

К вопросу о мужском вкладе в невынашивание беременности и нарушения раннего эмбриогенеза

Е.А. Ефремов, Е.В. Касатонова, Я.И. Мельник, В.В. Симаков

Адрес для переписки: Елена Владимировна Касатонова, kasatonova@yandex.ru

Вопрос о роли мужского фактора в невынашивании беременности и нарушениях раннего эмбриогенеза изучался на протяжении многих лет. Если негативное влияние окружающей среды, нездоровый образ жизни отца как факторы невынашивания беременности и ухудшения здоровья потомства были рассмотрены уже давно, то понимание молекулярных механизмов невынашивания беременности произошло в течение последних пяти – семи лет. Все больше исследований на животных моделях демонстрируют, что пищевые паттерны, неблагоприятные факторы окружающей среды, генотоксины воздействуют не только на целостность ДНК, но и на все компоненты хроматина, изменяя экспрессию определенных генов без изменения их последовательности или числа копий. Поскольку эти эпигенетические модификации могут быть переданы потомству, они, очевидно, могут повлиять на гаметогенез и развитие эмбриона, а следовательно, послужить потенциальной причиной бесплодия в паре, привычного невынашивания и врожденных пороков развития плода. С этой точки зрения эпигенетические исследования представляют собой прорыв в области репродукции человека.

Ключевые слова: невынашивание, эмбриогенез, сперматогенез, окислительный стресс, антиоксиданты

Невынашивание является самым частым осложнением беременности на ранних сроках. Если эпизодические выкидыши в основном представляют собой потерю беременности вследствие нежизнеспособности эмбриона с аномальным кариотипом, то повторные и последовательные выкидыши имеют сложную этиологию [1]. Привычным невынашиванием принято считать наличие в анамнезе у женщины трех и более последовательных самопроизвольных прерываний беременности на сроках до 22 недель [2].

Исторически сложилось, что в первую очередь был изучен женский вклад в эту патологию течения беременности. Среди наиболее распространенных причин назывались аномалии кариотипа плода, а также женский генетический, анатомический, эндокринный, иммунный факторы и тромбофилия. По данным проспективных когортных исследований с использованием высоко-

чувствительных тестов на уровень хорионического гонадотропина человека у женщин, пытающихся забеременеть, только около одной трети запланированных беременностей заканчиваются живорождением [3–5]. По приблизительным оценкам, потеря эмбрионов до имплантации составляет 30% и еще 30% после имплантации, но до задержки менструации, то есть на третьей или четвертой неделе беременности [6]. Таким образом, проблема невынашивания затрагивает 1–3% всех женщин и примерно в 50% случаев причина не может быть идентифицирована [7–9]. В этой связи стало появляться все больше сообщений о роли мужского фактора в привычном невынашивании беременности [1, 2, 10, 11]. Согласно последним данным, эпигенетической статус сперматозоида и нарушенная генетическая информация, транспортируемая в ооцит, могут играть определенную роль в самопроизвольном прерывании беременности [12].

В исследовании 2016 г. G.M. Vareh и соавт. оценили уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у 26 мужчин с нормозооспермией, чьи партнерши имели диагноз привычного невынашивания без установленной причины. В этой группе мужчин средний уровень фрагментации ДНК был значительно выше ($36,8 \pm 5$) по сравнению с группой контроля ($9,4 \pm 2,7$) [13]. Следовательно, рутинное исследование эякулята, которое традиционно используется в качестве первого шага для оценки мужского фактора бесплодия, недостаточно для определения потенциала фертильности *in vitro* и *in vivo* [14, 15]. В некоторых исследованиях не была установлена взаимосвязь качества спермы (подвижность, концентрация, морфология) и привычного невынашивания. Эти данные косвенно обосновывают связь нарушений целостности хроматина и ДНК сперматозоида и вклада мужского фактора в перинатальные потери, а также подтверждают необходимость антиоксидантной и других видов

терапии даже при нормоспермии, согласно последним рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [14–17].

Другие исследователи сообщают о корреляции между подвижностью и морфологией сперматозоидов и привычным невынашиванием [18–20]. Согласно данным D.T. Carell и соавт., частота фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин в парах с привычным невынашиванием составила 38% по сравнению с 11,9% у фертильных мужчин [21]. В работе M.B. Shamsi и соавт. наблюдался более чем 24%-ный уровень фрагментации сперматозоидов в парах с идиопатическим привычным невынашиванием [22]. Аналогичные результаты получили M.R. Virro и соавт. и K. Gopalkrishnan и соавт., которые оценивали качество спермы с использованием ядер сперматозоида и конденсации хроматина [23, 24].

Высокий уровень фрагментации ДНК также ассоциируется с повышенным риском ранней потери беременности после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в яйцеклетку (ИКСИ) [25]. В метаанализе A. Zini и соавт. вошли 11 исследований, всего 1549 циклов (808 ЭКО и 741 ИКСИ), отношение шансов для потери беременности при высоком уровне фрагментации составило 2,48 (95%-ный доверительный интервал 1,52–4,04). Следовательно, высокий индекс фрагментации ДНК ассоциировался с высоким риском потери беременности после программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), вне зависимости от выбранного метода (ЭКО или ИКСИ) [26].

В другом исследовании (16 статей, 2969 супружеских пар) риск раннего прерывания беременности увеличивался в 2,16 раза при использовании в ЭКО- или ИКСИ-циклах сперматозоидов с высоким индексом фрагментации ДНК (95%-ный доверительный интервал 1,54–3,03) [10]. Схожие данные были получены при метаана-

лизе 14 исследований (2756 пар в ЭКО- и ИКСИ-циклах) [27]. Целостность мужской ДНК имеет важное значение для взаимодействия «сперматозоид – яйцеклетка», оплодотворения и раннего эмбрионального развития [28, 29]. Оплодотворение ооцитов сперматозоидами с поврежденной ДНК потенциально может привести к дефектам развития эмбриона, неудачной имплантации или раннему прерыванию беременности [30, 31]. Кроме того, возрастает вероятность врожденных пороков развития [32–34].

Молекулярные механизмы

Для того чтобы объяснить связь между повреждениями ДНК и невынашиванием беременности с нарушением раннего эмбриогенеза или врожденными дефектами плода, следует учитывать, что любые, даже незначительные, нарушения в уникальной организации хроматина сперматозоида могут повлиять на экспрессию и регуляцию генов отца на ранней стадии эмбриогенеза [35]. Считается, что экспрессия генов отца начинается на стадии от четырех до восьми клеток, таким образом, геном отца играет важнейшую роль в развитии эмбриона еще до стадии blastocysts и имплантации [14, 36]. Несмотря на то что цитоплазма яйцеклетки обладает способностью восстанавливать поврежденную ДНК, это свойство может сильно варьировать в зависимости от качества яйцеклетки в цикле и возраста женщины [37]. Механизмы репарации ооцитов также могут быть подавлены в случае накопления окисленных оснований генома сперматозоида. Накопление таких аддуктов ДНК является мутагенным и может увеличить общую мутагенную нагрузку в раннем эмбриогенезе [38]. До недавнего времени ученые полагали, что сперматозоид выполняет единственную функцию – доставляет генетическую информацию в яйцеклетку, а цитоплазма ооцита содержит все факторы, которые необходимы для создания нативной ДНК и об-

разования ядра *de novo*. В этой модели реорганизация отцовского хроматина после оплодотворения была абсолютной. Считалось, что никакие аспекты упаковки ДНК сперматозоида во время сперматогенеза не влияют на зиготу и потомство наследует от отца только последовательность ДНК. Более поздние данные, однако, позволяют предположить, что эта модель была неполной и зигота также наследует некоторые элементы из хроматина сперматозоида, которые содержат необходимые сигналы для правильного развития эмбриона (эпигеном, эпигенетические сигналы) [39]. Выделено, по крайней мере, три гена отца *H19-IGF2*, *RASGRF* и *DLK1-GTL2*, которые считаются одними из наиболее актуальных и изученных в отношении их участия в эмбриональном развитии и даже плацентации [40, 41]. Во время оплодотворения сперматозоид передает в ооцит не только ядерную ДНК, но и фактор активации, centrosомы и множественные матричные РНК и микроРНК. Этот комплекс дополняют некодирующие микроРНК и другие некодирующие РНК, которые могут играть важную роль после оплодотворения, оказывая впоследствии негативное влияние на эмбриогенез [42]. Даже при отсутствии морфологических аномалий зиготы не исключено дальнейшее неблагоприятное развитие эмбриона, возникновение дефектов развития и прерывания беременности [28, 43]. Таким образом, целостность генома и эпигенома сперматозоида имеет решающее значение для возможности зачатия и рождения здорового потомства [42]. В экспериментальной модели на мышах А. Ahmadi и соавт. продемонстрировали, что сперматозоиды с поврежденной ДНК могут оплодотворить яйцеклетку с получением эмбрионов высокого качества на ранней стадии развития, но затем по мере увеличения степени повреждения ДНК выражено уменьшается вероятность успешных исходов беременности [44]. По данным А.Н. Fatehi и со-

авт., частота оплодотворений не зависит от повреждения ДНК сперматозоида, и в среднем наблюдается завершение первых двух-трех делений, но в дальнейшем происходит блокирование развития эмбриона на стадии бластоцисты путем индукции апоптоза [45]. Высокий процент сперматозоидов с фрагментированной ДНК сопровождается нормальным оплодотворением без каких-либо видимых нарушений морфологии эмбриона, но может приводить к повторным неудачам при ВРТ [28]. Сперматозоид с поврежденной ДНК может завершить начальный процесс оплодотворения, однако онтогенетически необходимые гены поврежденной ДНК могут препятствовать эмбриональному развитию при активации эмбрионального генома [46]. В исследовании Т. Shimura фрагментация ДНК сперматозоида коррелировала с хромосомной нестабильностью и задержкой развития на стадии бластоцисты и аномалиями развития после имплантации [47]. В настоящее время мало известно о природе герминогенных повреждений ДНК и степени, в которой зародышевые клетки способны устранять поврежденную ДНК и завершать процесс репарации ДНК [48]. Любые сдвиги в эпигенетической модификации или в механизмах, защищающих ДНК от фрагментации, ведут к высокому уровню повреждения ДНК или структуры хроматина, блокируя целенаправленную активацию гена в формирующемся эмбрионе. Результатом любого такого нарушения становится линия сперматозоидов со сниженной способностью к оплодотворению и/или сниженной общей жизнеспособностью. Целостность генома и эпигенома сперматозоида имеет решающее значение для нормального эмбрионального развития. Появление вспомогательных репродуктивных технологий способствовало более глубокому пониманию роли сперматозоидов в оплодотворении и эмбриогенезе [42].

К хорошо известным и изученным причинам повреждения ДНК относится окислительный стресс, который нарушает целостность мембраны, в результате чего увеличивается клеточная проницаемость, происходит инактивация ферментов, возникают структурные повреждения ДНК [49]. Окислительная агрессия влияет на структуру хроматина и эпигенетическое регулирование половых клеток по меньшей мере в двух направлениях: изменяя пропорции протаминов в сперматозоиде и затрагивая паттерны ДНК метилирования [50, 51]. Окисление оснований ДНК приводит к образованию различных типов аддуктов ДНК. Эти аддукты ДНК изменяют функцию генома сперматозоида, в конечном счете влияя на зачатие в естественных условиях или *in vitro* и последующее раннее развитие эмбриона [49, 52]. Взаимосвязь между активными формами кислорода и эпигенетическими изменениями заключается в гиперметилировании ДНК [53]. Получены данные, согласно которым уровень метилирования гистонов ассоциировался с фрагментацией ДНК сперматозоида [54]. D. Montjean и соавт. обнаружили значительную положительную корреляцию между уровнем глобального метилирования ДНК сперматозоидов и параметрами эякулята (концентрацией и подвижностью), а также выявили значительные обратные связи между глобальным метилированием ДНК, индексом фрагментации ДНК и индексом денатурации сперматозоида [48]. Р.К. Mishra и соавт. продемонстрировали непосредственную роль митохондриального окислительного стресса, вызванного aberrантной регуляцией хроматина как основополагающего механизма, нарушающего геномную целостность в тестикулярной среде [55]. Ненормальная рекомбинация, дефекты упаковки хроматина, незавершенный апоптоз и окислительный стресс могут стать причиной повреждения ДНК в зародышевой линии [56].

Факторы среды и образа жизни

Факторы образа жизни (стресс, физическая активность, социальные привычки), как известно, влияют на мужскую и женскую фертильность, а во многих случаях способствуют возникновению эпигенетических модификаций с соответствующими последствиями для потомства. По данным ряда исследований, диета или физическая активность могут способствовать модификации гистонов и экспрессии микроРНК [57, 58]. L. Ноу и соавт. также предположили, что окисление и воспалительные реакции играют решающую роль в изменениях микроРНК [59]. Мужская половая система особенно уязвима перед воздействием токсических веществ (фталатов, фунгицидов, пестицидов, поливинилхлорида) и физических агентов (высоких температур, электромагнитных волн). Процессы окислительного повреждения сопровождаются эпигенетической генотоксичностью. Исследования на животных убедительно свидетельствуют о том, что индукция повреждений ДНК в мужской герминогенной линии может стать причиной выкидыша в текущей беременности и повысить заболеваемость у потомства [60].

Возраст отца

Диплоидный геном человека – непостоянная величина, он непрерывно изменяется, что приводит в среднем к 70 *de novo* мутациям на одно поколение, в основном отцовским по происхождению. Мутаций гена отца, в отличие от мутаций гена матери, транспортируются общим детям. После полового созревания сперматогенные клетки делятся каждые 16 дней (23 раза в год). Если средний возраст мужского полового созревания составляет 15 лет, то эякулят 70-летнего мужчины производится после 1300 митотических делений. В результате неисправленных ошибок при репликации ДНК, которая предшествует каждому делению клеток, часто возникают мутации. Можно предположить, что с возрастом из-за большого

числа клеточных делений во время сперматогенеза увеличивается число *de novo* мутаций [61–63].

A. Kong и соавт. определили, что наследуемость мутаций в потомстве связана с возрастом отца и прирастает двумя парами оснований в год (4%), удвоение частоты мутаций по отцовской линии происходит каждые 16,5 лет. Следовательно, частота мутаций должна рассматриваться не как постоянный фактор, а как переменная, которая зависит от времени [63].

Пожилый возраст мужчины на момент зачатия может стать причиной формирования у ребенка врожденных дефектов, обусловленных одиночными генными мутациями и хромосомными аномалиями [64]. Позднее отцовство также связывают с более высокой частотой заболеваемости эпилепсией, шизофренией, аутизмом и биполярными расстройствами у потомства [65, 67], повышенным риском развития рака и врожденных аномалий [68–71].

В ряде крупных исследований было обнаружено, что возраст мужчины связан с повышенным риском потери плода после достижения естественной беременности [11, 72–74]. Так, исследование «случай – контроль» с участием 13 865 женщин показало, что возраст отца 40 лет и старше на момент зачатия в значительной степени связан с невынашиванием беременности, независимо от возраста матери и некоторых других факторов [72]. R. Slama и соавт. сообщили, что у партнерш мужчин старше 45 лет риск самопроизвольного абортa был почти в два раза выше, чем у женщин, забеременевших от мужчин моложе 25 лет. Возраст мужчины > 40 лет был признан негативным фактором в отношении невынашивания при условии, что женщина старше 30 лет [71, 74].

Генотоксины

Вредное воздействие генотоксинов окружающей среды может ускорить развитие новых отцовских мутаций, экспрессию паттернов регуляторных малых некодирую-

щих РНК (sncRNAs) и эпигенетических модификаций [75]. Химические токсины (тяжелые металлы, загрязнение воздуха, сигаретный дым, такие соединения, как бисфенол А, диоксин и др.) могут повлиять на функцию микроРНК, выступать в качестве негативных регуляторов посттранскрипционных сайленсеров, подавляя их экспрессию гена-мишени [59, 76].

В нескольких исследованиях была показана выраженная связь между воздействием химических веществ на отца и последствиями для здоровья потомства. M. Feuchting и соавт. продемонстрировали повышенный риск развития системных опухолей нервной системы у детей отцов, профессионально контактирующих с пестицидами, а также лейкемии у детей, чьи отцы работали в деревообрабатывающей промышленности [77]. A. Reid и соавт. установили связь между воздействием негативного фактора (выхлопные газы) на родителей и острым лимфобластным лейкозом у их детей [78]. Механизм наследования при этом включает как генетический, так и эпигенетический компонент, поскольку токсические вещества крайне агрессивны ко всем составляющим хроматина сперматозоида [38].

Высокий риск заболеваемости и развития раковых заболеваний наблюдается у потомства отцов-курильщиков в связи с вызываемым табакокурением повреждением хроматина и ДНК сперматозоида. Установлено, что курение снижает качество спермы, ведет к уменьшению количества сперматозоидов с нормальной морфологией и более низкому уровню тестостерона. Никотин и смолы, существенно повышая окислительное повреждение ДНК, угнетают систему антиоксидантной защиты [79–81].

J. Laubenthal и соавт. продемонстрировали яркий пример передачи детям повреждений хроматина от отцов-курильщиков. Экспозиция токсичных веществ до и во время зачатия влияла на геномную стабильность потомства. Воздействие

сигаретного дыма приводило к индукции мутаций герминогенных клеток. Частота мутаций *СЕР1* значительно возростала у детей, отцы которых курили дольше шести месяцев до зачатия [82]. Таким образом, наследуемые мутации повторяющихся последовательностей ДНК могут быть следствием вредных привычек отца [83]. Одним из основных компонентов сигаретного дыма являются полициклические ароматические углеводороды. Было обнаружено значительное увеличение их аддуктов в эякуляте курильщиков. В условиях окислительного стресса экспрессия антиоксидантных ферментов была недостаточной, чтобы защитить от повреждения ДНК в зрелых сперматозоидах [84, 85]. Несмотря на то что сперматозоиды в значительной степени транскрипционно неактивны из-за структуры хроматина, в профилях матричной РНК сперматозоидов у табакокурильщиков увеличена экспрессия гена, специфичного для протамин 2. Возникший дисбаланс соотношения протаминов может привести к бесплодию и увеличению повреждений ДНК. Следовательно, сперматозоид, который потенциально может оплодотворить яйцеклетку, также может нести поврежденную ДНК и измененные профили матричной РНК [86].

Ионизирующее излучение

Ионизирующее излучение является фактором риска изменения метилирования ДНК. D. Kumar и соавт. изучили, как постоянное радиационное воздействие влияет на сперматогенез у медицинских работников. Были обнаружены такие выраженные изменения, как изменение подвижности, увеличение морфологических аномалий, фрагментация ДНК и глобальное гиперметилирование. Несмотря на то что уровень фрагментации ДНК сперматозоидов был значительно выше в опытной группе ($p < 0,05-0,0001$), частота анеуплоидий в опытной и контрольной группах статистически не различалась [87]. Тем не менее

увеличение морфологических аномалий и фрагментации ДНК в сперматозоидах экспонированных мужчин может быть связано с эпигенетическими изменениями из-за дестабилизации нуклеосом до конверсии гистон-протамин и повышенного уровня метилирования ДНК. Индуцированное ионизирующим излучением эпигенетические изменения могут возникать в клетке, не возбуждая хромосомной нестабильности. В опытной группе наблюдалось усиление глобального гиперметилирования, поэтому можно предположить дефектную конденсацию хроматина и, как следствие, увеличение морфологически аномальных сперматозоидов. Вполне возможно, что изменение в метилировании передается последующим поколениям, обеспечивая постоянный эпигенетический сигнал [87–89]. Так, Y.E. Dubrova и соавт. в экспериментальной животной модели наблюдали сохранение нестабильности в зародышевой линии уже не экспонированного радиацией потомства облученных мышей. Авторы предположили, что эта нестабильность может быть причиной мозаицизма, отвечающего за механизмы генетических нарушений у человека [90]. Таким образом, облучение может оказывать выраженное влияние на фертильность, репродуктивные исходы и здоровье потомства. Облученные сперматозоиды несут существенный риск в отношении трансгенерационной нестабильности генома [87–90].

Диетические паттерны

Лишение пищи самцов крыс привело к уменьшению среднего уровня глюкозы в сыворотке крови потомства и изменению уровней кортикостерона и инсулиноподобного фактора роста 1. Так был продемонстрирован трансгенерационный опосредованный эффект в отношении параметров метаболизма и роста в следующем поколении [91].

По данным В.R. Carone и соавт., у потомства самцов-мышей, которых кормили пищей с низким

содержанием белка, была повышена экспрессия генов, участвующих в синтезе липидов и холестерина, по сравнению с потомством контрольных самцов мышей на сбалансированной диете. Основываясь на этих результатах, авторы предположили, что уровень холестерина и липидов у потомства может зависеть от отцовской диеты [92]. Недавние исследования на мышах показывают, что ожирение по отцовской линии снижает темпы развития бластоцисты и успешные исходы беременностей [93–95]. В одном исследовании снижение темпов эмбрионального развития было также связано со снижением массы плода, плацентарного веса и задержкой развития конечностей [94, 95]. Жиросодержащая диета отца приводила к неверному программированию функции В-клеток у потомства женского пола. Панкреатические изменения начинались с нарушения секреции инсулина и ухудшающейся толерантности к глюкозе с течением времени [96]. Было высказано предположение, что индекс массы тела отца коррелирует с ростом плода, окружностью живота и циркулирующими концентрациями кортизола в мужском, но не женском потомстве [96]. Получено подтверждение того, что параметры метаболизма отца связаны со здоровьем потомства [97].

Коррекция негативных факторов

Существует целый ряд потенциально эффективных мер, позволяющих уменьшить фрагментацию ДНК и предупредить поврежденные хроматина. Так, по результатам исследования D.J. Greening, ежедневная эякуляция позволила снизить частоту повреждения ДНК [98]. Здоровый образ жизни, отказ от курения, включение в рацион фруктов и овощей улучшали качество эякулята путем уменьшения активных форм кислорода [99]. У бесплодных мужчин с варикоцеле уровень фрагментации ДНК сперматозоидов значительно снижался после варикоцелэктомии [100]. Еще одна рекомендация – использовать в программах

ВРТ тестикулярные сперматозоиды, поскольку фрагментация ДНК в них до пяти раз ниже, чем в эпидидимальных [101].

Применение пероральных антиоксидантов выражено снижает индекс фрагментации ДНК, в частности в условиях окислительного стресса. Поскольку сперматозоид теряет большинство цитозольных антиоксидантов во время сперматогенеза, клетки сперматозоида очень уязвимы для индуцированных активными формами кислорода повреждений ДНК [38]. Если окислительный стресс участвует в этиологии повреждений ДНК, то антиоксидантная терапия должна быть частью лечения [102].

S.E. Lewis и соавт. указывают, что активные формы кислорода ответственны за развитие мужского бесплодия в 40–88% случаев [103]. P. Gharagozloo и соавт. обобщили 20 клинических исследований за последнее десятилетие с известными исходами ВРТ с использованием антиоксидантов в паре. Во всех исследованиях наблюдали снижение уровня окислительного стресса, а в некоторых также было сообщено об улучшении клинических исходов (повысилась частота наступления беременности) [104].

В Кокрановский обзор от 2014 г. были включены 48 исследований с участием 4179 субфертильных мужчин. Сравнивалась эффективность монокомпонентных, комбинированных антиоксидантов с плацебо, отсутствием лечения или другим антиоксидантом. Ожидаемая частота наступления клинической беременности партнерш для субфертильных мужчин, которые не принимали какие-либо антиоксиданты, составила 6 случаев из 100 по сравнению с 11–28 случаями из 100 мужчин, принимавших антиоксиданты. Ожидаемый уровень живорождений для субфертильных мужчин в группе плацебо или без терапии составил 5 из 100 по сравнению с мужчинами, принимавшими антиоксиданты – от 10 до 31 из 100 [105].

E. Kessoroulou и соавт. и K. Tremellen и соавт. обнаружили достоверную

связь приема антиоксидантов с частотой живорождений в парах, проходящих программы ЭКО/ИКСИ [106, 107]. Клиницисты рекомендуют использовать антиоксиданты при планировании беременности вне зависимости от выбранного метода ее достижения [108–110].

Несмотря на все преимущества антиоксидантной терапии, назначать препараты этой группы следует с осторожностью, можно легко нарушить тонкий баланс антиоксидантной системы организма. При переизбытке антиоксидантов деконденсация ядерного хроматина сперматозоидов увеличивается более чем на 20%. Это, по мнению F. Absalan и соавт., может стать причиной привычного невынашивания беременности [111, 112]. Изменение структуры хроматина может вызвать изменения в экспрессии генов и повлиять на процесс имплантации в результате асинхронной конденсации хромосом, а также наличия цитоплазматических фрагментов в эмбрионе. Несбалансированные антиоксидантные комплексы могут привести к чрезмерной элиминации свободных радикалов кислорода, необходимых для регуляции нескольких функций сперматозоида. Это может негативно сказаться на капацитации и акросомной реакции и индуцировать восстановительный стресс в качестве ребаунд-эффекта [104, 113]. Так, длительный прием витамина С или высокие его дозировки весьма неоднозначно влияют на стимуляцию сперматогенеза. Витамин С способен открыть все дисульфидные связи белков, способствуя их денатурации, что приводит к окислению мембран в фазе I и III сперматогенеза и неправильной упаковке ДНК [114]. Следует избегать добавок с железом и медью, если не установлен выраженный дефицит этих элементов, поскольку они играют важную роль в увеличении количества свободных радикалов (реакции Габера – Вейса и Фентона) [115].

Селен (Se). В настоящее время практически все антиоксидантные

комплексы для повышения мужской фертильности содержат селен, что оправдано клиническими исследованиями. Селен важен для метаболизма тестостерона и входит в состав митохондриальной капсулы сперматозоида. Применение селена субфертильными пациентами статистически значимо повышало подвижность сперматозоидов [116].

Селен также препятствует окислительному повреждению ДНК сперматозоидов. В экспериментальной модели на животных частота ЭКО была на 67% ниже при использовании спермы мышей с алиментарным дефицитом селена. Авторами сделан вывод о том, что дефицит этого микроэлемента связан с индуцированием окислительного стресса и дальнейшей конденсацией хроматина [117].

Получены экспериментальные данные о том, что дефицит селена по отцовской линии во время зачатия может быть связан с пролиферацией клеток и повышенным риском рака молочной железы у женского потомства [118].

Однако в высоких концентрациях селен может вытеснить цинк и повлиять на процессы метилирования ДНК и, таким образом, нарушить генетическую стабильность. Согласно G. Bleau и соавт., концентрация селена в семенной плазме должна быть в строгом диапазоне от 50 до 70 нг/мл. Переизбыток элемента приведет к уменьшению подвижности и более высокой частоте возникновения астенозооспермии с последующим повышением частоты выкидышей [115, 119].

Выбор препаратов селена из всего многообразия, представленного на фармакологическом рынке, видится непростой задачей для практикующего врача. Следует отметить комплекс Андродоз, который содержит селен в органической форме («Витасил-Se (селен)-С»), что обеспечивает постепенное всасывание его в кишечнике без резких подъемов концентрации в крови и риска передозировки [120].

Цинк (Zn). Элемент, незаменимый для совершенного сперма-

тогенеза. Специфическая миссия сперматозоида – доставка гаплоидного генома неповрежденным в ооцит. Высокоспециализированная структура вещества хромосом (хроматина) сперматозоида человека обеспечивает двойную функцию: первая – защита ДНК от повреждений при хранении и транспортировке в ооцит, вторая – быстрая и полная распаковка неповрежденного отцовского генома в оплазму.

Цинк встраивается в хроматин сперматозоида во время сперматогенеза на начальной стадии компактизации ядра. Одно из первых проявлений дефицита цинка – блокирование созревания сперматозоидов, еще до стадии элонгированных сперматид [122]. С помощью метода определения субклеточных уровней атомных элементов и рентгеновского микроанализа было обнаружено, что головка сперматозоида содержит до одного атома цинка на каждые пять атомов серы. Поскольку каждая молекула протамина человека (белки первого и второго типа, участвующие в организации хроматина в ядрах, представляющие собой третью цепочку вокруг двух нитей ДНК) содержит примерно пять атомов серы, то на каждую молекулу протамина приходится один ион цинка. Молекула протамин приходится на каждые десять пар оснований (один виток ДНК). Соответственно одна молекула цинка приходится на один виток ДНК и вносит свой существенный вклад в образование структуры протамин-ДНК [122, 123].

Хроматин свежееякулированных сперматозоидов стабилизируется при помощи солевых мостиков, в которых цинк связывает тиольные группы протаминов и гистидин, предотвращая их окисление. Этот тип солевого мостика противодействует деконденсации хроматина под воздействием среды в пробирке. Частичный дефицит или преждевременный вывод цинка из эякулята одновременно с частичной деконденсацией хроматина «оголяет» ДНК перед повреждающими факторами.

Так, в эксперименте потеря цинка приводила к окислению тиолов в дисульфидных мостиках (суперстабилизации), что могло отсрочить доставку ДНК в ооцит и, таким образом, вызвать дефект развития зиготы [123]. Очевидно, что цинк играет ключевую роль в поддержании структурной стабильности и обеспечении быстрой деконденсации в надлежащее время. Для структуры хроматина сперматозоида крайне важно присутствие в эякуляте богатого цинком секрета простаты.

Дефицит цинка обусловлен, с одной стороны, недостаточным потреблением биодоступного цинка с пищей, с другой – чрезмерной потерей эндогенно секретуемого цинка в толстом кишечнике и нарушением функции всасывания в тонком кишечнике вследствие заболеваний гастроинтестинального тракта и других систем, а также неправильного образа жизни [124]. Пюрадекс (Puramex) ZN (лактат цинка), содержащийся в добавке Андродоз, – молочнокислая форма цинка, наиболее легко усваиваемая в пищеварительном тракте.

Коэнзим Q₁₀ (убихинон). Важнейший элемент синтеза биохимических носителей энергии. Присутствует в семенной плазме, выполняя важные метаболическую и антиоксидантную функции. Показана прямая корреляция концентрации коэнзима Q₁₀ и параметров эякулята. Концентрация коэнзима Q₁₀ снижена при азооспермии и варикоцеле [125]. Основная часть убихинона сосредоточена в митохондриях в средней части сперматозоида. Q₁₀ влияет на экспрессию генов, участвующих в передаче сигналов клеток человека, процессах метаболизма и внутриклеточного транспорта. Убихинон ингибирует перекисное окисление липидов клеточных мембран, обеспечивая сохранность ДНК [126, 127].

В настоящее время встречаются препараты, содержащие две формы: убихинон (Q₁₀) и его восстановленную форму убихинол. Убихинон и убихинол являются

окислительно-восстановительной парой и могут быстро преобразовываться друг в друга. Имеется не подтвержденное клиническими исследованиями сообщение об отрицательном влиянии излишне высоких (нефизиологических) концентраций убихинола на качество ДНК с одновременным увеличением деконденсации и выраженным снижением сперматогенеза у некоторых пациентов [115].

Витамин E (токоферол). Предотвращает повреждение клеточных стенок, нейтрализуя пероксид водорода и другие активные формы кислорода. Необходим для роста новых клеток, нормального функционирования иммунной системы. Доказано, что прием витамина E снижает коэффициент окислительного стресса в ткани яичек, повышает подвижность сперматозоидов и положительно влияет на их способность проникать в яйцеклетку [128]. Витамин E проявляет синергизм с ретинолом и селеном [129, 130].

Витамин A (ретинол). Важное звено антиоксидантной системы, защищает клеточные мембраны от окисления, влияет на синтез белков и поддерживает репродуктивную функцию, участвует в дифференцировке половых клеток. Витамин A в семенной жидкости необходим для нормального сперматогенеза и поддержания подвижности сперматозоидов. Кроме того, витамин A улучшает усвоение цинка и усиливает его антиоксидантное действие [131].

L-карнитин. Антиоксидант, который влияет на подвижность сперматозоидов [132]. Повышает клеточную энергию в митохондриях, защищает мембраны сперматозоидов и ДНК от индуцированного активными формами кислорода апоптоза [133]. L-карнитин естественным образом присутствует в придатке яичка и семенной плазме, стимулирует созревание сперматозоидов, способствует уменьшению количества их атипичных (патологических) форм [134].

L-аргинин. Биологически активный изомер условно незаменимой

аминокислоты аргинина. Белки семенной жидкости почти на 80% состоят из L-аргинина, и его дефицит может приводить к нарушению сперматогенеза и бесплодию. L-аргинин благотворно влияет на здоровье предстательной железы, усиливает сперматогенез, участвует в упаковке ДНК сперматозоидов [135, 136]. Кроме того, L-аргинин активно участвует в регуляции эректильной функции. Будучи предшественником оксида азота, поддерживает хороший ток крови в мужских половых органах, способствует нормализации эрекции [137].

L-карнозин. Природный компонент тканей человека, мощный водорастворимый антиоксидант, который при этом усиливает эффект жирорастворимых антиоксидантов, например альфа-токоферола [138]. В эксперименте нейтрализует тяжелые металлы, предотвращает отравление организма различными токсинами [139]. Защищает репродуктивную систему от вредных воздействий, стимулирует сперматогенез и улучшает подвижность сперматозоидов. Предотвращает дисфункцию яичек, вызванную гамма-облучением, посредством антиапоптозного эффекта, что приводит к восстановлению сперматогенеза [140].

Солодка голая (Glycyrrhiza glabra). Считается одним из старейших, наиболее широко изученных и используемых препаратов растительного происхождения во всем мире. Из всех возможных соединений солодки голой только глицирризиновая кислота выделяется с минимальным количеством примесей, безопасна в используемой концентрации [141]. Глицирризиновая кислота и флавоноиды, содержащиеся в корнях и корневищах солодки, в совокупности оказывают антигенотоксичное, антиоксидантное, противовирусное, противогрибковое, противовоспалительное, противоаллергическое, иммуномодулирующее, тонизирующее действие [142]. Глицирризиновая кислота подавляет активность

компонента свертывающей системы – тромбина, в том числе присутствующего в сперме и участвующего в процессе естественного сгущения, обладает муколитическим действием, увеличивая объем эякулята [143]. Благодаря мощному антиоксидантному эффекту способствует снижению фрагментации ДНК клеток [144]. Эффективна при повреждениях ДНК, вызванных окислительными мутациями – перекисью водорода (H_2O_2) и 4-нитрохинолина 1-оксидом (4NQO) [145].

Перспективным в отношении предотвращения окислительного стресса и снижения его негативного влияния на сперматогенез является одновременное применение жирорастворимых антиоксидантов, однако при использовании обычных технологий это трудно выполнимо. Представленная на российском рынке биологически активная добавка Андродоза благодаря технологии микрокапсулирования Actilease совмещает жирорастворимые антиоксидантные компоненты. В сочетании с особой полисахаридной матрицей эта нанотехнология обеспечивает водорастворимость и стабильность, оптимальную концентрацию компонентов состава, а также равномерное замедленное высвобождение активных веществ в организме. При приеме комплекса достигается восстановление концентрации требуемых для сперматогенеза метаболических кофакторов, аминокислот, витаминов, микронутриентов: L-аргинина, L-карнитина, L-карнозина, коэнзима Q_{10} , глицирризиновой кислоты, цинка, витамина Е, витамина А, селена. Некоторые компоненты Андродоза проявляют синергизм, то есть при использовании в комбинации действуют намного сильнее и обуславливают выраженный эффект в гораздо более низких дозах, чем при применении по отдельности. Основные компоненты (субстанции) для Андродоза производятся швейцарской компанией DSM Nutritional Products и отвечают самым высоким стандартам качества.

В российском многоцентровом открытом исследовании через три месяца от начала приема Андродоза было отмечено статистически значимое повышение общего количества активно подвижных сперматозоидов (А + В). По окончании терапии количество патологических форм сперматозоидов снизилось на 26,32% ($p = 0,0001$), при этом данный показатель нормализовался у 100% пациентов с исходным критическим увеличением (>96% патологических форм). Кроме того, на фоне приема Андродоза достоверно повысился уровень ингибина В. По завершении курса 87,6% пациентов расценили эффект от проведенной терапии как хороший и выраженный [146].

По данным другого российского открытого сравнительного исследования с участием пациентов с идиопатической патоспермией, прием Андродоза в течение трех месяцев приводил к увеличению объема эякулята на 45,7%, концентрации сперматозоидов – на 18,5%, общей их подвижности – на 33,7%, активной подвижности – на 38,4% и количества морфологически нормальных форм – на 50% [147].

Таким образом, комплекс Андродоз способствует улучшению подвижности сперматозоидов и количества жизнеспособных форм, снижению вязкости эякулята, повышает уровень тестостерона. В исследованиях было продемонстрировано снижение выраженности окислительного стресса и индекса фрагментации ДНК на фоне приема компонентов препарата.

Поскольку терапия антиоксидантами относительно безопасна, эффективна и легкодоступна, можно рекомендовать эмпирический прием антиоксидантов каждой паре в прегравидарный период. Для подавляющего большинства пар этого, вероятно, будет достаточно [148]. Однако следует обратить внимание на безопасность назначаемого средства. Многие думают, что растительные экстракты «естественные» безопасны, но это не всегда так.

УрОЛОГИЯ

венны» и поэтому безопасны для человеческого организма. Между тем известна токсичность многих веществ растительного происхождения. Растительные средства, помимо основного рекламируемого вещества, часто содержат смесь ингредиентов в неизвестных концентрациях. Во многих случаях не только не известны нормальные концентрации в организме и суточная потребность компонентов растительных пре-

паратов, но и не выделено и не изучено действующее вещество [149]. В этой связи предпочтение следует отдавать растительным комплексам от крупных фармацевтических компаний, обладающих надлежащими техническими мощностями и дорожащих своей репутацией. Несмотря на перспективность антиоксидантной терапии, остается открытым вопрос выбора препарата и доверия к нему. Питатель-

ные вещества, такие как аминокислоты и витамины, не только служат в качестве строительных блоков для роста, но и опосредуют множество физиологических функций, в том числе предоставляют субстраты для синтеза ДНК. Эти нутриенты могут быть полезны для борьбы с агрессивными факторами среды при гаметогенезе, способствуя нормальному развитию эмбриона и успешному исходу беременности. ☺

Литература

1. *Larsen E.C., Christiansen O.B., Kolte A.M., Macklon N.* New insights into mechanisms behind miscarriage // *BMC Med.* 2013. Vol. 11. ID 154.
2. *Stirrat G.M.* Recurrent miscarriage // *Lancet.* 1990. Vol. 336. № 8716. P. 673–675.
3. *Zinaman M.J., Clegg E.D., Brown C.C. et al.* Estimates of human fertility and pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 1996. Vol. 65. № 3. P. 503–509.
4. *Wilcox A.J., Weinberg C.R., O'Connor J.F. et al.* Incidence of early loss of pregnancy // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 319. № 4. P. 189–194.
5. *Wang X., Chen C., Wang L. et al.* Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 79. № 3. P. 577–584.
6. *Macklon N.S., Geraedts J.P., Fauser B.C.* Conception to ongoing pregnancy: the 'black box' of early pregnancy loss // *Hum. Reprod. Update.* 2002. Vol. 8. № 4. P. 333–343.
7. *Venkatesh S., Thilagavathi J., Kumar K. et al.* Cytogenetic, Y chromosome microdeletion, sperm chromatin and oxidative stress analysis in male partners of couples experiencing recurrent spontaneous abortions // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011. Vol. 284. № 6. P. 1577–1584.
8. *Bellver J., Meseguer M., Muriel L. et al.* Y chromosome microdeletions, sperm DNA fragmentation and sperm oxidative stress as causes of recurrent spontaneous abortion of unknown etiology // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. № 7. P. 1713–1721.
9. *Puscheck E.E., Jeyendran R.* The impact of male factor on recurrent pregnancy loss // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 19. № 3. P. 222–228.
10. *Jenkins T.G., Carrell D.T.* The sperm epigenome and potential implications for the developing embryo // *Reproduction.* 2012. Vol. 143. № 6. P. 727–734.
11. *Robinson L., Gallos I.D., Conner S.J. et al.* The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* 2012. Vol. 27. № 10. P. 2908–2917.
12. *De la Rochebrochard E., Thonneau P.* Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study // *Hum. Reprod.* 2002. Vol. 17. № 6. P. 1649–1656.
13. *Bareh G.M., Jacoby E., Binkley P. et al.* Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation assessment in normozoospermic male partners of couples with unexplained recurrent pregnancy loss: a prospective study // *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 105. № 2. P. 329–336.
14. *Zidi-Jrah I., Hajlaoui A., Mougou-Zerelli S. et al.* Relationship between sperm aneuploidy, sperm DNA integrity, chromatin packaging, traditional semen parameters, and recurrent pregnancy loss // *Fertil. Steril.* 2016. Vol. 105. № 1. P. 58–64.
15. *Collodel G., Giannerini V., Pascarelli A.N. et al.* TEM and FISH studies in sperm from men of couples with recurrent pregnancy loss // *Andrologia.* 2009. Vol. 41. № 6. P. 352–360.
16. *Hill J.A., Abbott A.F., Politch J.A.* Sperm morphology and recurrent abortion // *Fertil. Steril.* 1994. Vol. 61. № 4. P. 776–778.
17. *Homonnai Z.T., Paz G.F., Weiss J.N., David M.P.* Relation between semen quality and fate of pregnancy: retrospective study on 534 pregnancies // *Intern. J. Androl.* 1980. Vol. 3. № 5. P. 574–584.
18. *Talebi A.R., Vahidi S., Aflatoonian A. et al.* Cytochemical evaluation of sperm chromatin and DNA integrity in couples with unexplained recurrent spontaneous abortions // *Andrologia.* 2012. Vol. 44. Suppl. 1. P. 462–470.
19. *Brahem S., Mehdi M., Landolsi H. et al.* Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss // *Urology.* 2011. Vol. 78. № 4. P. 792–796.
20. *Zhang L., Wang L., Zhang X. et al.* Sperm chromatin integrity may predict future fertility for unexplained recurrent spontaneous abortion patients // *Intern. J. Androl.* 2012. Vol. 35. № 5. P. 752–757.
21. *Carrell D.T., Liu L., Peterson C.M. et al.* Sperm DNA fragmentation is increased in couples with unexplained recurrent pregnancy loss // *Arch. Androl.* 2003. Vol. 49. № 1. P. 49–55.
22. *Shamsi M.B., Venkatesh S., Pathak D. et al.* Sperm DNA damage & oxidative stress in recurrent spontaneous abortion (RSA) // *Indian J. Med. Res.* 2011. Vol. 133. P. 550–551.
23. *Virro M.R., Larson-Cook K.L., Evenson D.P.* Sperm chromatin structure assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles // *Fertil. Steril.* 2004. Vol. 81. № 5. P. 1289–1295.
24. *Gopalkrishnan K., Padwal V., Meherji P.K. et al.* Poor quality of sperm as it affects repeated early pregnancy loss // *Arch. Androl.* 2000. Vol. 45. № 2. P. 111–117.
25. *Agarwal A., Cho C.L., Esteves S.C.* Should we evaluate and treat sperm DNA fragmentation? // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 28. № 3. P. 164–171.

Чтобы посадить дерево
и вырастить сына,
необходимо



ЗДОРОВОЕ СЕМЬЯ



Сбалансированный комплекс для улучшения мужской фертильности

Позволяет нормализовать
параметры спермограммы ^{1,2}

Рекомендован для подготовки
к процедурам ВРТ (ЭКО, ИКСИ) ²

Доказанная эффективность в рамках
многоцентрового исследования ¹



1 - Многоцентровое открытое исследование эффективности и безопасности многокомпонентного комплекса «АндроДоз», капсулы, у пациентов с патоспермией, 2013 г

2 - «Применение препарата АндроДоз у мужчин с нарушением фертильности», д.м.н., проф. Неймарк А.И. / Андрология и генитальная хирургия – 2013 - №4 – С. 49-52

Производитель –
ООО «Витамер»,
маркетинг и дистрибуция –
ООО «ШТАДА Маркетинг»

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

26. Zini A., Boman J.M., 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. Vol. 23. № 12. P. 2663–2668.
27. 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. Vol. 102. № 4. P. 998–1005.
28. Tesarik J., Greco E., Mendoza C. Late, but not early, paternal effect on human embryo development is related to sperm DNA fragmentation // *Hum. Reprod.* 2004. Vol. 19. № 3. P. 611–615.
29. Agarwal A., Zini A., Sigman M. Is sperm DNA integrity assessment useful? // *J. Urol.* 2013. Vol. 190. № 5. P. 1645–1647.
30. Twigg J.P., Irvine D.S., Aitken R.J. Oxidative damage to DNA in human spermatozoa does not preclude pronucleus formation at intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* 1998. Vol. 13. № 7. P. 1864–1871.
31. Genesca A., Caballin M.R., Miro R. et al. Repair of human sperm chromosome aberrations in the hamster egg // *Hum. Genet.* 1992. Vol. 89. № 2. P. 181–186.
32. Aitken R.J., De Iulius G.N., McLachlan R.I. Biological and clinical significance of DNA damage in the male germ line // *Int. J. Androl.* 2009. Vol. 32. № 1. P. 46–56.
33. Aitken R.J., Koopman P., Lewis S.E. Seeds of concern // *Nature.* 2004. Vol. 432. № 7013. P. 48–52.
34. Zini A., Meriano J., Kader K. et al. Potential adverse effect of sperm DNA damage on embryo quality after ICSI // *Hum. Reprod.* 2005. Vol. 20. № 12. P. 3476–3480.
35. Hofmann N., Hilscher B. Use of aniline blue to assess chromatin condensation in morphologically normal spermatozoa in normal and infertile men // *Hum. Reprod.* 1991. Vol. 6. № 7. P. 979–982.
36. Borini A., Tarozzi N., Bizzaro D. et al. Sperm DNA fragmentation: paternal effect on early post-implantation embryo development in ART // *Hum. Reprod.* 2006. Vol. 21. № 11. P. 2876–2881.
37. Aitken R.J., Bronson R., Smith T.B., De Iulius G.N. The source and significance of DNA damage in human spermatozoa: a commentary on diagnostic strategies and straw men fallacies // *Mol. Hum. Reprod.* 2013. Vol. 19. № 8. P. 475–485.
38. Kumar M., Kumar K., Jain S. et al. Novel insights into the genetic and epigenetic paternal contribution to the human embryo // *Clinics.* 2013. Vol. 68. Suppl. 1. P. 5–14.
39. Yamauchi Y., Shaman J.A., Ward W.S. Non-genetic contributions of the sperm nucleus to embryonic development // *Asian J. Androl.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 31–35.
40. Davis T.L., Yang G.J., McCarrey J.R., Bartolomei M.S. The H19 methylation imprint is erased and re-established differentially on the parental alleles during male germ cell development // *Hum. Mol. Genet.* 2000. Vol. 9. № 19. P. 2885–2894.
41. Li J.Y., Lees-Murdock D.J., Xu G.L., Walsh C.P. Timing of establishment of paternal methylation imprints in the mouse // *Genomics.* 2004. Vol. 84. № 6. P. 952–960.
42. Jenkins T.G., Carrell D.T. The paternal epigenome and embryogenesis: poisoning mechanisms for development // *Asian J. Androl.* 2011. Vol. 13. № 1. P. 76–80.
43. Menezo Y., Dale B., Cohen M. DNA damage and repair in human oocytes and embryos: a review // *Zygote.* 2010. Vol. 18. № 4. P. 357–365.
44. Ahmadi A., Ng S.C. Fertilizing ability of DNA-damaged spermatozoa // *J. Exp. Zool.* 1999. Vol. 284. № 6. P. 696–704.
45. Fatehi A.N., Bevers M.M., Schoevers E. et al. DNA damage in bovine sperm does not block fertilization and early embryonic development but induces apoptosis after the first cleavages // *J. Androl.* 2006. Vol. 27. № 2. P. 176–188.
46. Adiga S.K., Toyoshima M., Shimura T. et al. Delayed and stage specific phosphorylation of H2AX during preimplantation development of gamma-irradiated mouse embryos // *Reproduction.* 2007. Vol. 133. № 2. P. 415–422.
47. Shimura T., Toyoshima M., Taga M. et al. The novel surveillance mechanism of the Trp53-dependent s-phase checkpoint ensures chromosome damage repair and preimplantation-stage development of mouse embryos fertilized with x-irradiated sperm // *Radiat. Res.* 2002. Vol. 158. № 6. P. 735–742.
48. Montjean D., Zini A., Ravel C. et al. Sperm global DNA methylation level: association with semen parameters and genome integrity // *Andrology.* 2015. Vol. 3. № 2. P. 235–240.
49. Garrido N., Meseguer M., Simon C. et al. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility // *Asian J. Androl.* 2004. Vol. 6. № 1. P. 59–65.
50. Hammadeh M.E., Hamad M.F., Montenarh M., Fischer-Hammadeh C. Protamine contents and P1/P2 ratio in human spermatozoa from smokers and non-smokers // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. № 11. P. 2708–2720.
51. Li E., Zhang Y. DNA methylation in mammals // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014. Vol. 6. № 5. ID a019133.
52. Simon L., Brunborg G., Stevenson M. et al. Clinical significance of sperm DNA damage in assisted reproduction outcome // *Hum. Reprod.* 2010. Vol. 25. № 7. P. 1594–1608.
53. Lim S.O., Gu J.M., Kim M.S. et al. Epigenetic changes induced by reactive oxygen species in hepatocellular carcinoma: methylation of the E-cadherin promoter // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 135. № 6. P. 2128–2140.
54. Kim S.K., Jee B.C., Kim S.H. Histone methylation and acetylation in ejaculated human sperm: effects of swim-up and smoking // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 103. № 6. P. 1425–1431.
55. Mishra P.K., Bunkar N., Raghuram G.V. et al. Epigenetic dimension of oxygen radical injury in spermatogonial epithelial cells // *Reprod. Toxicol.* 2015. Vol. 52. P. 40–56.
56. Aitken R.J., Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and the Y chromosome // *Reproduction.* 2001. Vol. 122. № 4. P. 497–506.
57. Alegria-Torres J.A., Baccarelli A., Bollati V. Epigenetics and lifestyle // *Epigenomics.* 2011. Vol. 3. № 3. P. 267–277.
58. Dashwood R.H., Ho E. Dietary histone deacetylase inhibitors: from cells to mice to man // *Semin. Cancer Biol.* 2007. Vol. 17. № 5. P. 363–369.
59. Hou L., Wang D., Baccarelli A. Environmental chemicals and microRNAs // *Mutat. Res.* 2011. Vol. 714. № 1–2. P. 105–112.
60. Fernández-Gonzalez R., Moreira P.N., Pérez-Crespo M. et al. Long-term effects of mouse intracytoplasmic sperm injection with DNA-fragmented sperm on health and behavior of adult offspring // *Biol. Reprod.* 2008. Vol. 78. № 4. P. 761–772.
61. Ramasamy R., Chiba K., Butler P., Lamb D.J. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age // *Fertil. Steril.* 2015. Vol. 103. № 6. P. 1402–1406.

62. Wiener-Megnazi Z., Auslender R., Dirnfeld M. Advanced paternal age and reproductive outcome // *Asian J. Androl.* 2012. Vol. 14. № 1. P. 69–76.
63. Kong A., Frigge M.L., Masson G. et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk // *Nature.* 2012. Vol. 488. № 7412. P. 471–475.
64. Sharma R., Agarwal A., Rohra V.K. et al. Effects of increased paternal age on sperm quality, reproductive outcome and associated epigenetic risks to offspring // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2015. Vol. 13. ID 35.
65. Buizer-Voskamp J.E., Laan W., Staal W.G. et al. Paternal age and psychiatric disorders: findings from a Dutch population registry // *Schizophr. Res.* 2011. Vol. 129. № 2–3. P. 128–132.
66. Miller B., Messias E., Miettunen J. et al. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring // *Schizophr. Bull.* 2010. Vol. 37. № 5. P. 1039–1047.
67. Frans E.M., Sandin S., Reichenberg A. et al. Advancing paternal age and bipolar disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2008. Vol. 65. № 9. P. 1034–1040.
68. Hemminki K., Kyyrönen P., Vaittinen P. Parental age as a risk factor of childhood leukemia and brain cancer in offspring // *Epidemiology.* 1999. Vol. 10. № 3. P. 271–275.
69. Lu Y., Ma H., Sullivan-Halley J. et al. Parents' ages at birth and risk of adult-onset hematologic malignancies among female teachers in California // *Am. J. Epidemiol.* 2010. Vol. 171. № 12. P. 1262–1269.
70. Yip B.H., Pawitan Y., Czene K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden // *Int. J. Epidemiol.* 2006. Vol. 35. № 6. P. 1495–1503.
71. Yang Q., Wen S.W., Leader A. et al. Paternal age and birth defects: how strong is the association // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. № 3. P. 696–701.
72. Kleinhaus K., Perrin M., Friedlander Y. et al. Paternal age and spontaneous abortion // *Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 108. № 2. P. 369–377.
73. Selvin S., Garfinkel J. Paternal age, maternal age and birth order and the risk of a fetal loss // *Hum. Biol.* 1976. Vol. 48. № 1. P. 223–230.
74. Slama R., Bouyer J., Windham G. et al. Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion // *Am. J. Epidemiol.* 2005. Vol. 161. № 9. P. 816–823.
75. Anderson D., Schmid T.E., Baumgartner A. Male-mediated developmental toxicity // *Asian J. Androl.* 2014. Vol. 16. № 1. P. 81–88.
76. Sonkoly E., Pivarcsi A. MicroRNAs in inflammation and response to injuries induced by environmental pollution // *Mutat. Res.* 2011. Vol. 717. № 1–2. P. 46–53.
77. Feychting M., Plato N., Nise G., Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer // *Environ Health Perspect.* 2001. Vol. 109. № 9. P. 193–196.
78. Reid A., Glass D.C., Bailey H.D. et al. Parental occupational exposure to exhausts, solvents, glues and paints, and risk of childhood leukemia // *Cancer Causes Control.* 2011. Vol. 22. № 11. P. 1575–1585.
79. Yousefniapasha Y., Jorsaraei G., Gholinezhadchari M. et al. Nitric oxide levels and total antioxidant capacity in the seminal plasma of infertile smoking men // *Cell J.* 2015. Vol. 17. № 1. P. 129–136.
80. Garcia P.C., Piffer R.C., Gerardin D.C. et al. Could zinc prevent reproductive alterations caused by cigarette smoke in male rats? // *Reprod. Fertil. Dev.* 2012. Vol. 24. № 4. P. 559–567.
81. Sofikitis N., Miyagawa I., Dimitriadis D. et al. Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity // *J. Urol.* 1995. Vol. 154. № 3. P. 1030–1034.
82. Laubenthal J., Zlobinskaya O., Poterlowicz K. et al. Cigarette smoke-induced transgenerational alterations in genome stability in cord blood of human F1 offspring // *FASEB J.* 2012. Vol. 26. № 10. P. 3946–3956.
83. Linschooten J.O., Verhofstad N., Gutzkow K. et al. Paternal lifestyle as a potential source of germline mutations transmitted to offspring // *FASEB J.* 2013. Vol. 27. № 7. P. 2873–2879.
84. Sipinen V., Laubenthal J., Baumgartner A. et al. In vitro evaluation of baseline and induced DNA damage in human sperm exposed to benzo[a]pyrene or its metabolite benzo[a]pyrene-7,8-diol-9,10-epoxide, using the comet assay // *Mutagenesis.* 2010. Vol. 25. № 4. P. 417–425.
85. Linschooten J.O., Laubenthal J., Cemeli E. et al. Incomplete protection of genetic integrity of mature spermatozoa against oxidative stress // *Reprod. Toxicol.* 2011. Vol. 32. № 1. P. 106–111.
86. Oliva R. Protamines and male infertility // *Hum. Reprod. Update.* 2006. Vol. 12. № 4. P. 417–435.
87. Kumar D., Salian S.R., Kalthur G. et al. Semen abnormalities, sperm DNA damage and global hypermethylation in health workers occupationally exposed to ionizing radiation // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 7. ID e69927.
88. Aypar U., Morgan W.F., Baulch J.E. Radiation-induced epigenetic alterations after low and high LET irradiations // *Mutat. Res.* 2011. Vol. 707. № 1–2. P. 24–33.
89. Miller D., Brinkworth M., Iles D. Paternal DNA packaging in spermatozoa: more than the sum of its parts? DNA, histones, protamines and epigenetics // *Reproduction.* 2010. Vol. 139. № 2. P. 287–301.
90. Dubrova Y.E., Plumb M., Gutierrez B. et al. Transgenerational mutation by radiation // *Nature.* 2000. Vol. 405. № 6782. ID 37.
91. Anderson L.M., Riffle L., Wilson R. et al. Preconceptional fasting of fathers alters serum glucose in offspring of mice // *Nutrition.* 2006. Vol. 22. № 3. P. 327–331.
92. Carone B.R., Fauquier L., Habib N. et al. Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals // *Cell.* 2010. Vol. 143. № 7. P. 1084–1096.
93. Mitchell M., Bakos H.W., Lane M. Paternal diet-induced obesity impairs embryo development and implantation in the mouse // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. № 4. P. 1349–1353.
94. Binder N.K., Hannan N.J., Gardner D.K. Paternal diet-induced obesity retards early mouse embryo development, mitochondrial activity and pregnancy health // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 12. ID e52304.
95. Ng S.F., Lin R.C., Laybutt D.R. et al. Chronic high-fat diet in fathers programs beta-cell dysfunction in female rat offspring // *Nature.* 2010. Vol. 467. № 7318. P. 963–966.
96. Chen Y.P., Xiao X.M., Li J. et al. Paternal body mass index (BMI) is associated with offspring intrauterine growth in a gender dependent manner // *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 5. ID e36329.
97. Slyvka Y., Zhang Y., Nowak F.V. Epigenetic effects of paternal diet on offspring: emphasis on obesity // *Endocrine.* 2015. Vol. 48. № 1. P. 36–46.

98. Greening D.J. Frequent ejaculation. A pilot study of changes in sperm DNA damage and semen parameters using daily ejaculation // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 88. Suppl. 1. P. S19–S20.
99. Zampieri N., Zamboni C., Ottolenghi A., Camoglio F.S. The role of lifestyle changing to improve the semen quality in patients with varicocele // *Minerva Urol. Nefrol.* 2008. Vol. 60. № 4. P. 199–204.
100. Smit M., Romijn J.C., Wildhagen M.F. et al. Decreased sperm DNA fragmentation after surgical varicocelectomy is associated with increased pregnancy rate // *J. Urol.* 2010. Vol. 183. № 1. P. 270–274.
101. Esteves S.C., Sanchez-Martin F., Sanchez-Martin 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. Vol. 104. № 6. P. 1398–1405.
102. Greco E., Iacobelli M., Rienzi L. et al. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment // *J. Androl.* 2005. Vol. 26. № 3. P. 349–353.
103. Lewis S.E., Boyle P.M., McKinney K.A. et al. Total antioxidant capacity of seminal plasma is different in fertile and infertile men // *Fertil. Steril.* 1995. Vol. 64. № 4. P. 868–870.
104. Gharagozloo P., Aitken R.J. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy // *Hum. Reprod.* Vol. 26. № 7. P. 1628–1640.
105. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Brown J. et al. Antioxidants for male subfertility // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. Vol. 12. CD007411.
106. Kessopoulou E., Powers H.J., Sharma K.K. et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility // *Fertil. Steril.* 1995. Vol. 64. № 4. P. 825–831.
107. Tremellen K., Miari G., Froiland D., Thompson J. A randomised control trial examining the effect of an antioxidant (Menevit) on pregnancy outcome during IVF-ICSI treatment // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2007. Vol. 47. № 3. P. 216–221.
108. Lanzafame F.M., La Vignera S., Vicari E. et al. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility // *Reprod. Biomed. Online.* 2009. Vol. 19. № 5. P. 638–659.
109. Zini A., San Gabriel M., Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2009. Vol. 26. № 8. P. 427–432.
110. Ross C., Morriss A., Khairy M. et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility // *Reprod. Biomed. Online.* 2010. Vol. 20. № 6. P. 711–723.
111. Ménéz Y.J., Hazout A., Panteix G. et al. Antioxidants to reduce sperm DNA fragmentation: an unexpected adverse effect // *Reprod. Biomed. Online.* 2007. Vol. 14. № 4. P. 418–421.
112. Absalan F., Ghannadi A., Kazerooni M. et al. Value of sperm chromatin dispersion test in couples with unexplained recurrent abortion // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2012. Vol. 29. № 1. P. 11–14.
113. Lombardo F., Sansone A., Romanelli F. et al. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility: an overview // *Asian J. Androl.* 2011. Vol. 13. № 5. P. 690–697.
114. Giustarini D., Dalle-Donne I., Colombo R. et al. Is ascorbate able to reduce disulfide bridges? A cautionary note // *Nitric Oxide.* 2008. Vol. 19. № 3. P. 252–258.
115. Menezo Y., Evenson D., Cohen M., Dale B. Effect of antioxidants on sperm genetic damage // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. Vol. 791. P. 173–189.
116. MacPherson A., Scott R., Yates R. The effect of selenium supplementation in subfertile males // *Proceedings of the eighth international symposium on trace elements in man and animals / ed. by M. Anke, D. Meissner, C.F. Mills. Gersdorf: Verlag Media Turistik, 1993. P. 566–569.*
117. Sánchez-Gutiérrez M., García-Montalvo E.A., Izquierdo-Vega J.A., Del Razo L.M. Effect of dietary selenium deficiency on the in vitro fertilizing ability of mice spermatozoa // *Cell. Biol. Toxicol.* 2008. Vol. 24. № 4. P. 321–329.
118. Guido L.N., Fontelles C.C., Rosim M.P. et al. Paternal selenium deficiency but not supplementation during preconception alters mammary gland development and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary carcinogenesis in female rat offspring // *Int. J. Cancer.* 2016. Vol. 139. № 8. P. 1873–1882.
119. Bleau G., Lemarbre J., Faucher G. et al. Semen selenium and human fertility // *Fertil. Steril.* 1984. Vol. 42. № 6. P. 890–894.
120. Klein E.A. Selenium: epidemiology and basic science // *J. Urol.* 2004. Vol. 171. № 2. Pt. 2. P. S50–S53.
121. Barney G.H., Orgebin-Crist M.C., Macapinalac M.P. Genesis of esophageal parakeratosis and histologic changes in the testes of the zinc-deficient rat and their reversal by zinc repletion // *J. Nutr.* 1968. Vol. 95. № 4. P. 526–534.
122. Bench G., Corzett M.H., Kramer C.E. et al. Zinc is sufficiently abundant within mammalian sperm nuclei to bind stoichiometrically with protamine 2 // *Mol. Reprod. Dev.* 2000. Vol. 56. № 4. P. 512–519.
123. Björndahl L., Kvist U. Structure of chromatin in spermatozoa // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. Vol. 791. P. 1–11.
124. Gopalsamy G.L., Alpers D.H., Binder H.J. et al. The relevance of the colon to zinc nutrition // *Nutrients.* 2015. Vol. 7. № 1. P. 572–583.
125. Balercia G., Mancini A., Paggi F. et al. Coenzyme Q10 and male infertility // *J. Endocrinol. Invest.* 2009. Vol. 32. № 7. P. 626–632.
126. Safarinejad M.R., Safarinejad S., Shafiei N., Safarinejad S. Effects of the reduced form of coenzyme Q10 (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study // *J. Urol.* 2012. Vol. 188. № 2. P. 526–531.
127. Abad C., Amengual M.J., Gosálvez J. et al. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA // *Andrologia.* 2013. Vol. 45. № 3. P. 211–216.
128. Momeni H.R., Eskandari N. Effect of vitamin E on sperm parameters and DNA integrity in sodium arsenite-treated rats // *Iran. J. Reprod. Med.* 2012. Vol. 10. № 3. P. 249–256.
129. Zu K., Ip C. Synergy between selenium and vitamin E in apoptosis induction is associated with activation of distinctive initiator caspases in human prostate cancer cells // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. № 20. P. 6988–6995.
130. Bieri J.G. Effect of excessive vitamins C and E on vitamin A status // *Am. J. Clin. Nutr.* 1973. Vol. 26. № 4. P. 382–383.
131. Hogarth C.A., Griswold M.D. The key role of vitamin A in spermatogenesis // *J. Clin. Invest.* 2010. Vol. 120. № 4. P. 956–962.

132. Lenzi A., Lombardo F., Gandini L., Dondero F. Metabolism and action of L-carnitine: its possible role in sperm tail function // Arch. Ital. Urol. Nefrol. Androl. 1992. Vol. 64. № 2. P. 187–196.
133. Costa M., Canale D., Filicori M. et al. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility // Andrologia. 1994. Vol. 26. № 3. P. 155–159.
134. Abd-Allah A.R., Helal G.K., Al-Yahya A.A. Pro-inflammatory and oxidative stress pathways which compromise sperm motility and survival may be altered by L-carnitine // Oxid. Med. Cell. Longev. 2009. Vol. 2. № 2. P. 73–81.
135. DeRouchey J.E., Rau D.C. Role of amino acid insertions on intermolecular forces between arginine peptide condensed DNA helices: implications for protamine-DNA packaging in sperm // J. Biol. Chem. 2011. Vol. 286. № 49. P. 41985–41992.
136. Scibona M., Meschini P., Capparelli S. et al. L-arginine and male infertility // Minerva Urol. Nefrol. 1994. Vol. 46. № 4. P. 251–253.
137. Förstermann U., Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 7. P. 829–837, 837a–837d.
138. Павлов А.Р., Ревина А.А., Дупин А.М. и др. Взаимодействие карнозина с супероксидными радикалами в водных растворах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1990. Т. 110. № 10. С. 391–393.
139. Hrkiss A.R. Carnosine and its possible roles in nutrition and health // Adv. Food Nutr. Res. 2009. Vol. 57. P. 87–154.
140. Haeri S.A., Rajabi H., Fazelpour S., Hosseinimehr S.J. Carnosine mitigates apoptosis and protects testicular seminiferous tubules from gamma-radiation-induced injury in mice // Andrologia. 2014. Vol. 46. № 9. P. 1041–1046.
141. Final report on the safety assessment of Glycyrhethinic Acid, Potassium Glycyrhethinate, Disodium Succinoyl Glycyrhethinate, Glyceryl Glycyrhethinate, Glycyrhethinyl Stearate, Stearyl Glycyrhethinate, Glycyrhizic Acid, Ammonium Glycyrhizate, Dipotassium Glycyrhizate, Disodium Glycyrhizate, Trisodium Glycyrhizate, Methyl Glycyrhizate, and Potassium Glycyrhizate / Cosmetic Ingredient Review Expert Panel // Int. J. Toxicol. 2007. Vol. 26. Suppl. 2. P. 79–112.
142. Ceremelli C., Portolani M., Cotombari B. et al. Activity of glycyrhizin and its diastereoisomers against two new human herpes virus HHV-6 and HHV-7 // Phyto Res. 1996. Vol. 10. P. 527–528.
143. Shiratori K., Watanabe S., Takeuchi T. Effect of licorice extract (Fm100) on release of secretin and exocrine pancreatic secretion in humans // Pancreas. 1986. Vol. 1. № 6. P. 483–487.
144. Dirican E., Turkez H. In vitro studies on protective effect of Glycyrhiza glabra root extracts against cadmium-induced genetic and oxidative damage in human lymphocytes // Cytotechnology. 2014. Vol. 66. № 1. P. 9–16.
145. Kaur P., Sharma N., Singh B. et al. Modulation of genotoxicity of oxidative mutagens by glycyrhizic acid from Glycyrhiza glabra L. // Pharmacognosy Res. 2012. Vol. 4. № 4. P. 189–195.
146. Камалов А.А., Абоян И.А., Ситдыкова М.Э. и др. Применение биологически активного комплекса Андродоз® у пациентов с патоспермией и иммунологическим фактором инфертильности. Результаты мультицентрового клинического исследования // Фарматека. 2014. № 4. С. 32–44.
147. Дендеберов Е.С., Виноградов И.В. Опыт применения биокомплекса Андродоз для фертилизации больных с идиопатической патоспермией // Эффективная фармакотерапия. 2014. Вып. 41. Урология и нефрология. № 4. С. 24–26.
148. Leach M., Aitken R.J., Sacks G. Sperm DNA fragmentation abnormalities in men from couples with a history of recurrent miscarriage // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 2015. Vol. 55. № 4. P. 379–383.
149. Leclercq G., de Cremoux P., This P., Jacquot Y. Lack of sufficient information on the specificity and selectivity of commercial phytoestrogens preparations for therapeutic purposes // Maturitas. 2011. Vol. 68. № 1. P. 56–64.

To a Question on Male Contribution to Miscarriage and Impaired Early Embryogenesis

Ye.A. Yefremov, Ye.V. Kasatonova, Ya.I. Melnik, V.V. Simakov

N.A. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Contact person: Yelena Vladimirovna Kasatonova, kasatonova@yandex.ru

An idea about male factor contributing to miscarriage and impaired early embryogenesis has been studied for many years. Whereas negative impact of environment, unhealthy father's lifestyle were studied as factors contributing to miscarriage and deterioration of offspring health were examined long time ago, understanding of molecular mechanisms underlying miscarriage occurred within the last five-seven years. More studies in animals demonstrate that nutritional patterns, environment, genotoxins affect not only DNA integrity, but also all components of chromatin by changing expression of certain genes without altering their sequence or copy number. Because such epigenetic modifications may be transferred to offspring, they seems to affect gametogenesis as well as embryogenesis, and subsequently, potentially cause infertility, habitual miscarriage and congenital malformations in fetus. From this point of view, epigenetic studies represent a breakthrough in human reproduction

Key words: miscarriage, embryogenesis, spermatogenesis, oxidative stress, antioxidants

Урология