

Галимова Э.Ф.¹, Галимов К.Ш.², Громенко И.Д.¹, Галимов Ш.Н.¹, Усова С.Д.², Литвицкий П.Ф.²

Взаимосвязь фрагментации ДНК сперматозоидов и тератозооспермии при идиопатическом бесплодии

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450008, Уфа, Россия, ул. Ленина, д. 3;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2

Бесплодие является растущей проблемой во всех странах мира, при этом примерно половина всех случаев приходится на долю мужчин. Эпидемиологические исследования показали существенное снижение качества эякулята за последние десятилетия в глобальном масштабе. В связи с этим бесплодные мужчины должны проходить детальное обследование, первым этапом которого является базовый анализ спермы. Тератозооспермия, определяемая как аномальная морфология сперматозоидов, часто сочетается с олигоастенозооспермией. Однако изолированная тератозооспермия представляет собой мало изученное состояние с непредсказуемыми последствиями с точки зрения потенциала фертильности мужчины и стратегии лечения. **Цель исследования:** оценить распространенность и взаимосвязь изолированной тератозооспермии с фрагментацией ДНК сперматозоидов у мужчин с идиопатическим бесплодием.

Методика. В ретроспективном исследовании приняли участие мужчины в возрасте от 20 до 50 лет с установленным диагнозом идиопатического бесплодия. В группу фертильных доноров вошли 155 человек, в группу бесплодных мужчин – 264. Исследованы основные характеристики эякулята и выполнен морфологический анализ сперматозоидов с оценкой частоты дефектов головки, шейки, жгутика и избытка остаточной цитоплазмы.

Оценка фрагментации ДНК осуществлялась методом TUNEL (The terminal deoxynucleotidyl-transferase-mediated dUTP nick end labeling assay). Для подсчета доли клеток с поврежденной ДНК использована проточная цитометрия на аппарате «Beckman Coulter Navios Flow Cytometer».

Результаты. Изолированные аномалии спермограммы: олиго-, астено- и тератозооспермия выявлены у 44,7% пациентов с идиопатическим бесплодием. Сочетание двух и более отклонений от нормальных значений обнаружено у 42,8% бесплодных мужчин. У 12,5% пациентов показатели спермы соответствовали референтным значениям. Корреляционный анализ Спирмена и многофакторный анализ СС1 (индекс коморбидности Чарлсона) показал, что у мужчин с идиопатическим бесплодием показатель фрагментации ДНК сперматозоидов повышен и тесно коррелирует с наличием изолированной тератозооспермии с учетом возраста и других факторов риска ($p < 0,0365$ и $p < 0,02$, соответственно).

Заключение. Мужчины с идиопатическим бесплодием и изолированной тератозооспермией имеют более высокую частоту фрагментации ДНК сперматозоидов, чем пациенты с другими изолированными аномалиями или нормальными параметрами спермы. Полученные данные являются основанием для рекомендации по исследованию маркеров интенсивности окислительного стресса и качества ДНК сперматозоидов в повседневной клинической практике у этой категории больных.

Ключевые слова: идиопатическое мужское бесплодие; изолированная тератозооспермия; фрагментация ДНК

Для цитирования: Галимова Э.Ф., Галимов К.Ш., Громенко И.Д., Галимов Ш.Н., Усова С.Д., Литвицкий П.Ф. Взаимосвязь фрагментации ДНК сперматозоидов и тератозооспермии при идиопатическом бесплодии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2024; 68(3): 15-22.

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.03.15-22

Участие авторов: концепция и дизайн работы – Галимова Э.Ф.; сбор данных, анализ и интерпретация данных – Громенко И.Д., Галимов К.Ш., Усова С.Д.; написание статьи – Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н.; редактирование статьи – Литвицкий П.Ф. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Галимова Эльмира Фанисовна, e-mail: efgalimova@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.06.2024

Принята к печати 29.08.2024

Опубликована 27.09.2024

Galimova E.F.¹, Galimov K.Sh.², Gromenko I.D.¹, Galimov Sh.N.¹, Usova S.D.², Litvitskiy P.F.²**The relationship of sperm DNA fragmentation and teratozoospermia in idiopathic infertility**¹Bashkir State Medical University,
3 Lenina St., Ufa, 450008, Russian Federation;²Sechenov First Moscow State Medical University,
8 Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow, 119991, Russian Federation

Infertility is a growing problem worldwide, with the male factor accounting for approximately half of all cases. Epidemiological studies have shown a significant decline in semen quality worldwide during recent decades. Thus, infertile men should undergo a detailed examination, the first step of which is a basic semen analysis. Teratozoospermia, defined as abnormal sperm morphology, is often associated with oligoasthenozoospermia. However, isolated teratozoospermia is an understudied clinical condition with unpredictable consequences in terms of the male fertility potential and the treatment strategy. **Aim of the study:** to evaluate the prevalence of isolated teratozoospermia and its relationship with sperm DNA fragmentation in a cohort of men with idiopathic infertility.

Methods. This retrospective study included men aged 20 to 50 years diagnosed with idiopathic infertility. The group of fertile donors consisted of 155 people, and the group of infertile men consisted of 264 people. Major characteristics of the ejaculate were studied and a morphological analysis of sperm was performed with assessment of the frequency of defects of the head, neck, flagellum, and excess residual cytoplasm. DNA fragmentation was assessed using the TUNEL (Terminal Deoxynucleotidyl-Transferase-Mediated dUTP Nick End Labeling Assay) method. To calculate the proportion of cells with damaged DNA, flow cytometry was performed on a Beckman Coulter Navios Flow Cytometer apparatus. Teratozoospermia index (TZI) was estimated with a bright light microscope (CX 31 Olympus Optical Co., Ltd., Japan).

Results. Isolated types of spermogram abnormalities, including oligo-, astheno- and teratozoospermia, were detected in 44.7% of patients with idiopathic infertility. A combination of two or more abnormal values was found in 42.8% of infertile men; in 12.5% of patients, the sperm parameters consisted with the reference values. Spearman correlation analysis and multivariate analysis of the CCI (Charlson Comorbidity Index) showed that in men with idiopathic infertility, the sperm DNA fragmentation rate was increased and was closely associated with isolated teratozoospermia taking into account the age and other risk factors ($p < 0.0365$ and $p < 0.02$, respectively).

Conclusion. Men with idiopathic infertility and isolated teratozoospermia have a higher frequency of sperm DNA fragmentation than patients with other isolated abnormalities or normal sperm parameters. These results can form the basis for a recommendation to study markers of oxidative stress intensity and sperm DNA quality in this category of patients in routine clinical practice.

Keywords: idiopathic male infertility; isolated teratozoospermia; DNA fragmentation

For citation: Galimova E.F., Galimov K.Sh., Gromenko I.D., Galimov Sh.N., Usova S.D., Litvitskiy P.F. The relationship of sperm DNA fragmentation and teratozoospermia in idiopathic infertility. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2024; 68(3): 15-22. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2024.03.15-22

Author's contribution: concept and design of the work – Galimova E.F.; data collection, analysis and interpretation of data – Gromenko I.D., Galimov K.Sh., Usova S.D.; writing the text – Galimova E.F., Galimov Sh.N.; editing the text – Litvitskiy P.F. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: *Elmira F. Galimova*, DSc, associate prof., Bashkir State Medical University, e-mail: efgalimova@mail.ru

Information about the authors:

Galimova E.F., <https://orcid.org/0000-0002-3351-7669>
Galimov K.Sh., <https://orcid.org/0000-0002-0148-4380>
Gromenko I.D., <https://orcid.org/0000-0001-8582-660X>
Galimov Sh.N., <https://orcid.org/0000-0002-5871-5151>
Usova S.D., <https://orcid.org/0009-0004-6176-7755>
Litvitskiy P.F., <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 13.06.2024

Accepted 29.08.2024

Published 27.09.2024

Введение

Распространенность бесплодия растет во всех странах мира и в настоящее время затрагивает около 15-20% всех супружеских пар [1, 2]. Программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) помогли забеременеть миллионам женщин, однако имеющиеся технологии еще не всегда эффективны. Только треть процедур ЭКО и интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ICSI – ИКСИ) приводит к живорождению [3, 4]. Рецидивирующие неудачи ВРТ в первую очередь вызваны идиопатическим бесплодием мужчин. Частота его, по данным различных авторов, составляет от 15 до 60% всех случаев этой патологии и нередко сочетается с нормальными данными спермограммы [5, 6]. В связи с этим, рутинные показатели качества эякулята не могут достоверно прогнозировать вероятность естественного зачатия или предсказать результаты ВРТ.

К числу важных маркеров бесплодия относится тератозооспермия (TZS), которая представляет собой гетерогенную группу нарушений структуры, включающую широкий спектр аномальных фенотипов сперматозоидов [7, 8]. TZS является результатом дефектной дифференцировки клеток во время сперматогенеза и связана с генетическими факторами, состоянием окружающей среды, возрастом отца, окислительным и психологическим стрессом [9, 10]. В последние годы показатель заболеваемости тератозооспермией растёт и стал весьма важным фактором риска инфертильности.

Изолированная TZS (iTZS), как единственный измененный параметр, выявляемый при стандартном анализе спермы, является нередкой находкой у бесплодных мужчин [11]. В работах последних лет активно обсуждаются вопросы взаимосвязи iTZS с различными клиническими данными, маркерами воспаления и молекулярно-генетическими характеристиками эякулята, в том числе, с фрагментацией ДНК сперматозоидов (Sperm DNA Fragmentation – SDF) [12, 13]. В целом, iTZS и SDF ассоциированы со снижением частоты оплодотворения, качества эмбрионов и вероятности наступления беременности, а также с более высокой частотой самопроизвольных выкидышей. Учитывая эти контрольные точки фертильности, выявление изолированной тератозооспермии, частоты фрагментации ДНК сперматозоидов, а также их сочетания, могут быть более значимыми диагностическими критериями мужского бесплодия, чем данные рутинных характеристик эякулята. Вместе с тем, патогенез этих нарушений и взаимосвязь между ними изучены

недостаточно. В имеющихся публикациях преобладает мнение о том, что бесплодные мужчины с iTZS имеют более высокие показатели фрагментации ДНК сперматозоидов и несбалансированный статус окислительного стресса, чем фертильные мужчины. В то же время, частота изменений ДНК у пациентов с iTZS по сравнению с мужчинами с другими изолированными аномалиями спермы, ранее специально не исследовалась. **Цель исследования** – оценить распространенность и взаимосвязь изолированной тератозооспермии с фрагментацией ДНК сперматозоидов в когорте мужчин с идиопатическим бесплодием.

Методика

Работа выполнена на базе клиники ВРТ «Семья» г. Уфы. В исследование включено 419 мужчин репродуктивного возраста от 20 до 50 лет (средний возраст $31,3 \pm 0,4$).

Пациенты были разделены на подгруппы с изолированными аномалиями спермы в соответствии с референтными значениями ВОЗ: изолированная олигозооспермия (iOZS: <15 млн сперматозоидов на 1 мл и <39 млн сперматозоидов в эякуляте, прогрессивная подвижность $\geq 32\%$ и $\geq 4\%$ нормальных форм); изолированная астенозооспермия (iAZS: $<32\%$ прогрессивная подвижность, ≥ 15 миллионов сперматозоидов/мл и $\geq 4\%$ нормальных форм); изолированная тератозооспермия (iTZS: $<4\%$ нормальных форм, ≥ 15 млн сперматозоидов/мл и $\geq 32\%$ прогрессивная подвижность). При статистическом анализе рассматривались группы из 264 бесплодных и 155 фертильных мужчин контрольной группы.

Анализ семиологических образцов выполняли согласно «Руководству ВОЗ по лабораторному исследованию и оценке человеческой спермы» (2010). Процентное содержание морфологически нормальных и аномальных сперматозоидов оценивали путем анализа не менее 200 клеток в каждом образце. В качестве дополнительного критерия качества эякулята рассчитывали индекс тератозооспермии, который показывает среднее количество дефектов на один аномальный сперматозоид, и находится в диапазоне от 1 до 4. Это означает, что один сперматозоид может содержать один дефект или комбинацию двух, трех или всех четырех дефектов одновременно. Морфологию сперматозоидов и индекс тератозооспермии (TZI) оценивали с помощью микроскопа с ярким освещением (CX 31 Olympus Optical Co., Ltd.). Оценка фрагментации ДНК осуществлялась методом TUNEL (The terminal deoxynucleotidyl-transferase-mediated dUTP nick end labeling assay) с применени-

ем набора Invitrogen Apo-Direct™ Kit. Для подсчета числа клеток с поврежденной ДНК использована проточная цитометрия на аппарате «Beckman Coulter Navios Flow Cytometer».

Все пациенты были осмотрены урологами-андрологами и подписали форму информированного согласия. Сбор данных осуществлялся с соблюдением принципов Хельсинкской декларации. Процедуры клинического исследования были одобрены локальным этическим комитетом.

Критериями включения были: отсутствие беременности в браке (более 12 мес половой жизни без контрацепции); отсутствие клинических и лабораторных признаков воспалительного процесса в половых железах; отсутствие аутоиммунных реакций против сперматозоидов; концентрация сперматозоидов не менее 10 млн/мл; отсутствие нарушений эякуляции; отсутствие соматических заболеваний. Критериями исключения служили: обтурационная или иммунологическая форма бесплодия; наличие бесплодия у партнерши; алкогольная или наркотическая зависимость; рак яичек, а также участие в другом клиническом исследовании в последние 3 мес.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Pandas – Python Data Analysis Library, для визуализации результатов – Plotly Python Open Source. После проверки на нормальность распределения показателей с помощью теста Шапиро–Уилка, применен метод ранговой корреляции Спирмана по выявлению взаимозависимых величин. Определение силы корреляционных связей проводилось с помощью шкалы Чеддока. Для интерпретации силы связи между параметрами исследования применялись следующие уровни корреляции: <0,2 – отсутствие линейной зависимости, 0,2-0,4 – слабая зависимость, 0,4-0,7 – умеренная зависимость, 0,7-0,9 – сильная зависимость и > 0,9 – очень сильная зависимость.

Результаты

Полученные данные представлены в **таблице 1**.

Различные изолированные типы аномалии спермограммы – iTZS, iOZS, iAZS были выявлены у 44 (16,7%), 26 (9,8%) и 48 (18,2%) пациентов с идиопатическим бесплодием, соответственно. Сочетание двух разных отклонений от нормальных значений обнаружены у 66 (25,0%) бесплодных мужчин, олигоастенотератоспермия у 47 (17,8%). У 33 (12,5%) пациентов показатели спермы были нормальными. В целом, можно констатировать, что наиболее частой аномалией спермограммы в этой группе пациентов было сочетание двух или более патологических признаков. Изолированная ТЗС также была частой находкой, занимая второе место после изолированной АЗС.

Из 155 фертильных мужчин группы сравнения у 12 (7,7%) обнаружена iTZS, у 5 (3,2%) и 4 (2,6%) – iOZS и iAZS, соответственно. У 31 (19,9%) мужчины были найдены два или более признака аномалии спермы; 103 (66,5%) фертильных мужчин имели нормальные параметры спермы. У фертильных мужчин медианная концентрация сперматозоидов, прогрессивная подвижность и нормальная морфология составляли 48 (22,1-66,3) × 10⁶/мл, 47 (33-55)% и 2 (1-11)%, соответственно.

Изолированные аномалии чаще встречались у бесплодных, чем у фертильных мужчин (44,7% против 13,5%), так же, как и сочетанные формы – 42,8% против 20%. Обращает на себя внимание большая доля фертильных доноров с патологическими признаками эякулята – 33,5%, т.е. 1/3 из них имела ту или иную аномалию спермограммы. Эти данные не противоречат результатам других авторов, более того, L. Candela и соавт. [8] сообщили, что отклонения от нормы обнаруживаются у 60% фертильных мужчин.

Таблица 1/ Table 1

Показатели эякулята обследованных мужчин в зависимости от статуса фертильности (абсолютное количество (процент аномалий))
Indicators of ejaculate of examined men depending on fertility status (absolute quantity (percentage of anomalies))

Показатель	Фертильные доноры (n=155)	Бесплодные мужчины (n=264)
Нормальные параметры спермы	103 (66,5)	33 (12,5)
Изолированная ТЗС (iTZS)	12 (7,7)	44 (16,7)
Изолированная ОЗС (iOZS)	5 (3,2)	26 (9,8)
Изолированная АЗС (iAZS)	4 (2,6)	48 (18,2)
Два отклонения от нормы	24 (15,5)	66 (25,0)
Олигоастенотератозооспермия	7 (4,5)	47 (17,8)

Сведения об индексе фрагментации ДНК сперматозоидов (SDF) и других параметрах эякулята у бесплодных участников исследования представлены в **табл. 2**.

Корреляционный анализ Спирмена показал, что у бесплодных мужчин SDF положительно связан с возрастом пациентов и отрицательно – с морфологией сперматозоидов (**см. рис. А, В**).

При многофакторном анализе CCI (индекс коморбидности Чарлсона) обнаружено, что iTZS была связана с SDF ($p \leq 0,02$) после учета возраста, индекса массы тела и количества сперматозоидов (**табл. 3**).

Обсуждение

В группе пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу идиопатического бесплодия, мы наблюдали распространенность изолированной тератозооспермии у 16,7% мужчин, в то время как изолированные варианты олиго- и астенозооспермии выявлены у 9,8% и 18,2% мужчин, соответственно. Эти результаты подтверждают данные других авторов, показавших, что у значительной доли бесплодных мужчин обнаруживаются изолированные аномалии сперматозоидов, причем наиболее распространенной из них является iAZS [14, 15].

В группе фертильных мужчин соответствующего возраста частота iTZS, iAZS и iOZS составила 7,7%, 2,6% и 3,2%, соответственно. Таким образом, эти данные показывают, что iTZS также является наиболее распространенной изолированной аномалией гамет и у фертильных мужчин. Необходимо отметить, что в первом и единственном исследовании, по доступным в литературе данным, в котором изучалась частота изолированных аномалий у мужчин с сохраненной фертильностью, были получены парадоксальные сведения о более высоком распространении изолированной тератозооспермии у них, чем у бесплодных мужчин, с почти трехкратным преобладанием – 35,9% против 11,9% [8]. Очевидно, что необходимо проведение дальнейших исследований этого феномена на расширенных выборках здоровых мужчин с учетом их этнических, возрастных и иных особенностей.

Ряд исследований был посвящен анализу корреляций между особенностями морфологии сперматозоидов, целостностью их ДНК и балансом про- и антиоксидантных процессов при бесплодии [10, 16]. Отмечено, что ряд форм патологии, включая воспалительные и инфекционные заболевания, сопровождаются избыточной интенсификацией окислительного стресса,

Таблица 2/Table 2

Показатели эякулята обследованных мужчин

Indicators of ejaculate of examined men

Показатель	Нормальные параметры спермы, n=33	iTZS n=44	iOZS n=26	iAZS n=48
Объем эякулята, мл Медиана 25-75%	3,1 2,0-4,1	3,1 2,0-4,1	3,6 3,0-4,2	3,1 2,0-4,4
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Медиана 25-75%	40,6 22,3-76,4	49,4 28,7-85,4	6,0 2,6-11,5	36,2 24,7-62,8
Прогрессивно подвижные, доля Медиана 25-75%	44,1 37,5-52,0	45,2 35,0-51,7	41,8 33,2-54,3	14,4 10,2-26,0)
Нормальная морфология, доля Медиана 25-75%	12,9 9,1-35,0	1,0 0,0-2,1	15,9 5,3-37,5	11,4 6,8-23,5
SDF индекс, % Медиана 25-75%	14,1 5,0-22,7	26,8 12,8-44,2*;*†	12,2 6,6-31,4	13,9 8,5-35,0
SDF индекс ≥ 30 (n, %)	6 18,2	23 52,3	7 26,9	13 27,1

Примечание. * – $p < 0,001$ по сравнению с группой параметров нормальной спермы.

– $p < 0,001$ по сравнению с группой iOZS; † – $p < 0,001$ по сравнению с группой iAZS.

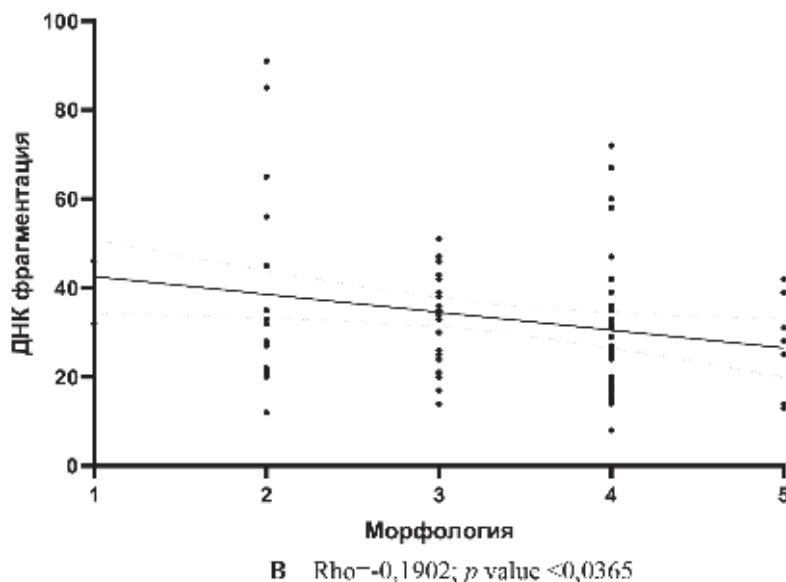
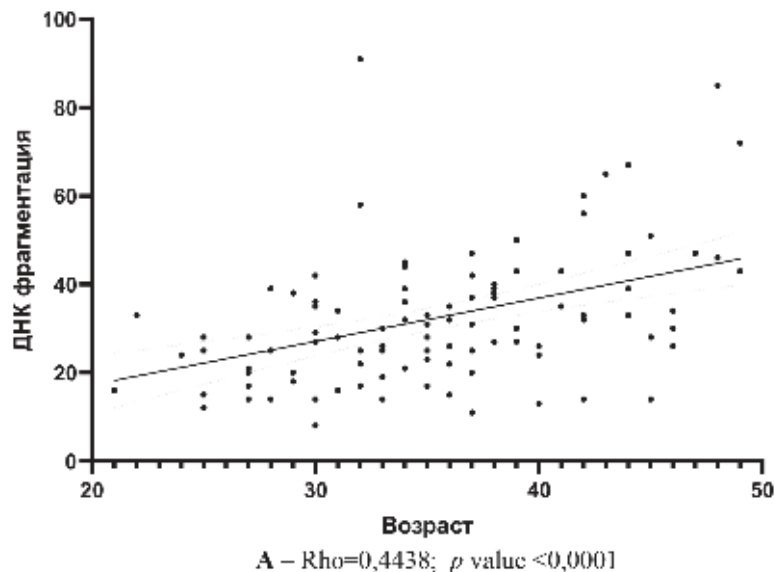
Note. * – $p < 0.001$ compared to the group of normal sperm parameters.

– $p < 0.001$ compared with the iOZS group; † – $p < 0.001$ compared with iAZS group.

приводящей к нарушению структуры сперматозоидов. При этом обнаружено, что гиперпродукция АФК тесно связана с мужским бесплодием через повреждение ДНК и биомембран сперматозоидов [17].

В настоящее время имеется сравнительно мало данных о связи между изолированными аномалиями спермы и повреждением ДНК сперматозоидов. Показатель целостности ДНК гамет является относитель-

но недавним маркером качества эякулята, связанным с частотой как спонтанной, так и медикаментозной бесплодности в клинической практике. Предыдущие исследования показали, что у бесплодных мужчин повреждения структуры ДНК сперматозоидов выявляются чаще, чем у фертильных и что их частота и выраженность увеличивается вместе с количеством аномалий сперматозоидов [13, 18, 19]. Так, в работе J. Lu и соавт. [20] показано,



Корреляция между частотой фрагментацией ДНК (%) сперматозоидов (SDF), возрастом пациентов (годы, A) и нормальной морфологией сперматозоидов (проценты, B) у бесплодных мужчин. Rho и значение *p* согласно корреляции Спирмена.

Correlation between sperm DNA fragmentation frequency (%) (SDF), patient age (years, A) and normal sperm morphology (percentage, B) in infertile men. Rho and *p* value according to Spearman correlation.

что показатель SDF отрицательно связан с концентрацией сперматозоидов, их подвижностью, общим количеством нормальных и прогрессивно подвижных сперматозоидов и уровнем нормальной морфологии. Наши результаты подтверждают эти данные: чем больше аномалий спермы, тем выше показатель SDF у бесплодных мужчин. S. Brahem и соавт. [21] сообщили о повышенной фрагментации ДНК и более высоком уровне анеуплоидии сперматозоидов у бесплодных мужчин с iTZS по сравнению с фертильными. Важно отметить, что фрагментация ДНК коррелировала с частотой аномалий головки и хвоста сперматозоида, как это было продемонстрировано в нашей работе.

Несмотря на то, что причины повреждения ДНК сперматозоидов у бесплодных мужчин изучены недостаточно, в качестве этиологических факторов рассматриваются неправильная упаковка и нарушения конденсации хроматина в процессе созревания сперматозоидов, постмейозный дефектный апоптоз и окислительный стресс [12]. Эти факторы могут независимо или совместно быть ответственными за повреждение ДНК сперматозоидов у бесплодных мужчин с iTZS. Показано, что высокие уровни АФК в семенной жидкости со сниженной активностью антиоксидантных ферментов тесно коррелируют с увеличением уровня SDF и деконденсации хроматина сперматозоидов у мужчин с iTZS [11]. В целом, частота дефектов ДНК сперматозоидов и их апоптоза, а также интенсивность окислительного стресса взаимосвязаны и могут составлять единый мо-

лекулярный патогенетический механизм развития тератозооспермии.

Заключение

Согласно нашей исходной гипотезе, мы обнаружили, что бесплодные мужчины с iTZS имеют более высокие значения фрагментации ДНК по сравнению с бесплодными мужчинами как с нормальными параметрами эякулята, так и с другими изолированными аномалиями гамет. Таким образом, принимая во внимание наличие сильной связи между показателями iTZS, редокс-статуса и повышенными значениями SDF, можно предположить, что с клинической точки зрения обнаружение изолированной тератозооспермии у бесплодных мужчин не следует игнорировать, а напротив – рассматривать как показание для детальной оценки состояния окислительно-восстановительного баланса и степени повреждения ДНК сперматозоидов. В частности, мужчинам с iTZS можно рекомендовать пройти SDF-тестирование и, при необходимости, лечение, способное снизить уровень повреждения ДНК гамет [22]. Вместе с тем, в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства того, что умеренная тератозооспермия снижает шансы на естественную беременность или является противопоказанием для ЭКО/ИКСИ. Учитывая недостаточность имеющихся в настоящее время доказательств, необходимы дальнейшие исследования для разработки подробных рекомендаций по оценке и лечению изолированной тератозооспермии.

Таблица 3/Table 3

Модели линейной регрессии, прогнозирующие SDF (бета; значение p [95% ДИ]) у бесплодных мужчин

Linear regression models predicting SDF (beta; p value [95% CI]) in infertile men

Показатель	Фрагментация ДНК спермы	
	Модель UVA	Модель MVA
Возраст	0,39; 0,17 [-0,15–0,96]	0,23; 0,75 [-0,43–0,78]
Индекс массы тела	0,24; 0,03 [0,07–0,65]	0,33; 0,02 [0,10–0,85]
iTZS	2,83; <0,001 [1,5–7,42]	2,23; 0,02 [0,82–6,47]
iOZS	-1,16; 0,36 [-3,19–6,73]	-1,21; 0,69 [-2,18–6,06]
iAZS	1,34; 0,45 [-7,3–6,17]	1,16; 0,91 [-2,27–4,50]
Количество сперматозоидов	-0,13; <0,002 [-0,14–0,05]	0,03; 0,59 [-0,07–0,09]

Примечание. UVA – одномерная модель; MVA – многомерная модель; ИМТ – индекс массы тела; iTZS – изолированная тератозооспермия; iOZS – изолированная олигозооспермия; iAZS – изолированная астенозооспермия.

Note. UVA – one-dimensional model; MVA – multidimensional model; BMI – body mass index; iTZS – isolated teratozoospermia; iOZS – isolated oligozoospermia; iAZS – isolated asthenozoospermia.

Литература

(п.п. 1-15; 17; 19-22 см. References)

16. Галимов Ш.Н., Ахметов Р.М., Галимова Э.Ф., Байрамгулов Ф.М., Биккулова Л.Р. Молекулярные аспекты влияния комплекса Сперотон на мужскую фертильность при идиопатическом бесплодии. *Урология*. 2017; 2: 88-92. <https://doi.org/10.18565/urol.2017.2.88-92>

18. Громенко И.Д., Галимова Э.Ф., Салимгареева М.Х., Громенко Р.И., Галимов Ш.Н., Громенко Д.Д. и др. Ассоциация фрагментации ДНК с кинетическими параметрами сперматозоидов у мужчин с идиопатическим бесплодием. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2023; 67(4): 22-8. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.04.22-28>

References

1. Agarwal A., Baskaran S., Parekh N., Cho C., Henkel R. Male infertility. *Lancet*. 2021; 397(10271): 319-33. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2)

2. Fallara G., Pozzi E., Belladelli F., Boeri L., Capogrosso P., Corona G., et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Impact of Infertility on Men's General Health. *Eur Urol Focus*. 2024; 10(1): 98-106. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2023.07.010>

3. De Geyter C., Wyna C., Calhaz-Jorge C., de Mouzon J., Ferraretti A., Kupka M., et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Hum Reprod*. 2020; 35(12): 2832-49. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa250>

4. Sunderam S., Kissin D., Zhang Y., Jewett A., Boulet S., Warner L., et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2018. *MMWR Surveill Summ*. 2022; 71(4): 1-19. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7104a1>

5. Bhattacharya I., Sharma S., Majumdar S. Etiology of Male Infertility: an Update. *Reprod Sci*. 2024; 31(4): 942-65. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01401-x>

6. Podgrajsek R., Hodzic A., Stimpfel M., Kunej T., Peterlin B. Insight into the complexity of male infertility: a multi-omics review. *Syst Biol Reprod Med*. 2024; 70(1): 73-90. <https://doi.org/10.1080/19396368.2024.2317804>

7. Patel P., Carrasquillo R., Madhusudanan V., Dadun S., Patel A., Smith N., et al. Impact of abnormal sperm morphology on live birth rates after intrauterine insemination. *J Urol*. 2019; 202(4): 801-5. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000000288>

8. 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.

9. Chang Y., Jiang X., Liu W., Zhang D., Yang S., Zhao D. Molecular genetic mechanisms of teratozoospermia. *Zygote*. 2023; 31(2): 101-10. <https://doi.org/10.1017/S0967199422000594>

10. Ammar O., Mehdi M., Muratori M. Teratozoospermia: Its association with sperm DNA defects, apoptotic alterations, and oxidative stress. *Andrology*. 2020; 8: 1095-106.

11. Atmoko W., Savira M., Shah R., Chung E., Agarwal A. Isolated teratozoospermia: revisiting its relevance in male infertility: a narrative review. *Transl Androl Urol*. 2024; 13(2): 260-73. <https://doi.org/10.21037/tau-23-397>

12. Marinaro J., Schlegel P. Sperm DNA Damage and Its Relevance in Fertility Treatment: A Review of Recent Literature and Current Practice Guidelines. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(2): 1446. <https://doi.org/10.3390/ijms24021446>

13. Barkouh A., Salvio G., Kuroda S., Saleh R., Vogiatzi P., Agarwal A. Sperm DNA integrity and male infertility: a narrative review and guide for the reproductive physicians. *Transl Androl Urol*. 2022; 11(7): 1023-44. <https://doi.org/10.21037/tau-22-149>

14. Belloc S., Benkhalifa M., Cohen-Bacrie M., Dalleac A., Chahine H., Amar E., et al. Which isolated sperm abnormality is most related to sperm DNA damage in men presenting for infertility evaluation. *J Assist Reprod Genet*. 2014; 31(5): 527-32. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0194-3>

15. Fathi A., Castiglione F., Mohamed O. Varicocele versus antioxidants in infertile men with isolated teratozoospermia: A retrospective analysis. *Turk J Urol*. 2021; 47: 279-84. <https://doi.org/10.5152/tju.2021.21013>

16. Galimov Sh.N., Akhmetov R.M., Galimova E.F., Bairamgulov F.M., Bikkulova L.R. Molekular aspekts of the impact of the sperotone complex on the male fertility in idiopathic infertility. *Urologiya*. 2017; 2: 88-92. <https://doi.org/10.18565/urol.2017.2.88-92> (in Russian)

17. Barati E., Nikzad H., Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. *Cell Mol Life Sci*. 2020; 77(1): 93-113. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03253-8>

18. Gromenko I.D., Galimova E.F., Salimgareeva M.Kh., Gromenko R.I., Galimov Sh.N., Gromenko D.D., et al. Association of DNA fragmentation with kinetic parameters of spermatozoa in men with idiopathic infertility. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. 2023; 67(4): 22-8. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2023.04.22-28> (in Russian)

19. Moskovtsev S., Willis J., White J., Mullen J. Sperm DNA damage: correlation to severity of semen abnormalities. *Urology*. 2009; 74(4): 789-93. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.04.022>

20. Lu J., Jing J., Chen L., Ge Y., Feng R., Liang Y. Analysis of human sperm DNA fragmentation index (DFI) related factors: a report of 1010 subfertile men in China. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018; 16(1): 23. <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0345-y>

21. Brahem S., Mehdi M., Elghezal H., Saad A. Detection of DNA fragmentation and meiotic segregation in human with isolated teratozoospermia. *J Assist Reprod Genet*. 2011; 28(1): 41-8. <https://doi.org/10.1007/s10815-010-9482-8>

22. Salonia A., Bettocchi C., Carvalho J., Corona G., Jones T., Kadioglu A., et al. *EAU guidelines on sexual and reproductive health*. Arnhem, The Netherlands. 2020.

Сведения об авторах:

Галимова Эльмира Фанисовна, доктор мед. наук, проф. каф. патологической физиологии, доцент, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России;

Галимов Камиль Шамильевич, ассистент каф. патологической физиологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);

Громенко Иван Дмитриевич, ассистент каф. биологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России;

Галимов Шамиль Нариманович, доктор мед. наук, проф., зав. каф. биологической химии, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России;

Усова Саломея Давидовна, студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского;

Литвицкий Пётр Францевич, доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН, каф. патологической физиологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).