 591–598.
33. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment / E. Greco, M. Iacobelli, L. Rienzi [et al.] // *J. Androl.* – 2005. – Vol. 26. – P. 349–353.
34. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature / A. Agarwal, K. P. Nallella, S. S. Allamaneni [et al.] // *Reprod. Biomed Online.* – 2004. – Vol. 8. – P. 616–627.
35. Antioxidants for male subfertility / M. G. Showell, J. Brown, A. Yazdani [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2011. – (1): CD007411.
36. Sperm quality improvement after natural antioxidant treatment of asthenoteratospermic men with leukocytospermia / P. Piomboni, L. Gambera, F. Serafini [et al.] // *Asian J. Androl.* – 2008. – Vol. 10. – P. 201–206.
37. Tempest H. G. Meiotic recombination errors the origin of sperm aneuploidy and clinical recommendations / H. G. Tempest // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2011. – Vol. 57. – P. 93–101.
38. The morphological normalcy of the sperm nucleus and pregnancy rate of intracytoplasmic injection with morphologically selected sperm / A. Berkovitz, F. Eltes, S. Yaari [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – Vol. 20. – P. 185–190.
39. Treatment with carnitine, acetyl carnitine, L-arginine and ginseng improves sperm motility and sexual health in men with asthenospermia / G. Morgante, V. Scolaro, C. Tosti [et al.] // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2010. – Vol. 62. – P. 213–218.
40. Zini A. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? / A. Zini, N. Al-Hathal // *Asian J. Androl.* – 2011. – Vol. 13. – P. 374–381.