

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2026

УДК 616.697:575.113:577.21

DOI 10.59598/ME-2305-6053-2026-120-3-18-29

Е. А. Шарапатов¹, У. Жанбырбекұлы¹, А. Е. Омарғали², А. Б. Маженов¹, Н. Е. Абдихалиев¹, Р. К. Избасаров¹, Б. С. Ибраев^{1*}

РОЛЬ КЛИНИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ, ОБРАЗА ЖИЗНИ И ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В РАЗВИТИИ ФРАГМЕНТАЦИИ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ

¹Кафедра урологии и андрологии, НАО «Медицинский университет Астана» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49а; e-mail: mail@amu.kz)

²Департамент развития науки, НАО «Медицинский университет Астана» (010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49а; e-mail: mail@amu.kz)

*Батыржан Сабырханұлы Ибраев – Кафедра урологии и андрологии, НАО «Медицинский университет Астана»; 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Бейбитшилик, 49 а; e-mail: batyrzhan95@gmail.com

Фрагментация ДНК сперматозоидов является значимым функциональным показателем мужской фертильности, который дополняет стандартное исследование эякулята и отражает повреждение генетического материала гамет.

Цель литературного обзора – систематизировать современные данные о биологических, клинических, поведенческих и средовых факторах, ассоциированных с повышением фрагментации ДНК сперматозоидов.

Проанализированы руководства профессиональных обществ, систематические обзоры, метаанализы и ключевые оригинальные исследования, представленные в *PubMed*, *Scopus* и *Web of Science*. Рассмотрены нарушения ремоделирования хроматина, окислительный стресс, апоптоз и дефекты созревания сперматозоидов, а также влияние возраста, варикоцеле, воспаления, инфекций, метаболических расстройств, онкологических заболеваний, лихорадки, курения, алкоголя, ожирения, физической активности, полового воздержания, теплового воздействия и загрязнителей окружающей среды.

Наиболее последовательная связь с повышенной фрагментацией установлена для варикоцеле, выраженного окислительного стресса, курения, возраста и ряда токсических экспозиций. Гетерогенность лабораторных методов и пороговых значений ограничивает прямое сопоставление исследований. Клиническая интерпретация показателя должна учитывать метод анализа, анамнез пациента и совокупность модифицируемых факторов риска. Особое внимание уделено разграничению доказанных ассоциаций, вероятных механизмов и отдельных клинических предположений.

Ключевые слова: мужское бесплодие; фрагментация ДНК сперматозоидов; окислительный стресс; варикоцеле; образ жизни; репродуктивное здоровье

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие остается одной из наиболее распространенных медико-социальных проблем: мужской фактор самостоятельно или совместно с женским выявляется приблизительно у половины пар, обращающихся за репродуктивной помощью [1, 2]. Стандартная спермограмма характеризует концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов, однако не отражает в полной мере функциональной сохранности мужской гаметы [3]. Поэтому у части мужчин с нормозооспермией сохраняются необъяснимое бесплодие, неудачи вспомогательных репродуктивных технологий и репродуктивные потери. В этих клинических ситуациях особое значение приобрела оценка целостности ДНК сперматозоидов [4, 5].

Под фрагментацией ДНК сперматозоидов понимают наличие одноцепочечных или двуцепочечных разрывов молекулы ДНК и связанных с

ними нарушений упаковки хроматина [5]. Индекс фрагментации ДНК выражает долю сперматозоидов с выявляемым повреждением генетического материала. Повышенные значения показателя чаще регистрируются у бесплодных мужчин, ассоциируются со сниженной вероятностью естественного зачатия и могут сопровождаться повышением риска невынашивания беременности [6, 7]. Вместе с тем величина ассоциации зависит от популяции, метода исследования и выбранного порога, поэтому индекс не следует рассматривать как самостоятельный диагноз [6].

Биологическая уязвимость сперматозоидов определяется особенностями их строения. В ходе сперматогенеза гистоны последовательно замещаются переходными белками и протаминами, благодаря чему геном уплотняется и становится устойчивым к повреждающим воздействиям. Ошибки протаминирования, неполное форми-

рование дисульфидных связей и сохранение избыточной доли гистонов делают хроматин менее стабильным [8]. Зрелый сперматозоид имеет минимальный объем цитоплазмы, ограниченный запас антиоксидантных ферментов и почти лишен способности полноценно восстанавливать ДНК. Одновременно его мембрана богата полиненасыщенными жирными кислотами, чувствительными к перекисному окислению [9, 10].

Источники повреждения условно разделяют на тестикулярные и посттестикулярные. В яичке разрывы ДНК могут возникать при нарушении ремоделирования хроматина, незавершенном апоптозе и дефектном сперматогенезе. Во время прохождения через придаток яичка и после эякуляции доминирующее значение приобретает окислительный стресс, обусловленный дисбалансом между продукцией активных форм кислорода и антиоксидантной защитой семенной плазмы [11, 12]. Эти механизмы взаимосвязаны: воспаление, венозный застой, гипертермия, метаболические нарушения и токсические вещества способны одновременно усиливать продукцию свободных радикалов и снижать эффективность созревания сперматозоидов [13].

Клинический интерес к тестированию фрагментации ДНК обусловлен не только диагностической ценностью, но и потенциальной обратимостью части факторов риска. В отличие от возраста или перенесенной гонадотоксичной терапии, курение, избыток массы тела, тепловые воздействия, продолжительность воздержания и некоторые профессиональные экспозиции поддаются коррекции [14, 15]. Варикоцеле, инфекции и эндокринно-метаболические заболевания могут требовать направленного лечения. Следовательно, выявление повышенной фрагментации должно становиться началом этиологического поиска, а не основанием для эмпирического назначения антиоксидантов без оценки причин [16].

Современные рекомендации рассматривают исследование фрагментации как дополнительный тест при повторных потерях беременности, необъяснимом бесплодии, варикоцеле, неудачах вспомогательных репродуктивных технологий и наличии значимых факторов риска, но не поддерживают его универсальное применение у всех мужчин на первичном этапе обследования. Для рационального использования теста необходимо понимать относительный вклад отдельных факторов, качество соответствующих доказательств и вероятность обратимости изменений [17].

Цель литературного обзора – систематизировать и критически оценить современные данные о биологических, клинических, поведенческих, профессиональных и средовых факторах, влияющих на целостность дезоксирибонуклеиновой кислоты сперматозоидов, а также определить

их значение для диагностики, профилактики и персонализированного ведения мужчин с нарушением репродуктивной функции.

Для подготовки обзора выполнен тематический поиск публикаций в электронных базах *PubMed*, *Scopus* и *Web of Science*. Использовали сочетания терминов «sperm DNA fragmentation», «DNA fragmentation index», «sperm chromatin», «oxidative stress», «male infertility», «varicocele», «age», «infection», «microbiome», «smoking», «obesity», «heat», «pollution» и соответствующие русскоязычные термины. Приоритет отдавали документам профессиональных обществ, систематическим обзорам, метаанализам, проспективным исследованиям и работам, посвященным стандартизации лабораторных методов. Временной диапазон поиска охватывал публикации с 2016 по 2026 г., более ранние исследования включали, если они имели основополагающее значение для понимания механизмов или валидации тестов.

Отбор проводили по релевантности темы, прозрачности описания популяции и метода оценки фрагментации, наличию группы сравнения и возможности интерпретировать направление эффекта. Исключали сообщения о единичных наблюдениях, тезисы без полнотекстовой публикации, исследования исключительно на животных без клинической экстраполяции, а также работы, в которых повреждение ДНК не было самостоятельным исходом. В окончательный аналитический корпус вошли международные рекомендации, методические документы, систематические обзоры и ключевые первичные исследования. Для оценки полноты представления факторов дополнительно анализировали библиографические списки отобранных обзоров, ориентируясь на принципы прозрачного представления отбора и оценки систематической ошибки.

Механизмы повреждения ДНК сперматозоидов

Нарушение ремоделирования хроматина.

Во время спермиогенеза большая часть гистонов заменяется протаминами P1 и P2. Поэтому высокий индекс фрагментации иногда отражает не только приобретенное окислительное повреждение, но и первичное нарушение сперматогенеза. При протаминировании сохраняются участки рыхлого хроматина, доступные нуклеазам и активным формам кислорода. Нарушения упаковки могут возникать на фоне генетических и эпигенетических дефектов, дисфункции клеток Сертоли, гипертермии и токсических воздействий [11, 18].

Окислительный стресс. Физиологическая антиоксидантная емкость семенной плазмы исчерпана, однопочечная недостаточность, гиперактивация и акросомной реакции. Патологическое накопление супероксид-аниона, перекиси водорода и гидроксильных радикалов запускает перекисное

окисление мембранных липидов. Образующиеся реактивные альдегиды распространяют цепную реакцию и повреждают белки, митохондрии и основания ДНК. Особенно уязвим гуанин, окисление которого сопровождается формированием 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина. Если антиоксидантная емкость семенной плазмы исчерпана, одноцепочечные повреждения переходят в множественные разрывы и функциональную несостоятельность сперматозоида [19, 20].

Апоптоз и нуклеазная активность. В норме апоптоз ограничивает количество дефектных герминативных клеток. Эти механизмы наиболее вероятны при выраженном повреждении яичка, гормональных нарушениях, онкологических заболеваниях и воздействии гонадотоксическую асимметрию и повреждение ДНК. Дополнительный вклад вносят эндонуклеазы, активирующиеся при нарушении кальциевого гомеостаза. Эти механизмы наиболее вероятны при выраженном повреждении яичка, гормональных нарушениях, онкологических заболеваниях и воздействии гонадотоксинов [21, 22].

Посттестискулярное повреждение. Во время транзита по придатку яичка завершаются конденсация хроматина и формирование антиоксидантной защиты. Лейкоциты способны генерировать значительно больше свободных радикалов, чем сперматозоиды, поэтому лейкоцитоспермия и воспаление добавочных половых желез могут усиливать повреждение даже при отсутствии выраженной бактериоспермии больше свободных радикалов, чем сперматозоиды, поэтому лейкоцитоспермия и воспаление добавочных половых желез могут усиливать повреждение даже при отсутствии выраженной бактериоспермии [23, 24].

Клинические и биологические факторы

Возраст мужчины. С увеличением возраста накапливаются окислительные повреждения, снижается эффективность антиоксидантных систем, изменяются гормональный профиль и микроокружение семенных канальцев. Систематические обзоры подтверждают возрастное ухудшение ряда параметров эякулята и повышение фрагментации, однако точка перегиба различается между исследованиями [25]. В наиболее крупном объединенном анализе клинически заметное увеличение индекса было особенно выражено после 50 лет [26].

Варикоцеле. Варикоцеле относится к наиболее изученным потенциально обратимым причинам повреждения ДНК сперматозоидов. Венозный рефлюкс и застой повышают температуру мошонки, нарушают микроциркуляцию, способствуют гипоксии и накоплению метаболитов, активируют воспаление и окислительный стресс. Метаанализы демонстрируют более высокий индекс фрагментации у мужчин с варикоцеле и его снижение после хирургической коррекции [27].

Нарушения углеводного обмена. Гипергликемия усиливает образование конечных продуктов гликирования, митохондриальную дисфункцию и продукцию активных форм кислорода. Диабет может сопровождаться гипогонадизмом, нейропатией, нарушением эякуляции и изменением состава семенной плазмы. В метааналитическом синтезе нарушение толерантности к глюкозе было одним из факторов с наиболее выраженной разницей индекса фрагментации [28].

Ожирение и метаболический синдром. Избыточная жировая ткань изменяет соотношение андрогенов и эстрогенов, усиливает системное воспаление, повышает температуру мошонки и способствует окислительному стрессу. Несмотря на биологическую правдоподобность, данные о независимой связи индекса массы тела с фрагментацией неоднородны. Метаанализ показал умеренное ухудшение показателя при ожирении, тогда как более широкий анализ не выявил клинически значимой средней разницы. Возможные причины расхождений — смешение по возрасту, курению, диабету, физической активности и различия в определении ожирения [29].

Онкологические заболевания. Опухоли яичка способны нарушать сперматогенез еще до лечения вследствие локального воспаления, эндокринных изменений и системного окислительного стресса. Повышенная фрагментация также описана при лимфомах и лейкозах, хотя эффект менее устойчив [26]. Химиотерапия и лучевая терапия дополнительно повреждают делящиеся сперматогонии и могут оставлять длительный генотоксический след. Поэтому консультирование по сохранению фертильности и криоконсервация спермы должны проводиться до начала гонадотоксического лечения в соответствии с онкологическими рекомендациями [30].

Лихорадка и системные заболевания. Сперматогенез чувствителен к повышению температуры тела. После эпизода высокой лихорадки возможны временное снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, ухудшение упаковки хроматина и увеличение фрагментации, причем максимум изменений может проявляться через несколько недель в соответствии с продолжительностью сперматогенного цикла. Системное воспаление, тяжелые инфекции, хроническая почечная или печеночная недостаточность также могут действовать через цитокиновый ответ, гормональные нарушения и окислительный стресс [31].

Инфекции, воспаление и микробиом эякулята

Инфекционно-воспалительные процессы мужской репродуктивной системы могут повреждать ДНК через лейкоцитарную продукцию активных форм кислорода, высвобождение цитокинов, прямое взаимодействие микроорганизмов со сперматозоидами и изменение антиоксидантных

свойств семенной плазмы. Наиболее очевидна связь при клиническом простатите, эпидидимите и орхите, однако бессимптомная бактериоспермия встречается часто, а обнаружение микробной ДНК не всегда означает причинную инфекцию [32].

Для *Chlamydia trachomatis*, вируса папилломы человека и других инфекций, передающихся половым путем, результаты неодинаковы. В объединенных анализах средний эффект хламидийной и папилломавирусной инфекции был небольшим или статистически неустойчивым, тогда как совокупность бактериальных инфекций демонстрировала более заметную, но гетерогенную ассоциацию [33]. Различия могут зависеть от активности воспаления, длительности инфекции, сопутствующей лейкоцитоспермии, метода выявления возбудителя и времени между лечением и исследованием эякулята.

Метагеномные методы изменили представление о семенной плазме как о стерильной среде. Эякулят содержит низкобиомассное микробное сообщество, состав которого может быть связан с параметрами спермы. Потенциально неблагоприятные профили характеризуются увеличением относительной представленности некоторых анаэробных и условно-патогенных таксонов, тогда как *Lactobacillus* в ряде исследований ассоциировался с лучшими показателями. [34].

Факторы образа жизни

Курение. Табачный дым содержит никотин, полициклические ароматические углеводороды, тяжелые металлы и многочисленные соединения с прооксидантными и мутагенными свойствами [35]. Вместе с тем результаты отдельных исследований остаются неоднородными: в некоторых популяциях статистически значимой связи между концентрациями котинина и метаболитов полициклических ароматических углеводородов и фрагментацией ДНК не выявлено [36, 37].

Алкоголь. Хроническое употребление алкоголя способно нарушать гипоталамо-гипофизарно-гонадную регуляцию, метаболизм тестостерона и антиоксидантную защиту. Тем не менее объединенные данные по фрагментации менее последовательны, чем для курения: среднее различие между потребителями и непьющими часто невелико, а определения умеренного и чрезмерного употребления существенно различаются [38].

Наркотические вещества и анаболические стероиды. Каннабиноиды, опиоиды, психостимуляторы и анаболические андрогенные стероиды могут нарушать мужскую репродуктивную функцию посредством воздействия на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, митохондриальную активность, окислительно-восстановительный баланс и эпигенетическое состояние сперматозоидов [39]. Употребление каннабиса ассоциировалось с нарушением целостности ДНК, недостаточным про-

таминированием и изменениями метилирования ДНК сперматозоидов [40]. В небольшом исследовании мужчин с героиновой зависимостью индекс фрагментации ДНК был существенно выше, чем в контрольной группе (41,93% против 10,14%), однако ограниченный размер выборки не позволяет считать эти результаты окончательными [41]. Доказательства воздействия психостимуляторов на сперматогенез и геномную целостность сперматозоидов преимущественно основаны на экспериментальных и немногочисленных клинических исследованиях [42]. Анаболические андрогенные стероиды подавляют секрецию гонадотропинов и выработку внутритестикулярного тестостерона, что может приводить к тяжелой олигозооспермии или азооспермии [43].

Питание. Рацион, богатый овощами, фруктами, цельными злаками, рыбой, орехами и источниками ненасыщенных жирных кислот, теоретически поддерживает антиоксидантную защиту. Низкое потребление антиоксидантных нутриентов, избыток переработанного мяса, трансжиров и продуктов с высокой гликемической нагрузкой могут усиливать метаболическое воспаление. Однако исследования питания часто наблюдательные и подвержены ошибкам самоотчета, а данные именно по фрагментации ограничены [44].

Антиоксидантные добавки. Витамины С и Е, коэнзим Q10, карнитин, цинк, селен и другие вещества широко применяются при мужском бесплодии. Некоторые исследования сообщают снижение маркеров окислительного стресса и фрагментации, однако схемы, дозы, длительность и исходные характеристики пациентов различаются. Избыточное подавление активных форм кислорода может вызвать редуцирующий стресс и нарушить физиологические процессы капацитации [45].

Физическая активность. Регулярная умеренная активность улучшает чувствительность к инсулину, массу тела и системный воспалительный профиль. В рандомизированном исследовании высокоинтенсивные интервальные тренировки сопровождались улучшением показателей окислительного стресса и фрагментации у бесплодных мужчин [46]. Вместе с тем чрезмерные нагрузки, перетренированность, обезвоживание, прием анаболических стероидов и длительная езда на велосипеде с локальным перегревом могут оказывать противоположный эффект [47].

Сон и психозмоциональный стресс. Недостаточная продолжительность и низкое качество сна, а также хронический психологический стресс могут нарушать регуляцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, изменять секрецию кортизола и гонадотропинов, усиливать системное воспаление, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию сперматозоидов. Однако данные о непосредственной связи этих факторов

с фрагментацией ДНК сперматозоидов остаются ограниченными и противоречивыми. В частности, выявленная связь продолжительности сна с характеристиками хроматина не всегда распространяется на индекс фрагментации ДНК [48]. Кроме того, наблюдательный характер большинства исследований затрудняет разграничение самостоятельного эффекта сна и стресса от влияния ожирения, курения, сменной работы, депрессии и других сопутствующих факторов [49].

Лекарственные препараты и медицинские вмешательства

Гонадотоксическое действие наиболее убедительно установлено для цитостатической и лучевой терапии. Экзогенный тестостерон и анаболические андрогенные стероиды посредством отрицательной обратной связи подавляют секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, снижают концентрацию внутритестикулярного тестостерона и угнетают сперматогенез [50].

Экзогенный тестостерон и анаболические андрогенные стероиды посредством отрицательной обратной связи подавляют секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, снижают концентрацию внутритестикулярного тестостерона и угнетают сперматогенез [51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фрагментация ДНК сперматозоидов представляет собой многофакторное нарушение, которое может формироваться на тестикулярном, эпидидимальном и постэякуляторном этапах. К основным патофизиологическим механизмам относятся нарушение ремоделирования и протаминирования хроматина, незавершенный апоптоз герминативных клеток, активация эндонуклеаз и избыточное образование активных форм кислорода. Эти процессы могут быть обусловлены генетическими и врожденными нарушениями, возрастом, варикоцеле, инфекционно-воспалительными заболеваниями, метаболическими расстройствами, приемом лекарственных препаратов, воздействием высокой температуры, токсикантов и других факторов окружающей среды [1, 52]. Общим патофизиологическим звеном большинства приобретенных воздействий является превышение окислительной нагрузки над антиоксидантными возможностями сперматозоидов и семенной плазмы.

Индекс фрагментации ДНК отражает долю сперматозоидов с поврежденным генетическим материалом, но не определяет происхождение повреждения. Одинаковое значение показателя у разных пациентов может быть следствием принципиально различных механизмов: первичного дефекта сперматогенеза, нарушения упаковки хроматина, варикоцеле, воспаления, метаболической дисфункции либо внешнего окислительного воздействия. Следовательно, повышенный

индекс не должен рассматриваться как самостоятельный диагноз или служить основанием для одинаковой эмпирической терапии всем пациентам. Его клиническое значение определяется методом исследования, выбранным пороговым значением, воспроизводимостью результата и конкретной репродуктивной ситуацией пары [52, 53].

Наиболее обоснованным является персонализированный подход к назначению и интерпретации тестирования. Исследование целостности ДНК может быть полезно при необъяснимом или идиопатическом бесплодии, повторных потерях беременности, клиническом варикоцеле, наличии факторов риска, а также после неудачных попыток внутриматочной инсеминации, экстракорпорального оплодотворения или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида [52, 54]. При выявлении повышенного результата целесообразно подтвердить его повторным исследованием с соблюдением одинаковых преаналитических условий, включая продолжительность полового воздержания, сроки доставки образца и отсутствие недавнего эпизода лихорадки.

Таким образом, определение фрагментации ДНК следует использовать не изолированно, а в сочетании с анамнезом, физикальным обследованием, стандартной спермограммой, гормональными и другими клинически обоснованными исследованиями. Репродуктивный прогноз должен оцениваться на уровне пары с учетом возраста и овариального резерва женщины, продолжительности бесплодия и применяемого метода лечения. Современные данные свидетельствуют об ассоциации повышенной фрагментации с менее благоприятными результатами вспомогательных репродуктивных технологий, однако сила этой связи зависит от метода анализа, порогового значения и исследуемой популяции [55].

Вклад авторов:

Е. А. Шарапатов, У. Жанбырбекұлы – концептуализация.

А. Е. Омарғали – обработка материала.

А. Б. Маженов, Н. Е. Абдыхалиев, Р. К. Избасаров – написание текста.

Б. С. Ибраев – редактирование текста.

Конфликт интересов:

Конфликт интересов не заявлен.

Финансирование:

Исследование финансируется Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан (ИРН AP26103219 «Изучение влияния микробиомы якулята на фрагментацию ДНК сперматозоидов»).

Прозрачность исследования:

Авторы утверждают, что полностью отвечают за содержание статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal A., Baskaran S., Parekh N., Cho C.L., Henkel R., Vij S. et al. Male infertility. *Lancet*. 2021; 397 (10271): 319-333. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2)
2. Lamb D.J. Is male infertility an early warning of more serious diseases? *Endocrinology*. 2026; 167 (4): bqaf187. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaf187>
3. Pinggera G.M., Sengupta P., Mostafa T., Bahar F., Calogero A.E., Srinivasan S. et al. Reassessing semen analysis: clinical insights beyond sperm count and motility. *Reprod. Med. Biol.* 2026; 25 (1): e70096. <https://doi.org/10.1002/rmb2.70096>
4. Björndahl L., Kirkman Brown J., other Editorial Board Members of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. The sixth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: ensuring quality and standardization in basic examination of human ejaculates. *Fertil. Steril.* 2022; 117 (2): 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.012>
5. Agarwal A., Majzoub A., Baskaran S., Panner Selvam M.K., Cho C.L., Henkel R. et al. Sperm DNA fragmentation: a new guideline for clinicians. *World J. Mens Health.* 2020; 38 (4): 412-471. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200128>
6. Yifu P., Lei Y., Shaoming L., Yujin G., Xingwang Z. Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2020; 49: 101740. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101740>
7. 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): 315-326. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.06.023>
8. Firouzabadi A.M., Fesahat F., Seifati S.M. Dynamic architecture of mammalian paternal chromatin: histone-to-protamine exchange and post-fertilization reprogramming. *Epigenetics Chromatin.* 2025; 18 (1): 83. <https://doi.org/10.1186/s13072-025-00651-0>
9. Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat. Rev. Urol.* 2017; 14 (8): 470-485. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.69>
10. Rashki Ghaleno L., Alizadeh A., Drevet J.R., Shahverdi A., Valojerdi M. R. Oxidation of sperm DNA and male infertility. *Antioxidants.* 2021; 10 (1): 97. <https://doi.org/10.3390/antiox10010097>
11. Moritz L., Hammoud S.S. The art of packaging the sperm genome: molecular and structural basis of the histone-to-protamine exchange. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 895502. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.895502>
12. Torres-Flores U., Hernández-Hernández A. The interplay between replacement and retention of histones in the sperm genome. *Front. Genet.* 2020; 11: 780. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00780>
13. Dutta S., Sengupta P., Slama P., Roychoudhury S. Oxidative stress, testicular inflammatory pathways, and male reproduction. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (18): 10043. <https://doi.org/10.3390/ijms221810043>
14. Wood G.J.A., Cardoso J.P.G., Paluello D.V., Nunes T.F., Cocuzza M. Varicocele-associated infertility and the role of oxidative stress on sperm DNA fragmentation. *Front. Reprod. Health.* 2021; 3: 695992. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.695992>
15. Barbagallo F., Cannarella R., Crafa A., Manna C., La Vignera S., Condorelli R. A. et al. The impact of a very short abstinence period on conventional sperm parameters and sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (24): 7303. <https://doi.org/10.3390/jcm11247303>
16. Lira Neto F.T., Roque M., Esteves S.C. Effect of varicocele on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2021; 116(3): 696-712. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.003>
17. Agarwal A., Majzoub A., Esteves S.C., 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): 935-950. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.10.03>
18. Schneider S., Balbach M., Jikeli J.F., Fietz D., Nettersheim D., Jostes S. et al. Re-visiting the Protamine-2 locus: deletion, but not haploinsufficiency, renders male mice infertile. *Sci. Rep.* 2016; 6: 36764. <https://doi.org/10.1038/srep36764>
19. Shi W.H., Ye M.J., Qin N.X., Zhou Z.Y., Zhou X.Y., Xu N.X. et al. Associations of sperm mtDNA copy number, DNA fragmentation index, and reactive oxygen species with clinical outcomes in ART treatments. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 849534. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.849534>
20. Irigoyen P., Mansilla S., Castro L., Cassina A., Sapiro R. Mitochondrial function and reactive oxygen species production during human sperm capacitation: unraveling key players. *FASEB J.* 2024; 38(4): e23486. <https://doi.org/10.1096/fj.202301957RR>
21. Wu S., Yan M., Ge R., Cheng C.Y. Crosstalk between Sertoli and germ cells in male fertility. *Trends Mol. Med.* 2020; 26 (2): 215-231. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.09.006>
22. Delessard M., Saulnier J., Rives A., Dumont L., Rondanino C., Rives N. Exposure to chemotherapy during childhood or adulthood and consequences on spermatogenesis and male fertility. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (4): 1454. <https://doi.org/10.3390/ijms21041454>

23. Chen H., Alves M.B.R., Belleannée C. Contribution of epididymal epithelial cell functions to sperm epigenetic changes and the health of progeny. *Hum. Reprod. Update.* 2022; 28 (1): 51-66. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab029>
24. Eldamnhoury E.M., Elatrash G.A., Rashwan H.M., El-Sakka A.I. Association between leukocytospermia and semen interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in infertile men. *Andrology.* 2018; 6 (5): 775-780. <https://doi.org/10.1111/andr.12513>
25. Gonzalez D.C., Ory J., Blachman-Braun R., Nackeeran S., Best J.C., Ramasamy R. Advanced paternal age and sperm DNA fragmentation: a systematic review. *World J. Mens Health.* 2022; 40 (1): 104-115. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200195>
26. Szabó A., Váncsa S., Hegyi P., Váradi A., Forintos A., Filipov T. et al. Lifestyle-, environmental-, and additional health factors associated with increased sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2023; 21 (1): 5. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01054-0>
27. Birowo P., Rahendra Wijaya J., Atmoko W., Rasyid N. The effects of varicocele on the DNA fragmentation index and other sperm parameters: a meta-analysis. *Basic Clin. Androl.* 2020; 30: 15. <https://doi.org/10.1186/s12610-020-00112-6>
28. Zhong O., Ji L., Wang J., Lei X., Huang H. Association of diabetes and obesity with sperm parameters and testosterone levels: a meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021; 13 (1): 109. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00728-2>
29. Campbell J.M., Lane M., Owens J.A., Bakos H.W. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31 (5): 593-604. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.07.012>
30. Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H., Quinn G.P., Reinecke J., Taylor H. S. et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (19): 1994-2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>
31. Houston B.J., Nixon B., Martin J.H., De Iuliis G.N., Trigg N.A., Bromfield E.G. et al. Heat exposure induces oxidative stress and DNA damage in the male germ line. *Biol. Reprod.* 2018; 98 (4): 593-606. <https://doi.org/10.1093/biolre/iroy009>
32. Berg E., Houska P., Nesheim N., Schuppe H.C., Pilatz A., Fijak M. et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome leads to impaired semen parameters, increased sperm DNA fragmentation and unfavorable changes of sperm protamine mRNA ratio. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (15): 7854. <https://doi.org/10.3390/ijms22157854>
33. Moreno-Sepulveda J., Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology.* 2021; 9 (2): 478-502. <https://doi.org/10.1111/andr.12948>
34. Bazzar B., Reshadfar E., Namdar P., Pourbagher D., Bakhtiari Lafmejani R., Soleimanzadeh A. The relationship between seminal microbiome and male reproductive wellness: a systematic review. *Biol. Reprod.* 2026; 114 (4): 1151-1167. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioag003>
35. Osadchuk L., Kleshchev M., Osadchuk A. Effects of cigarette smoking on semen quality, reproductive hormone levels, metabolic profile, zinc and sperm DNA fragmentation in men: results from a population-based study. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1255304. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1255304>
36. Mostafa R.M., Nasrallah Y.S., Hassan M.M., Farrag A.F., Majzoub A., Agarwal A. The effect of cigarette smoking on human seminal parameters, sperm chromatin structure and condensation. *Andrologia.* 2018; 50 (3): e12910. <https://doi.org/10.1111/andr.12910>
37. Axelsson J., Lindh C.H., Giwercman A. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and nicotine, and associations with sperm DNA fragmentation. *Andrology.* 2022; 10 (4): 740-748. <https://doi.org/10.1111/andr.13170>
38. Trautman A., Gurumoorthy A., Hansen K.A. Effects of alcohol use on sperm chromatin structure: a retrospective analysis. *Basic Clin. Androl.* 2023; 33(1): 14. <https://doi.org/10.1186/s12610-023-00189-9>
39. Amor H., Ismaeil A., Jankowski P.M., Smadi M.A.A., Zoubi M.S.A., Juhasz-Böss I. et al. Effects of marijuana and tobacco on male fertility and their relationship to genetic variation of mitochondrial cytochrome C oxidase genes. *Sci. Rep.* 2025; 15 (1): 7547. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91894-0>
40. Murphy S.K., Itchon-Ramos N., Visco Z., Huang Z., Grenier C., Schrott R. et al. Cannabinoid exposure and altered DNA methylation in rat and human sperm. *Epigenetics.* 2018; 13 (12): 1208-1221. <https://doi.org/10.1080/15592294.2018.1554521>
41. Nazmara Z., Shirinbayan P., Reza Asgari H., Ahadi R., Asgari F., Maki C. B. et al. The epigenetic alterations of human sperm cells caused by heroin use disorder. *Andrologia.* 2021; 53 (1): e13799. <https://doi.org/10.1111/andr.13799>
42. Rodrigues A.C.M.A., Gomes M.L.M., Dias F.C.R. Impact of psychostimulant exposure on male fertility and spermatogenic function. *Andrology.* 2026; 1: 1-14. <https://doi.org/10.1111/andr.70312>
43. Hashimi M.A., Pinggera G.M., Shah R., Agarwal A. Clinician's guide to the management of azoospermia induced by exogenous testosterone or anabolic-androgenic steroids. *Asian J. Androl.* 2025; 27 (3): 330-341. <https://doi.org/10.4103/aja2024104>
44. Ganji M., Eslamian G., Amirjannati N., Noormohammadi M., Amirjannati N. Dietary patterns

and sperm DNA fragmentation in idiopathic infertile men: a case-control study. *Sci. Rep.* 2026; 16 (1): 5982. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-35928-1>

45. Michaelsen M.P., Poulsen M., Bjerregaard A.A., Borgström M., Poulsen L. K., Chortsen M.B. et al. The effect of dietary supplements on male infertility in terms of pregnancy, live birth, and sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2025; 17 (10): 1710. <https://doi.org/10.3390/nu17101710>

46. Maleki B.H., Tartibian B. High-intensity exercise training for improving reproductive function in infertile patients: a randomized controlled trial. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2017; 39 (7): 545-558. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.03.097>

47. Aerts A., Temmerman A., Vanhie A., Vanderschueren D., Antonio L. The effect of endurance exercise on semen quality in male athletes: a systematic review. *Sports Med. Open.* 2024; 10 (1): 72. <https://doi.org/10.1186/s40798-024-00739-z>

48. Wang X., Chen Q., Zou P., Liu T., Mo M., Yang H. et al. Sleep duration is associated with sperm chromatin integrity among young men in Chongqing, China. *J. Sleep Res.* 2018; 27(4): e12615. <https://doi.org/10.1111/jsr.12615>

49. Wang W., Qikai W., Zilin W., Junyan S., Xiaocui J., Qi L. et al. Depression, anxiety, and stress impair sperm quality via dysregulation of the mitochondrial PDK-PDC axis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2025; 23 (1): 127. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01458-0>

50. Jebli L., Gallissian S., Barèges R., Fournier F., Metzler-Guillemain C., Prades S. et al. The impact of common medications on male fertility: an updated systematic review. *Andrology.* 2026; 1: 1-52. <https://doi.org/10.1111/andr.70381>

51. Naelitz B.D., Momtazi-Mar L., Vallabhaneni S., Cannarella R., Vij S.C., Parekh N. V. et al. Testosterone replacement therapy and spermatogenesis in reproductive age men. *Nat. Rev. Urol.* 2025; 22 (10): 703-719. <https://doi.org/10.1038/s41585-025-01032-8>

52. Esteves S.C., Zini A., Coward R.M., Evenson D.P., Gosálvez J., Lewis S. E.M. et al. Sperm DNA fragmentation testing: summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia.* 2021; 53 (2): e13874. <https://doi.org/10.1111/and.13874>

53. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>

54. Schlegel P.N., Sigman M., Collura B., De Jonge C.J., Eisenberg M.L., Lamb D.J. et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil. Steril.* 2021; 115 (1): 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.015>

55. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L., Capogrosso P., Carvalho J., Cilesiz N. C. et al. European Association of Urology guidelines on male

sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur. Urol.* 2021; 80 (5): 603-620. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014>

ТРАНСЛИТЕРАЦИЯ

1. Agarwal A., Baskaran S., Parekh N., Cho C.L., Henkel R., Vij S. et al. Male infertility. *Lancet.* 2021; 397 (10271): 319-333. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32667-2)

2. Lamb D.J. Is male infertility an early warning of more serious diseases? *Endocrinology.* 2026; 167 (4): bqaf187. <https://doi.org/10.1210/endo/bqaf187>

3. Pinggera G.M., Sengupta P., Mostafa T., Bahar F., Calogero A.E., Srinivasan S. et al. Reassessing semen analysis: clinical insights beyond sperm count and motility. *Reprod. Med. Biol.* 2026; 25 (1): e70096. <https://doi.org/10.1002/rmb2.70096>

4. Björndahl L., Kirkman Brown J., other Editorial Board Members of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. The sixth edition of the WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen: ensuring quality and standardization in basic examination of human ejaculates. *Fertil. Steril.* 2022; 117 (2): 246-251. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.12.012>

5. Agarwal A., Majzoub A., Baskaran S., Panner Selvam M.K., Cho C.L., Henkel R. et al. Sperm DNA fragmentation: a new guideline for clinicians. *World J. Mens Health.* 2020; 38 (4): 412-471. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200128>

6. Yifu P., Lei Y., Shaoming L., Yujin G., Xingwang Z. Sperm DNA fragmentation index with unexplained recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2020; 49: 101740. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101740>

7. 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): 315-326. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.06.023>

8. Firouzabadi A.M., Fesahat F., Seifati S.M. Dynamic architecture of mammalian paternal chromatin: histone-to-protamine exchange and post-fertilization reprogramming. *Epigenetics Chromatin.* 2025; 18 (1): 83. <https://doi.org/10.1186/s13072-025-00651-0>

9. Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat. Rev. Urol.* 2017; 14 (8): 470-485. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.69>

10. Rashki Ghaleno L., Alizadeh A., Drevet J.R., Shahverdi A., Valojerdi M. R. Oxidation of sperm DNA and male infertility. *Antioxidants.* 2021; 10 (1): 97. <https://doi.org/10.3390/antiox10010097>

11. Moritz L., Hammoud S.S. The art of packaging the sperm genome: molecular and structural basis of the histone-to-protamine exchange.

- Front. Endocrinol.* 2022; 13: 895502. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.895502>
12. Torres-Flores U., Hernández-Hernández A. The interplay between replacement and retention of histones in the sperm genome. *Front. Genet.* 2020; 11: 780. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00780>
13. Dutta S., Sengupta P., Slama P., Roychoudhury S. Oxidative stress, testicular inflammatory pathways, and male reproduction. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (18): 10043. <https://doi.org/10.3390/ijms221810043>
14. Wood G.J.A., Cardoso J.P.G., Paluello D.V., Nunes T.F., Cocuzza M. Varicocele-associated infertility and the role of oxidative stress on sperm DNA fragmentation. *Front. Reprod. Health.* 2021; 3: 695992. <https://doi.org/10.3389/frph.2021.695992>
15. Barbagallo F., Cannarella R., Crafa A., Manna C., La Vignera S., Condorelli R. A. et al. The impact of a very short abstinence period on conventional sperm parameters and sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (24): 7303. <https://doi.org/10.3390/jcm11247303>
16. Lira Neto F.T., Roque M., Esteves S.C. Effect of varicocelectomy on sperm deoxyribonucleic acid fragmentation rates in infertile men with clinical varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2021; 116(3): 696-712. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.003>
17. Agarwal A., Majzoub A., Esteves S.C., 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): 935-950. <https://doi.org/10.21037/tau.2016.10.03>
18. Schneider S., Balbach M., Jikeli J.F., Fietz D., Nettersheim D., Jostes S. et al. Re-visiting the Protamine-2 locus: deletion, but not haploinsufficiency, renders male mice infertile. *Sci. Rep.* 2016; 6: 36764. <https://doi.org/10.1038/srep36764>
19. Shi W.H., Ye M.J., Qin N.X., Zhou Z.Y., Zhou X.Y., Xu N.X. et al. Associations of sperm mtDNA copy number, DNA fragmentation index, and reactive oxygen species with clinical outcomes in ART treatments. *Front. Endocrinol.* 2022; 13: 849534. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.849534>
20. Irigoyen P., Mansilla S., Castro L., Cassina A., Sapiro R. Mitochondrial function and reactive oxygen species production during human sperm capacitation: unraveling key players. *FASEB J.* 2024; 38(4): e23486. <https://doi.org/10.1096/fj.202301957RR>
21. Wu S., Yan M., Ge R., Cheng C.Y. Crosstalk between Sertoli and germ cells in male fertility. *Trends Mol. Med.* 2020; 26 (2): 215-231. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.09.006>
22. Delessard M., Saulnier J., Rives A., Dumont L., Rondanino C., Rives N. Exposure to chemotherapy during childhood or adulthood and consequences on spermatogenesis and male fertility. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (4): 1454. <https://doi.org/10.3390/ijms21041454>
23. Chen H., Alves M.B.R., Belleannée C. Contribution of epididymal epithelial cell functions to sperm epigenetic changes and the health of progeny. *Hum. Reprod. Update.* 2022; 28 (1): 51-66. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmab029>
24. Eldamhury E.M., Elatrash G.A., Rashwan H.M., El-Sakka A.I. Association between leukocytospermia and semen interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in infertile men. *Andrology.* 2018; 6 (5): 775-780. <https://doi.org/10.1111/andr.12513>
25. Gonzalez D.C., Ory J., Blachman-Braun R., Nackeeran S., Best J.C., Ramasamy R. Advanced paternal age and sperm DNA fragmentation: a systematic review. *World J. Mens Health.* 2022; 40 (1): 104-115. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200195>
26. Szabó A., Váncsa S., Hegyi P., Váradi A., Forintos A., Filipov T. et al. Lifestyle-, environmental-, and additional health factors associated with increased sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2023; 21 (1): 5. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01054-0>
27. Birowo P., Rahendra Wijaya J., Atmoko W., Rasyid N. The effects of varicocelectomy on the DNA fragmentation index and other sperm parameters: a meta-analysis. *Basic Clin. Androl.* 2020; 30: 15. <https://doi.org/10.1186/s12610-020-00112-6>
28. Zhong O., Ji L., Wang J., Lei X., Huang H. Association of diabetes and obesity with sperm parameters and testosterone levels: a meta-analysis. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021; 13 (1): 109. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00728-2>
29. Campbell J.M., Lane M., Owens J.A., Bakos H.W. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biomed. Online.* 2015; 31 (5): 593-604. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.07.012>
30. Oktay K., Harvey B.E., Partridge A.H., Quinn G.P., Reinecke J., Taylor H. S. et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36 (19): 1994-2001. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.1914>
31. Houston B.J., Nixon B., Martin J.H., De luliis G.N., Trigg N.A., Bromfield E.G. et al. Heat exposure induces oxidative stress and DNA damage in the male germ line. *Biol. Reprod.* 2018; 98 (4): 593-606. <https://doi.org/10.1093/biolre/iox009>
32. Berg E., Houska P., Nesheim N., Schuppe H.C., Pilatz A., Fijak M. et al. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome leads to impaired semen parameters, increased sperm DNA fragmentation and unfavorable changes of sperm protamine mRNA ratio. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (15): 7854. <https://doi.org/10.3390/ijms22157854>

33. Moreno-Sepulveda J., Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2021; 9 (2): 478-502. <https://doi.org/10.1111/andr.12948>
34. Bazzar B., Reshadfar E., Namdar P., Pourbagher D., Bakhtiari Lafmejani R., Soleimanzadeh A. The relationship between seminal microbiome and male reproductive wellness: a systematic review. *Biol. Reprod.* 2026; 114 (4): 1151-1167. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioag003>
35. Osadchuk L., Kleshchev M., Osadchuk A. Effects of cigarette smoking on semen quality, reproductive hormone levels, metabolic profile, zinc and sperm DNA fragmentation in men: results from a population-based study. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1255304. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1255304>
36. Mostafa R.M., Nasrallah Y.S., Hassan M.M., Farrag A.F., Majzoub A., Agarwal A. The effect of cigarette smoking on human seminal parameters, sperm chromatin structure and condensation. *Andrologia*. 2018; 50 (3): e12910. <https://doi.org/10.1111/and.12910>
37. Axelsson J., Lindh C.H., Giwercman A. Exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and nicotine, and associations with sperm DNA fragmentation. *Andrology*. 2022; 10 (4): 740-748. <https://doi.org/10.1111/andr.13170>
38. Trautman A., Gurumoorthy A., Hansen K.A. Effects of alcohol use on sperm chromatin structure: a retrospective analysis. *Basic Clin. Androl.* 2023; 33(1): 14. <https://doi.org/10.1186/s12610-023-00189-9>
39. Amor H., Ismaeil A., Jankowski P.M., Smadi M.A.A., Zoubi M.S.A., Juhasz-Böss I. et al. Effects of marijuana and tobacco on male fertility and their relationship to genetic variation of mitochondrial cytochrome C oxidase genes. *Sci. Rep.* 2025; 15 (1): 7547. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-91894-0>
40. Murphy S.K., Itchon-Ramos N., Visco Z., Huang Z., Grenier C., Schrott R. et al. Cannabinoid exposure and altered DNA methylation in rat and human sperm. *Epigenetics*. 2018; 13 (12): 1208-1221. <https://doi.org/10.1080/15592294.2018.1554521>
41. Nazmara Z., Shirinbayan P., Reza Asgari H., Ahadi R., Asgari F., Maki C. B. et al. The epigenetic alterations of human sperm cells caused by heroin use disorder. *Andrologia*. 2021; 53 (1): e13799. <https://doi.org/10.1111/and.13799>
42. Rodrigues A.C.M.A., Gomes M.L.M., Dias F.C.R. Impact of psychostimulant exposure on male fertility and spermatogenic function. *Andrology*. 2026; 1: 1-14. <https://doi.org/10.1111/andr.70312>
43. Hashimi M.A., Pinggera G.M., Shah R., Agarwal A. Clinician's guide to the management of azoospermia induced by exogenous testosterone or anabolic-androgenic steroids. *Asian J. Androl.* 2025; 27 (3): 330-341. <https://doi.org/10.4103/aja2024104>
44. Ganji M., Eslamian G., Amirjannati N., Noormohammadi M., Amirjannati N. Dietary patterns and sperm DNA fragmentation in idiopathic infertile men: a case-control study. *Sci. Rep.* 2026; 16 (1): 5982. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-35928-1>
45. Michaelsen M.P., Poulsen M., Bjerregaard A.A., Borgström M., Poulsen L. K., Chortsen M.B. et al. The effect of dietary supplements on male infertility in terms of pregnancy, live birth, and sperm parameters: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2025; 17 (10): 1710. <https://doi.org/10.3390/nu17101710>
46. Maleki B.H., Tartibian B. High-intensity exercise training for improving reproductive function in infertile patients: a randomized controlled trial. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2017; 39 (7): 545-558. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2017.03.097>
47. Aerts A., Temmerman A., Vanhie A., Vanderschueren D., Antonio L. The effect of endurance exercise on semen quality in male athletes: a systematic review. *Sports Med. Open.* 2024; 10 (1): 72. <https://doi.org/10.1186/s40798-024-00739-z>
48. Wang X., Chen Q., Zou P., Liu T., Mo M., Yang H. et al. Sleep duration is associated with sperm chromatin integrity among young men in Chongqing, China. *J. Sleep Res.* 2018; 27(4): e12615. <https://doi.org/10.1111/jsr.12615>
49. Wang W., Qikai W., Zilin W., Junyan S., Xiaocui J., Qi L. et al. Depression, anxiety, and stress impair sperm quality via dysregulation of the mitochondrial PDK-PDC axis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2025; 23 (1): 127. <https://doi.org/10.1186/s12958-025-01458-0>
50. Jebli L., Gallissian S., Barèges R., Fournier F., Metzler-Guillemain C., Prades S. et al. The impact of common medications on male fertility: an updated systematic review. *Andrology*. 2026; 1: 1-52. <https://doi.org/10.1111/andr.70381>
51. Naelitz B.D., Momtazi-Mar L., Vallabhaneni S., Cannarella R., Vij S.C., Parekh N. V. et al. Testosterone replacement therapy and spermatogenesis in reproductive age men. *Nat. Rev. Urol.* 2025; 22 (10): 703-719. <https://doi.org/10.1038/s41585-025-01032-8>
52. Esteves S.C., Zini A., Coward R.M., Evenson D.P., Gosálvez J., Lewis S. E.M. et al. Sperm DNA fragmentation testing: summary evidence and clinical practice recommendations. *Andrologia*. 2021; 53 (2): e13874. <https://doi.org/10.1111/and.13874>
53. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787>
54. Schlegel P.N., Sigman M., Collura B., De Jonge C.J., Eisenberg M.L., Lamb D.J. et al.

Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil. Steril.* 2021; 115 (1): 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.11.015>

55. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L., Capogrosso P., Carvalho J., Cilesiz N. C. et al. European Association of Urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male

infertility. *Eur. Urol.* 2021; 80 (5): 603-620. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014>

Поступила 11.01.2026

Направлена на доработку 24.03.2026,
02.09.2026

Принята 11.09.2026

Опубликована online 30.09.2026

Y. A. Sharapatov¹, U. Zhanbyrbekuly¹, A. E. Omargali², A. B. Mazhenov¹, N. E. Abdikhaliyev¹, R. K. Izbasarov¹, B. S. Ibrayev^{1*}

THE ROLE OF CLINICAL FACTORS, LIFESTYLE, AND THE ENVIRONMENT IN THE DEVELOPMENT OF SPERM DNA FRAGMENTATION

¹Department of Urology and Andrology, NC JSC «Astana Medical University» (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Beibitshilik str., 49a; e-mail: mail@amu.kz)

²Department of Science Development, NC JSC «Astana Medical University» (010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Beibitshilik str., 49a; e-mail: mail@amu.kz)

***Batyrzhan Sabyrkhanuly Ibrayev** – Department of Urology and Andrology, NC JSC «Astana Medical University»; 010000, Republic of Kazakhstan, Astana c., Beibitshilik str., 49a; e-mail: batyrzhan95@gmail.com

Sperm DNA fragmentation is an important functional marker of male fertility that complements conventional semen analysis and reflects damage to gamete genetic material.

This review aimed to summarize current evidence on biological, clinical, behavioral, and environmental factors associated with increased sperm DNA fragmentation. Professional guidelines, systematic reviews, meta-analyses, and key original studies indexed in *PubMed*, *Scopus*, and *Web of Science* were analyzed. Chromatin remodeling disorders, oxidative stress, apoptosis, impaired sperm maturation, and the effects of age, varicocele, inflammation, infections, metabolic disorders, cancer, fever, smoking, alcohol consumption, obesity, physical activity, sexual abstinence, heat exposure, and environmental pollutants were considered.

The most consistent associations were identified for varicocele, severe oxidative stress, smoking, advanced age, and certain toxic exposures. Laboratory and threshold heterogeneity limits direct comparisons. Clinical interpretation should consider the analytical method, patient history, and modifiable risk factors.

Key words: male infertility; sperm DNA fragmentation; oxidative stress; varicocele; lifestyle; reproductive health

Е. А. Шарapatov¹, У. Жанбырбекұлы¹, А. Е. Омарғали², А. Б. Маженов¹, Н. Е. Абдихалиев¹, Р. К. Избасаров¹, Б. С. Ибраев^{1*}

СПЕРМАТОЗОИДТАР ДНҚ ФРАГМЕНТАЦИЯСЫ ДАМУЫНДАҒЫ КЛИНИКАЛЫҚ ФАКТОРЛАРДЫҢ, ӨМІР САЛТЫ МЕН ҚОРШАҒАН ОРТАНЫҢ РӨЛІ

¹Урология және андрология кафедрасы, «Астана медицина университеті» КеАҚ (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі, 49а; e-mail: mail@amu.kz)

²Ғылымды дамыту департаменті, «Астана медицина университеті» КеАҚ (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі, 49а; e-mail: mail@amu.kz)

***Батыржан Сабырханұлы Ибраев** – Урология және андрология кафедрасы, «Астана медицина университеті» КеАҚ (010000, Қазақстан Республикасы, Астана қ., Бейбітшілік к-сі, 49а; e-mail: batyrzhan95@gmail.com)

Сперматозоидтар ДНҚ фрагментациясы – эякуляттың стандартты зерттеуін толықтыратын және гаметалардың генетикалық материалының зақымдануын көрсететін ерлер фертильділігінің маңызды функционалдық көрсеткіші.

Шолудың мақсаты – сперматозоидтар ДНҚ фрагментациясының жоғарылауымен байланысты биологиялық, клиникалық, мінез-құлықтық және қоршаған орта факторлары жөніндегі заманауи деректерді жүйелеу. PubMed, Scopus және Web of Science базаларындағы кәсіби ұсынымдар, жүйелі шолулар, мета-талдаулар және негізгі түпнұсқалық зерттеулер талданды. Хроматин ремоделденуінің

бұзылыстары, тотығу стрессі, апоптоз, сперматозоидтардың жетілу ақаулары, сондай-ақ жас, варикоцеле, қабыну, инфекциялар, метаболизмдік бұзылыстар, онкологиялық аурулар, қызба, темекі шегу, алкоголь, семіздік, дене белсенділігі, жыныстық қатынастан тежелу, жылу әсері және қоршаған орта ластағыштарының ықпалы қарастырылды.

Ең тұрақты байланыстар варикоцеле, айқын тотығу стрессі, темекі шегу, жас ұлғаюы және кейбір уытты әсерлер үшін анықталды. Клиникалық интерпретацияда талдау әдісі, пациент анамнезі және өзгертілетін қауіп факторлары ескерілуі тиіс.

Кілт сөздер: ерлер бедеулігі; сперматозоидтар ДНҚ фрагментациясы; тотығу стрессі; варикоцеле; өмір салты; репродуктивтік денсаулық