

МРНТИ 76.29.43

ДНК ФРАГМЕНТАЦИЯ СПЕРМАТОЗОИДОВ ПРИ БЕСПЛОДИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Л.К.Айткожина, Т.К. Кудайбергенов, Х.М.Бикташева, К.А.Бекзатова

Институт Репродуктивной Медицины
Казахстан, АлматыКафедра акушерства и гинекологии Казахского медицинского университета непрерывного обучения
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Проведена оценка влияния индекса ДНК фрагментации на репродуктивные функции мужчин и оптимизацию диагностики лечения супружеских пар с бесплодием. Серия исследований подтвердила связь между целостностью ДНК сперматозоида мужчины и фертильностью. Тест на индекс фрагментации ДНК сперматозоида может стать ценным дополнительным инструментом, дающим независимую информацию о состоянии половых клеток мужчин.

Ключевые слова: ДНК-фрагментация сперматозоидов, мужское бесплодие.

По данным Lewis [16] доля идиопатического бесплодия составляет около 25%, что говорит о несовершенстве современной диагностики. Прогностическая ценность традиционного анализа эякулята на мужскую фертильность довольно низка. Появилась потребность в новом инструменте, позволяющем улучшить прогноз мужской фертильности и повысить, как эффективность ВРТ программ, так и коэффициент живорождения. Одним из таких инструментов может стать ДНК фрагментация, которая выявляет аномалии в сперматозоиде мужчины на молекулярном уровне. Использование индекса ДНК фрагментации может дать более расширенное понимание о влиянии мужского фактора на эмбриогенез и вынашивание беременности.

До сих пор сперматозоид рассматривали как обыкновенный носитель ДНК для яйцеклетки. Его основной вклад в эмбриогенез – это доставка генетического материала. Однако в настоящее время точно установлено, что между оплодотворяющим сперматозоидом и яйцеклеткой существует обширный перекрестный обмен химической информацией, приводящий к активации яйцеклетки с одной стороны и деконденсации головки сперматозоида с другой. За этим следует пронуклеарное образование женского и мужского пола, сингамия и первые деления расщепления. Некоторые органеллы и молекулы, присутствующие в сперматозоиде, имеют решающее значение для достижения основных этапов, приводящих к нормальному оплодотворению и раннему развитию эмбрионов. Оплодотворение человеческого сперматозоида необходимо для внесения по меньшей мере трех компонентов: 1) отцовского гаплоидного генома, 2) сигнала для инициации метаболической активации ооцита и 3) центриоли, которая направляет сборку микротрубочек, приводя к образованию митотических веретен во время начального развития зиготы [4].

ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Путь к фрагментации ДНК у сперматозоидов был долгим и начался более полувека назад. В 1946 Полистер и Мирски открыли, что большинство белковых комплексов, окружающих ДНК в сперматозоиде форели, состояли не из гистонов, а из протаминов. Сегодня установлено, что только 5-15% хроматина состоит из гистонов, и большинство состоит из протаминов [22].

Начиная с 70-х появились исследования о возможном снижении фертильности у мужчин, подвергающихся контакту с веществами разрушающими ДНК. Далее начали разрабатываться различные методы оценки уровня ФДС (фрагментация ДНК сперматозоидов). Самыми распространенным на данный момент являются методы SCD, TUNEL и SCSA [22].

В 2010-х годах, индекс фрагментации ДНК (ИФД) сперматозоидов все чаще стал рассматриваться репродуктологами, как полезный инструмент при выборе подходящей программы ВРТ [22].

В 2013 году Американское Общество Репродуктивной Медицины (АОРМ) сделало обзор по известным на тот момент исследованиям по ДНК фрагментации и его влиянию на фертильность мужчин, однако результаты данных исследований были обозначены, как “недостаточно доказательные”. Lewis [16], один из соавторов «Методических рекомендаций Европейского Общества Человеческой Репродукции и Эмбриологии», оценил, данный обзор как “необъективно негативным и несбалансированным”, утверждая что уровень точности который требует АОРМ невозможен при таком многофакторном процессе, как фертилизация. Данные противоречия в научном мире, вероятно, повлияли на замедление обширного внедрения ДНК фрагментации в клиническую практику.

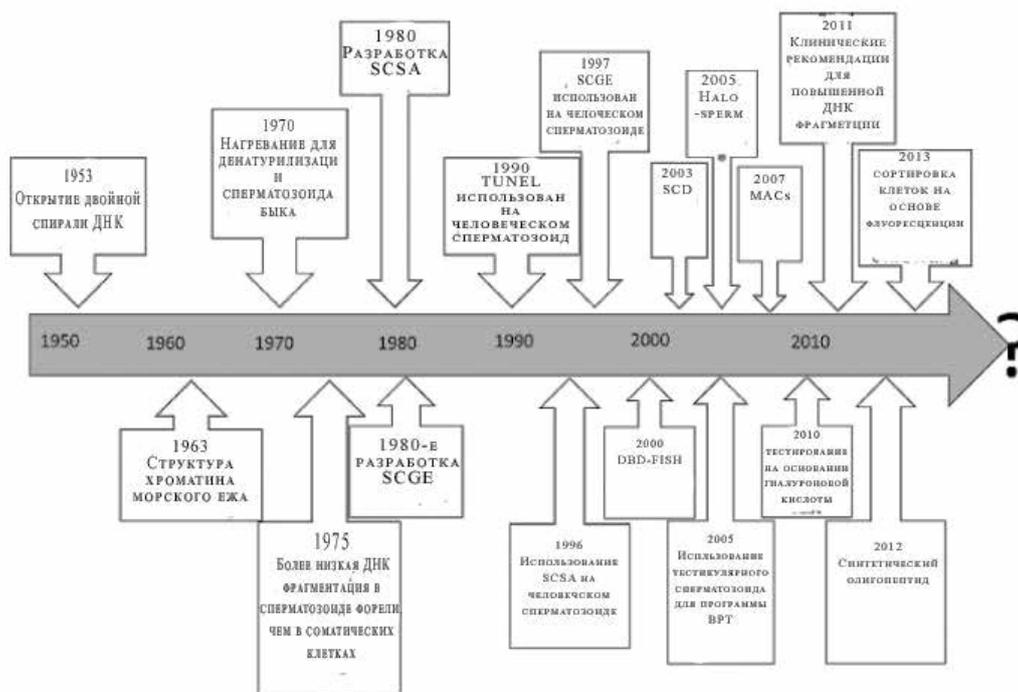


Рисунок 1 - Историческая хронология развития изучения ДНК фрагментации [22]

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДНК ФРАГМЕНТАЦИИ

Существует множество факторов, которые могут повлиять на нарушение целостности генетического материала сперматозоида. В исследованиях были описаны такие факторы, как возраст [21], оксидативный фактор, токсичные вещества, среда обитания и образ жизни [1].

К числу токсичных веществ можно отнести глифосат, который по итогам исследования [2] имеет негативный эффект на активность сперматозоидов и целостность ДНК. Есть также данные от Avendano et al [3], где доказывается, что волны Wi-Fi могут увеличить ИФД. К другим факторам риска можно отнести инфекции. Известно, что от 8-35% [15] случаев воспаления половых органов у мужчин может привести к бесплодию. В исследовании Voeri et al [5] доказывается, что присутствие папилломы вируса в семени может негативно влиять на прогрессивность движения и повышать ИФД сперматозоидов у мужчин.

В своем заключении Lu et al [17] выявляет много потенциальных факторов, связанных с ИФД сперматозоидов, включая возраст, длительность воздержания, процесс сперматогенеза и созревания, уровни липидов в семенной плазме и уровни репродуктивных гормонов. Однако одним из самых главных факторов является оксидативный стресс [20]. Было доказано, что апоптоз может быть вызван оксидативным стрессом при переходе сперматозоидов по половому протоку. В исследовании Muratori et al [19] причиной ДНК фрагментации также назвали оксидативный стресс и нарушения в тестикулярных условиях.

Работа Mahfouz et al [18] показывает связь АФК (активные формы кислорода) в семени с нарушением

целостности ДНК в сперматозоидах. Было выявлено, что бесплодные мужчины с высоким уровнем семенных АФК имеют высокую частоту фрагментации ДНК. Увеличение семенной АФК на 25% связано с увеличением фрагментации ДНК сперматозоидов на 10%, процент общих подвижных сперматозоидов не имеет статистической корреляции с уровнем АФК.

Таким образом, корреляция между окислительно-восстановительным потенциалом и фрагментацией, может быть использована в качестве нового маркера по измерению ИФД.

ВЛИЯНИЕ ДНК ФРАГМЕНТАЦИИ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ МУЖЧИН

Evgeni et al [12] показывает, что фрагментация ДНК может рассматриваться, как один из маркеров фертильности мужчины, который не всегда коррелирует со значениями стандартного семенного профиля. Так, в изученных научных работах, мужчины с пониженным потенциалом фертильности демонстрируют повышенные уровни фрагментации ДНК со значительными отрицательными корреляциями, установленными между подвижностью сперматозоидов и повреждением ДНК. Напротив, в исследуемой группе фертильных мужчин не было отмечено статистически значимых корреляций между обычными параметрами эякулята и уровнями фрагментации ДНК. Поэтому рекомендуется комплексная оценка мужского бесплодия, которая должна включать оценку обоих признаков качества сперматоидов. В исследовании Comhaire et al [8] 38 бесплодных пар была выявлена диагностическая корреляция между ИФД и результативностью ВРТ программ. В исследовании 1133 циклов ВРТ Deng et al [9] была выявлена статистическая корреляция между повышенным ИФД и негативным результатом ВРТ программ.

Результаты Dorostghoal et al [11] показали значительно более высокий уровень сперматозоидов с фрагментированной ДНК у бесплодных мужчин, чем у контрольной группы фертильных мужчин. Фрагментация ДНК сперматозоидов, может служить, как новый маркер качества сперматозоидов. Исследование в 2018 Santi et al [24] предполагает, что тест на ФДС может быть полезным инструментом для диагностики и лечения мужского бесплодия, используя порог в 20%. Научные работы, проведенные Evenson et al, [13] демонстрируют тесную связь между возрастом мужчин, посещающих клинику бесплодия, и фрагментацией ДНК сперматозоидов. На основании анализа исследований установлено, что имеется три клинических порога для индекса ДНК фрагментации:

- >20% (составили 30% мужчин от общего числа) для начала потери потенциала фертильности;
- >25% иФД (составили 20% мужчин от общего числа) для естественного оплодотворения и показания к ВМИ;
- >40% иФД для низкой вероятности успеха при программе ВРТ. Идиопатическим парам, даже с нормальными параметрами сперматозоида, настоятельно рекомендуется пройти тестирование иФД и обратиться к специалисту для увеличения вероятности беременности.

В исследовании Deng et al [10] при строгом контроле смешанных женских факторов, команда ученых пришла к выводу, что иФД отрицательно влияет на качество эмбрионов, как при проведении ЭКО, так и при ИКСИ.

ВЛИЯНИЕ ДНК ФРАГМЕНТАЦИИ НА РАЗВИТИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Brahem et al [6] пришли к заключению, что сперматозоиды у мужчин с привычным невынашиванием в анамнезе имели более высокий уровень повреждения ДНК и плохую подвижность, чем сперматозоиды из контрольной

группы, и это может частично объяснить выкидыши у данных пациентов.

Впервые значительную связь между повреждением ДНК и невынашиванием продемонстрировали Robinson et al [23] в результатах проведенного ими систематического обзора. Данный обзор дал начало серии последующих подтверждающих или отвергающих исследований. Carlini et al [7] пришли к заключению, что несмотря на то, что пациенты с привычным невынашиванием представили отличные параметры эякулята, их иФД был аналогичен показателям бесплодных мужчин и был намного выше, чем у фертильных мужчин. Таким образом, следует учитывать корреляцию между повышенной фрагментацией ДНК сперматозоидов и нарушенной репродуктивной способностью с точки зрения как оплодотворения, так и беременности. Исследование Khadem et al [14] показало, что сперматозоиды пар с привычным невынашиванием в анамнезе имели более высокую частоту фрагментации ДНК и плохую подвижность по сравнению с контрольной группой. Эти результаты указывают на возможную связь между RSA и фрагментацией ДНК. Научные изыскания, проведенное Tan et al [25], продемонстрировали четкую связь между высоким иФД и привычным невынашиванием с использованием анализов TUNEL и SCD. Эта связь не зависит от различий в среднем отцовском возрасте и средней подвижности сперматозоидов. Несмотря на корреляцию, прогнозирующая способность иФД не может быть пока полностью выведена. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения возможного генетического происхождения необъяснимого привычного невынашивания со стороны отца.

В заключение следует отметить, что ДНК фрагментация имеет большое значение для фертильности мужчин и исхода беременности. Это многофакторное явление, к лечению которого необходимо подойти комплексно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Agarwal, A., Cho, C. and Esteves, S. (2016). Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation?. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 28(3), c.164-171
2. Anifandis, G., Katsanaki, K., Lagodoti, G., Messini, C., Simopoulou, M., Dafopoulos, K. and Daponte, A., 2018. The effect of glyphosate on human sperm motility and sperm DNA fragmentation. *International journal of environmental research and public health*, 15(6), c.1117.
3. Avendano, C., Mata, A., Sarmiento, C.A.S. and Doncel, G.F., 2012. Use of laptop computers connected to internet through Wi-Fi decreases human sperm motility and increases sperm DNA fragmentation. *Fertility and Sterility*, 97(1), c.39-45.
4. Barroso, G., Valdespin, C., Vega, E., Kershenovich, R., Avila, R., Avendaño, C., & Oehninger, S. (2009). Developmental sperm contributions: fertilization and beyond. *Fertility and sterility*, 92(3), c835-848.
5. Boeri, L., Capogrosso, P., Ventimiglia, E., Pederzoli, F., Cazzaniga, W., Chierigo, F., Pozzi, E., Clementi, M., Viganò, P., Montanari, E. and Montorsi, F., 2018. High-risk human papillomavirus in semen is associated with poor sperm progressive motility and a high sperm DNA fragmentation index in infertile men. *Human Reproduction*.
6. Brahem, S., Mehdi, M., Landolsi, H., Mougou, S., Elghezal, H. and Saad, A., 2011. Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss. *Urology*, 78(4), c.792-796.
7. Carlini, T., Paoli, D., Pelloni, M., Faja, F., Dal Lago, A., Lombardo, F., Lenzi, A. and Gandini, L. (2019). The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine*, 34(1), c.58-65. [ссылка]: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.09.014> [Дата обращения 12 Янв. 2019]
8. Comhaire, F., Messiaen, A. and Decler, W., 2018. A mathematical model predicting the individual outcome of IVF through sperm-analysis: the role of the HaloSpermG2® DNA fragmentation test. *Medical Hypotheses*.

9. Deng, C., Li, T., Xie, Y., Guo, Y., Yang, Q., Liang, X. and Liu, G., 2017. Sperm DNA fragmentation index influences assisted reproductive technology outcome: a global systemic review and thorough meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 108(3), c.78-79.
10. Deng, C., Li, T., Xie, Y., Cai, M., Liang, X. and Liu, G., 2018. The attractive effect of DNA fragmentation index on assisted reproductive treatment outcome: a large sample size and well-controlled retrospective study. *Fertility and Sterility*, 110(4), c.93.
11. Dorostghoal, M., Kazeminejad, S.R., Shahbazian, N., Pourmehdi, M. and Jabbari, A., 2017. Oxidative stress status and sperm DNA fragmentation in fertile and infertile men. *Andrologia*, 49(10), c.127-162.
12. Evgeni, E., Lymberopoulos, G., Gazouli, M. and Asimakopoulos, B., 2015. Conventional semen parameters and DNA fragmentation in relation to fertility status in a Greek population. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 188, c.17-23.
13. Evenson, D.P., Djira, G., Kaspersen, K. and Christianson, J., 2018. Relationships between age of 25k men attending infertility clinics and SCSA test data on sperm DNA fragmentation (% DFI) and high DNA stainable (% HDS) sperm. *Fertility and Sterility*, 110(4), p.e290.
14. Khadem, N., Poorhoseyni, A., Jalali, M., Akbary, A. and Heydari, S.T., 2014. Sperm DNA fragmentation in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions. *Andrologia*, 46(2), c.126-130.
15. Kim, G.Y., 2018. What should be done for men with sperm DNA fragmentation?. *Clinical and experimental reproductive medicine*, 45(3), pp.101-109.
16. Lewis, S.E., 2015. Should sperm DNA fragmentation testing be included in the male infertility work-up?. *Reproductive biomedicine online*, 31(2), pp.134-137.
17. Lu, J.C., Jing, J., Chen, L., Ge, Y.F., Feng, R.X., Liang, Y.J. and Yao, B., 2018. Analysis of human sperm DNA fragmentation index (DFI) related factors: a report of 1010 subfertile men in China. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), p.23.
18. Mahfouz, R., Sharma, R., Thiyagarajan, A., Kale, V., Gupta, S., Sabanegh, E. and Agarwal, A., 2010. Semen characteristics and sperm DNA fragmentation in infertile men with low and high levels of seminal reactive oxygen species. *Fertility and sterility*, 94(6), pp.2141-2146.
19. Muratori, M., Marchiani, S., Tamburrino, L., Cambi, M., Lotti, F., Natali, I., Filimberti, E., Noci, I., Forti, G., Maggi, M. and Baldi, E., 2015. DNA fragmentation in brighter sperm predicts male fertility independently from age and semen parameters. *Fertility and sterility*, 104(3), pp.582-590.
20. Muratori, M. and Tamburrino, L. (2015). Investigation on the Origin of Sperm DNA Fragmentation: Role of Apoptosis, Immaturity and Oxidative Stress. *Molecular Medicine*, 21(1), pp.109-122.
21. Renuka, D., Saravanan, L., Kabeer, A., Kumaran, B., Sangeetha, P., Mohan, R., Morris, J., Yegyan, N. and Mahendran, T., 2017. Sperm DNA fragmentation—does age really matter?. *Reproductive BioMedicine Online*, 35, pp.e5-e6.
22. Rex, A.S., Aagaard, J. and Fedder, J., 2017. DNA fragmentation in spermatozoa: a historical review. *Andrology*, 5(4), pp.622-630.
23. Robinson, L., Gallos, I., Conner, S., Rajkhowa, M., Miller, D., Lewis, S., Kirkman-Brown, J. and Coomarasamy, A. (2012). The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 27(10), pp.2908-2917.
24. Santi, D., Spaggiari, G. and Simoni, M., 2018. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management—meta-analyses. *Reproductive biomedicine online*.
25. Tan, J., Taskin, O., Albert, A.Y. and Bedaiwy, M.A., 2018. Association between sperm DNA fragmentation and unexplained recurrent pregnancy loss: systematic review & meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 110(4), p.e263.

ТҮЙІНДЕМЕ

СҮТҚОРЕКТИЛЕРДІҢ ДНҚ-НЫҢ БҰЗЫЛУЫ. ӘДЕБИЕТДІҢ ШОЛУЫ.

Л.К. Айтқожина, Т.Қ. Құдайбергенов, Х.М. Бекташева, К.А. Бекзатова

Репродуктивті медицина институты
Қазақстан, АлматыАкушерлік және гинекология кафедрасы
Қазақ медицина университеті
Қазақстан, Алматы

Ерлердің репродуктивтік функцияларына ДНҚ-ның фрагменттеу индексінің әсері және жұптардың бедеулікті емдеу диагнозын оңтайландыру бағаланды. Бірқатар зерттеулер ерлердің ұрық жасушаларының тұтастығы мен құнарлылығы арасындағы байланысты растады. Шәует клеткаларының фрагментация индексі тексеру еркек ұрық жасушаларының жағдайы туралы тәуелсіз ақпарат беретін бағалы қосымша құрал болуы мүмкін.

Түйін сөздер: ДНА сперменттері үзіндісі, ер бедеулігі.

SUMMARY

DNA FRAGMENTATION OF SPERMATOSIS IN INFERTILITY. LITERATURE REVIEW.

L.K. Aitkozina, T.K. Kudaibergenov, Kh.M. Biktasheva, K.A. Bekzatova

Institute of Reproductive Medicine
Kazakhstan, AlmatyDepartment of Obstetrics and Gynecology
Kazakh Medical University of Continuing Education
Kazakhstan, Almaty

The influence of the DNA fragmentation index on the reproductive functions of men and the optimization of the diagnosis of the treatment of couples with infertility has been evaluated. A series of studies confirmed the link between the integrity of the male sperm cell and fertility. The test for the sperm cell DNA fragmentation index can be a valuable additional tool that provides independent information on the status of male germ cells.

Key words: DNA sperm fragmentation, male infertility.