

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-112-119>

Лечение бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ю.В. Олефир¹, М.Н. Коришунов², А.Р. Живулько³, Д.М. Монаков⁴

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; д. 8, стр. 2, ул. Трубецкая, Москва, 119991, Россия

² ФГБУ ДПО ЦГМА Управление делами Президента РФ; д. 19, стр. 1А, ул. Маршала Тимошенко, Москва 121359, Россия

³ ООО «Центр иммунологии и репродукции»; д. 22/24, стр. 2, Овчинниковская наб., Москва, 115035, Россия

⁴ Российский университет дружбы народов, кафедра урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Монаков Дмитрий Михайлович, gvkg-monakov@mail.ru

Аннотация:

Введение. Повреждение генетического материала сперматозоидов — одна из причин мужского бесплодия, невынашивания беременности, а также неблагоприятных результатов применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Лечение таких пациентов представляет сложную задачу в виду крайне ограниченного числа методик. В обзоре проведен анализ имеющихся данных об эффективности существующих методов лечения бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов.

Материалы и методы. Проведен поиск, анализ и систематизация публикаций в базах данных PubMed и e-Library с использованием ключевых слов «мужское бесплодие», «фрагментация ДНК сперматозоидов», «лечение», «ЭКО», «ИКСИ», «male infertility», «sperm DNA damage», «treatment», «IVF», «ICSI». После исключения тезисов конференций, диссертаций и их авторефератов в обзор включено 83 публикации.

Результаты. В 13 исследованиях оценена роль модификации образа жизни, в 11 — значение антиоксидантной и метаболической терапии, в 16 — эффективность хирургического лечения варикоцеле, в 4 — место лечения инфекции и воспаления, в 1 — влияние гормональной терапии. В 21 работе оценены результаты применения ВРТ при фрагментации ДНК сперматозоидов.

Хирургическое лечение клинически выраженного варикоцеле остается наиболее эффективным методом снижения уровня фрагментации ДНК сперматозоидов с доказанной эффективностью. Необходимость оперативного лечения субклинического варикоцеле у таких пациентов недостаточно освещена в литературе. Антиоксидантная терапия — перспективный метод, однако неоднозначность групп пациентов затрудняет сравнение исследований и выбор оптимальной комбинации, дозировки и длительности приема препаратов. Данные об эффективности модификации образа жизни на сегодняшний день недостаточно. Единичные исследования посвящены оценке роли терапии рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), а также терапии инфекции добавочных половых желез. Высокий уровень фрагментации оказывает негативное влияние на эффективность всех методик ВРТ, тем не менее ИКСИ считается наиболее предпочтительным методом для преодоления бесплодия ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Применение тестикулярных сперматозоидов — перспективный метод, однако в виду инвазивности его следует использовать лишь в случае отсутствия успеха от других методик.

Заключение. В настоящий момент разработано крайне ограниченное количество методов для лечения пациентов с повышенным уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Эффективность большинства из них еще требует подтверждения. Отмечается необходимость крупных рандомизированных исследований для определения роли этих методов в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов.

Ключевые слова: мужское бесплодие; фрагментация ДНК сперматозоидов; лечение; ВРТ; ЭКО; ИКСИ.

Для цитирования: Олефир Ю.В., Коришунов М.Н., Живулько А.Р., Монаков Д.М. Лечение бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Экспериментальная и клиническая урология 2022;15(1)112-119; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-112-119>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-112-119>

Treatment of infertility associated with a high level of sperm DNA fragmentation

LITERATURE REVIEW

Yu. V. Olefir¹, M. N. Korshunov², A. R. Zhivulko³, D. M. Monakov⁴

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8, bld. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² Central State Medical Academy of the Administration office of the President of Russian Federation; 19, bld. 1A, Marshal Timoshenko str., Moscow 121359, Russia

³ Center of Immunology and Reproduction; 22/24, p.2, Ovchinnikovskaya nab., Moscow, 115035, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia, department of urology and surgery nephrology with course of oncurology; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

Contacts: Dmitry M. Monakov, gvkg-monakov@mail.ru

Summary:

Introduction. Damage of the sperm genetic material is one of the causes of male infertility, miscarriage and adverse ART outcomes. Treatment of patients with an increased level of sperm DNA fragmentation is a difficult task due to extremely limited number of treatment options. In this survey, we analyzed the available data on treatments of infertility associated with a high level of sperm DNA fragmentation.

Materials and methods. Search, analysis and systematization of publications in the PubMed and e-Library databases using the keywords «male infertility», «sperm DNA fragmentation», «sperm DNA damage», «treatment», «IVF», «ICSI». We selected 83 sources that were included in this literature review.

Results. In 13 studies the role of lifestyle modification, in 11 — the value of antioxidant and metabolic therapy, in 16 — the effectiveness of surgical treatment of varicocele, in 4 — the role of the treatment of genital infection and inflammation, in 1 — the effect of hormone therapy was evaluated. In 22 papers, the results of ART in the fragmentation of sperm DNA were evaluated.

Surgical treatment of clinically significant varicocele is the most effective and confirmed method of reducing the level of sperm DNA fragmentation. The role of the surgical treatment of subclinical varicocele in those patients is underrepresented in the literature. Antioxidant supplementation therapy is a promising method however the heterogeneity of studies hampers their comparison and its practical usage. Lifestyle modification seems to be the simplest way to reduce the level of sperm, but to date there is little evidence on the effectiveness of this approach. Few studies focus on the role of recombinant FSH therapy as well as treatment of accessory gonadal infections. A high level of fragmentation has a negative impact on the effectiveness of all ART techniques; nevertheless, ICSI is the preferred method for overcoming infertility associated with a high level of sperm DNA fragmentation. ICSI with testicular spermatozoa is a promising method, however, due to its invasiveness and it should be used only in the absence of success from other methods.

Conclusion. Currently there is a shortage of treatment options for the treatment of patients with an increased level of sperm DNA fragmentation. The effectiveness of the most of them has not been confirmed in good quality studies. There is an urgent need for large randomized trials to determine the role of these methods in the treatment of male infertility associated with a high level of sperm DNA fragmentation.

Key words: male infertility; sperm DNA fragmentation; treatment; ART; IVF; ICSI.

For citation: Olefir Yu.V., Korshunov M.N., Zhivulko A.R., Monakov D.M. Treatment of infertility associated with a high level of sperm DNA fragmentation. *Experimental and Clinical Urology*, 2022;15(1):112-119; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-1-112-119>

ВВЕДЕНИЕ

Генетический материал сперматозоида играет важную роль в развитии эмбриона и здоровье будущего потомства [1-7]. Появляется все больше данных о роли повреждения хроматина гамет в развитии мужского бесплодия [8-14]. Высокий уровень фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДС) может стать значимым фактором снижения потенциала фертильности. Он ассоциирован с повышением частоты спонтанных аборт и снижением эффективности лечения бесплодия с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [15-17].

На сегодняшний день имеется ограниченное количество подходов к лечению таких пациентов. Вышеуказанное обуславливает актуальность и высокую социальную значимость данной проблемы.

В настоящем обзоре проведен анализ имеющихся методов лечения бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, а также место ВРТ в преодолении этой проблемы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск, анализ и систематизация публикаций в базах данных PubMed и e-Library с использованием ключевых слов «мужское бесплодие», «фрагментация ДНК сперматозоидов», «лечение», «ЭКО», «ИКСИ», «male infertility», «sperm DNA damage», «treatment», «IVF», «ICSI». После исключения тезисов конференций, диссертаций и их авторефератов отобрано 84 публикации, которые включены в настоящий обзор.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Модификация образа жизни

Ионизирующее излучение, воздействие табачного дыма, высоких температур и химических агентов могут оказывать неблагоприятное влияние на целостность генетического материала сперматозоидов [18-23].

В многочисленных исследованиях была показана взаимосвязь между табакокурением и повышением уровня ФДС. Курящие пациенты имели более высокие показатели разрывов ДНК сперматозоидов по сравнению с некурящими [24-27].

В ряде исследований выявлена взаимосвязь высокого уровня фрагментации ДНК сперматозоидов при ожирении за счет усиления проницаемости кишечной стенки, которая приводит к эндотоксемии и оксидативному повреждению генетического материала половых клеток. Важно отметить, что ожирение – потенциально модифицируемый фактор и нормализация массы тела может быть одним из методов коррекции ФДС [28-30].

Устранение неблагоприятных факторов образа жизни представляется одним из наиболее простых и фундаментальных способов решения проблемы мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС. Рекомендации по ведению здорового образа жизни, отказу от вредных привычек, ограничению употребления спиртных напитков, отказу от посещения бань и саун, контролю массы тела являются установкой для пациента на первой консультации. Тем не менее, исследований, которые бы показывали статистически значимое снижение уровня фрагментации ДНК сперматозоидов после модификации факторов образа жизни нам выявить не удалось.

Антиоксидантная и метаболическая терапия

Так как одним из основных механизмов повреждения генетического материала сперматозоидов является оксидативный стресс, антиоксидантная терапия исторически рассматривалась в качестве основного метода лечения мужского бесплодия и пациентов с высоким уровнем ФДС. Антиоксиданты играют важную роль в организме инактивируя активные радикалы, и таким образом препятствуют окислительному повреждению генетического материала сперматозоидов. В ряде исследований оценивалась эффективность антиоксидантной терапии в лечении мужского бесплодия [31]. ■

Наиболее распространенными антиоксидантами, используемыми в этих исследованиях, были витамин Е, L-карнитин, фолиевая кислота, цинк, витамин С, селен и коэнзим Q10. Эти вещества применялись как в качестве монотерапии так и в комбинации. При этом в большей части исследований проводилось лечение с использованием комбинации антиоксидантов.

Ранние исследования показали, что монотерапия витамином С оказывала протективное действие в отношении окислительного повреждения ДНК [32].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в которое было включено 74 пациента, J.C. Martínez-Soto и соавт. оценивали эффективность использования докозагексаеновой кислоты, 1500 мг в сутки. Ими было выявлено достоверное снижение уровня ФДС после 10 недель приема препарата [33].

Применение 200 мг цинка дважды в день в качестве монотерапии и в комбинации с витамином Е и С было ассоциировано с низким индексом ФДС [34].

Назначение тамоксифена цитрата (20 мг/сут), фолата фолиевой кислоты (5 мг/сут) и их комбинации также приводило к улучшению стандартных показателей спермограммы и снижению уровня ФДС [35].

М. Lirovas и соавт. сравнивали эффективность монотерапии L-карнитином и его комбинации с другими микронутриентами. В обеих группах отмечалось улучшение показателей спермограммы, тем не менее в группе с комбинированной терапией результаты были лучше [36].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном E. A. Williams с соавт., 60 пациентам в течение 12 недель проводилась терапия ликопином в дозировке 14 мг/сут. Авторами не было выявлено достоверных различий уровня ФДС между исследуемыми группами [37].

Ежедневное употребление N-ацетилцистеина у 50 пациентов в дозировке 600 мг в течение 3 месяцев привело к выраженному снижению уровня ФДС при сравнении с исходными значениями [38].

Большая часть имеющихся сведений относительно эффективности антиоксидантной терапии в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, получено из исследований комбинированной терапии несколькими антиоксидантами.

Ежедневный прием 1500 мг L-карнитина, 60 мг витамина С, 20 мг коэнзима Q10, 10 мг витамина Е, 200 мкг витамина В9, 1 мкг витамина В12, 10 мг цинка и 50 мкг селена у 20 бесплодных мужчин с варикоцеле 1 стадии приводил к снижению ФДС на 22,1% при ее оценке методом Sperm Chromatin Dispersion (SCD – дисперсия хроматина сперматозоидов) [39].

К. Oleszczuk и соавт. оценили эффективность комбинированной антиоксидантной терапии, представленной 30 мг витамина С, 5 мг витамина Е, 0,5 мкг витамина В12, 750 мг L-карнитина, 10 мг коэнзима Q10,

100 мкг фолиевой кислоты, 5 мг цинка и 25 мкг селена, в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в которое были включены 77 пациентов с индексом фрагментации более 25% при измерении методом SCSA. Авторами не было выявлено статистически значимой разницы в уровне ФДС как после 3 месяцев (30,0% против 34,5%, $p=0,27$), так и 6 месяцев (34,0% против 29,5%, $p=0,18$) лечения [40].

С.И. Гамидов и соавт. в свою очередь выявили статистически значимое снижение уровня ФДС после 3-х месяцев приема ацетил-L-карнитина, L-карнитина фумарата и альфа-липоевой кислоты в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [41].

Таким образом, результаты исследований эффективности антиоксидантной терапии в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС, достаточно противоречивы.

Хирургическое лечение варикоцеле

Варикоцеле — одна из наиболее распространенных устранимых причин мужского бесплодия [42].

Долгое время эффективность и целесообразность варикоцелэктомии в лечении мужского бесплодия была под вопросом, вероятно, по причине неадекватной селекции пациентов для хирургического лечения в исследованиях. Считалось, что хирургическая коррекция варикоцеле эффективна лишь у пациентов с клинически выраженным варикоцеле и снижением показателей спермограммы [43].

В мета-анализе К.Н. Kim и соавт. показано, что оперативное лечение варикоцеле достоверно повышает вероятность наступления беременности [44].

Исследования показали, что пациенты с варикоцеле имеют значительно более высокие показатели фрагментации ДНК сперматозоидов по сравнению с мужчинами у которых нет этого заболевания, что подтверждает роль варикоцеле как фактора нарушения целостности генетического материала сперматозоидов [45-52].

В мета-анализе 12 исследований Y.J. Wang и соавт. выявили, что варикоцеле было ассоциировано со статистически значимым повышением уровня ФДС на 9,84% (95% CI=9,19–10,49; $p<0,00001$) [53].

Также было показано, что варикоцелэктомия приводила к снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. M. Roque and S.C. Esteves проанализировали результаты 21 исследования с включением более 1200 пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение варикоцеле и измерялся уровень фрагментации ДНК сперматозоидов. Было выявлено значительное статистически значимое снижение уровня ФДС во всех наблюдениях в течение 3–12 месяцев после варикоцелэктомии [54].

В немногих исследованиях сообщается о частоте наступления беременности после хирургического лечения варикоцеле. В исследованиях, которые анализируют

вали этот показатель, отмечалось что в парах, в которых у мужчины определялся низкий показатель ФДС чаще наступала беременность по сравнению с парами в которых этот показатель был высоким. Так M. Smit и соавт. измеряли уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов с варикоцеле методом Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA – структурный анализ хроматина сперматозоидов) как до, так и после оперативного лечения и выявили статистически значимое снижение этого показателя после варикоцелэктомии (MD=5%; $p=0,019$). У 18 (37%) из 49 пар наступила спонтанная беременность натуральным путем и у 11 (22%) – с применением ВРТ. Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов был значительно ниже в парах где наступала беременность ($26,6\pm 13,7\%$ против $37,3\pm 13,9\%$; $p=0,013$) [55].

Роль субклинического варикоцеле в повышении уровня ФДС, а также целесообразность выполнения варикоцелэктомии таким пациентам остаются малоизученными.

К. Ni и соавт. было показано, что у пациентов с субклиническим варикоцеле стандартные показатели спермограммы были хуже по сравнению с фертильными мужчинами без варикоцеле, тем не менее статистически значимой разницы между группами по показателю ФДС выявлено не было [56].

В небольшом исследовании A. García-Peiró и соавт. оценивали эффективность хирургической коррекции варикоцеле в снижении уровня ФДС при клиническом и субклиническом варикоцеле. Авторами не было выявлено статистически значимого снижения уровня ФДС в группе пациентов с субклиническим варикоцеле в отличие от группы с клинической формой [57].

Учитывая эти данные, можно сказать, что хирургическое лечение клинически выраженного варикоцеле на сегодняшний день является наиболее изученным и эффективным методом снижения уровня ФДС. Роль субклинического варикоцеле в повышении уровня ФДС, а также необходимость его лечения в этой группе пациентов остается дискуссионной. Необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния субклинического варикоцеле на целостность генетического материала сперматозоидов.

Устранение воспалительного процесса и инфекций мочеполовых органов

Инфекции, передаваемые половым путем, а также воспалительный процесс в добавочных половых железах могут быть причиной повреждения генетического материала сперматозоидов [58, 59].

G. Gallegos и соавт. исследовали влияние хламидийной и микоплазменной инфекции на целостность генетического материала сперматозоидов, а также эффективность антибактериальной терапии у этой категории пациентов. Для исследования ими были отобрано 143 пациента с инфекцией, вызванной *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma*

coplasma spp., подтвержденной культуральным и иммунофлюоресцентным методами, и 50 фертильных пациентов для контрольной группы. Авторами было выявлено статистически значимое увеличение уровня ФДС у пациентов исследуемой группы по сравнению с контрольной ($35,2\pm 13,5\%$ против $10,8\pm 5,6\%$; $p<0,001$). После проведенного лечения отмечалось статистически значимое снижение уровня ФДС ($37,7\pm 13,6\%$ против $24,2\pm 11,2\%$; $p<0,001$) [60].

По данным S. I. Moskovtsev с соавт. антибактериальная терапия приводила к снижению уровня ФДС у 93% пациентов с бактериоспермией ($50,4\% \pm 19,1$ vs. $38,6\% \pm 18,7$, $p<0,001$) [61].

Инфекции и воспалительный процесс в органах мужской репродуктивной системы являются устраняемыми факторами снижения мужской фертильности. По этой причине их лечение необходимо для коррекции высокого уровня ФДС.

Гормональная терапия

Предполагается, что гормональная стимуляция сперматогенеза может способствовать активации спермато- и спермиогенеза, улучшению качества эякулята, включая показатели целостности хроматина.

N. Colacurci и соавт. провели проспективное многоцентровое исследования в котором оценили эффективность терапии рекомбинантным фолликулостимулирующим гормоном (рФСГ) у 115 бесплодных пациентов с повышенным уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Все пациенты получали по 150 МЕ препарата Гонал-Ф через день в течение 3-х месяцев. После окончания курса отмечалось статистически значимое снижение уровня ФДС у 67% пациентов (в среднем на 35,4%). Данное исследование наиболее крупное на сегодняшний день, оценивающее эффект лечения препаратами рФСГ при повышении ФДС [62].

Безусловно, для подтверждения эффективности применения рФСГ в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС, необходимы широкомасштабные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования с изучением показателя живорождения.

Вспомогательные репродуктивные технологии

Высокий уровень ФДС ассоциирован с повышением частоты спонтанных аборт и снижением эффективности лечения бесплодия с применением методов ВРТ. Уровень оксидативного стресса, который был недостаточен для индукции клеточной гибели путем апоптоза, может приводить к нарушению функции сперматозоидов, включая их иммобилизацию, нарушения связывания с зоной пеллюцида, экзоцитоза акросомы и пенетрации оболочки яйцеклетки [63].

Тем не менее сперматозоид с поврежденным хроматин может сохранять способность к оплодотворению [64]. ■

Влияние ФДС на репродуктивные исходы зависит от баланса между уровнем фрагментации и способностью ооцита к восстановлению поврежденной структуры молекулы ДНК. В случае, если степень повреждения генетического материала в сперматозоиде превышает репаративный потенциал яйцеклетки, сохраняющиеся нарушения в структуре ДНК могут приводить к гибели эмбриона, его неспособности к имплантации в эндометрий и другим неблагоприятным репродуктивным исходам [65, 66].

Однако было показано, что даже в случае высокого уровня ФДС, нормальная фертилизация возможна при проведении ЭКО, так как ооциты молодых женщин восстанавливают структуру ДНК [67]. Несмотря на то, что репродуктивные исходы лечения бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС, напрямую зависят от качества ооцита, сама методика также имеет большое значение.

Множество исследований было посвящено оценке влияния ФДС на репродуктивные исходы ЭКО и ИКСИ. В большинстве мета-анализов, опубликованных на сегодняшний день, было выявлено снижение частоты наступления беременности при проведении стандартного ЭКО [68-72].

L. Simon и соавт. сообщают о более низкой частоте беременности при проведении ИКСИ у пациентов с высоким уровнем ФДС, в то время как в других исследованиях этой зависимости выявлено не было [68-71].

В мета-анализе A. Osman с соавт. оценивалось влияние ФДС на частоту живорождения в программах ВРТ. Было выявлено статистически значимое снижение этого показателя как при выполнении ЭКО, так и ИКСИ [72].

В трех мета-анализах оценивалась частота спонтанных аборт при выполнении ЭКО и ИКСИ [68, 70, 73]. Высокий уровень ФДС был ассоциирован с рисками невынашивания как при проведении ЭКО, так и ИКСИ. Несмотря на то, что высокий уровень ФДС оказывает влияние на эффективность ИКСИ, по всей видимости, степень этого влияния на результативность стандартного ЭКО ниже [74]. По этой причине, в случае, если все мероприятия, направленные на снижение уровня ФДС, не увенчались успехом, и принимается решение о лечении бесплодия с использованием ВРТ целесообразно в качестве метода первой линии выбрать именно ИКСИ (рис. 1).

Одним из перспективных методов преодоления бесплодия вызванного высоким уровнем ФДС является



Рис. 1. Алгоритм лечебной тактики при фрагментации ДНК сперматозоидов
Fig. 1. Treatment of sperm DNA fragmentation

использование для ИКСИ тестикулярных гамет, так как было показано, что уровень фрагментации ДНК сперматозоидов в яичках значительно ниже по сравнению с эякуляторными [7, 75].

Е. Greco с соавт. в 2005 г. в группе использования тестикулярных сперматозоидов при ИКСИ наступление клинической беременности отмечено в 44% случаев против 6% в группе с использованием эякуляторных сперматозоидов [76].

В большинстве небольших исследований использование тестикулярных сперматозоидов также было ассоциировано с более высокой частотой беременности и живорождения, а также снижением числа репродуктивных потерь [7, 77-82].

Мета-анализ, выполненный S. C. Esteves и соавт. в 2017 году, показал более низкую частоту фертилизации, но при этом более высокую частоту беременности и живорождения при использовании тестикулярных сперматозоидов при сравнении с эякуляторными [83].

Учитывая все эти данные ИКСИ с использованием тестикулярных сперматозоидов, представляется перспективным методом в лечении бесплодия ассоциированного

с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Однако для внедрения этого метода в рутинную клиническую практику, безусловно, необходимо больше исследований. Учитывая инвазивный характер процедуры тестикулярной экстракции сперматозоидов, прибегать к ИКСИ с использованием тестикулярных сперматозоидов следует лишь в случае отсутствия успеха при выполнении других менее инвазивных методов (рис. 1).

ВЫВОДЫ

На сегодняшний день у врача клинициста имеется достаточно ограниченный арсенал методик лечения бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС. Из этих методик, лишь хирургическое лечение варикоцеле подкреплено достаточно сильными данными с позиции доказательной медицины. Требуются крупные рандомизированные исследования для решения вопроса выбора оптимальных методов лечения мужского бесплодия, вызванного высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, и разработки клинических алгоритмов ведения этой категории пациентов. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Krawetz SA. Paternal contribution: new insights and future challenges. *Nat Rev Genet* 2005;6(8):633-42. <https://doi.org/10.1038/nrg1654>.
- Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Кызласов П.С., Коршунов Д.М., Даренков С.П. Структурные нарушения хроматина сперматозоидов. Патологические аспекты. Клиническая значимость. *Вестник урологии* 2021;9(1):95-104. [Korshunov M.N., Korshunova E.S., Kyzlasov P.S., Korshunov D.M., Darenkov S.P. Structural disorders of sperm chromatin. Pathophysiological aspects. Clinical significance. *Vestnik urologii = Urology herald* 2021;9(1):95-104. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2021-9-1-95-104>.
- Руднева С.А., Брагина Е.Е., Арифудин Е.А., Сорокина Т.М., Шилейко Л.В., Ермолаева С.А., и др. Фрагментация ДНК в сперматозоидах и ее взаимосвязь с нарушением сперматогенеза. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;15(4):26-33. [Rudneva S.A., Bragina E.E., Arifudin E.A., Sorokina T.M., Shileyko L.V., Ermolaeva S.A., et al. DNA fragmentation in spermatozoa and its relationship with the violation of spermatogenesis. *Andrologiia i genitalnaia khirurgiia = Andrology and genital surgery* 2014;15(4):26-33. (In Russian)].
- Рыжков А.И., Шорманов И.С., Соколова С.Ю. Фрагментация ДНК сперматозоидов. Есть ли связь с основными параметрами спермы и возрастом? *Экспериментальная и клиническая урология* 2020(4):58-64. [Ryzhkov A.I., Shormanov I.S., Sokolova S.Yu. Fragmentation of sperm DNA. Is there a connection with the main parameters of sperm and age? *Ekspierimentalnaia i klinicheskaia urologiia = Experimental and clinical urology* 2020(4):58-64. (In Russian)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-58-64>.
- Брагина Е.Е., Арифудин Е.А., Лазарева Е.М., Лелекова М.А., Коломиец О.Л., Чоговадзе А.Г., и др. Нарушение конденсации хроматина сперматозоидов и фрагментация ДНК сперматозоидов: есть ли корреляция? *Андрология и генитальная хирургия* 2017;18(1):48-61. [Bragina E.E., Arifudin E.A., Lazareva E.M., Lelekova M.A., Kolomiets O.L., Chogovadze A.G., etc. Violation of sperm chromatin condensation and fragmentation of sperm DNA: is there a correlation? *Andrologiia i genitalnaia khirurgiia = Andrology and genital surgery* 2017;18(1):48-61. (In Russian)]. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2017-18-1-48-61>.
- Авадиева Н.Э. Применение ДНК фрагментации спермы в андрологической практике. *Вестник урологии* 2019;7(1):7-11. [Avadieva N.E. The use of DNA fragmentation of sperm in andrological practice. *Vestnik urologii = Urology herald* 2019;7(1):7-11. (In Russian)]. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2019-7-1-7-11>.
- Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Даренков С.П. Клиническая эффективность использования тестикулярных сперматозоидов в программах репродуктивных технологий при высоком показателе ДНК-фрагментации. *Урологические ведомости* 2017;7(специальный выпуск):57-58. [Korshunov M.N., Korshunova E.S., Darenkov S.P. Clinical effectiveness of the use of testicular spermatozoa in reproductive technology programs with a high index of DNA fragmentation. *Urologicheskie vedomosti = Urology reports* 2017;7(special issue):57-58. (In Russian)].
- Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC, Ko E, Ramasamy R, Zini A. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl Androl Urol* 2016;5(6):935-50. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.10.03>.
- Aitken RJ. Oxidative stress and the etiology of male infertility. *J Assist Reprod Genet* 2016;33(12):1691-2. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0791-4>.
- Bui AD, Sharma R, Henkel R, Agarwal A. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility. *Andrologia* 2018;50(8):e13012. <https://doi.org/10.1111/and.13012>.
- Esteves SC, Gosálvez J, López-Fernández C, Núñez-Calonge R, Caballero P, Agarwal A, et al. Diagnostic accuracy of sperm DNA degradation index (DDSi) as a potential noninvasive biomarker to identify men with varicocele-associated infertility. *Int Urol Nephrol* 2015;47(9):1471-7. <https://doi.org/10.1007/s12255-015-1053-6>.
- Rima D, Shiv BK, Bhavna C, Shilpa B, Saima K. Oxidative stress induced damage to paternal genome and impact of meditation and yoga — can it reduce incidence of childhood cancer? *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17(9):4517-25.
- Saleh RA, Agarwal A, Nelson DR, Nada EA, El-Tonsy MH, Alvarez JG, et al. Increased sperm nuclear DNA damage in normozoospermic infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 2002;78(2):313-8. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)03219-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)03219-3).
- Sergerie M, Laforest G, Boulanger K, Bissonnette F, Bleau G. Longitudinal study of sperm DNA fragmentation as measured by terminal uridine nick end-labelling assay. *Hum Reprod* 2005;20(7):1921-7. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh885>.
- González-Marín C, Gosálvez J, Roy R. Types, causes, detection and repair of DNA fragmentation in animal and human sperm cells. *Int J Mol Sci* 2012;13(11):14026-52. <https://doi.org/10.3390/ijms131114026>.
- Lopes S, Jurisicova A, Sun JG, Casper RF. Reactive oxygen species: potential cause for DNA fragmentation in human spermatozoa. *Hum Reprod* 1998;13(4):896-900. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.4.896>.
- Simon L, Lutton D, McManus J, Lewis SE. Sperm DNA damage measured by the alkaline Comet assay as an independent predictor of male infertility and in vitro fertilization success. *Fertil Steril* 2011;95(2):652-7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.019>.
- Pacey AA. Environmental and lifestyle factors associated with sperm DNA damage. *Hum Fertil (Camb)* 2010;13(4):189-93. <https://doi.org/10.3109/14642723.2010.531883>.
- Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, et al. Episodic air pollution is associated with in-cresed DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod* 2005;20(10):2776-83. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei122>.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

20. Sánchez-Peña LC, Reyes BE, López-Carrillo L, Recio R, Morán-Martínez J, Cebrían ME, et al. Organophosphorous pesticide exposure alters sperm chromatin structure in Mexican agricultural workers. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;196(1):108-13. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.11.023>.
21. Zhou DD, Hao JL, Guo KM, Lu CW, Liu XD. Sperm quality and DNA damage in men from Jilin Province, China, who are occupationally exposed to ionizing radiation. *Genet Mol Res* 2016;15(1). <https://doi.org/10.4238/gmr.15018078>.
22. Jamal F, Haque QS, Singh S, Rastogi SK. The influence of organophosphate and carbamate on sperm chromatin and reproductive hormones among pesticide sprayers. *Toxicol Ind Health* 2016;32(8):1527-36. <https://doi.org/10.1177/0748233714568175>.
23. Lafuente R, García-Blázquez N, Jacquemin B, Checa MA. Outdoor air pollution and sperm quality. *Fertil Steril* 2016;106(4):880-96. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.08.022>.
24. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette smoking and semen quality: a meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization laboratory methods for the examination of human semen. *Eur Urol* 2016;70(4):635-45. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.04.010>.
25. Aboulmaouhib S, Madkour A, Kaarouch I, Sefrioui O, Saa-dani B, Copin H, et al. Impact of alcohol and cigarette smoking consumption in male fertility potential: looks at lipid peroxidation, enzymatic antioxidant activities and sperm DNA damage. *Andrologia* 2018;50(3). <https://doi.org/10.1111/and.12926>.
26. Ranganathan P, Rao KA, Thalaivasai Balasundaram S. Deterioration of semen quality and sperm-DNA integrity as influenced by cigarette smoking in fertile and infertile human male smokers — a prospective study. *J Cell Biochem* 2019(120):11784-93. <https://doi.org/10.1002/jcb.28458>.
27. Mostafa RM, Nasrallah YS, Hassan MM, Farrag AF, Majzoub A, Agarwal A. The effect of cigarette smoking on human seminal parameters, sperm chromatin structure and condensation. *Andrologia* 2018;50(3). <http://doi.org/10.1111/and.12910>.
28. Yang Q, Zhao F, Hu L, Bai R, Zhang N, Yao G, et al. Effect of paternal overweight or obesity on IVF treatment outcomes and the possible mechanisms involved. *Sci Rep* 2016(6):29787. <https://doi.org/10.1038/srep29787>.
29. Pearce KL, Hill A, Tremellen KP. Obesity related metabolic endotoxemia is associated with oxidative stress and impaired sperm DNA integrity. *Basic Clin Androl* 2019(29):6. <http://doi.org/10.1186/s12610-019-0087-5>.
30. Dupont C, Faure C, Sermondade N, Boubaya M, Eustache F, Clément P, et al. Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. *Asian J Androl* 2013;15(2):622-5. <https://doi.org/10.1038/aja.2013.65>.
31. Buhling K, Schumacher A, Eulenburger CZ, Laakmann E. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: a meta-analysis and systematic review. *Reprod Biomed Online*, 2019;39(2):269-79. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.03.099>.
32. Fraga CG, Motchnik PA, Shigenaga MK, Helbock HJ, Jacob RA, Ames BN. Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(24):11003-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.24.11003>.
33. Martínez-Soto JC, Domingo JC, Cordobilla B, Nicolás M, Fernández L, Albero P, et al. Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal anti-oxidant status and decreases sperm DNA fragmentation. *Syst Biol Reprod Med* 2016;62(6):387-95. <https://doi.org/10.1080/19396368.2016.1246623>.
34. Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA, Mathew TC. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Med Princ Prac* 2008;17(2):108-16. <https://doi.org/10.1159/000112963>.
35. Boonyarangkul A, Vinayanuvattikhun N, Chiamchanya C, Visutakul P. Comparative study of the effects of tamoxifen citrate and folate on semen quality of the infertile male with semen abnormality. *J Med Assoc Thai* 2015;98(11):1057-63.
36. Lipovac M, Bodner F, Imhof M, Chedraui P. Comparison of the effect of a combination of eight micronutrients versus a standard mono preparation on sperm parameters. *Reprod Biol Endocrinol* 2016;14(1):84. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0219-0>.
37. Williams EA, Parker M, Robinson A, Pitt S, Pacey AA. A randomized placebo-controlled trial to investigate the effect of lactocytopen on semen quality in healthy males. *Eur J Nutr* 2019;59(2):825-33. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02091-5>.
38. Jannatifar R, Parivar K, Roodbari NH, Nasr-Esfahani MH. Effects of N-acetyl-cysteine supplementation on sperm quality, chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men. *Reprod Biol Endocrinol* 2019;17(1):24. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0468-9>.
39. Gual-Frau J, Abad C, Amengual MJ, Hannaoui N, Checa MA, Ribas-Maynou J, et al. Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients. *Human Fertil* 2015;18(3):225-9. <https://doi.org/10.3109/14647273.2015.1050462>.
40. Oleszczuk K, Augustinsson L, Bayat N. Prevalence of high DNA fragmentation index in male partners of unexplained infertile couples. *Andrology* 2013;1(3):357-60. <https://doi.org/10.1111/j.2047-2927.2012.00041.x>.
41. Гамидов С.И., Р.И. Овчинников, А.Ю. Попова. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности комплекса ацетил-L-карнитина, L-карнитина фумарата и альфа-липовой кислоты (СпермАктин® Форте) в лечении мужского бесплодия. *Урология* 2017(1):35-43. [Gamidov S.I., R.I. Ovchinnikov, A.Y. Popova. Double-blind randomized placebo-controlled study of the efficacy and safety of acetyl-L-carnitine, L-carnitine fumarate and alpha-lipoic acid complex (SpermActin® Forte) in the treatment of male infertility. *Urologiya = Urology* 2017(1):35-43. (In Russian)]. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.4.61-68>
42. Gorelick JI, Goldstein M. Loss of fertility in men with varicocele. *Fertil Steril* 1993;59(3):613-6.
43. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine; Society for Male Reproduction and Urology. Report on varicocele and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2014;102(6):1556-60. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.10.007>.
44. Kim KH, Lee JY, Kang DH, Lee H, Seo JT, Cho KS. Impact of surgical varicocele repair on pregnancy rate in subfertile men with clinical varicocele and impaired semen quality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Korean J Urol* 2013;54(10):703-9. <https://doi.org/10.4111/kju.2013.54.10.703>.
45. Zini A, Dohle G. Are varicoceles associated with increased deoxyribonucleic acid fragmentation? *Fertil Steril* 2011;96(6):1283-7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.10.016>.
46. Blumer CG, Fariello RM, Restelli AE, Spaine DM, Bertolla RP, Cedenho AP. Sperm nuclear DNA fragmentation and mitochondrial activity in men with varicocele. *Fertil Steril* 2008;90(5):1716-22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.09.007>.
47. Tanaka T, Kobori Y, Terai K, Inoue Y, Osaka A, Yoshikawa N, et al. Seminal oxidation-reduction potential and sperm DNA fragmentation index increase among infertile men with varicocele. *Hum Fertil (Camb)* 2020;1-5. <https://doi.org/10.1080/14647273.2020.1712747>.
48. Dieamant F, Petersen CG, Mauri AL, Conmar V, Mattila M, Vagnini LD, et al. Semen parameters in men with varicocele: DNA fragmentation, chromatin packaging, mitochondrial membrane potential, and apoptosis. *JBRA Assist Reprod* 2017;21(4):295-301. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20170053>.
49. Moazzam A, Sharma R, Agarwal A. Relationship of spermatozoal DNA fragmentation with semen quality in varicocele-positive men. *Andrologia* 2015;47(8):935-44. <https://doi.org/10.1111/and.12360>.
50. Bertolla RP, Cedenho AP, Hassun Filho PA, Lima SB, Ortiz V, et al. Sperm nuclear DNA fragmentation in adolescents with varicocele. *Fertil Steril* 2006;85(3):625-8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.08.032>.
51. Vivas-Acevedo G, Lozano-Hernández R, Camejo MI. Varicocele decreases epididymal neutral α -glucosidase and is associated with alteration of nuclear DNA and plasma membrane in spermatozoa. *BJU Int* 2014;113(4):642-9. <https://doi.org/10.1111/bju.12523>.
52. Bahreinian M, Tavalae M, Abbasi H, Kiani-Esfahani A, Shiravi AH, Nasr-Esfahani MH. DNA hypomethylation predisposes sperm to DNA damage in individuals with varicocele. *Syst Biol Reprod Med* 2015;61(4):179-86. <https://doi.org/10.3109/19396368.2015.1020116>.
53. Wang YJ, Zhang RQ, Lin YJ, Zhang RG, Zhang WL. Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2012;25(3):307-14. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.05.002>.
54. Roque M, Esteves SC. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review. *Int Urol Nephrol* 2018;50(4):583-603. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1839-4>.
55. Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF, Veldhoven JL, Weber RF, Dohle GR. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate. *J Urol* 2013;189(1 Suppl):S146-50. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.11.024>.
56. Ni K, Steger K, Yang H, Wang H, Hu K, Zhang T, Chen B. A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and astheno/oligozoospermic clinical varicocele. *Andrology* 2016;4(5):816-24. <https://doi.org/10.1111/andr.12210>.
57. García-Peiró A, Ribas-Maynou J, Oliver-Bonet M, Navarro J, Checa MA, Nikolaou A, et al. 2014 Multiple determinations of sperm DNA fragmentation show that varicocelectomy is not indicated for infertile patients with subclinical varicocele. *Biomed Res Int* 2014;181396. <https://doi.org/10.1155/2014/181396>.
58. Pasqualotto FF, Sharma RK, Potts JM, Nelson DR, Thomas AJ, Agarwal A. Seminal oxidative stress in patients with chronic prostatitis. *Urology* 2000(55):881-5.
59. Aitken RJ, De Iulius GN. Origins and consequences of DNA damage in male germ cells. *Reprod Biomed Online* 2007;14(6):727-33. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60676-1](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60676-1).
60. Gallegos G, Ramos B, Santiso R, Goyanes V, Gosálvez J, Fernández JL. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and Mycoplasma. *Fertil Steril* 2008;90(2):328-34. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.035>.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

61. Moskvotsev SI, Lecker I, Mullen JB, Jarvi K, Willis J, White J, et al. Cause-specific treatment in patients with high sperm DNA damage resulted in significant DNA improvement. *Syst Biol Reprod Med* 2009;55(2):109-15. <https://doi.org/10.1080/19396360902787944>.
62. Colacurci N, De Leo V, Ruvolo G, Piomboni P, Caprio F, Pivonello R, et al. Recombinant FSH improves sperm DNA damage in male infertility: a phase II clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018(9):383. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00383>.
63. Aitken RJ. Impact of oxidative stress on male and female germ cells: implications for fertility. *Reproduction* 2020;159(4):R189-R201. <https://doi.org/10.1530/REP-19-0452>.
64. Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. *Mol Hum Reprod* 1999;5(2):125-31. <https://doi.org/10.1093/molehr/5.2.125>.
65. Champroux A, Torres-Carreira J, Gharagorzoo P, Drevet JR, Kocer A. Mammalian sperm nuclear organization: resilience and vulnerabilities. *Basic Clin Androl* 2016(26):17. <https://doi.org/10.1186/s12610-016-0044-5>.
66. Menezo Y, Clement P, Amar E. Evaluation of sperm DNA structure, fragmentation and decondensation: an essential tool in the assessment of male infertility. *Transl Androl Urol* 2017;6(Suppl 4):S553-S556. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.03.11>.
67. Horta F, Catt S, Ramachandran P, Vollenhoven B, Temple-Smith P. Female ageing affects the DNA repair capacity of oocytes in IVF using a controlled model of sperm DNA damage in mice. *Hum Reprod* 2020;35(3):529-44. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez308>.
68. Zini A. Are sperm chromatin and DNA defects relevant in the clinic? *Syst Biol Reprod Med* 2011;57(1-2):78-85. <https://doi.org/10.3109/19396368.2010.515704>.
69. Li Z, Wang L, Cai J, Huang H. Correlation of sperm DNA damage with IVF and ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 2006;23(9-10):367-76. <https://doi.org/10.1007/s10815-006-9066-9>.
70. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Whether sperm deoxyribo-nucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2014;102(4):998-1005.e8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.06.033>.
71. Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciampi A, Carrell DT. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl* 2017;19(1):80-90. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.182822>.
72. Osman A, Alsomait H, Seshadri S, El-Toukhy T, Khalaf Y. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015;30(2):120-7. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.10.018>.
73. Zini A, Boman JM, Belzile E, Ciampi A. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2008;23(12):2663-8. <https://doi.org/10.1093/humrep/den321>.
74. Lewis SEM. The place of sperm DNA fragmentation testing in current day fertility management. *Middle East Fertil Soc J* 2013(18):78-82. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2013.01.010>.
75. Moskvotsev SI, Jarvi K, Mullen JB, Cadesky KI, Hannam T, Lo KC. Testicular spermatozoa have statistically significantly lower DNA damage compared with ejaculated spermatozoa in patients with unsuccessful oral antioxidant treatment. *Fertil Steril* 2010;93(4):1142-6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.11.005>.
76. Greco E, Scarselli F, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, et al. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 2005;20(1):226-30. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh590>.
77. Arafat M, AlMalki A, AlBadr M, Burjaq H, Majzoub A, AlSaid S, et al. ICSI outcome in patients with high DNA fragmentation: testicular versus ejaculated spermatozoa. *Andrologia* 2018;50(1). <https://doi.org/10.1111/and.12835>.
78. Zhang J, Xue H, Qiu F, Zhong J, Su J. Testicular spermatozoon is superior to ejaculated spermatozoon for intracytoplasmic sperm injection to achieve pregnancy in infertile males with high sperm DNA damage. *Andrologia* 2019;51(2):e13175. <https://doi.org/10.1111/and.13175>.
79. Pabuccu EG, Caglar S, Tangal S, Haliloglu AH, Pabuccu R. Testicular versus ejaculated spermatozoa in ICSI cycles of normozoospermic men with high sperm DNA fragmentation and previous ART failures. *Andrologia* 2017;49(2). <https://doi.org/10.1111/and.12609>.
80. Hayden RP, Wright DL, Toth TL, Tanrikut C. Selective use of percutaneous testis biopsy to optimize IVF-ICSI outcomes: a case series. *Fertil Res Pract* 2016(2):7. <https://doi.org/10.1186/s40738-016-0020-y>.
81. Esteves SC, Sánchez-Martín F, Sánchez-Martín P, Schneider DT, Gosálvez J. Comparison of reproductive outcome in oligozoospermic men with high sperm DNA fragmentation undergoing intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular sperm. *Fertil Steril* 2015;104(6):1398-405. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.028>.
82. Mehta A, Bolyakov A, Schlegel PN, Paduch DA. Higher pregnancy rates using testicular sperm in men with severe oligospermia. *Fertil Steril* 2015;104(6):1382-7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.008>.
83. Esteves SC, Roque M, Bradley CK, Garrido N. Reproductive outcomes of testicular versus ejaculated sperm for intracytoplasmic sperm injection among men with high levels of DNA fragmentation in semen: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108(3):456-67.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.018>.

Сведения об авторах:

Олефир Ю.В. — д.м.н., профессор ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; Москва, Россия; litostar@mail.ru; РИНЦ AuthorID 816947

Коршунов М.Н. — к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ; Москва, Россия; m_korshunov@bk.ru; РИНЦ AuthorID 755479

Живулько А.Р. — врач-уролог ООО «Центр иммунологии и репродукции»; Москва, Россия a.zhivulko@yandex.ru

Монаков Д.М. — к.м.н., ассистент кафедры урологии и оперативной нефрологии РУДН; Москва, Россия; gvk-g-monakov@mail.ru; РИНЦ AuthorID 995385

Вклад авторов:

Олефир Ю.В. — разработка дизайна исследования поиск и анализ публикаций по теме исследования, 25%

Коршунов М.Н. — разработка дизайна исследования, поиск и анализ публикаций по теме исследования, написание текста, 25%

Живулько А.В. — разработка дизайна исследования, поиск и анализ публикаций по теме исследования, написание текста, 25%

Монаков Д.М. — анализ релевантных научных публикаций по теме, написание текста статьи, 25%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Статья поступила: 10.10.21

Результаты рецензирования: 15.11.21

Исправления получены: 11.02.22

Принята к публикации: 18.02.22

Information about authors:

Olefir Yu.V. — Dr. Sc., professor of I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; Moscow, Russia; litostar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7652-4642>

Korshunov M.N. — PhD, associate professor of department of urology of Central State Medical Academy of the Administration office of the President of Russian Federation; Moscow, Russia; m_korshunov@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9355-2872>

Zhivulko A.R. — urologist of Center for Immunology and Reproduction; Moscow, Russia; a.zhivulko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1651-4343>

Monakov D.M. — PhD, assistant of the department of urology and surgical nephrology of the Peoples' Friendship University of Russia; Moscow, Russia; gvk-g-monakov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9676-1802>

Authors' contributions:

Olefir Yu.V. — design of investigation, relevant literature search, 25%

Korshunov M.N. — design of investigation, relevant literature search, article writing, 25%

Zhivulko A.R. — design of investigation, relevant literature search, article writing, 25%

Monakov D.M. — analysis of relevant literature, article writing, 25%

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

Financing. Research was performed without external funding.

Received: 10.10.21

Peer review: 15.11.21

Corrections received: 11.02.22

Accepted for publication: 18.02.22