

ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ: КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ, ПРИЧИНЫ, МЕТОДЫ ОЦЕНКИ И КОРРЕКЦИИ

© С.Ю. Боровец¹, В.А. Егорова¹, А.М. Гзгзян², С.Х. Аль-Шукри¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Боровец С.Ю., Егорова В.А., Гзгзян А.М., Аль-Шукри С.Х. Фрагментация ДНК сперматозоидов: клиническая значимость, причины, методы оценки и коррекции // Урологические ведомости. – 2020. – Т. 10. – № 2. – С. 173–180. <https://doi.org/10.17816/uroved102173-180>

Поступила: 15.04.2020

Одобрена: 18.05.2020

Принята к печати: 19.06.2020

Представлен обзор основных причин мужского бесплодия в аспекте взаимосвязи со степенью фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДНКС). Приведены сведения об основных методах оценки ФДНКС и ее влиянии на мужскую фертильность. Описано воздействие оксидативного стресса на целостность структуры ДНК сперматозоидов, репаративные возможности антиоксидантной терапии, а также влияние варикоцеле на мужскую фертильность.

Ключевые слова: фрагментация ДНК сперматозоидов; методы оценки; оксидативный стресс; варикоцеле.

FRAGMENTATION OF SPERM DNA: CLINICAL SIGNIFICANCE, REASONS, METHODS OF EVALUATION AND CORRECTION

© S.Yu. Borovets¹, V.A. Egorova¹, A.M. Gzgzian², S.Kh. Al-Shukri¹

¹ Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia;

² The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Borovets SYu, Egorova VA, Gzgzian AM, Al-Shukri SKh. Fragmentation of sperm DNA: clinical significance, reasons, methods of evaluation and correction. *Urology reports (St. Petersburg)*. 2020;10(2):173-180. <https://doi.org/10.17816/uroved102173-180>

Received: 15.04.2020

Revised: 18.05.2020

Accepted: 19.06.2020

A review of the main causes of male infertility in the aspect of the relationship with the degree of sperm DNA fragmentation is presented. Information is provided on the main methods for assessing sperm DNA fragmentation and its effect on male fertility. The effect of oxidative stress on the integrity of sperm DNA structure, the reparative capabilities of antioxidant therapy, and the effect of varicocele on male fertility are described.

Keywords: sperm DNA fragmentation; assessment methods; oxidative stress; varicocele.

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие представляет собой глобальную проблему, которая затрагивает около 15 % сексуально активных, не предохраняющихся от зачатия супружеских пар, что составляет примерно 48,5 млн пар во всем мире. Одна из восьми пар сталкивается с проблемами при планировании первого ребенка, и одна из шести — при планировании второго. Доля мужского фактора в бесплодном браке отличается в разных странах мира и составляет от 20 до 70 % [1–4].

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), под бесплодием понимают не-

наступление беременности у женщины в сексуально активной паре при регулярной половой жизни в течение одного года и более, не использующей противозачаточные средства [5]. Основными причинами снижения фертильности мужчин являются: врожденные или приобретенные аномалии мочеполовых органов, злокачественные новообразования и инфекции половых органов, повышение температуры в мошонке, эндокринные нарушения, генетические аномалии, иммунологические факторы и др. [6]. Ежегодный прирост численности онкологических заболеваний, в том числе и у мужчин

молодого возраста, негативно сказывается на фертильности пациентов, которая может быть значительно снижена или полностью утрачена вследствие проводимой химио- и лучевой терапии [7]. Примерно у 40 % инфертильных мужчин причина бесплодия остается неизвестной (идиопатическое мужское бесплодие). При идиопатической инфертильности у мужчин в анамнезе не диагностируют болезни, нарушающие процессы сперматогенеза, не находят изменений при физикальном исследовании или нарушения гормональных, генетических и биохимических показателей. Предположительно, идиопатическое мужское бесплодие может быть косвенно обусловлено неблагоприятными факторами окружающей среды, процессами накопления свободных радикалов кислорода или генетическими и эпигенетическими отклонениями. Обнаружение новых генетических факторов мужской инфертильности при идиопатическом бесплодии является одной из приоритетных задач современной андрологии [8, 9].

Мужское бесплодие является многофакторным патологическим состоянием, затрагивающим приблизительно 7 % мужского населения. Генетический ландшафт мужского бесплодия очень сложен, так как гистологические фенотипы спермы и семенников чрезвычайно неоднородны, и в сперматогенез вовлечено не менее 2000 генов [9].

В последние годы большое внимание уделяется значимости определения степени фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДНКС). Считают, что это отдельный тип нарушений генетического аппарата сперматозоидов, приводящий к нарушению фертильности мужчин и влияющий на вероятность зачатия в естественном репродуктивном цикле, а также эффективность процедур вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [10–12]. Целостность генома постоянно нарушают как эндогенные побочные продукты метаболизма, так и экзогенные факторы. В зависимости от таких показателей, как тип клетки, стадия клеточного цикла и тип повреждения ДНК, у сперматозоида есть несколько способов репарации поврежденной ДНК, и неправильное восстановление поврежденной ДНК может иметь неблагоприятные последствия. Двухцепочечные разрывы ДНК индуцируются эндогенно во время сперматогенеза как на стадии мейоза (для облегчения образования мейотических кроссоверов), так и во время спермиогенеза, когда хроматин круглых гаплоидных сперматид уплотня-

ется путем замены гистонов протаминами. Под термином «повреждение ДНК сперматозоидов» понимают многие дефекты структуры хроматина, в том числе разрывы одной или двух спиралей молекулы ДНК, делеции, образование дополнительных связей в спирали или между спиралями ДНК, неправильное размещение протаминов из-за дефектного крослинкинга ДНК и белков.

ФДНКС является особой формой генетического повреждения ДНК мужской гаметы, которое может привести к проблемам фертильности и эмбрионального развития. Чем выше количество повреждений, тем ниже целостность генетического материала и вероятность наступления беременности. В последние десятилетия измерение целостности полового хроматина сперматозоидов было предметом многочисленных исследований, которые показали, что чрезмерная ФДНК сперматозоидов нарушает фертильность мужчин.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ

Целостность ДНК сперматозоидов является важным фактором для успешного оплодотворения и правильного развития беременности. Патологическая ФДНКС означает потерю целостности структуры всей молекулы ДНК сперматозоида. Способность к оплодотворению сохраняется, но при дефектной ДНК нарушаются ее основные функции, что является как фактором снижения вероятности оплодотворения, так и фактором, повышающим риск невынашивания плода, а также рождения ребенка с различными генетическими аномалиями.

Повреждение хроматина может произойти на любом этапе сперматогенеза, спермиогенеза, при прохождении через эпидидимис, а *in vitro* — во время подготовки сперматозоидов к искусственному оплодотворению. Важно отметить, что дефектные сперматозоиды, содержащие поврежденную ДНК, также могут сохранять способность к оплодотворению. Однако повышенная ФДНКС может быть причиной идиопатического мужского бесплодия, а также являться причиной неудач при выполнении процедур ВРТ, а также привычных выкидышей в естественном репродуктивном цикле. Более того, с повреждениями ДНК сперматозоидов связан повышенный риск онкогенетических заболеваний и передачи генетических дефектов потомству [10, 11]. Доказано, что использование сбалансированных антиокси-

дантных комплексов позволяет уменьшить негативные последствия повышенной секреции активных форм кислорода (АФК) и улучшить качество эякулята, снизить риск неудовлетворительных результатов процедур ВРТ [10–14].

Группой авторов был проведен анализ спермиологического обследования 461 мужчины с бесплодием в браке. У 23 % обследованных частота ФДНКС составляла более 15 %, при этом у 18 % пациентов она находилась в диапазоне от 15,1 до 30 %, а у 5 % — превышала 30 %. Показано, что количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК при тяжелых формах патозооспермии выше, чем при менее выраженных нарушениях сперматогенеза. Выявлена отрицательная динамика между изменением концентрации сперматозоидов и частотой ФДНКС. Полученные результаты подтверждают предположение о корреляции между спермиологическими показателями (концентрацией, подвижностью и морфологией сперматозоидов) и частотой ФДНКС. Таким образом, показатель ФДНКС имеет определенное диагностическое и прогностическое значение в супружеских парах с нарушением репродукции [3].

Таким образом, ФДНКС прямо пропорционально связана со снижением темпов оплодотворения, качеством эмбрионов, частотой наступления беременности и повышением рисков невынашивания.

ПРИЧИНЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ

К основным причинам патологической ФДНКС, приводящим к повреждениям ядерного аппарата сперматозоидов, относят различные виды интоксикаций, профессиональные вредности, неблагоприятные экологические факторы, неправильный образ жизни, алиментарный фактор, варикоцеле, инфекционно-воспалительные болезни органов мошонки, курение, употребление наркотических средств и др. Употребление марихуаны оказывает негативное влияние на процесс сперматогенеза, начиная со стадии мейоза до спермиогенеза, и, возможно, на созревание сперматозоидов в яичках у мужчин с бесплодием [15, 16]. К увеличению степени патологической ФДНКС может приводить и назначение некоторых лекарственных препаратов, в частности, из группы ингибиторов обратного захвата серотонина [17].

Другими причинами ФДНКС могут быть патологический апоптоз, избыточная продукция АФК и снижение количества семенных антиоксидантов. Также токсическое воздействие лекарств и такие

факторы, как ксенобиотики, повышенная температура в тканях яичек (лихорадка, варикоцеле) и пожилой возраст, были связаны с повреждением нитей ДНК сперматозоидов [10].

Одной из возможных и вероятных причин патологической ФДНКС могут быть окислительные стрессы. Согласно многочисленным данным литературы, одним из факторов, способным снижать мужскую фертильность, является гиперпродукция так называемых активных форм кислорода, к которым относятся озон, оксид азота, свободные радикалы и т. д. Все эти агенты могут повреждать мембраны сперматозоидов, снижая их подвижность и нарушая оплодотворяющую способность. В целом патофизиологические нарушения бесплодия, связанные с окислительным стрессом, имеют следующий путь развития. Гиперпродукция активных форм кислорода вызывает модификацию ядерной ДНК, разрушает липиды и белки плазматической митохондриальной мембраны. Нарушение структуры плазматической мембраны изменяет ее текучесть, что ухудшает подвижность сперматозоида и изменяет акросомальную реакцию, необходимую для пенетрации сперматозоидом оболочки яйцеклетки [18].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ

Повреждение ДНК сперматозоидов может быть обусловлено многими факторами, как внешними, так и внутренними. Одной из проблем, связанных с оценкой степени и вида ФДНКС, является разобщенность и большая вариабельность результатов, полученных с использованием различных методов ее детекции. В целом, большинство разработанных ныне и внедренных в клиническую практику тестов для оценки ФДНКС обладают достаточно высокой чувствительностью.

Для обнаружения повреждений ДНК сперматозоидов используют различные методы верификации фрагментации ДНК, такие как: структурный анализ хроматина сперматозоидов (SCSA), тест на дисперсию хроматина (SCD), ник-концевое мечение dUTP при помощи терминальной дезокси-нуклеотидил трансферазы (TUNEL) и электрофорез в геле (Comet), окрашивание анилиновым синим и хромомицином А3 [19–22].

Метод TUNEL

Метод TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling) представляет собой оценочный метод для определения степени ФДНКС.

Анализ терминальной дезоксирибонуклеотидилтрансферазной dUTP-метки (TUNEL) количественно определяет включение флуоресцированного dUTP в одно- и двухцепочечные разрывы ДНК путем мечения 3'-ОН-конца TdT. Метод TdT-опосредованной метки dUTP-конца разрыва цепи ДНК измеряет степень повреждения ДНК путем включения встраивания ДНК-зонда (модифицированного нуклеотида) в место повреждения ДНК. Данный метод позволяет определить долю сперматозоидов с повреждениями ДНК, которые несут модифицированный нуклеотид, встроенный в разрыв ДНК. В рекомендациях по стандартизации и согласованию приведены сведения, согласно которым TUNEL является надежным тестом измерения ФДНКС, пригодный при проведении многоцентровых исследований. Кроме того, метод TUNEL позволяет определять степень полной и частичной ФДНКС, что важно для оценки ее степени тяжести и эффективности проводимого лечения [20, 22–25].

Метод SCSA

Метод SCSA (Sperm Chromatin Structure Assay) или определение структуры хроматина по Эвенсону, представляет собой анализ структуры хроматина сперматозоида. В основе принципа исследования лежит измерение подверженности ДНК к денатурации. Сперматозоиды с денатурированной ДНК количественно подсчитываются с использованием проточной цитометрии. Исследование проводят с помощью флуоресцентного ДНК-маркера. Применяют 1024 канала (градуса) как красной, так и зеленой флуоресценции. Тест SCSA — это быстрое измерение с помощью проточной цитометрии, обеспечивающее надежные статистические данные с исключительной точностью и повторяемостью. Анализ многих экспериментальных исследований указывает на то, что SCSA является эффективным методом определения целостности ДНК сперматозоидов. Это подтверждают и многочисленные публикации об использовании теста SCSA в клинической практике [20, 22, 26].

Метод SCD

Метод SCD (sperm chromatin dispersion test) представляет собой анализ дисперсии хроматина сперматозоида. С помощью данного метода производят измерение подверженности ДНК денатурации; подсчету подлежит количество сперматозоидов с фрагментированной ДНК. Метод основан на дисперсии хроматина вокруг ядра, за счет чего можно различить

сперматозоиды с различной степенью ФДНКС. Изучению подлежат дисперсии хроматина в ядрах сперматозоидов. При помощи специальных реагентов (энзимов) добиваются «подсвечивания» головок тех сперматозоидов, где есть разрывы в ДНК. В SCD-тесте хроматин поврежденного сперматозоида распределяется гораздо ближе к ядру, а у нормального — в большем радиусе. Тест SCD может быть использован в качестве рутинного теста для скрининга ФДНКС [22].

Метод ДНК-комет (Comet)

Метод гель-электрофореза отдельных клеток или метод ДНК-комет является высокочувствительным, достаточно быстрым и обеспечивает высокую надежность получаемых результатов в исследовании систем репарации ДНК, в то же время относительно прост и быстро выполняем, а также является стандартизованным на международном уровне. Метод основан на регистрации различной подвижности в постоянном электрическом поле поврежденной ДНК и/или фрагментов ДНК индивидуальных лизированных клеток, заключенных в тонкий агарозный гель на стандартном предметном стекле. При этом ДНК клетки мигрирует, формируя электрофоретический след, визуально напоминающий «хвост кометы», параметры которого зависят от степени подверженности ДНК денатурации. Степень фрагментации ДНК в отдельном сперматозоиде оценивают по доле ДНК в «хвосте кометы», длине «хвоста» и интенсивности окраски. На сегодняшний день нет точных установленных пороговых значений нормы. Анализ 50 сперматозоидов является информативным и достаточным для того, чтобы сделать вывод о доле сперматозоидов с поврежденной ДНК во всем эякуляте [20, 22, 26].

Окрашивание анилиновым синим и хромоцином А3

Данный метод предусматривает измерение уровня компактизации хроматина сперматозоидов на основе соотношения гистонов и протаминов. Рассмотрению подлежит количество сперматозоидов с низкой компактизацией хроматина, измеряемое в процентах [26, 27].

ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА МУЖЧИН НА ВЕРОЯТНОСТЬ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ

Одним из факторов, предрасполагающих к разрывам ДНК сперматозоидов, является возраст

мужчины. Естественный процесс старения всего организма затрагивает и прямо пропорциональный рост нарушений структуры ДНК сперматозоидов. По данным исследований S.I. Moskovtsev et al. [28], в сравнении с возрастной группой мужчин моложе 30 лет, у мужчин старше 45 лет ФДНКС встречается в два раза чаще (15,2 против 32,0 %). Уровни ФДНКС в возрастных группах 30–35, 35–40 и 40–45 лет составляют 19,4, 20,1 и 26,4 % соответственно [28]. В метаанализе 26 исследований с участием 10 220 пациентов авторы выявили отрицательную связь увеличения возраста мужчин со степенью ФДНКС [29]. Поврежденная ДНК сперматозоидов может влиять на качество эмбрионов, приводить к нарушению имплантации и снижению частоты наступления беременности [28, 29].

ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ЦЕЛОСТНОСТЬ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ

Многие физиологические и генетические факторы связаны с функциями сперматозоидов и бесплодием. Активные формы кислорода и окислительный стресс тесно связаны с различными патологиями, в том числе со старением и мужским бесплодием. Антиоксиданты (витамины С, Е, фолиевая кислота, L-карнитин и др.) регулярно используют в различных схемах лечения для защиты клеток от повреждения, вызванного свободными радикалами кислорода [30–33].

Несмотря на то что факторы, предрасполагающие к мужскому бесплодию, многообразны, во многих случаях точная причина остается неизвестной. При изучении идиопатических причин мужского бесплодия на молекулярном уровне был выявлен значительный вклад окислительного стресса, приводящего к дисбалансу окислительно-восстановительного состояния организма, вызванного либо слишком высоким уровнем окислителей, либо слишком низким количеством антиоксидантов [34, 35].

Активные формы кислорода, или «свободные радикалы», представляют собой высокореактивные молекулы, полученные из кислорода, характеризующиеся наличием неспаренных электронов на своей внешней валентной орбите. АФК играют важную роль в передаче сигналов и гомеостазе. Они продуцируются сперматозоидом в небольших количествах, обеспечивая полезную функциональную эффективность, в том числе инициацию образования сперматозоидов, регуляцию их созревания и усиление клеточных сигнальных путей. Однако высокий уровень

АФК может оказывать парадоксальное воздействие на функцию сперматозоидов, что в конечном итоге приводит к бесплодию. Некоторые эндогенные (незрелые сперматозоиды, лейкоцитоз, варикоцеле) и экзогенные (гипертермия яичек, воздействие окружающей среды) факторы были признаны в качестве потенциальных причин увеличения выработки АФК.

Вследствие чрезмерного количества АФК или в случае, когда нарушается антиоксидантная активность, наступает дисбаланс между окислением и восстановлением, что приводит к окислительному стрессу, к которому сперматозоиды особенно уязвимы. Они содержат очень низкие уровни ферментативных антиоксидантов, которых недостаточно для защиты спермы от высоких уровней АФК [34].

Важным фактором, способствующим репарации фрагментированных участков ДНК, является изменение характера питания, прежде всего восполнение в организме недостатка полиненасыщенных жирных кислот. Докозагексаеновая кислота — незаменимая полиненасыщенная жирная кислота класса Омега-3, относится к наиболее ценным для здоровья человека полиненасыщенным жирным кислотам. Докозагексаеновая кислота входит в состав большинства тканей организма, один из важнейших структурных и функциональных компонентов центральной нервной системы, главный компонент серого вещества мозга, сетчатки глаза, яичек, клеточных мембран сперматозоидов. Применение докозагексаеновой кислоты у пациентов с повышенным индексом ФДНКС позволяет снизить уровень повреждения ДНК сперматозоидов, а также повысить антиоксидантную активность эякулята [35, 36].

Витамин Е (α-токоферол) является мощным антиоксидантом и представляет собой органическое жирорастворимое соединение, расположенное в основном в клеточных мембранах. Он подавляет свободные гидроксильные радикалы и супероксидные анионы, тем самым уменьшая перекисное окисление липидов, инициируемое АФК на уровне плазматических мембран. Была обнаружена прямая связь между уровнем витамина Е в семенной плазме и процентом подвижных форм сперматозоидов в эякуляте; более низкий уровень витамина Е наблюдали в эякуляте бесплодных мужчин.

Витамин С (аскорбиновая кислота) представляет собой водорастворимое соединение, его концентрация в семенной плазме в 10 раз выше, чем в плазме крови. Он нейтрализует гидроксильные, супероксидные и пероксидные радикалы, обеспечивая

защиту от эндогенного окислительного повреждения. Было обнаружено, что в семенной жидкости бесплодных мужчин с астенозооспермией имеет место более низкое содержание витамина С и более высокий уровень АФК, чем у фертильных мужчин.

Фолиевая кислота (витамин В₉) участвует в синтезе нуклеиновых кислот и метаболизме аминокислот. Благодаря сродству со свободными радикалами, возможно использование данного витамина в качестве антиоксиданта при лечении мужского бесплодия. Потребление витамина В₉ приводит к снижению степени патологической ФДНКС [37].

Антиоксидантная терапия положительно влияет на основные параметры эякулята, способствует улучшению основных его показателей, включая жизнеспособность сперматозоидов, что положительным образом сказывается на оплодотворяющей способности эякулята, а также на результатах ВРТ и частоте живорождений.

Таким образом, пероральные добавки с антиоксидантами, улучшая качество эякулята, уменьшая процессы окислительного повреждения, снижают риск потенциально вредных воздействий, в результате чего оказывают благоприятное влияние на мужскую фертильность [34, 38–40].

ВЛИЯНИЕ ВАРИКОЦЕЛЕ НА ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ

Одним из факторов, влияющих на фертильность и вынашивание, является варикоцеле. Варикоцелектомию рассматривают как один из способов коррекции патологической ФДНКС. Микрохирургическая варикоцелектомия повышает частоту возникновения спонтанной беременности и улучшает результаты ВРТ (в том числе при неудачных попытках ВРТ в анамнезе). Доказано, что варикоцелектомия уменьшает воздействие оксидативного стресса и снижает степень ФДНКС, способствует сокращению репродуктивных потерь (особенно в первом триместре беременности). Оценка уровня ФДНКС у больных варикоцеле позволит дать оценку и прогнозировать вероятность зачатия у данной категории пациентов. Хирургическое лечение по поводу варикоцеле может приводить к улучшению целостности ДНК сперматозоидов, что позволяет увеличить шанс зачатия либо улучшить прогноз при проведении процедур ВРТ [12, 21, 22, 32, 41].

В исследование G. Pourmand et al. [32] было включено 100 мужчин с бесплодием в браке и варикоцеле слева II степени. После проведенного обследования

все пациенты подвергались варикоцелектомии по методике Мармара. Пациенты 1-й группы в послеоперационном периоде спермопротективную терапию не получали. Пациентам 2-й группы с первого дня после операции был назначен комплекс микронутриентов в течение 6 мес. Оценка спермограммы и дополнительных спермальных тестов проводили до операции и через 6 мес. после нее. По мнению авторов, хирургическое лечение по поводу варикоцеле у больных 1-й группы способствовало улучшению целостности ДНК сперматозоидов и увеличению вероятности зачатия или эффективности процедур ВРТ. Хирургическое лечение в комбинации с комплексом микронутриентов (у пациентов 2-й группы) оказало наиболее существенное положительное влияния как на основные показатели спермограммы, так и на степень ФДНКС. Авторы считают целесообразным использование дополнительных тестов, в частности, определения уровня ФДНКС при обследовании всех мужчин с нарушениями фертильности. Важно отметить, что оценка ФДНКС у больных варикоцеле необходима даже при нормозооспермии, что позволит более точно прогнозировать способность к зачатию у данной категории пациентов [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение степени ФДНКС играет важную роль в андрологической практике, поскольку позволяет более точно прогнозировать вероятность наступления беременности, ее течение и результаты, причем как в естественном репродуктивном цикле, так и в протоколах ЭКО/ИКСИ. Одним из наиболее оптимальных методов оценки ФДНКС является TUNEL. Использование антиоксидантной терапии и выполнение хирургических вмешательств по поводу варикоцеле способствует нормализации целостности структуры ДНК сперматозоидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадркин И.А. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – № 4. – С. 4–13. [Lebedev GS., Golubev NA, Shaderkin IA, et al. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Experimental and Clinical Urology*. 2019;(4):4-13. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12>.
2. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2015; 21(4):411-426. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv016>.

3. Руднева С.А., Брагина Е.Е., Арифалин Е.А. и др. Фрагментация ДНК в сперматозоидах и ее взаимосвязь с нарушением сперматогенеза // Андрология и генитальная хирургия. – 2014. – Т. 15. – № 4. – С. 26–33. [Rudneva SA., Bragina EE, Arifulin EA, et al. DNA fragmentation in spermatozoa and its relationship with impaired spermatogenesis. *Andrology and Genital Surgery*. 2014;15(4):26-33. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2014-4>.
4. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, et al. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:37. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0032-1>.
5. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol*. 2012;62(2):324-332. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.04.048>.
6. Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Торопов В.А. Нарушение сперматогенеза и исходы вспомогательных репродуктивных технологий при различных формах гипогонадизма // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – № 1. – С. 21–28. [Al-Shukri SH, Borovets SYu, Toropov VA. Violation of spermatogenesis and outcomes of assisted reproductive technologies in various forms of hypogonadism. *Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(1):21-28. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved621-28>.
7. Hanson BM, Eisenberg ML, Hotaling JM. Male infertility: a biomarker of individual and familial cancer risk. *Fertil Steril*. 2018;109(1):6-19. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.005>.
8. Krausz C, Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat Rev Urol*. 2018;15(6):369-384. <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0003-3>.
9. Menezo YJ, Silvestris E, Dale B, et al. Oxidative stress and alterations in DNA methylation: two sides of the same coin in reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(6):668-683. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.09.006>.
10. Cissen M, Wely MV, Scholten I, et al. Measuring Sperm DNA Fragmentation and Clinical Outcomes of Medically Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(11):e0165125. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165125>.
11. Tarin JJ, García-Pérez MA, Cano A. Assisted reproductive technology results: why are livebirth percentages so low? *Mol. Reprod. Dev*. 2014;81(7):568-583. <https://doi.org/10.1002/mrd.22340>.
12. Cassuto NG, Hazout A, Bouret D, et al. Low birth defects by deselection abnormal spermatozoa before ICSI. *Reprod. Biomed. Online*. 2014;28(1):47-53. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.08.013>.
13. Bach PV, Schlegel PN. Sperm DNA damage and its role in IVF and ICSI. *Basic Clin Androl*. 2016;26:15. <https://doi.org/10.1186/s12610-016-0043-6>.
14. Khadem N, Poorhoseyni A, Jalali M, et al. Sperm DNA fragmentation in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions. *Andrologia*. 2014;46(2):126-130. <https://doi.org/10.1111/and.12056>.
15. Verhaeghe F, Di Pizio P, Bichara C, et al. Cannabis consumption might exert deleterious effects on sperm nuclear quality in infertile men. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(2):270-280. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.11.002>.
16. Gunes S, Al-Sadaan M, Agarwal A. Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2015;31(3):309-319. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.06.010>.
17. Коршунов М.Н., Коршунова Е.С. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и фертильный потенциал мужчины. Психиатрия и урология. На стыке смежных дисциплин // Урологические ведомости. – 2016. – Т. 6. – № 3. – С. 19–25. [Korshunov MN, Korshunova ES. Selective serotonin reuptake inhibitor and fertility potential of the men. *Psychiatry and Urology. At the junction of related disciplines. Urologicheskie vedomosti*. 2016;6(3):19-25. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved6319-25>.
18. Agarwal A, Rana M, Qiu E, et al. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. *Andrologia*. 2018;50(11):e13126. <https://doi.org/10.1111/and.13126>.
19. Ribeiro S, Sharma R, Gupta S, et al. Inter- and intra-laboratory standardization of TUNEL assay for assessment of sperm DNA fragmentation. *Andrology*. 2017;5(3):477-485. <https://doi.org/10.1111/andr.12334>.
20. Zini A, Albert O, Robaire B. Assessing sperm chromatin and DNA damage: clinical importance and development of standards. *Andrology*. 2014;2(3):322-325. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2014.00193.x>.
21. Majzoub A, Esteves S, Gosálvez J, et al. Specialized sperm function tests in varicocele and the future of andrology laboratory. *Asian J Androl*. 2016;18(2):205-212. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.172642>.
22. Esteves SC, Santi D, Simoni M. An update on clinical and surgical interventions to reduce sperm DNA fragmentation in infertile men. *Andrology*. 2020;8(1):53-81. <https://doi.org/10.1111/andr.12724>.
23. Arifulin EA, Bragina EE, Kurilo LF, et al. High-throughput analysis of TUNEL-stained sperm using image cytometry. *Cytometry*. 2017;91(9):854-858. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23164>.
24. Das L, Parbin S, Pradhan N, et al. Epigenetics of reproductive infertility. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2017;9:509-535. <https://doi.org/10.2741/s497>.
25. Gupta S, Sharma R, Agarwal A. Inter-and intra-laboratory standardization of TUNEL assay for assessment of sperm DNA Fragmentation. *Curr Protoc Toxicol*. 2017;74:16.11.1-16.11.22. <https://doi.org/10.1002/cptx.37>.
26. Evenson DP. The Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®) and other sperm DNA fragmentation tests for evaluation of sperm nuclear DNA integrity as related to fertility. *Anim Reprod Sci*. 2016;169:56-75. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2016.01.017>.
27. Simon L, Murphy K, Shamsi MB, et al. Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development. *Hum Reprod*. 2014;29(11):2402-2412. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu228>.
28. Moskovtsev SI, Willis J, Mullen JB. Age-related decline in sperm deoxyribonucleic acid integrity in patients evalu-

- ated for male infertility. *Fertil Steril*. 2006;85(2):496-499. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.05.075>.
29. Johnson SL, Dunleavy J, Gemmel NJ, Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2015;19:22-33. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.10.007>.
 30. Овчинников Р.И., Попова А.Ю., Гамидов С.И., Квасов А.В. Антиоксидантная терапия — ключ к лечению идиопатического мужского бесплодия // Медицинский Совет. — 2017. — № 20. — 177–181. [Ovchinnikov RI, Popova AYU, Gamidov SI, Kvasov AV. Antioxidant therapy is the key to the treatment of idiopathic male infertility. *Medical Council*. 2017;(20):177-181. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-20-177-181>.
 31. Jannatifar R, Parivar K, Roodbari NH, et al. Effects of N-acetyl-cysteine supplementation on sperm quality, chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17:24. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0468-9>.
 32. Pourmand G, Movahedin M, Dehghani S, et al. Does L-carnitine therapy add any extra benefit to standard inguinal varicocelelectomy in terms of deoxyribonucleic acid damage or sperm quality factor indices: a randomized study. *Urology*. 2014;84(4):821-825. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.07.006>.
 33. Калинина С.Н., Кореньков Д.Г., Фесенко В.Н. Лечение сперматологических нарушений и оксидативного стресса после перенесенных репродуктивно значимых заболеваний, вызванных инфекциями, передающимися половым путем // Урологические ведомости. — 2018. — Т. 8. — № 4. — С. 5–15. [Kalinina SN, Korenkov DG, Fesenko VN. Treatment of spermatologic disorders and oxidative stress after reproductively significant diseases caused by sexually transmitted infection. *Urologicheskie vedomosti*. 2018;8(4):5-15. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/uroved845-15>.
 34. Barazani Y, Agrawal A, Sabaneh ES. Jr. Functional sperm testing and the role of proteomics in the evaluation of male infertility. *Urology*. 2014;84(2):255-61. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2014.04.043>.
 35. Elbardisi H, Finelli R, Agarwal A, et al. Predictive value of oxidative stress testing in semen for sperm DNA fragmentation assessed by sperm chromatin dispersion test. *Andrology*. 2019;11. <https://doi.org/10.1111/andr.12743>.
 36. Попова А.Ю., Гамидов С.И., Овчинников Р.И. и др. Опыт применения докозагексаеновой кислоты (Бруди Плюс) у пациентов с повышенным индексом фрагментации ДНК сперматозоидов в научном центре акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова // Андрология и генитальная хирургия. — 2015. — Т. 16. — № 2. — С. 51–55 [Popova AYU, Gamidov SI, Ovchinnikov RI, et al. Experience in the use of docosahexaenoic acid (BrudiPlus) in patients with increased sperm DNA fragmentation index in Acad. V.I. Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. *Andrology and Genital Surgery*. 2015;16(2):51-55. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2015-2>.
 37. Majzoub A, Agarwal A. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: Benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate. *Arab J Urol*. 2018;16(1):113-124. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2017.11.013>.
 38. Henkel R, Sandhu S, Agarwal A. The excessive use of antioxidant therapy: A possible cause of male infertility? *Andrologia*. 2019;51(1): e13162. <https://doi.org/10.1111/and.13162>.
 39. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;14(3): CD007411. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411.pub4>.
 40. Showell MG, Brown J, Yazdani A, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12: CD007411. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411>.
 41. Овчинников Р.И., Гамидов С.И., Попова А.Ю. и др. Причины репродуктивных потерь у мужчин — фрагментация ДНК сперматозоидов // Русский медицинский журнал. — 2015. — № 4. — С. 634. [Ovchinnikov RI, Gamidov SI, Popova AYU, et al. Prichiny reproductivnykh poter' u muzhchin — fragmentatsiya DNK spermatozoidov. *Russian Medical Journal*. 2015;(4):634. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Сергей Юрьевич Боровец — д-р мед. наук, профессор кафедры урологии. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: sborovets@mail.ru.

Виктория Алексеевна Егорова — клинический ординатор кафедры урологии. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: vikovka@mail.ru.

Александр Мкртичевич Гэгзян — д-р мед. наук, заведующий Центром вспомогательных репродуктивных технологий. ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург. E-mail: agzgzyan@gmail.com.

Сальман Хасунович Аль-Шукри — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой урологии. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: alshukri@mail.ru.

Information about the authors:

Sergey Yu. Borovets — Doctor of Medical Science, Professor of Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: sborovets@mail.ru.

Viktoriya A. Egorova — Clinical Resident, Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vikovka@mail.ru.

Alexander M. Ggzian — Doctor of Medical Science, Chief of the Center of the Assisted Reproductive Technology. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. E-mail: agzgzyan@gmail.com.

Salman Kh. Al-Shukri — MD, PhD, Professor, Head of Department of Urology. Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. E-mail: alshukri@mail.ru.