

І.С. Чернокульський

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

## Критерії оцінки потенціалу чоловічої фертильності

За умов критичної ситуації з народжуваністю та стрімкого розвитку допоміжних репродуктивних технологій існує нагальна потреба у розробці прогностичних критеріїв потенціалу чоловічої фертильності. У роботі проаналізовано різні показники, що можуть відображати репродуктивну здатність чоловіка, встановлено їх чутливість і специфічність. Найбільше значення у прогнозуванні клінічного результату при лікуванні чоловічої неплідності мають такі показники, як фрагментація спермальної ДНК та загальна кількість сперматозоїдів у сім'яній рідині. Причому найбільш специфічним і водночас чутливим показником є фрагментація ДНК.

**Ключові слова:** чоловіча ідіопатична неплідність, параметри спермограми, фрагментація ДНК, прогноз лікування, чутливість і специфічність.

### Вступ

Сталий розвиток суспільства будь-якої країни, як і цивілізації в цілому, залежить від демографічних показників та перспектив їх розвитку, які, у свою чергу, залежать від репродуктивного здоров'я населення. Проблему репродуктивного здоров'я і тривалості життя виведено в ранг загальнонаціональних, а збереження репродуктивного здоров'я населення виходить за рамки суто медичного питання і стає загальнодержавною, міжсекторальною проблемою (Концепція Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на 2006–2015 рр.»).

Поширеність неплідності набуває характеру епідемії. Частка чоловічої неплідності у загальній кількості випадків неплідності за даними різних авторів становить 40–50% (Brugh V.M., Lipshultz L.I., 2004). Для ефективного вирішення проблем, пов'язаних із репродуктивним здоров'ям, необхідний пошук нових та впровадження і вдосконалення існуючих допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Пошкодження (фрагментація) ДНК є відносно недавно відкритою причиною чоловічої неплідності, що останнім часом досить інтенсивно досліджується. Логічними є припущення, що пошкодження ДНК сперматозоїдів негативно впливатиме на можливість запліднення (Ahmadi A., Ng S.C., 1999; Spano M. et al., 2000) та ембріональний розвиток, а також, що в інфертильних чоловіків процент ушкодження ДНК буде більшим, ніж у фертильних чоловіків (Oehninger S. et al., 1998; Zini A. et al., 2001). Ці твердження особливо актуальні в еру ДРТ-технологій, що втручаються у процес природного добору, коли існує вірогідність запліднення яйцеклітини дефектним батьківським генетичним матеріалом.

Використання класичного аналізу сперми (спермограми), рекомендованого Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), не завжди є результативним для прогнозу фертильності чоловіка — як при застосуванні ДРТ, так і у пар, що намагаються мати дитину природним шляхом. Крім того, за допомогою спермо-

грами неможливе виявлення таких станів, що при застосуванні ДРТ (ЕКЗ — екстракорпорального запліднення, або ICSI — інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда) у терапії неплідних пар зумовлює порушення ембріонального розвитку вже з його початкових етапів (Ahmadi A., Ng S.C., 1999; Tesarik J. et al., 2002; Baker M., Aitken R.J., 2005). З урахуванням неможливості визначення цілісності генома чоловічих гамет спермограма є непрямим методом оцінки чоловічої фертильності, хоча й існує пряма залежність між показниками спермограми та фертильністю.

Мета роботи полягає у вивченні критеріїв прогнозування потенціалу чоловічої фертильності, встановленні їхньої чутливості та специфічності.

### Об'єкт і методи дослідження

**Відбір дослідного матеріалу.** Досліджено 40 зразків сім'яної рідини від 35 пацієнтів, які звернулися за допомогою до клініки генетики репродукції «Вікторія». Усі пацієнти репродуктивного віку (25–45 років) мають історію безплідності у парі протягом  $\geq 1$  року.

25 із 40 зразків безпосередньо залучені до циклів ДРТ, а інші 15 зразків — останні перед фактом реєстрації хімічної вагітності (ХВ) партнеркою пацієнта, що виникла природним шляхом (за умови, якщо між останньою спермограмою та фактом реєстрації ХВ пройшло не більше 3 тиж). До контрольної групи увійшли 62 зразки сперми від 31 здорового донора.

**Принцип розподілу та характеристики дослідних груп пацієнтів.** Показники пацієнтів розподілено на три групи за клінічним результатом та способом його досягнення (табл. 1). До першої групи (група А) увійшли 14 зразків сперми пацієнтів, у партнерок яких природним шляхом вдалося досягти ХВ, підтверженої клінічною вагітністю (КВ). До другої групи (група В) увійшли 10 зразків сперми пацієнтів, у партнерок яких за допомогою методів ДРТ вдалося досягти ХВ, підтверженої клінічно (КВ). До третьої групи (група С) увійшли

16 зразків сперми пацієнтів, у партнерок яких природним шляхом або за допомогою методів ДРТ вдалося досягти ХВ подальшим перериванням вагітності (ПВ) в ембріональний період внутрішньоутробного розвитку (до 10 тиж вагітності). Із 25 клінічно підтверджених вагітностей 1 закінчилася викиднем на 12-му тижні вагітності, яка була досягнута за допомогою ДРТ. Вагітні спостерігалися до періоду пологів: народилося 32 дитини (18 хлопчиків та 14 дівчаток, з них 9 близнюків).

Показники одних і тих самих пацієнтів можуть знаходитися у різних групах залежно від клінічного результату та способу його досягнення: пацієнти та їх партнерки проходили від однієї до трьох спроб за методами ДРТ, або у партнерок вагітність наступала природним шляхом.

Усі пацієнти дали інформовану усну згоду на використання даних їх досліджень з науковою метою без зазначення особистих даних, деякі підписали інформовану згоду про проведення цього дослідження.

До критеріїв включення відібрано пацієнтів із астенно-і/або терато-і/або олігозооспермією I–III ступеня. Критерії виключення — азооспермія. Досліджуваним чоловікам, які палили на момент звернення, було рекомендовано кинути палити. Жоден із пацієнтів не мав в анамнезі варикоцеле, гострих запальних процесів статевих органів, соматичної патології, що могли б вплинути на репродуктивну здатність чоловіків, а також не проходив курси хіміо- та радіаційної терапії. Як матеріал для контрольної групи використовувалися зразки донорської сперми, зібраної від 32 здорових донорів.

Усі зразки донорської сперми мали нормальні показники спермограми згідно з останніми рекомендаціями ВООЗ 2010 р. (WHO, 2010): об'єм сперми  $> 1,5$  мл, концентрація сперматозоїдів  $> 15$  млн/мл, загальна кількість сперматозоїдів у еякуляті  $> 39$  млн, прогресивна рухливість (кат. a+b) сперматозоїдів  $> 32\%$ , загальна рухливість (кат. a+b+c) сперматозоїдів  $> 40\%$ , кількість форм із нормальною морфологією  $> 4\%$  та кількість живих форм  $> 58\%$ .

**Таблиця 1** Принцип розподілу зразків досліджуваного матеріалу до дослідних груп

Спосіб досягнення	Клінічний результат	КВ (n=24)	ПВ (n=16)
Природним шляхом	–	Група А (n=14)	Група С (n=1)
За допомогою ДРТ	–	Група В (n=10)	Група С (n=15)

**Таблиця 2** Характеристика показників дослідних та контрольної груп пацієнтів

Показники, що вивчалися	Контрольна група (n=32)			Статистична значимість (p)
	Група А (n=24)	Група В (n=16)	Група С (n=16)	
Життя без контрацепції, років	–	4,3±2,4	3,1±1,5	Н/3
Середній вік пацієнтів, років	32,1±2,6	32,3±5,0	32,6±4,8	Н/3
Середній вік жінок пацієнтів досліджуваних груп, років	–	29,2±3,4	28,9±4,2	Н/3
Середній рівень ФСГ жінок досліджуваних груп, МО/л	–	5,8±2,1	5,3±1,7	Н/3
Середня тривалість стимуляції, днів	–	9,8±1,4	10,1±2,1	Н/3
Середня доза гонадотропінів на стимуляцію, МО	–	35,1±5,5	35,7±2,2	Н/3
Середня кількість яйцеклітин, штук	–	13,2±3,2	12,8±5,4	Н/3

Н/3 – статистично незначима різниця; t – критерій Стьюдента не має статистично значимої різниці щодо середнього віку чоловіків, при порівнянні контрольної групи з обома дослідними групами та дослідних груп між собою; ФСГ – фолікулостимулюючий гормон.

Термін статевого життя без контрацепції в парі та середній вік пацієнтів обох дослідних груп не мав статистично значимої різниці, тому суттєво не вплинуло на результати ДРТ. Середній вік пацієнтів обох дослідних груп також не мав статистично значимої різниці із контрольною групою. Жінки досліджуваних пацієнтів обох груп обстежені на наявність соматичної, зокрема гінекологічної патології, що могла б негативно впливати на їх здатність до виношування вагітності. Також вони не мали статистично значимої різниці у показниках фертильності, що підтверджує відсутність впливу на результати циклів ЕКЗ/ICSI (табл. 2).

**Спермограма.** Зразки сперми збиралися згідно з вимогами ВООЗ методом мастурбації після 2–6 днів утримання від статевого акту (WHO, 2010). Після чого виконувалося зрідження зразків як мінімум протягом 30 хв при 37 °С. Показники спермограми (об'єм сперми, концентрація сперматозоїдів, їх рухливість, морфологія та процент живих форм) оцінювалися за допомогою світлооптичної мікроскопії, згідно з директивами ВООЗ щодо методики проведення спермограм (WHO, 2010). Патологічні форми сперматозоїдів опрацьовувалися та класифікувалися із використанням «жорстких» критеріїв Крюгера (Menkveld R., Kruger T.F., 1995). Використовувався світлооптичний мікроскоп «Carl Zeiss» (Німеччина).

**Оцінка фрагментації ДНК.** Аналіз рівня фрагментації ДНК виконувався за допомогою комплексу для оцінки фрагментації ДНК «Halosperm®» («Halotech Dna™», Іспанія). Метод заснований на тесті дисперсії хроматину сперматозоїдів (Sperm Chromatin Dispersion test — SCD) (Fernández J.L. et al., 2005). Комплект розрахований на 10 аналізів та містить агароз-

ний мікрогель для фіксації зразка сперми, кислотний розчин для денатурації ДНК сперматозоїдів та лігуючий розчин для видалення ядерних білків (нуклеопротейнів). Оцінка результату визначається за допомогою флуоресцентної мікроскопії. Використовувався флуоресцентний мікроскоп «Carl Zeiss» (Німеччина).

Непошкоджений та непрепарований свіжий зразок сперми розчиняли до концентрації сперматозоїдів 5–10 млн/мл. 25 мкл клітинної суспензії змішували з агарозним мікрогелем та препарували на предметному скельці. За допомогою кислотної обробки відбувалася денатурація ДНК сперматозоїдів. Після цього лігуючим розчином видаляли більшість нуклеопротейнів, і, за відсутності масивного пошкодження ДНК, утворювали ядра з великими ореолами від петель ДНК. При фрагментації ДНК ореол дисперсії навколо ядра відсутній або мінімальний (рисунк). Вважається, що кількість сперматозоїдів із фрагментацією ДНК >30% є показником неплідності чоловіка.

Статистичний аналіз результатів дослідження проводився з використанням методів варіаційної статистики. Нами проводилася оцінка частотних характеристик показників для якісних параметрів (P) та середніх величин для кількісних даних (середньої арифметичної — X) з оцінкою їх варіабельності (середнє квадратичне відхилення — σ, мінімум, максимум).

Порівняльний аналіз частотних характеристик показників між групами з оцінкою статистичної значимості різниці проводився з використанням методів порівняння пропорцій (Z-критерій) та критерію χ². Для кількісних показників порівняльна оцінка між групами проводилася з використанням критерію Вілкоксона — Манна — Уїтні (U).

Співвідношення двох залежних множин даних оцінювалося методом кореляції Пірсона (r).

Чутливість (Se) та специфічність (Sp) діагностичних критеріїв визначалися за формулами:

$$Se = \frac{a}{(a+c)}$$

$$Sp = \frac{b}{(b+d)}, \text{ де:}$$

Тест		Захворювання		
		Наявне		Відсутнє
		a	b	
Позитивний	a	b	a + b	
Негативний	c	d	c + d	
		a + c	b + d	

Нами визначена діагностична (прогностична) значимість окремих клінічних параметрів для результатів лікування. При цьому оцінювалися чутливість і специфічність досліджуваних параметрів із визначенням довірчого інтервалу та оцінкою їх статистичної значимості (p).

Усі статистичні методи аналізу та розраховані показники оцінювалися (порівнювалися) при заданому граничному рівні похибки першого роду (α) не вище 5% — p < 0,05 (статистична значимість — не нижче 95%). Статистичний аналіз вищенаведеними параметричними та непараметричними методами проводився з використанням Microsoft Office Excel 2010.

## Результати та їх обговорення

З метою встановлення показників, що в проведеному дослідженні найбільше вплинули на репродуктивну здатність чоловіків, проаналізовано показники спермограми (об'єм еякулята, рН, загальна кількість сперматозоїдів у еякуляті, показники рухливості та особливості морфологічної будови сперматозоїдів, кількість живих форм) та фрагментації спермальної ДНК.

Задля того щоб проаналізувати відмінності між здоровими фертильними чоловіками (контрольна група) та пацієнтами, які звернулися до клінік репродуктивної медицини з приводу неплідності, усі дослідні групи були об'єднані в одну — група А+В+С.

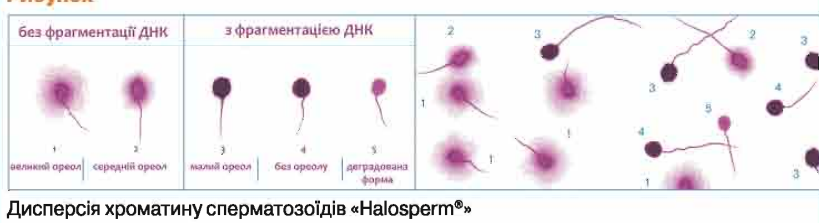
Для вивчення потенціалу фертильності серед дослідних груп групи із вдалим клінічним результатом — КВ — були об'єднані в одну — група А+В. Отримані результати порівнювалися з групою С, в якій відзначалася ПВ.

Аналізувалися відмінності серед груп із вдалим клінічним результатом — КВ — для порівняння показників та визначення критеріїв досягнення природної вагітності.

З метою визначення чутливості та специфічності досліджуваних показників фертильності чоловіків були проаналізовані дані із груп із вдалим клінічним результатом — КВ — група А+В та з групи С, в якій відзначали ПВ.

## Результати аналізу середніх значень досліджуваних показників

Результати дослідження середніх значень вищезазначених показників у конт-

**Рисунок**

Дисперсія хроматину сперматозоїдів «Halosperm®»

рольній та дослідних групах (A+B+C) наведені у табл. 3.

Результати дослідження свідчать про відсутність статистично значимої різниці лише у показника середньої питомої ваги форм із дефектами джгутика. Майже не відрізняються між собою, але мають статистично достовірну різницю показники рН та об'єму еякулята, причому об'єм еякулята є більшим у дослідних групах, що, можливо, пояснюється лікувальними заходами у зв'язку із підготовкою пацієнтів до циклів ДРТ.

Стосовно інших показників, то показник середньої питомої ваги форм із фрагментацією ДНК у дослідних групах майже в 4 рази вищий за такий у контрольній групі — 36,5% (7–72%) проти 9,7% (3–16%),  $p < 0,001$ . Більше ніж у 2,5 рази відрізняються між собою середні значення загальної кількості сперматозоїдів — 198,72±56,40 млн у контрольній групі проти 75,44±57,42 млн — у дослідних групах ( $p < 0,001$ ).

Майже у півтора рази в дослідних групах нижчі середні показники фракції прогресивно-активнорухливих сперматозоїдів: (кат. а) 18,28% (3–56%) у дослідній групі проти 26,29% (24–31%) у контрольній групі ( $p < 0,005$ ). У фракції загальної прогресивної рухливості сперматозоїдів (кат. а+b) різниця — 42,05% (5–74%) у дослідній групі проти 54,66% (50–64%) у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Також у дослідних групах спостерігається більша частка нерухомих сперматозоїдів (кат. d): 41,2% (5–74%) порівняно із 34,95% (27–39%) у контрольній групі ( $p < 0,005$ ).

Стосовно середніх показників морфології — як нормальної, так і патологічних форм голівки та шийки — різниця між контрольною та дослідними групами за цими показниками така: середні показники нормальної морфології — 49,15% (7–89%) проти 64,18% (44–78%) ( $p < 0,001$ ), патології голівки — 14,42% (8–23%) проти 24,03% (4–65%) ( $p < 0,001$ ), патології проміжної частини — 9,11% (4–15%) проти 12,15% (2–22%) ( $p < 0,001$ ) відповідно.

Живих форм у дослідних групах у середньому — 60,43% (25–95%), що дещо менше, ніж у контрольній групі — 66,95% (62–75%) ( $p < 0,005$ ).

Середні значення досліджуваних показників було проаналізовано та порівняно між обома дослідними групами із вдалим (KB) клінічним результатом (група A+B) та групою С, в якій відзначався негативний результат (ПВ) (табл. 4).

Результати дослідження свідчать про відсутність статистично значимої різниці лише у середніх значеннях двох показників: об'єму та рН еякулята.

Різниця між середньою загальною кількістю сперматозоїдів у цьому випадку становить  $\approx 2$  разів: 96,83±59,27 млн — у групах A+B порівняно із 43,34±36,78 млн — у групі С ( $p < 0,05$ ).

Показники середньої питомої ваги фракції прогресивно-активнорухливих сперматозоїдів (кат. а) відрізняються у досліджуваних групах більше ніж у 2 рази: 23,08% (6–56%) у групах A+B проти 11,06%

Таблиця 3 Показники потенціалу фертильності чоловіків у контрольній та дослідних групах

Параметри спермограми		Контрольна група (n=62)	Група A+B+C (n=40)	Статистична значимість (p)
Об'єм еякулята, мл		2,80±0,61	3,29±0,88	<0,005
Загальна кількість сперматозоїдів, млн		198,72±56,40	75,44±57,42	<0,001
рН		7,58±0,08	7,53±0,12	<0,05
Спермограма	Середня рухливість категорія а, %	26,29 (24–31)	18,28 (3–56)	>0,005
	питома вага рухливих форм	54,66 (50–64)	42,05 (9–88)	>0,001
	Рухливість категорія d, %	34,95 (27–39)	41,20 (5–74)	>0,005
	Середня рухливість категорія a, %	64,18 (44–78)	49,15 (7–89)	>0,001
	питома вага патології голівки, %	14,42 (8–23)	24,03 (4–65)	>0,001
	морфологічних форм патології проміжної частини, %	9,11 (4–15)	12,15 (2–22)	>0,001
	патології голівкової частини, %	12,29 (9–24)	17,70 (0–32)	H/3
	Усього, %	100	100	–
	Середня питома вага живих форм, %	66,95 (62–75)	60,43 (25–95)	>0,005
	Середня питома вага фрагментації ДНК, %	9,69 (3–16)	36,50 (7–72)	>0,001

Таблиця 4 Показники потенціалу фертильності чоловіків у дослідних групах A+B та С

Параметри спермограми		Група A+B (n=24)	Група С (n=16)	Статистична значимість (p)
Об'єм еякулята, мл		3,40±0,74	3,14±1,06	H/3
Загальна кількість сперматозоїдів, млн		96,83±59,27	43,34±36,78	<0,005
рН		7,54±0,13	7,51±0,11	H/3
Спермограма	Середня рухливість категорія а, %	23,08 (6–56)	11,06 (3–23)	<0,001
	питома вага рухливих форм	47,50 (9–88)	33,88 (16–57)	<0,05
	Рухливість категорія d, %	36,38 (5–74)	48,44 (23–72)	<0,05
	Середня рухливість категорія a, %	59,75 (29–89)	33,25 (7–67)	<0,001
	питома вага патології голівки, %	19,96 (4–52)	30,13 (8–65)	<0,05
	морфологічних форм патології проміжної частини, %	9,96 (2–18)	15,44 (5–22)	<0,001
	патології голівкової частини, %	10,33 (0–30)	21,19 (6–32)	<0,001
	Усього, %	100	100	–
	Середня питома вага живих форм, %	65,38 (25–95)	53,00 (33–69)	>0,05
	Середня питома вага фрагментації ДНК, %	23,17 (7–63)	56,50 (27–72)	>0,001

Таблиця 5 Показники потенціалу фертильності чоловіків у двох дослідних групах

Показник		Група А (n=14)	Група В (n=10)	Статистична значимість (p)
Об'єм еякулята, мл		3,69±0,83	2,98±0,30	
Загальна кількість сперматозоїдів, млн		117,12±54,29	68,43±56,43	
рН		7,54±0,12	7,53±0,15	
Спермограма	Середня рухливість категорія а, %	28,29 (6–56)	15,80 (6–25)	H/3
	питома вага рухливих форм	50,57 (9–88)	43,20 (20–73)	H/3
	Рухливість категорія d, %	34,79 (5–74)	38,60 (20–60)	H/3
	Середня рухливість категорія a, %	63,79 (33–89)	54,10 (29–85)	H/3
	питома вага патології голівки, %	20,29 (4–52)	19,50 (5–40)	H/3
	морфологічних форм патології проміжної частини, %	9,21 (2–18)	11,00 (5–17)	H/3
	патології голівкової частини, %	6,71 (0–21)	15,40 (5–30)	<0,05
	Усього, %	100	100	–
	Середня питома вага живих форм, %	68,21 (25–95)	61,40 (40–80)	>0,05
	Середня питома вага фрагментації ДНК, %	17,57 (7–25)	31,00 (17–63)	>0,001

H/3 – статистично незначима різниця.

(3–23%) у групі С ( $p < 0,001$ ). У фракції прогресивно рухомих сперматозоїдів (кат. а+b) середня питома вага показників відрізняється дещо менше, ніж у півтора рази — 47,50% (9–88%) у групах A+B та 33,88% (16–57%) у групі С ( $p < 0,05$ ). Середня питома вага нерухомих форм сперматозоїдів (кат. d) також відрізняється між групами майже у півтора рази: 36,38% (5–74%) та 48,44% (23–72%) у групах A+B та групі С відповідно ( $p < 0,05$ ).

Морфологічно нормальних форм сперматозоїдів майже у 2 рази більше у групах A+B — 59,75% (29–89%) проти 33,25% (7–67%) у групі С ( $p < 0,001$ ). У структурі патологічних форм спостерігається різниця середньої питомої ваги показників патології голівки та шийки у приблизно півтора рази: голівки — 19,96% (4–52%) та 30,13% (8–65%) ( $p < 0,05$ ); шийки — 9,96% (2–18%) проти 15,44% (5–22%) ( $p < 0,001$ ) у групах А та В та групі С відповідно. Патології джгутика наявні у 2 рази

рідше в групі А — 10,33% (0–30%) проти 21,19% (6–32%) ( $p < 0,001$ ).

Живі форми у групах A+B становлять у середньому 65,38% (25–95%), а у групі С — 53,00% (33–69%) ( $p < 0,05$ ).

Середні значення показника фрагментації ДНК у дослідних групах відрізняються між групами у майже 2,5 рази — 23,17% (7–63%) у групах A+B проти 56,50% (27–72%) у групі С ( $p < 0,001$ ).

Середні значення досліджуваних показників проаналізовано та порівняно в обох дослідних групах із вдалим клінічним результатом (KB) — групи А та В (табл. 5).

Результати дослідження свідчать, що статистично значима різниця спостерігається між середніми значеннями таких показників: об'єм еякулята, загальна кількість сперматозоїдів у ньому, частка прогресивно-активнорухливих форм (кат. а), форм із патологією джгутика та частка фрагментації ДНК. Середні значення інших показників статистично значимої різниці не мали.

Таблиця 6 Чутливість та специфічність показників чоловічої фертильності у дослідних групах

Показники		Чутливість	Специфічність
Спермограма	Загальна кількість сперматозоїдів, млн	0,69	0,83
	Рухливі Категорія a+b, %	0,56	0,79
	форми Категорія a+b+c, %	0,19	0,92
	Нормальна морфологія, %	0	1,00
	Живі форми, %	0,71	0,44
Фрагментація ДНК, %	0,94	0,75	

Майже в 2 рази відрізняються середні показники загальної кількості сперматозоїдів, питомої ваги прогресивно-активно-рухливих форм (кат. а) та сперматозоїдів із фрагментацією ДНК. Загальна кількість сперматозоїдів у середньому — 117,12±54,29 млн — у групі А порівняно із 68,43±56,43 млн — у групі В (р<0,05). Середні показники питомої ваги прогресивно-активно-рухливих форм (кат. а) у групі А — 28,29% (6–56%) порівняно із 15,80% (6–25%) у групі В (р<0,05). Фрагментація ДНК — 17,57% (7–25%) у групі А порівняно із 31,00% (17–63%) у групі В (р<0,05).

Патології джгтука виявляють у >2 рази рідше в групі А — 6,71% (0–21%) проти 15,40% (5–40%) (р<0,001).

Результати аналізу чутливості та специфічності досліджуваних показників у дослідних групах наведено у табл. 6.

Найбільш чутливі показники потенціалу чоловічої фертильності: фрагментація спермальної ДНК (Se=0,94), частка живих форм сперматозоїдів (Se=0,71) та загальна кількість сперматозоїдів у еякуляті (Se=0,69). Досить чутливим показником можна вважати частку прогресивної рухливості (a+b) сперматозоїдів (Se=0,56), а найменш чутливим — частку загальної кількості рухливих форм (a+b+c) сперматозоїдів у еякуляті (Se=0,19). Оскільки в усіх досліджуваних зразках еякулята кількість морфологічно нормальних форм становила більше ніж 4% (нижня межа частки нормальних форм сперматозоїдів у еякуляті за останньою редакцією ВООЗ), то нормальна морфологія сперматозоїдів виявилася взагалі нечутливим (Se=0), проте найспецифічнішим показником (Sp=1).

Що стосується специфічності показників потенціалу чоловічої фертильності, то на першому місці (якщо не враховувати морфологію) — частка загальної кількості рухливих форм (a+b+c) сперматозоїдів у еякуляті (Sp=0,92). Далі (в порядку спадання специфічності) показники загальної кількості сперматозоїдів у еякуляті (Sp=0,83), частки їх прогресивно рухливих (a+b) форм (Sp=0,79) та фрагментації ДНК (Sp=0,75). Найнижчою за своєю специфічністю виявилася частка живих форм сперматозоїдів (Sp=0,44).

## Висновки

Найбільш прогностично значимими показниками потенціалу чоловічої фертильності є фрагментація спермальної ДНК та загальна кількість сперматозоїдів у сім'яній рідині.

З об'єктивних критеріїв у прогнозуванні потенціалу чоловічої фертильності найбільш чутливими є фрагментація спермальної ДНК та частка живих форм сперматозоїдів у еякуляті, а специфічними — частка загальної кількості рухливих форм (a+b+c) та кількість сперматозоїдів у еякуляті.

З метою покращання діагностики та підвищення ефективності лікування чоловічої неплідності (зокрема методом ЕКЗ/ICSI), вважаємо доцільним проведення тесту фрагментації спермальної ДНК.

## Список використаної літератури

- Ahmadi A., Ng S.C. (1999) Fertilizing ability of DNA-damaged spermatozoa. *J. Exp. Zool.*, 284: 696–704.
- Baker M., Aitken R.J. (2005) Reactive oxygen species in spermatozoa: methods for monitoring and significance for the origins of genetic disease and infertility. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 3(67): 1477–7827.
- Brugh V.M., Lipshultz L.I. (2004) Male factor infertility: evaluation and management. *Med. Clin. North Am.* 88 (2): 367–385.
- Fernández J.L., Muriel L., Goyanes V. et al. (2005) Simple determination of human sperm DNA fragmentation with an improved sperm chromatin dispersion test. *Fertility and Sterility*, 84(4): 833–842.
- Menkveld R., Kruger T.F. (1995) Advantages of strict (Tygerberg) criteria for evaluation of sperm morphology. *Int. J. Androl.*, 18: 36–42.
- Oehninger S., Chaturvedi S., Toner J. et al. (1998) Semen quality is there a paternal effect on pregnancy outcome in vitro fertilization intracytoplasmic sperm injection? *Hum. Reprod.*, 13: 2161–2164.
- Spano M., Bonde J.P., Hjollund H.I. et al. (2000) Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Fertil. Steril.*, 73: 43–50.
- Tesarik J., Mendoza C., Greco E. (2002) Paternal effects acting during the first cell cycle of human preimplantation development after ICSI. *Hum. Reprod.*; 17: 184–189.
- WHO (2010) WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press, Cambridge, 4–33 p.
- Zini A., Bielecki R., Phang D., Zenzes M.T. (2001) Correlations between two markers of sperm

DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. *Fertil. Steril.*, 75: 674–677.

## Критерии оценки потенциала мужской фертильности

И.С. Чернокульский

**Резюме.** В связи с критической ситуацией рождаемости и стремительного развития вспомогательных репродуктивных технологий существует потребность в разработке прогностических критериев потенциала мужской фертильности. В данной работе проанализированы различные показатели, которые могут отражать репродуктивную способность мужчины, установлена их чувствительность и специфичность. Наибольшее значение в прогнозировании клинического результата при лечении мужского бесплодия имеют такие показатели, как фрагментация спермальной ДНК и общее число сперматозоидов в семенной жидкости. Причем наиболее специфическим и одновременно чувствительным показателем является фрагментация ДНК.

**Ключевые слова:** мужское идиопатическое бесплодие, параметры спермограммы, фрагментация ДНК, прогноз лечения, чувствительность и специфичность.

## Evaluation criteria of male fertility potential

I. Chornokulskyi

**Summary.** There is an urgent need to develop prognostic criteria for male fertility potential caused by critical situation with birth rate and raging development of assisted reproductive technologies. In this study we have analyzed a variety of indicators that could reflect male reproductive potential and established their sensitivity and specificity. It has been found that the greatest value in predicting clinical outcome in male infertility treatment have such indicators as sperm DNA fragmentation and total sperm count. Furthermore, DNA fragmentation indicator appears to be the most specific and sensitive clinical predictor.

**Key words:** idiopathic male infertility, sperm parameters, DNA fragmentation, male infertility prognosis, sensitivity and specificity.

### Адреса для листування:

Чорнокульський Ігор Сергійович  
01601, Київ, бульв. Тараса Шевченка, 13  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, кафедра урології  
E-mail: myjskojdoktor@gmail.com

Одержано 14.11.2012