

Аналіз якісних порушень еякуляту безплідних чоловіків у рамках підготовки до програми допоміжних репродуктивних технологій

Ю. В. Гонтар¹, М. О. Ясинецький²

¹ТОВ «Медичний центр ІГР», м. Київ

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Оцінка стану сперматогенезу має важливе діагностичне значення при різних формах порушення репродуктивної функції. З цією метою розроблено низку методів, заснованих на дослідженні морфології статевих клітин на різних стадіях їхнього розвитку.

Спермограма – початкова ланка в ланцюзі лабораторних досліджень, що дозволяє оцінити чоловічу репродуктивну функцію: кількість сперматозоїдів, їхню рухливість, життєздатність та морфологію. Проте виникає необхідність в розробленні алгоритму дослідження сперматозоїдів для отримання не лише кількісних, а й якісних показників. Разом зі стандартною спермограмою за рекомендаціями ВООЗ від 2021 року необхідно виконувати і такі аналізи, як визначення рівнів фрагментації ДНК сперматозоїдів та оксидативного стресу, виявлення антиспермальних антитіл тощо.

Мета дослідження: аналіз якісних порушень еякуляту безплідних чоловіків у рамках підготовки до програми допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Під час дослідження у рамках підготовки до ДРТ проводили аналіз зразків еякуляту 39 безплідних чоловіків. Середній вік пацієнтів становив $36,2 \pm 5,8$ року. Виконували спермограму за рекомендаціями ВООЗ від 2021 року, аналізували рівні фрагментації ДНК сперматозоїдів методом SCD, визначали наявність антиспермальних антитіл методом, заснованим на реакції преципітації.

Результати. Проаналізовано кореляцію між рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів та концентрацією сперматозоїдів в усьому еякуляті (r Spearman = $-0,397$; $p < 0,05$). Було виявлено кореляцію між рівнем фрагментації ДНК та часткою активнорухливих сперматозоїдів (r Spearman = $-0,32$; $p < 0,05$). Визначено пряму кореляцію між рівнем фрагментації та часткою нерухливих чоловічих статевих клітин (r Spearman = $0,403$; $p < 0,01$), а саме: зі збільшенням кількості нерухливих сперматозоїдів збільшується відсоток клітин із фрагментацією ДНК. Доведено, що призначення антибіотикотерапії та антиоксидантів пацієнтам до запліднення як природного зачаття, так і *in vitro* є корисним, особливо в осіб з високим відсотком сперматозоїдів із пошкодженою ДНК.

Висновки. Результати дослідження свідчать про важливість комплексної оцінки параметрів еякуляту. Визначення взаємозалежних показників є важливим підходом в обстеженні чоловіків із порушенням фертильності різного генезу та ефективним інструментом у діагностуванні якісних відхилень показників еякуляту.

Ключові слова: порушення репродуктивної функції, сперматогенез, фрагментація ДНК, антиспермальні антитіла, допоміжні репродуктивні технології, антибіотикотерапія.

Analysis of qualitative disorders of ejaculate of infertile men in the framework of preparation for the program of assisted reproductive technologies

Yu. V. Gontar, M. O. Yasynetskyi

Assessment of the spermatogenesis has an important diagnostic value in various forms of reproductive dysfunction. For this purpose, a number of methods have been developed based on the study of the morphology of germ cells at different stages of their development.

Spermogram is the initial test for the laboratory diagnosis, which allows to evaluate the male reproductive function: the number of spermatozoa, their motility, viability and morphology. However, there is a need to develop an algorithm for the study of spermatozoa to obtain not only quantitative, but also qualitative indicators. Along with the standard spermogram, according to WHO recommendations from 2021, it is necessary to perform such analyzes as determining the levels of sperm DNA fragmentation and oxidative stress, detection of antisperm antibodies, etc.

The objective: to analyze the of qualitative violations of the ejaculate of infertile men who will be included in the program of assisted reproductive technologies (ART).

Materials and methods. During the study, ejaculate samples of 39 infertile men who will be included in ART were analyzed. The average age of the patients was 36.2 ± 5.8 years. A spermogram was performed according to WHO recommendations from 2021, DNA fragmentation levels of spermatozoa were analyzed by the SCD method, and the presence of antisperm antibodies was determined by the method based on the precipitation reaction.

Results. The correlation between the level of DNA fragmentation of spermatozoa and the concentration of spermatozoa in the ejaculate was analyzed (Spearman's $r = -0.397$; $p < 0.05$). A correlation was found between the level of DNA fragmentation and the proportion of actively motile spermatozoa (r Spearman = -0.32 ; $p < 0.05$). A direct correlation was determined between the level of fragmentation and the proportion of immotile male germ cells (r Spearman = 0.403 ; $p < 0.01$), namely: with an increased

number of immotile spermatozoa the percentage of cells with DNA fragmentation increases. Prescribing antibiotic therapy and antioxidants to both natural and *in vitro* fertilization patients has been shown to be beneficial, especially in individuals with a high percentage of DNA-damaged sperm.

Conclusions. The results of the study indicate the importance of a complex assessment of ejaculate parameters. Determination of interdependent indicators is an important approach for examination of men with fertility disorders of various genesis and an effective tool for diagnosis of qualitative disorders in ejaculate indicators.

Keywords: *disorders of reproductive function, spermatogenesis, DNA fragmentation, antisperm antibodies, assisted reproductive technologies, antibiotic therapy.*

Сучасний спосіб життя, непередбачувані зміни в ньому та зростаючий рівень стресу чинять негативний вплив на здоров'я населення України та її світу в цілому. Це негативно впливає не лише на конкретні функції організму, а й на системи органів. Крім серцево-судинних, нервових та імунологічних порушень, патологічні зміни відбуваються й у репродуктивній системі, включаючи зміни в гормональному статусі пацієнтів, розлади сексуального здоров'я, збільшення випадків запальних процесів та зростання частоти проявів безпліддя. Приблизно 15% пар у світі мають проблеми із зачаттям. Відомо, що 50% випадків безпліддя є жіночим, 20–30% – чоловічим, 20–30% – поєднаним, 10% випадків мають невідому причину. Деякі дослідники зазначають, що чоловіче безпліддя становить 20–70% [1, 2].

Водночас епідеміологічні дослідження продемонстрували значне зниження якості сперми протягом останніх десятиліть у загальній чоловічій популяції (52,4–59,3% зниження концентрації сперматозоїдів) [3, 4]. У цьому контексті чоловіки з ознаками безпліддя завжди повинні проходити детальне обстеження, зокрема генеалогічні відомості стосовно досліджуваної проблеми та репродуктивний анамнез. Також чоловік повинен пройти комплексне обстеження, що включає аналіз еякуляту, який буде враховувати не лише кількісні параметри, але й якісні [1, 5].

За даними вітчизняних дослідників, однією з найпоширеніших проблем чоловічого здоров'я на території України є екскреторно-токсичне безпліддя, яке спричинене масовим розповсюдженням сечостатевої інфекцій та запальних процесів в органах чоловічої репродуктивної системи. Водночас в 40–60% випадків екскреторно-токсичне безпліддя є наслідком хронічного простатиту та його ускладнень [6, 7].

Відомо, що хронічний простатит є фактором ризику порушення потенціалу чоловічої фертильності, а розлади в роботі передміхурової залози призводять до збільшення циркулюючого простат-специфічного антигену. Крім того, запальні процеси тісно пов'язані з появою імунної реакції та підвищенням рівня антиспермальних антитіл (АСАТ), які, зі свого боку, викликають імунне безпліддя, та негативно впливають на параметри сперми [8, 9].

Цікавим є факт, що в групі чоловіків, які мають позитивний результат тестів на антиспермальні антитіла та є імуносубфертильними, відзначалось підвищення рівня антитіл до простато-специфічного антигену в еякуляті [10].

Опубліковані дані, що не доводять жодного зв'язку між розвитком АСАТ та наявністю в анамнезі варикоцеле, хірургічних корекцій варикоцеле та перенесеним раніше орхітом [11, 12]. Проте були виявлені важливі факти у безплідних пацієнтів з позитивним результа-

том АСАТ, а саме: аномалії придатка яєчка, перенесений епідидиміт в анамнезі та підвищення рівня інтерлейкіну (IL)-8 у спермі. IL-8 є одним із запальних цитокінів, що може впливати на запальні процеси в організмі, а також на рухливість сперматозоїдів. Ці результати переконливо свідчать про зв'язок хронічного запалення придатка яєчка з позитивним результатом тесту на АСАТ [13].

Бактеріальна інфекція, яка значною мірою пов'язана з лейкоцитоспермією, може погіршити потенціал чоловічої фертильності через зниження рухливості сперматозоїдів, змін у морфології. Відомо, що бактеріальні інфекції і спричинені ними запалення органів чоловічої репродуктивної системи призводять до активації продукції АСАТ та фрагментації ДНК сперматозоїдів, що впливає на якість сперми [14].

Спермограма включає стандартні характеристики, такі як рухливість, концентрація та інші, не відображає якість генетичного матеріалу, що несе сперматозоїд, та його здатність до запліднення. Щоб зрозуміти потенціал чоловічої генеративної клітини, необхідно визначити такі параметри, як рівень фрагментації ДНК сперматозоїда, наявність антиспермальних антитіл в еякуляті, відсоток хромосомних порушень, що несуть сперматозоїди, а також встановити оптимальне співвідношення гістонів і протамінів, визначити рівень оксидативного стресу [15].

Молекулярні методи, що з'явилися останніми роками, можуть слугувати інструментом для оцінювання стану ДНК та прогнозу якості ембріонів та результатів допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [16, 17]. Хроматин сперматозоїдів організований особливим, відмінним від всіх соматичних клітин чином. ДНК сперматозоїдів високо конденсована за допомогою особливих негістонових білків протамінів. Така упаковка щільніша, ніж упаковка ДНК метафазних хромосом і утворюється при формуванні сперматозоїдів.

У ході сперматогенезу чоловічі гамети утворюються з прогеніторних сперматогоній, а процес поділяється на три основні стадії: премейотичну, мейотичну та постмейотичну. Специфічні зміни хроматину, що відбуваються на різних етапах сперматогенезу, можуть слугувати джерелом розривів у ДНК [18]. Найбільш поширеними методами, що виявляють ступінь фрагментації ДНК сперматозоїдів, є TUNEL-тест (terminal deoxynucleotidyl transferases end labeling), електрофорез ДНК індивідуальних, укладених в агарозу клітин, ортогональний імпульсний електрофорез, тест на структуру хроматину SCSA (sperm chromatin structure assay), метод SCD (sperm chromatin dispersion). Незважаючи на різні методи оцінки порушень, усі вони спрямовані на те, щоб спробувати визначити спільне число фрагментацій ДНК незалежно від ділянки геному, де це порушення відбулося. Водночас «поломки» одних генів є вкрай небажаними, інші можуть відбуватися у «сплячих» областях геному [19–22].

Найбільш поширеним методом визначення рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів у вітчизняних клініках є SCD-метод, позаяк він не вимагає спеціального дорогого обладнання, особливих лабораторних умов та простий у виконанні. Пороговим значенням частки сперматозоїдів з аномальною структурою хроматину в еякуляті, при перевищенні якого спостерігається зниження фертильності, більшість дослідників, що застосовували метод SCD, запропонували вважати 30% [23]. Причиною підвищеного показника цього дослідження можуть бути як внутрішні, так і зовнішні фактори.

Чоловіче безпліддя пов'язане з різноманітними розладами, починаючи від змін у рівнях гормонів і закінчуючи психологічними проблемами. Попри те, що сьогодні доступно багато варіантів лікування, у багатьох випадках рівень успіху все ще низький. Крім того, запальний процес призводить до створення активних форм кисню (АФК), які разом з оксидативним стресом утворюються самими сперматозоїдами у їхніх мітохондріях. Ця ситуація підвищує токсичний вплив на сперматозоїди чоловіка. Дисбаланс між прооксидантними та антиоксидантними речовинами у спермі призводить до метаболічних і функціональних порушень чоловічих статевих клітин і може бути першопричиною деяких видів безпліддя.

ДРТ мають більшу успішність, якщо маркери оксидативного стресу та пошкодження ДНК у спермі, такі як 8-гідроксил-2-дезоксигуанозин, оцінюються перед використанням еякуляту пацієнта для запліднення. Усі можливі втручання для скасування або зменшення наслідків запалення на чоловічій репродукції, зокрема оксидативного стресу сім'яної тканини, пошкодження ДНК сперматозоїдів та апоптозу, не тільки зменшують репродуктивну недостатність у чоловіків, але й можуть підвищити рівень успіху ДРТ. Відомо, що більшість пошкоджень сперматозоїдів на генетичному рівні відбувається під час сперматогенезу, який є складним процесом і вимагає спільної роботи багатьох факторів. Наявність прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлини альфа, ІЛ-1 альфа та ІЛ-1 бета у репродуктивній системі чоловіків, може виконувати певні фізіологічні функції. Проте коли рівні цих цитокінів перевищують норму, як це відбувається під час запалення, вони можуть стати шкідливими. Крім того, запалення також пов'язане з оксидативним стресом. Відомо, що цей фактор також може впливати на функцію сперми [24].

Результати епідеміологічних досліджень, що стосуються проблеми чоловічого безпліддя, свідчать про тенденцію збільшення кількості випадків гострого або хронічного запалення сечостатевого тракту серед безплідних чоловіків. Ці запальні процеси часто розвиваються безсимптомно. Зазначається, що такі форми запалення неодмінно пов'язані з оксидативним стресом, який вважається шкідливим, оскільки він може призвести до пошкодження ДНК сперми та спричинити апоптоз сперматозоїдів [25].

Дослідження свідчать, що безпосередній контакт умовно-патогенних бактерій із сперматозоїдами може мати ще більший вплив на розвиток апоптозу, ніж у випадку деяких патогенних штамів бактерій. Ці результати вказують на те, що значна бактеріоспермія та лейкоцитоспермія можуть прямо впливати на змен-

шення репродуктивної здатності та погіршувати прогнози фертильності як при природному зачатті, так і при використанні ДРТ [26].

Водночас застосування пероральних антибіотиків і протизапальних засобів значно зменшує фрагментацію ДНК сперматозоїдів, їх призначення пацієнтам до запліднення *in vitro* може бути корисним, особливо у чоловіків із високим відсотком пошкодження ДНК [27, 28].

Деякі дослідники зазначають, що введення антиоксидантів може значно знизити рівень фрагментації ДНК. Зазвичай проводиться терапія фоліевою кислотою, вітамінами Е і С, призначаються мікроелементи (цинк) та за необхідності протизапальні препарати. Для деяких пацієнтів це неефективно, особливо якщо пошкодження ДНК спричинені такими факторами, як токсичний або температурний вплив, які активують каспази та ендонуклеази сперматозоїдів. У таких випадках рекомендується використовувати сперматозоїди, взяті з ячок, оскільки було виявлено, що ступінь їхньої фрагментації зазвичай значно нижчий [29–31].

Отже, якісні показники еякуляту є надзвичайно чутливими до впливу зовнішнього середовища та метаболізму чоловіка. Наслідки запалення, стиль та несприятливі умови життя вражають фертильний потенціал чоловіків. В Україні зберігаються низькі показники народжуваності: сумарний коефіцієнт народжуваності на початок 2017 року становив 1,37 дитини на 1 жінку, а на початок 2021 року – 1,16 дитини на 1 жінку [32].

Саме тому своєчасне обстеження чоловічої репродуктивної системи з комплексним дослідженням показників сперматозоїдів є безперечно необхідним етапом у виявленні та лікуванні чоловічого фактора безплідності.

Мета дослідження: аналіз якісних порушень еякуляту безплідних чоловіків у рамках підготовки до програми ДРТ.

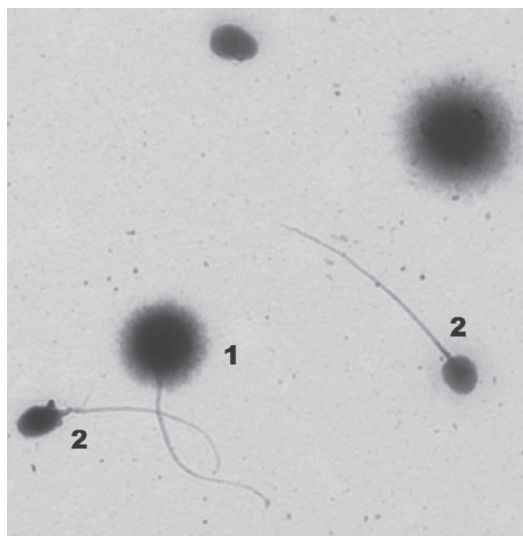
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У рамках підготовки до програми ДРТ були досліджені зразки еякуляту 39 безплідних чоловіків, яким не допомагали інші методи лікування. Фактор жіночого безпліддя був виключений із спостережень. Ця стратегія дозволила належним чином зосередити увагу на вивченні чоловічого фактора, а також уникнути потенційного спотворення результатів дослідження впливом жіночого безпліддя на параметри, що аналізуються. Середній вік пацієнтів становив $36,2 \pm 5,8$ року. З кожною отриманою пробєю еякуляту проводились тести: спермограма, визначення рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів, визначення наявності антиспермальних антитіл.

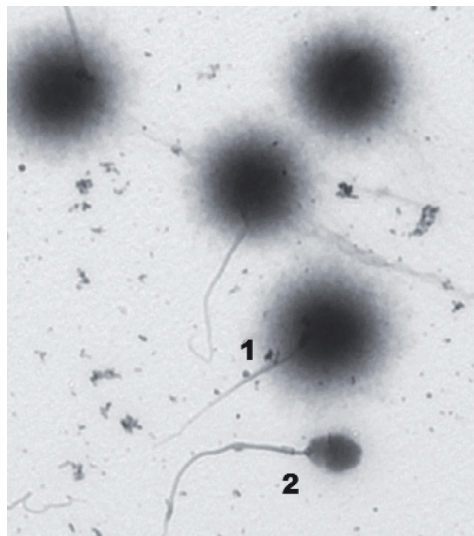
Спермограму виконували відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації здоров'я від 2021 року [33].

Аналіз рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів виконували методом SCD (Sperm Chromatin Dispersion) із використанням комерційного набору Halotech DNA (Іспанія). Проводили підрахунок 500 сперматозоїдів кожного зразка. За рекомендаціями виробника за норму вважали результати за наявності сперматозоїдів із фрагментацією не вище 30%.

Дослідження на визначення наявності антиспермальних тіл сперматозоїдів проводили з використанням комерційного набору Creative Diagnostics (США).



а) препарат пацієнта з підвищеним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів



б) препарат пацієнта з нормальним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів

Зображення препаратів під час дослідження рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів: 1 – сперматозоїд без фрагментації ДНК, 2 – сперматозоїд із фрагментацією ДНК; збільшення 10×40 (ориг.)

Метод є напівкількісним, заснований на реакції преципітації між специфічними антиспермальними антитілами і частинками латексу, сенсibilізованими антигеном. Чутливість тесту становить 60 IU/ml, що вважається верхньої межею норми за рекомендаціями виробника.

Статистичний аналіз показників, які розподіляються нормально, проводили параметричними методами. Якщо розподіл даних не відповідав нормальному закону, аналіз проводили непараметричними методами. Дослідження зв'язків між ознаками виконували методом кореляційного аналізу за Спірменом.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано результати досліджень еякуляту 39 пацієнтів. Найбільша кількість пацієнтів з порушеннями показників спермограми була у віковій групі 36–39 років (табл. 1). У цій віковій групі також були виявлені підвищення показників фрагментації ДНК сперматозоїдів та антиспермальних антитіл.

Слід відзначити, що була виявлена зворотна кореляція між рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів та концентрацією сперматозоїдів в усьому еякуляті (r Spearman = -0,397; $p < 0,05$). Отже, чим менша концентрація сперматозоїдів, тим вища частка сперматозоїдів із фрагментацією ДНК. Концентрація чоловічих генеративних клітин знижується на тлі як гострих, так і хронічних запальних процесів у чоловічих статевих органах. Так, у нещодавньому дослідженні групи вчених, де із 172 пацієнтів, обстежених з приводу безпліддя, у 60 (34,88%) хворих при культуральному дослідженні було виявлено ріст патогенних бактерій різних видів. Лейкоцитоспермія була значно вищою в інфікованих зразках порівняно з неінфікованими ($p < 0,05$). Концентрація, рухливість і морфологія сперми були значно нижчими в інфікованих зразках, ніж у неінфікованих. Крім того, фрагментація ДНК сперми була значно вищою в інфікованих зразках, ніж у неінфікованих. Крім того, фрагментація ДНК сперми значно корелювала з лейкоцитоспермією (r Spearman = 0,22; $p < 0,01$).

Таблиця 1

Розподіл результатів обстеження відповідно до вікових груп

Вікова група	Загальна кількість пацієнтів	Кількість пацієнтів з виявленими порушеннями спермограми	Кількість пацієнтів з нормальними показниками спермограми	Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів	Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем антиспермальних антитіл
22–30	5	4	1	0	0
31–35	10	7	3	3	4
36–39	16	16	0	3	3
40–50	8	7	1	1	3
Усього, n (%)	39 (100)	34 (87,2)	5 (12,8)	7 (18,0)	10 (25,6)

Примітки: n – загальна кількість обстежених, % – частка пацієнтів від загальної кількості.

Розподіл результатів обстеження відповідно до результатів спермограми

Група за результатом спермограми	Загальна кількість пацієнтів	Середній вік	Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів	Кількість пацієнтів з підвищеним рівнем антиспермальних антитіл
Нормозооспермія	5	34±5,4	0	1
Астенозооспермія	8	32,8±5,9	0	2
Астенотератозооспермія	15	37,3±5,8	5	4
Олігоастенотератозооспермія	8	34,0±2,5	2	1
Тератозооспермія	3	36,3±5,4	0	2
Усього	39	36,2±5,8	7	10

Отже, результати наших досліджень відповідають світовим тенденціям у результатах обстеження чоловіків, що страждають безпліддям.

Водночас слід звернути увагу на результати дослідників, які довели, що застосування пероральних антибіотиків і протизапальних засобів значно зменшило фрагментацію ДНК сперматозоїдів. Середня фрагментація ДНК сперми до лікування у досліджуваній групі становила 36±3%. Після лікування антиоксидантами та антибіотиками середня фрагментація ДНК сперми значно зменшилася до 24,9±1%. Також зазначено такі параметри: концентрація сперматозоїдів (до лікування: $14,7 \pm 5,4 \times 10^6$ сперматозоїдів/мл; після лікування: $9,9 \pm 4,1 \times 10^6$ сперматозоїдів/мл), рухливість (до лікування – 44±6%; після лікування – 54±11%) і морфологія (до лікування – 3±0,8%; після лікування – 2±0,5%). Фрагментація ДНК сперми негативно корелювала ($r=-0,4$; $p=0,02$) з нормальною морфологією сперматозоїдів [34].

Отже, призначення антибіотикотерапії та антиоксидантів пацієнтам до запліднення як природнього, так і *in vitro* є корисним, особливо у чоловіків із високим відсотком сперматозоїдів із пошкодженою ДНК.

У рамках цього дослідження також враховані пацієнти з нормозооспермією, в яких після тривалого лікування не вдалось досягнути вагітності в парах. Незважаючи на оптимальні сперматогенез та параметри сперми, пацієнти з цим діагнозом відзначили відсутність вагітності після завершення лікування. Як свідчать результати, до найбільшої групи увійшли пацієнти з астенотератозооспермією (табл. 2), серед яких найчастіше зустрічаються й інші відхилення від норми показників фрагментації ДНК сперматозоїдів та наявності антиспермальних антитіл.

Середній вік пацієнтів в цій групі становив 37,3±5,8 року. Ці хворі входять у категорію осіб, які підтримують високий рівень сексуальної активності, що підвищує ризик розвитку виникнення запальних процесів при частій зміні партнерів. Група дослідників також зазначила, що в аналогічних результатах спостерігається підвищення рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів саме серед чоловіків із астенотератозооспермією порівняно з іншими варіантами, такими як олігозооспермія та астенозооспермія [35].

Слід звернути увагу на те, що виявлено взаємозв'язок між рухливістю та рівнем фрагментації ДНК чоловічих статевих клітин. За оцінкою взаємоза-

лежності показників була виявлена зворотна кореляція між рівнем фрагментації ДНК та часткою активнорухливих сперматозоїдів (r Spearman = -0,32; $p<0,05$). Отже, чим більший відсоток активнорухливих сперматозоїдів, тим нижчий показник фрагментації.

Також визначена пряма кореляція між рівнем фрагментації та часткою нерухливих чоловічих статевих клітин (r Spearman = 0,403; $p<0,01$), тобто зі збільшенням кількості нерухливих сперматозоїдів збільшується відсоток клітин із фрагментацією ДНК.

Отримані результати підкреслюють необхідність проведення не тільки класичних тестів на визначення параметрів еякуляту, а й необхідність запроваджувати у щоденну практику обстеження чоловіків, а також аналіз якісних показників сперматозоїдів, що відображають стан генетичного матеріалу, який несе чоловіча статеві клітина.

ВИСНОВКИ

Результати досліджень свідчать про значущий взаємозв'язок між певними якісними та кількісними показниками еякуляту. Встановлено, що за рахунок зниження концентрації сперматозоїдів зростає показник фрагментації їхньої ДНК, що і є одним з маркерів запалення органів чоловічої статевої системи.

Показана залежність рухливості чоловічих статевих клітин із рівнем фрагментації ДНК сперматозоїдів, тобто зі збільшенням частки рухливих клітин знижується рівень фрагментації. Водночас зі збільшенням кількості нерухливих сперматозоїдів також зростає і показник фрагментації ДНК чоловічих статевих клітин.

Отримані результати вказують на важливість комплексної оцінки параметрів еякуляту. Визначення взаємозалежних показників є важливим підходом в обстеженні чоловіків із порушеннями фертильності різного генезу та ефективним інструментом у діагностуванні якісних відхилень показників еякуляту, що напряму впливають на розвиток ранніх ембріонів. Тому подальші дослідження мають розширювати перелік характеристик, які включають не тільки загальні показники стандартної спермограми, а й морфологічні, біохімічні та генетичні параметри. Лише комплексна оцінка стану сперматозоїдів допоможе лікарю вибрати оптимальну стратегію ведення пацієнта з порушенням репродуктивної функції та подальшої її вдалої корекції.

Відомості про авторів

Гонтар Юлія Вікторівна – генетик, «Медичний центр ІГР», м. Київ

ORCID: 0000-0002-3261-3130

Ясинський Микола Олександрович – асистент, кафедра урології, Національний медичний університет імені

О. О. Богомольця, м. Київ; тел.: (097) 606-69-97

ORCID: 0000-0002-4426-1769

Information about the authors

Gontar Yuliia V. – geneticist, «Medical Center of IGR», Kyiv

ORCID: 0000-0002-3261-3130

Yasynetskyi Mykola O. – MD, Assistant of Professor, Department of Urology, Bogomolets National Medical University,

Kyiv; tel.: (097) 606-69-97

ORCID: 0000-0002-4426-1769

ПОСИЛАННЯ

- Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:37. doi: 10.1186/s12958-015-0032-1.
- Salonia A, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, et al. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. *Eur Urol.* 2021;80(3):333-57. doi: 10.1016/j.eururo.2021.06.007.
- Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, Pinotti R, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):646-59. doi: 10.1093/humupd/dmx022.
- Merzenich H, Zeeb H, Blettner M. Decreasing sperm quality: a global problem? *BMC Public Health.* 2010 Jan 19;10:24. doi: 10.1186/1471-2458-10-24.
- Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio MF, McLachlan R, Oates RD, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):660-80. doi: 10.1093/humupd/dmx021.
- Akhigbe RE, Dutta S, Hamed MA, Ajayi AF, Sengupta P, Ahmad G. Viral Infections and Male Infertility: A Comprehensive Review of the Role of Oxidative Stress. *Front Reprod Health.* 2022;4:782915. doi: 10.3389/frph.2022.782915.
- Stus VP, Polion YM, Polion MU. Recovery of spermatogenesis in patients with excretory-toxic infertility. *Health Man.* 2016;2(57):143-6. doi: 10.30841/2307-5090.2(57).2016.82978.
- Naz RK, Butler TS. Antibodies to prostate-specific antigen in immunoinfertile women and men. *J Reprod Immunol.* 2013;97(2):217-22. doi: 10.1016/j.jri.2012.11.005.
- Condorelli RA, Russo GI, Calogero AE, Morgia G, La Vignera S, Condorelli RA, et al. Chronic prostatitis and its detrimental impact on sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(11):1209-18. doi: 10.1007/s40618-017-0684-0.
- Cuppert VA, Sikka SC, Naz RK. Presence of PSA antibodies in seminal plasma of infertile men. *Front Biosci (Elite Ed).* 2017;9(2):258-65. doi: 10.2741/e800.
- Yasin AL, Yasin AL, Basha WS. The Epidemiology of Anti-Sperm Antibodies Among Couples with Unexplained Infertility in North West Bank, Palestine. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(3):QC01-3. doi: 10.7860/JCDR/2016/15788.7380.
- Lu SM, Li X, Wang SL, Yang XL, Xu YZ, Huang LL, et al. Success rates of in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in men with serum anti-sperm antibodies: a consecutive cohort study. *Asian J Androl.* 2019;21(5):473-7. doi: 10.4103/aja.aja_124_18.
- Lotti F, Baldi E, Corona G, Lombardo F, Maseroli E, Degl'Innocenti S, et al. Epididymal more than testicular abnormalities are associated with the occurrence of anti-sperm antibodies as evaluated by the MAR test. *Hum Reprod.* 2018;33(8):1417-29. doi: 10.1093/humrep/dey235.
- Eini F, Kutenaei MA, Zareei F, Dastjerdi ZS, Shirzeyli MH, Salehi E. Effect of bacterial infection on sperm quality and DNA fragmentation in subfertile men with Leukocytospermia. *BMC Mol Cell Biol.* 2021;22(1):42. doi: 10.1186/s12860-021-00380-8.
- Lettieri G, D'Agostino G, Mele E, Cardito C, Esposito R, Cimmino A, Giarra A, et al. Discovery of the Involvement in DNA Oxidative Damage of Human Sperm Nuclear Basic Proteins of Healthy Young Men Living in Polluted Areas. *Int J Mol Sci.* 2020;21(12):4198. doi: 10.3390/ijms21124198.
- Hekmatdoost A, Lakpour N, Sadeghi MR. Sperm chromatin integrity: etiologies and mechanisms of abnormality, assays, clinical importance, preventing and repairing damage. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2009;1(3):147-60.
- Qasemi M, Mahdian R, Amidi F. Cell-free DNA discoveries in human reproductive medicine: providing a new tool for biomarker and genetic assays in ART. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(2):277-88. doi: 10.1007/s10815-020-02038-4.
- Ribas-Maynou J, Benet J. Single and Double Strand Sperm DNA Damage: Different Reproductive Effects on Male Fertility. *Genes (Basel).* 2019;10(2):105. doi: 10.3390/genes10020105.
- Sharma R, Ahmad G, Esteves SC, Agarwal A. Terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) assay using bench top flow cytometer for evaluation of sperm DNA fragmentation in fertility laboratories: protocol, reference values, and quality control. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33(2):291-300. doi: 10.1007/s10815-015-0635-7.
- Küçük N. Sperm DNA and detection of DNA fragmentations in sperm. *Turk J Urol.* 2018;44(1):1-5. doi: 10.5152/tud.2018.49321.
- Ribas-Maynou J, Benet J. Single and Double Strand Sperm DNA Damage: Different Reproductive Effects on Male Fertility. *Genes (Basel).* 2019;10(2):105. doi: 10.3390/genes10020105.
- Llavanera M, Delgado-Bermúdez A, Ribas-Maynou J, Salas-Huetos A, Yeste M. A systematic review identifying fertility biomarkers in semen: a clinical approach through Omics to diagnose male infertility. *Fertil Steril.* 2022;118(2):291-313. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.028.
- Esteves SC, Zini A, Coward RM, Evenson DP, Gosálvez J, Lewis SEM, et al. Sperm DNA fragmentation testing: Summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia.* 2021;53(2):e13874. doi: 10.1111/and.13874.
- Qasemi M, Mahdian R, Amidi F. Cell-free DNA discoveries in human reproductive medicine: providing a new tool for biomarker and genetic assays in ART. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(2):277-88. doi: 10.1007/s10815-020-02038-4.
- Takeshima T, Usui K, Mori K, Asai T, Yasuda K, Kuroda S, Yumura Y. Oxidative stress and male infertility. *Reprod Med Biol.* 2020;20(1):41-52. doi: 10.1002/rmb2.12353.
- Fraczek M, Hryhorowicz M, Gaczarzewicz D, Szumala-Kakol A, Kolanowski TJ, Beutis L, Kurpisz M. Can apoptosis and necrosis coexist in ejaculated human spermatozoa during in vitro semen bacterial infection? *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(5):771-9. doi: 10.1007/s10815-015-0462-x.
- de Paula T, Bibancos M, Rocha AM, Serafini P, Hassun PA, Freitas TV, Motta ELA. Empirical oral antibiotic and anti-inflammatory treatment of recurrent sub-clinical prostate and seminal vesicles with high sperm DNA fragmentation. In: 25th Annual Meeting of ESHRE, Amsterdam, the Netherlands. Session 36: Male fertility 2. Human Reproduction. 2009;24(1):i56-i57. doi: 10.1093/humrep/dep735.
- Calogero AE, Condorelli RA, Russo GI, La Vignera S. Conservative Non-hormonal Options for the Treatment of Male Infertility: Antibiotics, Anti-Inflammatory Drugs, and Antioxidants. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4650182. doi: 10.1155/2017/4650182.
- Alouche-Fitoussi D, Breitbart H. The Role of Zinc in Male Fertility. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7796. doi: 10.3390/ijms21207796.
- Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *Int J Reprod Biomed.* 2016;14(12):729-36.
- Sabetian S, Jahromi BN, Vakili S, Forouhari S, Alipour S. The Effect of Oral Vitamin E on Semen Parameters and IVF Outcome: A Double-Blinded Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Biomed Res Int.* 2021;2021:5588275. doi: 10.1155/2021/5588275.
- Державний комітет статистики. Таблиці народжуваності, смертності та середньої очікуваної тривалості життя: статистичний бюлетень 2017 – 2021. Київ: Державна служба статистики України; 2021. 51 p.
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition. Geneva: WHO; 2021. 276 p.
- Bibancos M, Rocha AM. Sperm DNA fragmentation decreases after oral anti-inflammatory and antibiotic treatment. *FertnSter.* 2008;90:467-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.326.
- Candela L, Boeri L, Capogrosso P, Cazzaniga W, Pozzi E, Belladelli F, et al. Correlation among isolated teratozoospermia, sperm DNA fragmentation and markers of systemic inflammation in primary infertile men. *PLoS One.* 2021;16(6):e0251608. doi: 10.1371/journal.pone.0251608.

Стаття надійшла до редакції 08.08.2023. – Дата першого рішення 14.08.2023. – Стаття подана до друку 20.09.2023