

## РЕПРОДУКЦІЯ І ФРАГМЕНТАЦІЯ ДНК СПЕРМАТОЗОЇДІВ

<sup>1</sup>Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ (м. Київ)<sup>2</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ)

tblashkiv@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Роботу виконано у 2019 році в рамках програми НАН України «Функціональна геноміка, протеоміка та метаболоміка в системній біології», а також наукової програми відділу імуніфізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України: «Дослідження клітинно-молекулярних механізмів імуніндукованих розладів жіночої репродуктивної системи та корегуючого впливу наночастинок металів» / державний реєстраційний номер 0116U004471, номер теми: 1-8-17, постанова бюро ВМФМБ № 8 § 31 від 08.09.2016, договору про науково-практичне співробітництво між Інститутом фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ та Національним медичним університетом ім. О.О. Богомольця щодо проведення досліджень функціонування жіночої репродуктивної системи за різних експериментальних умов.

**Вступ.** Є дані про те, що дефіцит протамінів і збільшення частки гістонів веде до передчасної конденсації хроматину, що є причиною збоїв в заплідненні і розвитку ембріона [1,2]. Тоді як в ряді досліджень не виявлено суттєвої кореляції між дефіцитом протамінів і порушеннями запліднення, якістю ембріонів і результатами ЕКЗ (екстракорпорального запліднення) [3-5].

Окремі автори відзначають наявність прямої кореляції між підвищеним вмістом сперматозоїдів з фрагментацією ДНК в популяції зрілих сперматозоїдів і вмістом сперматозоїдів з аномальною упаковкою хроматину [6-8], інші вважають, що популяція незрілих сперматозоїдів не асоційована з підвищеною фрагментацією ДНК [9]. У впливі на якість зародка пропонують вважати значущою різницю між групами при наявності вище 30% аномальних за білковим складом хроматину сперматозоїдів [10].

Неуспішні цикли ЕКЗ пов'язують з порушеннями конденсації хроматину і вакуолізацією головок сперматозоїдів (за даними електронної мікроскопії), а також з деформацією головки, дефектами акросоми сперматозоїдів [4,8,11]. Також показано позитивний взаємозв'язок порушення упаковки хроматину, вмісту протамінів і присутності великої ядерної вакуолі [12]. Тоді як в інших дослідженнях не виявлено суттєвої кореляції між дефіцитом протамінів і порушеннями запліднення, якістю ембріонів і результатами ЕКЗ [2]. Також не виявили взаємозв'язку великих вакуолей, з одного боку, і структурних хромосомних аберацій і фрагментації ДНК сперматозоїдів, – з іншого [13].

Для опису аномальної конденсації хроматину сперматозоїдів при електронній мікроскопії використовується термін «незрілий хроматин», що характеризується наявністю грубогранулярного і фібрилярного компонентів нуклеоплазми, зазвичай характерного для подовжених сперматид [4,14].

Таким чином, порушення просторової структури хроматину сперматозоїдів, що може бути причиною збоїв в заплідненні і розвитку ембріона, – активно вивчається.

**Метою роботи** став пошук і аналіз даних літератури про фрагментацію ДНК сперматозоїдів і її роль у репродукції.

*Роль порушень просторової структури хроматину сперматозоїдів в репродукції (запліднення і якості ембріонів).* Є дані про те, що у чоловіків із пар зі звичним невиношуванням вагітності більша кількість сперматозоїдів із пошкодженням ДНК [8,15]. Імовірність запліднення *in vivo* і при внутрішньоматковій інсемінації оцінюють як близьку до нуля, якщо кількість сперматозоїдів з пошкодженням ДНК перевищує 25-30% [16,17]. Після ЕКЗ у випадку 20% сперматозоїдів із фрагментацією ДНК відбувається зростання частоти спонтанних абортів, причому при кількості сперматозоїдів з розривами ДНК вище 30% ризик викидня зростає більш ніж у 20 разів [18], а також є дані про те, що якщо кількість сперматозоїдів із розривами ДНК перевищує 30%, то після ЕКЗ ризик спонтанних абортів і порушень розвитку зародка збільшується в 2,2-2,5 рази [19], незалежно від використання стандартного протоколу ЕКЗ [5,20]. У той же час є дослідження, автори яких не виявили значущого взаємозв'язку фрагментації ДНК і результатів запліднення або якості зародка після ЕКЗ [21,22]. Є дані, відповідно до яких фрагментація ДНК сперматозоїдів асоціюється з більш низькою частотою вагітності при природному зачатті і внутрішньоматковій інсемінації, але не впливає на результати ЕКЗ [23]. Таким чином, факт зниження фертильності та ефективності допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і підвищення ризику вроджених вад може бути пояснений збільшенням рівня фрагментації ДНК в сперматозоїдах.

*Оцінки пошкодження хроматину і репарація сперматозоїдів.* Для оцінки пошкодження хроматину сперматозоїдів використовуються кілька методів дослідження порушень структури хроматину [24,25,26]. Звичне невиношування вагітності більш строго пов'язують з даними TUNEL, ніж COMET або акридинним помаранчевим [27]. Оскільки поява розривів в структурі ДНК при реплікації – неминучий процес в період сперматогенезу, в нормі існують механізми біологічного «ремонт» чоловічого геному. Є дані про те, що яйцеклітина певною мірою здатна відновлювати пошкодження ДНК сперматозоїда, що запліднив її [28,29]. Однак, коли пошкодження ДНК сперматозоїда занадто велике, репаративних ресурсів яйцеклітини може виявитися недостатньо [30,31]. Припускають, що спроби неефективної репарації яйцеклітиною ДНК сперматозоїда можуть мати мутагенний ефект, що і призводить до вроджених вад [32,33]. Таким чином, на сьогодні відсутні клі-

нічно значущі стандарти для оцінки пошкодження хроматину (фрагментації ДНК) і репарації сперматозоїдів.

*Показники стандартної спермограми: концентрація, рухливість, морфологія сперматозоїдів і аномалії їх хроматину.* Вважають, що апоптоз, ознакою якого є фрагментація ДНК, служить кінцевим результатом різних патологічних станів і системою деградації, яка і в нормі контролює сперматогенез [34,35]. Однак деякі дослідники вважають, що такий параметр спермограми, як «якість» сперматозоїдів не завжди пов'язаний з величиною фрагментації ДНК [36,37]. І сперматозоїд, який морфологічно оцінений як «нормальний», може мати пошкоджену ДНК [6,38,39]. Вважають, що рухливість і життєздатність сперматозоїдів пов'язані з індексом фрагментації їх ДНК [17,40,41]. Також вважають, що особлива негативний вплив на якість ембріонів і результати циклів ЕКЗ визначає саме фрагментація ДНК морфологічно нормальних сперматозоїдів [2,42,43]. Таким чином, не повною мірою зрозуміло, чи взаємопов'язані такі показники стандартної спермограми як концентрація, рухливість, морфологія сперматозоїдів і аномалії їх хроматину.

*Активні форми кисню як основна причина структурних порушень ДНК сперматозоїдів.* Відомо, що після закінчення упаковки хроматину на завершальних стадіях сперматогенезу велика частина ДНК асоційована з протамінами, тільки 5-15% залишається пов'язаною з гістонами. Припускають, що після запліднення ці ділянки першими стають місцями транскрипції і потрібні для активації всього чоловічого геному. Але через те, що в цих ділянках ДНК залишається незахищеною протамінами, вони особливо чутливі до дії пошкоджуючих факторів [39,44]. Генотоксикантами, зокрема, є радіація, електромагнітне випромінювання, певні хімічні речовини та ін. [26,45]. До переліку причин пошкодження ДНК сперматозоїдів включений низькодозовий фіностерид [46], соматичні захворювання (як то верикоцеле) [29,47]. Все ж головною причиною негативного впливу активних форм кисню (АФК) на ДНК сперматозоїдів вважається пряма дія активних ради-

калів на незахищені протамінами ділянки ДНК і після пошкодження клітини опосередкована ендонуклеазами індукція апоптозу [35,48,49]. Є дані про те, що як результат пошкоджувальної дії оксидативного стресу на сперматозоїди від 30 до 80% чоловіків можуть бути субфертильними [50], згідно інших даних, – близько 40% [51]. Серед чинників, що призводять до пошкодження ДНК в результаті оксидативного стресу, крім перерахованих вище, називають: перекут яєчка, спосіб життя (надлишкова маса тіла, куріння, високі фізичні навантаження), брак природних антиоксидантів, інфекційно-запальні процеси репродуктивного тракту, цукровий діабет, хлороорганічні сполуки, пестициди та ін. [26,47]. Таким чином, головною причиною негативного впливу АФК на ДНК сперматозоїдів вважається пряма дія активних радикалів на незахищені протамінами ділянки ДНК і, після пошкодження клітини, опосередкована ендонуклеазами індукція апоптозу.

Отже, на основі аналізу даних літературних джерел нами сформульовано наступні **висновки**:

- Факт зниження фертильності, не ефективності методів допоміжних репродуктивних технологій і підвищення ризику вроджених вад багато дослідників пояснюють збільшенням рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів. Проте, на сьогодні відсутній консенсус щодо клінічно значущих стандартів визначення величин фрагментації ДНК сперматозоїдів і її порогових рівнів.

- Не до кінця з'ясовано, чи взаємопов'язані такі показники стандартної спермограми як концентрація, рухливість, морфологія сперматозоїдів і аномалії їх хроматину.

- Головною причиною негативного впливу активних форм кисню на ДНК сперматозоїдів вважають пряму дію активних радикалів на незахищені протамінами ділянки ДНК і, після пошкодження клітини, опосередковану ендонуклеазами індукцію апоптозу.

**Перспективи подальших досліджень.** Роль порушень просторової структури хроматину – фрагментації ДНК сперматозоїдів в репродукції потребує подальшого детального вивчення.

### Література

1. Simon L, Castillo J, Oliva R, Lewis S. Relationships between human sperm protamines, DNA damage and assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2011;23(6):724-34. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.08.010
2. Simon L, Murphy K, Shamsi M, Liu L, Emery B, Aston K, et al. Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development. *Hum Reprod*. 2014;29(11):2402-12. DOI: 10.1093/humrep/deu228
3. Zini A, Meriano J, Kader K, Jarvi K, Laskin C, Cadesky K. Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI. *Hum Reprod*. 2005;20(12):3476-80.
4. Sigman M. Testicular versus ejaculated sperm should be used for intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in cases of infertility associated with sperm DNA fragmentation. *Int Braz J Urol*. 2018;44(4):676-9. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.04.04
5. Arafa 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). DOI: 10.1111/and.12835.
6. Irvine D, Twigg J, Gordon E, Fulton N, Milne P, Aitken R. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *J Androl*. 2000;21(1):33-44.
7. Mantas D, Angelopoulou R, Msaouel P, Plastira K. Evaluation of sperm chromatin quality and screening of Y chromosome microdeletions in Greek males with severe oligozoospermia. *Arch Androl*. 2007;53(1):5-8.
8. Santi D, Spaggiari G, Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management – meta-analyses. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(3):315-26. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.06.023
9. Virro M, Larson-Cook K, Evenson D. Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*. 2004;81:1289-95.
10. Ozmen B, Koutlaki N, Yousry M, Diedrich K, Al-Hasani S. DNA damage of human spermatozoa in assisted reproduction: origins, impacts and safety. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(3):384-95.
11. Małgorzata K, Depa-Martynów M, Butowska W, Filipiak K, Pawelczyk L, Jędrzejczak P. Human spermatozoa ultrastructure assessment in the infertility treatment by assisted reproduction technique. *Arch Androl*. 2007;53(6):297-302.

12. Franco J, Mauri A, Petersen C, Massaro F, Silva L, Felipe V, et al. Large nuclear vacuoles are indicative of abnormal chromatin packaging in human spermatozoa. *Int J Androl*. 2012 Feb;35(1):46-51. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01154.x
13. Watanabe S, Tanaka A, Fujii S, Mizunuma H, Fukui A, Fukuhara R, et al. An investigation of the potential effect of vacuoles in human sperm on DNA damage using a chromosome assay and the TUNEL assay. *Hum Reprod*. 2011;26(5):978-86. DOI: 10.1093/humrep/der047
14. Bragina EE, Bocharova EN. Kolichestvennoe elektronno-mikroskopicheskoe issledovanie spermatozoidov pri diagnostike muzhskogo besplodiya. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya*. 2014;1:41-50. [in Russian].
15. Kennedy C, Ahlering P, Rodriguez H, Levy S, Sutovsky P. Sperm chromatin structure correlates with spontaneous abortion and multiple pregnancy rates in assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2011;22(3):272-6. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.11.020
16. Simon L, Lutton D, McManus J, Lewis S. 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. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.08.019
17. Simon L, Liu L, Murphy K, Ge S, Hotaling J, Aston K, et al. Comparative analysis of three sperm DNA damage assays and sperm nuclear protein content in couples undergoing assisted reproduction treatment. *Hum Reprod*. 2014;29(5):904-17. DOI: 10.1093/humrep/deu040
18. Bungum M, Bungum L, Giwercman A. Sperm chromatin structure assay (SCSA): a tool in diagnosis and treatment of infertility. *Asian J Androl*. 2011;13(1):69-75.
19. Zini A, Boman J, 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. DOI: 10.1093/humrep/den321
20. Collins J, Barnhart K, Schlegel P. Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization? *Fertil Steril*. 2008;89:823-31.
21. Sadeghi M, Lakpour N, Heidari-Vala H, Hodjat M, Amirjannati N, Hossaini Jadda H, et al. Relationship between sperm chromatin status and ICSI outcome in men with obstructive azoospermia and unexplained infertile normozoospermia. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(2):645-51.
22. Sharbatoghli M, Valojerdi M, Amanlou M, Khosravi F, Jafar-abadi M. Relationship of sperm DNA fragmentation, apoptosis and dysfunction of mitochondrial membrane potential with semen parameters and ART outcome after intracytoplasmic sperm injection. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(5):1315-22. DOI: 10.1007/s00404-012-2440-1
23. Beshay V, Bukulmez O. Sperm DNA damage: how relevant is it clinically? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012;24(3):172-9.
24. Tavalae M, Nasr-Esfani M. Etiology and evaluation of sperm chromatin anomalies. *Int J Fertil Steril*. 2008;2(1):1-8.
25. Ajina T, Ammar O, Haouas Z, Sallem A, Ezzi L, Grissa I, et al. Sakly W. Assessment of human sperm DNA integrity using two cytochemical tests: Acridine orange test and toluidine blue assay. *Andrologia*. 2017;49(10). DOI: 10.1111/and.12765
26. Evenson DP. The Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®) and other sperm DNA fragmentation tests for evaluation of sperm nuclear DNA integrity as related to fertility. *Anim Reprod Sci*. 2016;169:56-75. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2016.01.017
27. Robinson L, Gallos I, Conner S, Rajkhowa M, Miller D, Lewis S, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2012;27(10):2908-17. DOI: 10.1093/humrep/des261
28. Meseguer M, Santiso R, Garrido N, Garcia-Herrero S, Remohí J, Fernandez J. Effect of sperm DNA fragmentation on pregnancy outcome depends on oocyte quality. *Fertil Steril*. 2011;95(1):124-8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.055
29. Roque M, Esteves S. Effect of varicocele repair on sperm DNA fragmentation: a review. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(4):583-603. DOI: 10.1007/s11255-018-1839-4
30. Sakkas D, Alvarez J. Sperm DNA fragmentation: mechanisms of origin, impact on reproductive outcome, and analysis. *Fertil Steril*. 2010;93(4):1027-36.
31. Schulte R, Ohl D, Sigman M, Smith G. Sperm DNA damage in male infertility: etiologies, assays, and outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27(1):3-12. DOI: 10.1007/s10815-009-9359-x
32. Aitken R, Findlay J, Hutt K, Kerr J. Apoptosis in the germ line. *Reproduction*. 2011;141(2):139-50. DOI: 10.1530/REP-10-0232
33. Aitken R, Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome. *Reproduction*. 2001;122:497-506.
34. Oosterhuis G, Mulder A, Kalsbeek-Batenburg E, Lambalk C, Schoemaker J, Vermes I. Measuring apoptosis in human spermatozoa: a biological assay for semen quality? *Fertil Steril*. 2000;74(2):245-50.
35. Karabulut S, Demiroğlu-Zergeroğlu A, Yılmaz E, Kutlu P, Keskin İ. Effects of human sperm cryopreservation on apoptotic markers in normozoospermic and non-normozoospermic patients. *Zygote*. 2018;26(4):308-13. DOI: 10.1017/S0967199418000254
36. Cohen-Bacrie P, Belloc S, Ménézou YJ, Clement P, Hamidi J, Benkhalifa M. Correlation between DNA damage and sperm parameters: a prospective study of 1,633 patients. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1801-5. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.086
37. Saylan A, Erimsah S. High quality human sperm selection for IVF: A study on sperm chromatin condensation. *Acta Histochem*. 2019;121(7):798-803. DOI: 10.1016/j.acthis.2019.07.006
38. Benchaib M, Braun V, Lornage J, Hadj S, Salle B, Lejeune H, et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. *Hum Reprod*. 2003;18(5):1023-8.
39. Muratori M, Marchiani S, Tamburrino L, Baldi E. Sperm DNA Fragmentation: Mechanisms of Origin. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1166:75-85. DOI: 10.1007/978-3-030-21664-1\_5
40. Salsabili N, Mehrsai A, Jalalzadeh B, Pourmand G, Jalaie S. Correlation of sperm nuclear chromatin condensation staining method with semen parameters and sperm functional tests in patients with spinal cord injury, varicocele, and idiopathic infertility. *Urol J*. 2006;3(1):32-7.
41. Chi H, Chung D, Choi S, Kim J, Kim G, Lee J, et al. Integrity of human sperm DNA assessed by the neutral comet assay and its relationship to semen parameters and clinical outcomes for the IVF-ET program. *Clin Exp Reprod Med*. 2011;38(1):10-7. DOI: 10.5653/cerm.2011.38.1.10
42. Avendaño C, Franchi A, Duran H, Oehninger S. DNA fragmentation of normal spermatozoa negatively impacts embryo quality and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertil Steril*. 2010;94(2):549-57. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.050
43. Esteves S, Roque M, Bradley C, 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. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.018
44. Seli E, Sakkas D. Spermatozoal nuclear determinants of reproductive outcome: implications for ART. *Hum Reprod Update*. 2005;11(4):337-49.
45. Delbes G, Hales B, Robaire B. Toxicants and human sperm chromatin integrity. *Mol Hum Reprod*. 2010;16(1):14-22.
46. Tu H, Zini A. Finasteride-induced secondary infertility associated with sperm DNA damage. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2125-13-4.
47. Abdelbaki S, Sabry J, Al-Adl A, Sabry H. The impact of coexisting sperm DNA fragmentation and seminal oxidative stress on the outcome of varicolectomy in infertile patients: A prospective controlled study. *Arab J Urol*. 2017;15(2):131-9. DOI: 10.1016/j.aju.2017.03.002
48. Tremellen K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Hum Reprod Update*. 2008;14:243-58.
49. Zini A, Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian J Androl*. 2011;13(3):374-81.
50. Showell M, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz M, Hart R. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub3
51. Bozhedomov VA, Gromenko DS, Ushakova IV. Oksidativnyy stress spermatozoidov v patogeneze muzhskogo besplodiya. *Urologiya*. 2009;2:51-6. [in Russian].

### РЕПРОДУКЦІЯ І ФРАГМЕНТАЦІЯ ДНК СПЕРМАТОЗОЇДІВ

Калейнікова О. М., Срібна В. О., Виноградова-Аник О. О., Вознесенська Т. Ю., Блашків Т. В.

**Резюме.** Метою роботи став пошук і аналіз даних літератури про фрагментацію ДНК сперматозоїдів і її роль у репродукції.

Факт зниження фертильності, ефективності методів допоміжних репродуктивних технологій і підвищення ризику вроджених вад багато дослідників пояснюють збільшенням рівня фрагментації ДНК сперматозоїдів. Проте, на сьогодні відсутній консенсус щодо клінічно значущих стандартів визначення величин фрагментації ДНК сперматозоїдів і її порогових рівнів. Не до кінця ясно, чи взаємопов'язані і як такі показники стандартної спермограми як концентрація, рухливість, морфологія сперматозоїдів і аномалії їх хроматину. Роль порушень просторової структури хроматину сперматозоїдів в репродукції потребує подальшого вивчення.

**Ключові слова:** фертильність, фрагментація ДНК, сперматозоїд.

### РЕПРОДУКЦИЯ И ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ

**Калейникова О. М., Срибна В. А., Виноградова-Анык Е. А., Вознесенская Т. Ю., Блашкив Т. В.**

**Резюме.** Цель работы – поиск и анализ данных литературы о фрагментации ДНК сперматозоидов и ее роль в репродукции.

Факт снижения фертильности, эффективности методов вспомогательных репродуктивных технологий и повышение риска врожденных пороков многие исследователи объясняют увеличением уровня фрагментации ДНК сперматозоидов. Однако, на сегодняшний день отсутствует консенсус относительно клинически значимых стандартов определения величин фрагментации ДНК сперматозоидов и ее пороговых уровней. Не до конца ясно, взаимосвязаны ли и как, такие показатели стандартной спермограммы как концентрация, подвижность, морфология сперматозоидов и аномалии их хроматина. Роль нарушений пространственной структуры хроматина сперматозоидов в репродукции требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** фертильность, фрагментация ДНК, сперматозоид.

### REPRODUCTION AND SPERM DNA FRAGMENTATION

**Kaleinikova O. M., Sribna V. O., Vinogradova-Anyk O. O., Voznesenskaya T. Y., Blashkiv T. V.**

**Abstract.** The aim of this work was to search and analyze literature data about sperm DNA fragmentation and its role in reproduction.

There are reports that men of couples with infertility have more sperm with DNA damage. If the number of sperm DNA damage exceeds 25-30% the probability of in vivo fertilization and intrauterine insemination is estimated to be close to zero.

After the IVF, in the case of 20% of sperm with DNA fragmentation, the rate of spontaneous abortion increases. At the same time, there are studies whose authors did not find a significant relationship between DNA fragmentation and the results of fertilization or embryo quality after in vitro fertilization.

Thus, the fact of the decrease of fertility, the efficiency of the methods of IVF and the increased risk of birth defects can be explained by the increase in the level of sperm DNA fragmentation.

Since the appearance of breaks in the structure of DNA during replication is an inevitable process during spermatogenesis, there are normally mechanisms of biological repair of the male genome.

There is evidence that the egg is to some extent capable of repairing the damage of sperm DNA that has fertilized it. It has been suggested that attempts at inefficient egg reparation of sperm DNA may have a mutagenic effect, leading to birth defects.

Thus, there are currently no clinically relevant standards for the evaluation of chromatin damage (DNA fragmentation) and sperm repair.

It is believed that apoptosis, which is a sign of DNA fragmentation, is the end result of various pathological conditions and the degradation system, which normally controls spermatogenesis. However, some researchers believe that such a parameter of spermogram, as the "quality" of sperm is not always associated with the amount of DNA fragmentation.

And sperm, morphologically rated as "normal", may have damaged DNA. The motility and viability of sperm are thought to be related to their DNA fragmentation index. It is also believed that DNA fragmentation of morphologically normal spermatozoa determines a particularly negative impact on the quality of embryos and the results of IVF cycles.

Thus, it is not completely clear whether such indicators of a standard spermogram are related to, and how related to, the concentration, motility, morphology of spermatozoa and anomalies of their chromatin.

However, the main cause of the negative impact of reactive oxygen species (ROS) on sperm DNA is the direct action of active radicals on protons-protected areas of DNA and, after cell damage, mediated by endonuclease-mediated induction of apoptosis. Among the factors that lead to DNA damage as a result of oxidative stress include: testicular torsion, lifestyle (excess body weight, smoking, high physical activity), lack of natural antioxidants, infectious-inflammatory processes of the reproductive tract and etc.

**Conclusion.** The role of disorders of the chromatin structure – sperm DNA fragmentation in reproduction needs further detailed study.

**Key words:** fertility, DNA fragmentation, sperm.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.  
Стаття надійшла 25.09.2019 року*