

DOI: <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-67-72>

Значение фрагментации ДНК сперматозоидов при выборе метода лечения мужского бесплодия с применением внутриматочной инсеминации и вспомогательных репродуктивных технологий

Ю.В. Олефир¹, Е.А. Ефремов², М.А. Родионов³, А.Р. Живулько⁴, Д.М. Попов⁵, Д.М. Монаков⁶

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1;

³ООО «Медицинский центр ВРТ»; Россия, 127018 Москва, ул. Советской Армии, 7;

⁴ООО «Центр иммунологии и репродукции»; Россия, 115035 Москва, Овчинниковская наб., 22/24, стр. 2;

⁵ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» им. Н.А. Семашко»; Россия, 109386 Москва, ул. Ставропольская, домовл. 23, корп. 8;

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

Контакты: Андрей Романович Живулько a.zhivulko@yandex.ru

Введение. Фрагментация ДНК сперматозоидов является важным маркером мужской фертильности и может оказывать влияние на результаты лечения бесплодия с применением вспомогательных репродуктивных технологий. Многочисленные исследования посвящены оценке влияния этого показателя на репродуктивные исходы, однако степень этого влияния при различных методиках вспомогательных репродуктивных технологий остается предметом дискуссии.

Материалы и методы. Проведены поиск, анализ и систематизация публикаций, представленных в базах данных PubMed и eLIBRARY, с использованием ключевых слов: мужское бесплодие (male infertility), фрагментация ДНК сперматозоидов (sperm DNA fragmentation), внутриматочная инсеминация (intrauterine insemination), экстракорпоральное оплодотворение (*in vitro* fertilization), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection). Нами было отобрано 49 источников, которые включены в данный обзор литературы.

Результаты и обсуждение. Наличие высокого уровня фрагментации ДНК сперматозоидов сопряжено с низкой частотой наступления беременности естественным путем, а также успешного выполнения внутриматочной инсеминации и, по всей видимости, оказывает негативное влияние на репродуктивные исходы экстракорпорального оплодотворения и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), но степень этого влияния на результаты ИКСИ менее выражена. Для преодоления бесплодия, вызванного высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, при выполнении ИКСИ могут быть использованы тестикулярные сперматозоиды, однако данные о преимуществе такого подхода перед стандартным методом ИКСИ противоречивы.

Выводы. Высокий уровень фрагментации ДНК сперматозоидов ассоциирован с низкой частотой наступления беременности естественным путем и успеха при выполнении внутриматочной инсеминации и экстракорпорального оплодотворения. Необходимо проведение крупных хорошо организованных исследований для определения места ИКСИ с использованием тестикулярных сперматозоидов в лечении пациентов с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов.

Ключевые слова: фрагментация ДНК сперматозоидов, мужское бесплодие, экстракорпоральное оплодотворение, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, внутриматочная инсеминация

Для цитирования: Олефир Ю.В., Ефремов Е.А., Родионов М.А. и др. Значение фрагментации ДНК сперматозоидов при выборе метода лечения мужского бесплодия с применением внутриматочной инсеминации и вспомогательных репродуктивных технологий. Андрология и генитальная хирургия 2023;24(4):67–72. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-67-72>

The importance of sperm DNA fragmentation in the choice of a method for the treatment of male infertility using assisted reproductive technologies

Yu. V. Olefir¹, E. A. Efremov², M. A. Rodionov³, A. R. Zhuvilko⁴, D. M. Popov⁵, D. M. Monakov⁶

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Bld. 8, 2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

²N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117437, Russia;

³IVF Medical Centre; 7 Sovetskoy Armii St., Moscow 127018, Russia;

⁴Center of Immunology and Reproduction; Bld. 2, 22/24 Ovchinnikovskaya Naberezhnaya, Moscow 115035, Russia;

⁵Clinical hospital "RZD-Medicine" n.a. N. A. Semashko"; Bld. 8, 23 Stavropolskaya St., Moscow 109386, Russia;

⁶Department of Urology and Surgery Nephrology with Course of Oncourology, RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Andrey Romanovich Zivulko a.zhivulko@yandex.ru

Background. Sperm DNA fragmentation is an important marker of male fertility and may influence the outcome of the infertility treatment based on assisted reproductive technologies. Numerous studies have been done to assess the effect of sperm DNA fragmentation on reproductive outcomes, however the extent of this effect with various assisted reproductive technologies remains a matter of debate.

Materials and methods. Search, analysis and systematization of publications in the PubMed and eLIBRARY databases using the keywords: male infertility, sperm DNA fragmentation, intrauterine insemination, *in vitro* fertilization, intracytoplasmic sperm injection. We have selected 49 sources that are included in this literature review.

Results and discussion. The presence of a high level of sperm DNA fragmentation is associated with a low probability of natural pregnancy, as well as a low frequency of successful intrauterine insemination. The high level of sperm DNA fragmentation appears to have a negative impact on the reproductive outcomes of *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection (ICSI), but the degree of this effect on the results of ICSI is less pronounced. ICSI with testicular spermatozoa can be used in treatment of male infertility associated with high sperm DNA fragmentation, however, the data on the advantage of this approach over standard ICSI are contradictory.

Conclusion. High level of sperm DNA fragmentation associated with the low likelihood of natural pregnancy and success of intrauterine insemination and *in vitro* fertilization. More large, well-designed studies are needed to establish the role of ICSI with testicular sperm in the treatment of patients with high levels of sperm DNA fragmentation.

Keywords: sperm DNA damage, male infertility, *in vitro* fertilization, intracytoplasmic sperm injection, intrauterine insemination

For citation: Olefir Yu.V., Efremov E.A., Rodionov M.A. et al. The importance of sperm DNA fragmentation in the choice of a method for the treatment of male infertility using assisted reproductive technologies. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2023;24(4):67–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2023-24-4-67-72>

Введение

Генетический материал сперматозоида играет важную роль в развитии эмбриона и здоровье будущего потомства [1–6]. Появляется все больше данных о вкладе фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДС) в развитие мужского бесплодия [4–12]. Высокий уровень фрагментации ДНК может стать значительным фактором снижения потенциала фертильности и оказывать негативное влияние не только на частоту зачатия естественным путем, но и на репродуктивные исходы применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [13–19]. Вопрос степени влияния целостности генетического материала сперматозоидов на эффективность лечения бесплодия с помощью различных методик имеет большое значение, так как показатель ФДС может помочь клиницисту оценить вероятность успеха применения того или иного метода ВРТ.

В различных исследованиях с участием людей оценивали взаимосвязь ФДС и бесплодия, исходов внутриматочной инсеминации (ВМИ), стандартной методики экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматических инъекций сперматозоида (ИКСИ). В настоящем исследовании мы проанализировали имеющиеся на сегодняшний день данные, характеризующие роль показателя ФДС в оценке репродуктивных исходов лечения бесплодия с применением ВРТ.

Материалы и методы

Проведены поиск, анализ и систематизация публикаций, представленных в базах данных PubMed и eLIBRARY, с использованием ключевых слов: мужское бесплодие (male infertility), фрагментация ДНК сперматозоидов (sperm DNA fragmentation), внутриматочная инсеминация (intrauterine insemination),

экстракорпоральное оплодотворение (*in vitro* fertilization), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (intracytoplasmic sperm injection). Нами было отобрано 49 источников, которые включены в данный обзор литературы.

Результаты и обсуждение

Влияние ФДС на частоту наступления беременности естественным путем. Частота наступления беременности в паре в значительной степени зависит от показателя ФДС. В опубликованном в 2018 г. систематическом обзоре 28 исследований, включившем данные 2883 бесплодных и 1294 фертильных мужчин, было показано, что бесплодные мужчины имели статистически значимо более высокие значения ФДС [20]. Более низкие показатели ФДС при измерении методами TUNEL и SCSA были ассоциированы с более высокой частотой наступления беременности [21–24]. Также было выявлено, что в случае если показатель ФДС находится в пределах 20–30 % при измерении методом SCSA, частота наступления беременности естественным путем заметно снижается, а при превышении значения показателя >30 % наступление беременности практически невозможно [22].

Влияние ФДС на результаты ВМИ. Частота беременности при выполнении ВМИ резко снижается при значениях ФДС >20 % [25]. В случае превышения 30 % порогового значения показателя частота наступления беременности при ВМИ снижается в 7–8,7 раза [26–29]. Метаанализ 10 исследований, включивший результаты более чем 2800 циклов ВМИ, показал, что уровень ФДС >25 % был ассоциирован со снижением частоты беременности и живорождения [30]. Эти данные также подтверждаются результатами еще одного крупного метаанализа, включившего сведения о 940 циклах ВМИ [31]. Таким образом, имеющиеся данные говорят о значительном негативном влиянии высокого уровня ФДС на эффективность ВМИ.

Влияние ФДС на результаты ЭКО/ИКСИ. Большинство исследований показывают негативное влияние высокого уровня ФДС на результаты ЭКО. В исследованиях, проведенных Z. Li и соавт., а также J. Zhao и соавт., выявлена взаимосвязь высокого уровня ФДС и снижения частоты беременности при лечении бесплодия с использованием ЭКО, но не ИКСИ [32, 33]. В то же время в работе A. Osman и соавт. показано негативное влияние высокого уровня ФДС как на результаты ЭКО, так и ИКСИ [34]. В метаанализе 23 исследований, включившем данные о 6771 цикле ЭКО/ИКСИ, частота беременности и спонтанных абортс была выше в парах с высоким уровнем ФДС, однако негативного влияния на частоту живорождения выявлено не было [35].

Степень негативного влияния ФДС на репродуктивные исходы ИКСИ в исследованиях была менее выражена по сравнению с влиянием на исходы ЭКО [36].

Это может быть связано с тем, что до 30 % женщин, участвовавших в исследованиях с ИКСИ, не имели каких-либо факторов, снижающих фертильность, соответственно, их ооциты были в большей степени способны восстанавливать нарушенную структуру ДНК сперматозоидов, что подтверждается данными M. Meseguer и соавт. [37]. Кроме того, при проведении ИКСИ гаметы не проходят длительного культивирования и, следовательно, менее подвержены воздействию повреждающих факторов. В отличие от стандартного протокола ЭКО, при выполнении ИКСИ сперматозоид переносится в яйцеклетку в течение нескольких часов после эякуляции. Сперматозоиды сами по себе могут быть источником активных форм кислорода, по этой причине ооцит может повреждаться в процессе инкубирования при выполнении стандартного протокола ЭКО.

Спонтанный аборт – частое явление при проведении ЭКО/ИКСИ у пациентов с высоким уровнем ФДС. В 2014 г. J. Zhao и соавт. в обзоре 14 исследований, включившем данные 2756 пар, проходивших ЭКО/ИКСИ, выявили значительное влияние ФДС на частоту невынашивания беременности (ЭКО/ИКСИ-исследования: ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,55–3,35; $p < 0,001$; ИКСИ-исследования: ОШ 2,7; 95 % ДИ 1,4–5,1, $p = 0,003$). Если в среднем частота спонтанных абортс при проведении ЭКО/ИКСИ находится в пределах 10–15 %, то среди пациентов с высоким уровнем ФДС частота такого исхода увеличивается до 23 % [33].

Несмотря на все эти данные, на вопрос о влиянии ФДС на развитие эмбриона нет однозначного ответа. В систематическом обзоре, опубликованном в 2011 г., включившем данные о 3226 циклах ЭКО/ИКСИ, ФДС была ассоциирована с нарушением развития эмбриона в 11 исследованиях, в то время как в 17 исследованиях этой взаимосвязи обнаружено не было [38].

Применение тестикулярных сперматозоидов при ИКСИ. Некоторые клиники репродукции в настоящий момент предлагают использование тестикулярных сперматозоидов при проведении ИКСИ для лечения мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС. Предположение о более высокой эффективности ИКСИ с использованием тестикулярных сперматозоидов основано на том, что тестикулярные сперматозоиды имеют значительно более низкий уровень фрагментации ДНК по сравнению со сперматозоидами в эякуляте [13, 39].

E. Greco и соавт. в 2005 г. впервые представили данные о более высокой частоте беременности при использовании тестикулярных сперматозоидов при ИКСИ по сравнению со сперматозоидами из эякулята [40]. В этом исследовании частота беременности в группе, где были использованы тестикулярные сперматозоиды, составляла 44 %, в то время как в контрольной группе – лишь 6 %.

После этой публикации был проведен ряд исследований, в которых были продемонстрированы хорошие результаты лечения бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС, с применением тестикулярных сперматозоидов при ИКСИ [13, 41–47].

Тем не менее М. Alharbi и соавт. не выявили увеличения частоты живорождения [48]. В метаанализе, выполненном S.C. Esteves и соавт. в 2017 г., использование тестикулярных сперматозоидов было ассоциировано с более низкой частотой фертилизации по сравнению с использованием сперматозоидов из эякулята, однако частота беременности и живорождения была выше при использовании тестикулярных сперматозоидов [49].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют говорить об однозначном преимуществе использования тестикулярных сперматозоидов при ИКСИ. Однако относительно низкая частота побочных эффектов, результаты исследований, показавших более высокую эффективность такого подхода по сравнению со стандартным методом ИКСИ, и немногочисленность других подходов в арсенале лечения бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем ФДС, позволяют рассматривать возможность ИКСИ с использованием тестикулярных сперматозоидов у этой категории пациентов.

Безусловно, для того чтобы этот вариант лечения приобрел статус стандартной общепринятой методики, необходимо больше данных.

Заключение

Повреждение генетического материала сперматозоидов является одной из причин мужского бесплодия

и неблагоприятных репродуктивных исходов. Данные о степени повреждения генетического материала сперматозоидов позволяют оценить мужской репродуктивный потенциал и помогают клиницисту выбрать наиболее подходящий метод лечения бесплодия с помощью ВРТ.

Определение уровня ФДС может быть полезным перед проведением ВМИ – высокое значение этого показателя будет говорить о низкой вероятности успеха. При выявлении высокого уровня ФДС возможно проведение лечения, направленного на его снижение, при отсутствии эффекта от лечения может быть рекомендовано ИКСИ, поскольку было показано, что ФДС оказывает менее выраженное влияние на репродуктивные исходы этого метода ВРТ. Применение тестикулярных сперматозоидов при ИКСИ не является общепринятым методом преодоления бесплодия, вызванного высоким уровнем ФДС, однако может рассматриваться в паре с неуспешными попытками ИКСИ в анамнезе. Решение о применении тестикулярных сперматозоидов должно приниматься индивидуально в каждом конкретном случае, с учетом того, что экстракция сперматозоидов является инвазивной процедурой и несет определенные риски. Для уточнения роли ИКСИ с использованием тестикулярных сперматозоидов в лечении мужского бесплодия, вызванного высоким уровнем ФДС, необходимо больше исследований.

Показатель ФДС является важным маркером мужской фертильности, а также независимым предиктором вероятности наступления беременности естественным путем, успеха ВМИ и ЭКО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Krawetz S.A. Paternal contribution: new insights and future challenges. *Nat Rev Genet* 2005;6(8):633–42. DOI: 10.1038/nrg1654
2. Рогозин Д.С. Мужская фертильность: обзор литературы января – марта 2021 года. *Вестник урологии* 2021;9(2):142–9. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-142-149
Rogozin D.S. Male fertility: a review of the publications from January – March 2021. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2021;9(2):142–9. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-2-142-149
3. Коршунов М.Н., Коршунова Е.С., Кызласов П.С. и др. Структурные нарушения хроматина сперматозоидов. Патологические аспекты. Клиническая значимость. *Вестник урологии* 2021;9(1):95–104. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-95-104
Korshunov M.N., Korshunova E.S., Kyzlasov P.S. et al. Structural disorders of the sperm chromatin. Pathophysiological aspects. Clinical relevance. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2021;9(1):95–104. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-1-95-104
4. Руднева С.А., Брагина Е.Е., Арифалин Е.А. и др. Фрагментация ДНК в сперматозоидах и ее взаимосвязь с нарушением сперматогенеза. *Андрология и генитальная хирургия* 2014;15(4):26–33. DOI: 10.17650/2070-9781-2014-4-26-33
Rudneva S.A., Bragina E.E., Arifulin E.A. et al. DNA fragmentation in spermatozoa and its relationship with impaired spermatogenesis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2014;15(4):26–33. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2014-4-26-33
5. 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. DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-4-58-64
Ryzhkov A.I., Shormanov I.S., Sokolova S.Yu. Fragmentation of sperm DNA. Is there a connection with basic sperm parameters and age? *Eksperimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2020;(4):58–64. (In Russ.). DOI: 10.29188/2222-8543-2020-13-4-58-64
6. Авадиева Н.Э. Применение ДНК фрагментации спермы в андрологической практике. *Вестник урологии* 2019;7(1):7–11. DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-1-7-11
Avadieva N.E. The use of DNA semen fragmentation in andrological practice. *Vestnik urologii = Urology Herald* 2019;7(1):7–11. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-1-7-11
7. Agarwal A., Majzoub A., Esteves S.C. et al. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. *Transl Androl Urol* 2016;5(6):935–50. DOI: 10.21037/tau.2016.10.03

8. Aitken R.J. Oxidative stress and the etiology of male infertility. *J Assist Reprod Genet* 2016;33(12):1691–2. DOI: 10.1007/s10815-016-0791-4
9. Aitken R.J. DNA damage in human spermatozoa; important contributor to mutagenesis in the offspring. *Transl Androl Urol* 2017;6(Suppl 4):S761–4. DOI: 10.21037/tau.2017.09.13
10. Bui A.D., Sharma R., Henkel R., Agarwal A. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility. *Andrologia* 2018;50(8):e13012. DOI: 10.1111/and.13012
11. Esteves S.C., Gosálvez J., López-Fernández C. 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. DOI: 10.1007/s1255-015-1053-6
12. Rima D., Shiv B.K., Bhavna C. et al. 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.
13. 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(5):57–8. 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. *Urologicheskaya vedomosty = Urology Reports (St. Petersburg)* 2017;7(5):57–8. (In Russ.).
14. 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. DOI: 10.3390/ijms131114026
15. Simon L., Brunborg G., Stevenson M. et al. Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome. *Hum Reprod* 2010;25(7):1594–608. DOI: 10.1093/humrep/deq103
16. Simon L., Emery B.R., Carrell D.T. Review: diagnosis and impact of sperm DNA alterations in assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017;44:38–56. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.07.003
17. Simon L., Lutton D., McManus J., Lewis S.E. 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
18. Simon L., Murphy K., Shamsi M.B. et al. Paternal influence of sperm DNA integrity on early embryonic development. *Hum Reprod* 2014;29(11):2402–12. DOI: 10.1093/humrep/deu228
19. Simon L., Proutski I., Stevenson M. et al. Sperm DNA damage has a negative association with live-birth rates after IVF. *Reprod BioMed Online* 2013;26(1):68–78. DOI: 10.1016/j.rbmo.2012.09.019
20. 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
21. Spanò M., Kolstad A.H., Larsen S.B. et al. The applicability of the flow cytometric sperm chromatin structure assay in epidemiological studies. *Asclepios. Hum Reprod* 1998;13(9):2495–505. DOI: 10.1093/humrep/13.9.2495
22. Evenson D.P., Jost L.K., Marshall D. et al. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod* 1999;14(4):1039–49. DOI: 10.1093/humrep/14.4.1039
23. Evenson D.P., Wixon R.L. Environmental toxicants cause sperm DNA fragmentation as detected by the Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®). *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207(2 Suppl):532–7. DOI: 10.1016/j.taap.2005.03.021
24. Malić Vončina S., Golob B., Ihan A. et al. Sperm DNA fragmentation and mitochondrial membrane potential combined are better for predicting natural conception than standard sperm parameters. *Fertil Steril* 2016;105(3):637–44.e.1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.037
25. Vandekerckhove F.W., De Croo I., Gerris J. et al. Sperm chromatin dispersion test before sperm preparation is predictive of clinical pregnancy in cases of unexplained infertility treated with intrauterine insemination and induction with clomiphene citrate. *Front Med (Lausanne)* 2016;3:63. DOI: 10.3389/fmed.2016.00063
26. Bungum M., Humaidan P., Axmon A. et al. Sperm DNA integrity assessment in prediction of assisted reproduction technology outcome. *Hum Reprod* 2007;22(1):174–9. DOI: 10.1093/humrep/del326
27. Bungum M., Humaidan P., Spano M. et al. The predictive value of sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters for the outcome of intrauterine insemination, IVF and ICSI. *Hum Reprod* 2004;19(6):1401–8. DOI: 10.1093/humrep/deh280
28. Duran E.H., Morshedi M., Taylor S., Oehninger S. Sperm DNA quality predicts intrauterine insemination outcome: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2002;17(12):3122–8. DOI: 10.1093/humrep/17.12.3122
29. Rilcheva V.S., Ayvazova N.P., Ilieva L.O. et al. Sperm DNA integrity test and assisted reproductive technology (Art) outcome. *J Biomed Clin Res* 2016;9:21–9. DOI: 10.1515/jbcr-2016-0003
30. Chen Q., Zhao J.Y., Xue X., Zhu G.X. The association between sperm DNA fragmentation and reproductive outcomes following intrauterine insemination, a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2019;86:50–5. DOI: 10.1016/j.reprotox.2019.03.004
31. Sugihara A., Van Avermaete F., Roelant E. et al. The role of sperm DNA fragmentation testing in predicting intra-uterine insemination outcome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020;244:8–15. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.005
32. 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. DOI: 10.1007/s10815-006-9066-9
33. Zhao J., Zhang Q., Wang Y., Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic 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.e.8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.033
34. Osman A., Alsomait H., Seshadri S. et al. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015;30:120–7. DOI: 10.1016/j.rbmo.2014.10.018
35. Deng C., Li T., Xie Y. et al. Sperm DNA fragmentation index influences assisted reproductive technology outcome: a systematic review and meta-analysis combined with a retrospective cohort study. *Andrologia* 2019;51(6):e13263. DOI: 10.1111/and.13263
36. Lewis S.E.M. The place of sperm DNA fragmentation testing in current day fertility management. *Middle East Fertil Soc J* 2013;18(2):78–82. DOI: 10.1016/j.mefs.2013.01.010
37. Meseguer M., Santiso R., Garrido N. et al. 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
38. Zini A., Jamal W., Cowan L., Al-Hathal N. Is sperm DNA damage associated with IVF embryo quality? A systematic review. *J Assist Reprod Genet* 2011;28(5):391–7. DOI: 10.1007/s10815-011-9544-6
39. Moskovtsev S.I., Jarvi K., Mullen J.B. et al. 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. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.11.005
40. Greco E., Scarselli F., Iacobelli M. et al. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular spermatozoa. *Hum Reprod* 2005;20(1):226–30. DOI: 10.1093/humrep/deh590
41. Arafa M., AlMalki A., AlBadr M. et al. ICSI outcome in patients with high DNA fragmentation: testicular *versus* ejaculated spermatozoa. *Andrologia* 2018;50(1). DOI: 10.1111/and.12835

42. Zhang J., Xue H., Qiu F. et al. 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. DOI: 10.1111/and.13175
43. Pabuccu E.G., Caglar G.S., Tungal S. et al. Testicular *versus* ejaculated spermatozoa in ICSI cycles of nor mozoospermic men with high sperm DNA fragmentation and previous ART failures. *Andrologia* 2017;49(2). DOI: 10.1111/and.12609
44. Hayden R.P., Wright D.L., Toth T.L., Tanrikut C. Selective use of percutaneous testis biopsy to optimize IVF-ICSI outcomes: a case series. *Fertil Res Pract* 2016;2:7. DOI: 10.1186/s40738-016-0020-y
45. Esteves S.C., Sánchez-Martín F., Sánchez-Martín P. et al. 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. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.028
46. Mehta A., Bolyakov A., Schlegel P.N., Paduch D.A. Higher pregnancy rates using testicular sperm in men with severe oligospermia. *Fertil Steril* 2015;104(6):1382–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.08.008
47. Bradley C.K., McArthur S.J., Gee A.J. et al. Intervention improves assisted conception intracytoplasmic sperm injection outcomes for patients with high levels of sperm DNA fragmentation: a retrospective analysis. *Andrology* 2016;4(5):903–10. DOI: 10.1111/andr.12215
48. Alharbi M., Hamouche F., Phillips S. et al. Use of testicular sperm in couples with SCSA-defined high sperm DNA fragmentation and failed intracytoplasmic sperm injection using ejaculated sperm. *Asian J Androl* 2020;22(4):348–53. DOI: 10.4103/aja.aja_99_19
49. Esteves S.C., Roque M., Bradley C.K., 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. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.018.

Вклад авторов

Ю.В. Олефир: разработка дизайна исследования, поиск и анализ публикаций по теме статьи;
Е.А. Ефремов, М.А. Родионов, Д.М. Попов: поиск и анализ публикаций по теме статьи;
А.Р. Живулько, Д.М. Монаков: поиск и анализ публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contribution

Yu.V. Olefir: design of investigation, relevant literature search;
E.A. Efremov, M.A. Rodionov, D.M. Popov: relevant literature search and analysis;
A.R. Zhivulko, D.M. Monakov: relevant literature search and analysis, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.В. Олефир / Yu.V. Olefir: <https://orcid.org/0000-0001-7652-4642>
Е.А. Ефремов / E.A. Efremov: <https://orcid.org/0000-0001-8078-4535>
М.А. Родионов / M.A. Rodionov: <https://orcid.org/0000-0002-4145-0185>
А.Р. Живулько / A.R. Zhivulko: <https://orcid.ru/0000-0002-1651-4343>
Д.М. Монаков / D.M. Monakov: <https://orcid.org/0000-0002-9676-1802>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. Research was performed without external funding.