

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 1

<https://gynecology.ru>

Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-35; эл. почта: info@irbis-1.ru.
Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.



Роль эпигенетики в мужском и женском бесплодии

Д.А. Егорова¹, В.В. Дерезина¹, М.В. Чебанян¹, М.Б. Султонова²,
Т.В. Ишмуратов², М.М. Гасанов¹, А.З. Чипчикова³, С.А. Паксилева⁴,
С.С. Митькина², Р.Р. Хамидуллина², А.Ш. Кутуева⁵, А.А. Аникеева²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29;

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3;

³ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия»; Россия, 369001 Черкесск, Ставропольская ул., д. 36;

⁴ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

⁵ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва»;
Россия, 430005 Саранск, Большевицкая ул., д. 68

Для контактов: Диана Андреевна Егорова, e-mail: vkomissiya@inbox.ru

Резюме

Введение. На сегодняшний день бесплодие является глобальной проблемой, которая затрагивает около 48,5 млн супружеских пар во всем мире. Было высказано предположение, что эпигенетические аберрации имеют большое значение для репродуктивного здоровья, поскольку они объясняют интерактивную взаимосвязь между геномным ландшафтом, взаимодействиями с генной средой и фенотипом заболевания. Новое понимание этиологии сложных менделевских признаков заболеваний вызвало растущий интерес к области репродуктивной эпигенетики.

Цель: проанализировать литературу, посвященную эпигенетическим аспектам бесплодия, как у мужчин, так и у женщин, а также факторам риска, связанными с питанием.

Материалы и методы. Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary. Отбор публикаций осуществляли в соответствии с рекомендациями PRISMA. Все соответствующие статьи, опубликованные до ноября 2023 г., были включены в настоящий обзор. В результате поиска было извлечено 530 публикаций из PubMed, 57 публикаций из eLibrary и 23 публикации из Google Scholar. Дубликаты и не полнотекстовые версии статей были исключены.

Результаты. Факторы окружающей среды играют важную роль в создании и поддержании эпигенетических меток. Аномалии метилирования ДНК могут снижать фертильность человека. Отклонения, связанные с содержанием протамин, могут влиять на эпигенетическую информацию, передаваемую ДНК отцовской линии. Длительное бесплодие связано с модифицированным метиломом в зуплоидных бластоцистах с особой концентрацией на регуляции геномного импринтинга. Как избыток, так и дефицит микроэлементов связывают с неблагоприятными исходами беременности, то же касается и бесплодия.

Заключение. Несмотря на то что эпигенетические механизмы, гены, питание и пищевые добавки, обсуждаемые в этом обзоре, влияют на бесплодие, а рекомендуемая доза еще не определена, было отмечено, что они могут положительно влиять на фертильность. Однако необходимы более всесторонние и лонгитюдные исследования на людях, изучающие их связь с мужскими и женскими репродуктивными функциями.

Ключевые слова: фертильность, бесплодие, эпигенетика, геном, модификация последовательности ДНК, экспрессия генов, диета и бесплодие, диетические привычки, параметры спермы, особенности питания, продукты питания, питательные вещества

Для цитирования: Егорова Д.А., Дерезина В.В., Чебанян М.В., Султонова М.Б., Ишмуратов Т.В., Гасанов М.М., Чипчикова А.З., Паксилева С.А., Митькина С.С., Хамидуллина Р.Р., Кутуева А.Ш., Аникеева А.А. Роль эпигенетики в мужском и женском бесплодии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(1):68–82. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.474>.

The role of epigenetics in male and female infertility

Diana A. Egorova¹, Victoria V. Derezhina¹, Mikhail V. Chebanyan¹, Milena B. Sultonova², Timur V. Ishmuratov²,
Malik M. Gasanov¹, Albina Z. Chipchikova³, Sofya A. Paksileva⁴, Sabina S. Mitkina², Radmila R. Khamidullina²,
Alina Sh. Kutueva⁵, Arina A. Anikeeva²

¹Rostov State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 29 Nakhichevsky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia;

²Bashkir State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 3 Lenin Str., Ufa 450008, Russia;

³North Caucasus State Academy; 36 Stavropolskaya Str., Cherkessk 369001, Russia;

⁴Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

⁵Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia; 68 Bolshevistskaya Str., Saransk 430005, Russia

Corresponding author: Diana A. Egorova, e-mail: vkomissiya@inbox.ru

Abstract

Introduction. Today, infertility is a global problem that affects about 48.5 million married couples worldwide. It has been suggested that epigenetic aberrations are of great importance for reproductive health, as they account for an interactive relationship between genomic landscape, interplay with gene environment and disease phenotype. A new understanding on etiology of complex non-Mendelian disease traits has aroused a growing interest in reproductive epigenetics.

Aim: to analyze available publications on epigenetic aspects of male and female infertility as well as nutrition-related risk factors.

Materials and Methods. There was conducted a search for publications in the electronic databases PubMed, Google Scholar and eLibrary to be selected in accordance with PRISMA recommendations. All relevant articles published before November 2023 were included in this review. As a result of the search, there were extracted 530 publications from PubMed, 57 publications – from eLibrary and 23 publications – from Google Scholar. Duplicates and non-full-text article versions were excluded.

Results. Environmental factors play an important role in generation and maintenance of epigenetic marks. DNA methylation abnormalities can lower human fertility. Altered protamine level may affect epigenetic paternally transmitted DNA information. Long-term infertility is associated with a modified methylome in euploid blastocysts primarily affecting regulation of genomic imprinting. Both excess and deficiency of trace elements are associated with adverse pregnancy outcomes, similarly applied infertility.

Conclusion. Despite that epigenetic mechanisms, genes, nutrition and dietary supplements discussed here affect infertility, while a relevant recommended dose has not yet been determined, it was noted that such parameters may positively influence fertility. However, more comprehensive and longitudinal human studies are required to examine their relationship to male and female reproductive functions.

Keywords: fertility, infertility, epigenetics, genome, DNA sequence modification, gene expression, diet and infertility, dietary habits, semen parameters, dietary patterns, foods, nutrients

For citation: Egorova D.A., Derezhina V.V., Chebanyan M.V., Sultonova M.B., Ishmuratov T.V., Gasanov M.M., Chipchikova A.Z., Paksileva S.A., Mitkina S.S., Khamidullina R.R., Kutueva A.Sh., Anikeeva A.A. The role of epigenetics in male and female infertility. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):68–82. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.474>.

Введение / Introduction

На сегодняшний день бесплодие является глобальной проблемой, которая затрагивает около 48,5 млн супружеских пар во всем мире [1]. По разным данным, в 30–50 % случаев причиной бесплодия является мужской фактор, 20–35 % приходится на женский фактор, 25–40 % случаев связаны с обоюдными проблемами, а в 10–20 % случаев причину установить не удастся [1–4]. Распространенность женского бесплодия за период с 2011 по 2021 г. в Москве выросла почти в 3 раза, мужского – почти в 2 раза и в Российской Федерации женского – на треть, мужского – почти в 2 раза [5]. Одним из наиболее распространен-

ных методов решения проблемы бесплодия являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Наиболее эффективным методом ВРТ является экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) [6]. Важно отметить, что применение методов ВРТ не всегда приводит к беременности и/или живорождению [7]. Высокая частота бесплодия может зависеть от многих параметров, включая возраст, влияние окружающей среды, образ жизни и общее состояние здоровья [8].

Было высказано предположение, что эпигенетические aberrации имеют большое значение для репродуктивного здоровья, поскольку они объясняют интерактивную взаимосвязь между геномным ландшафтом, взаимодействия с генной средой и фенотипом

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Эпигенетические aberrации имеют большое значение для репродуктивного здоровья, поскольку они объясняют интерактивную взаимосвязь между геномным ландшафтом, взаимодействия с геной средой и фенотипом заболевания.
- ▶ Активация и деактивация эпигенетических меток в процессе развития на этапе до имплантации обеспечивает предполагаемую связь между вспомогательными репродуктивными технологиями и нарушениями импринтинга.
- ▶ Надлежащее функционирование эпигенетических механизмов, а именно, метилирования ДНК, ремоделирования хроматина и модификации гистоновых хвостов во время развития гонад, а также сперматогенеза, имеет важное значение для нормального производства и функционирования сперматозоидов.

Что нового дает статья?

- ▶ Факторы окружающей среды играют важную роль в создании и поддержании эпигенетических меток.
- ▶ Аномалии метилирования ДНК могут снижать фертильность человека.
- ▶ Отклонения, связанные с содержанием протамина, могут влиять на эпигенетическую информацию, передаваемую ДНК отцовской линии.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Терапевтическое воздействие, направленное на эпигенетические механизмы, может улучшить результаты лечения бесплодия.
- ▶ Несмотря на этиологические основы бесплодия, эпигенетические изменения, возникающие в результате его лечения, играют определенную роль в хронических долгосрочных нарушениях, включая дифференциальное метилирование генов, которое жизненно важно для развития и роста.
- ▶ На эпигенетические механизмы могут влиять многочисленные параметры, а именно, старение, факторы окружающей среды, энергетическая ценность рациона питания, а также потребление трансжирных и насыщенных кислот, моно- и полиненасыщенных жирных кислот (особенно омега-3), источников животного белка и других соединений.

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Epigenetic aberrations are of great importance for reproductive health, as they account for an interactive relationship between genomic landscape, interplay with gene environment and disease phenotype.
- ▶ Activation and deactivation of epigenetic marks during development at pre-implantation stage provides a putative link between assisted reproductive technologies and imprinting disorders.
- ▶ The proper functioning of epigenetic mechanisms, primarily DNA methylation, chromatin remodeling and histone tail modification during gonadal development as well as spermatogenesis is essential for normal spermatogenesis and sperm functioning.

What are the new findings?

- ▶ Environmental factors play an important role in generation and maintenance of epigenetic marks.
- ▶ DNA methylation abnormalities can lower human fertility.
- ▶ Altered protamine level may affect epigenetic paternal DNA transmitted information.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Therapeutic effects aimed at epigenetic mechanisms can improve outcome of infertility treatment.
- ▶ Despite the etiological basis of infertility, epigenetic changes emerging due to its treatment play a role in chronic long-term disorders, including differential gene methylation, which is vital for body development and growth.
- ▶ Epigenetic mechanisms can be influenced by numerous parameters such as aging, environmental factors, dietary energy supply as well as intake of trans-fatty and saturated acids, mono- and polyunsaturated fatty acids (especially omega-3), sources of animal protein and other compounds.

заболевания [9]. Новое понимание этиологии сложных менделевских признаков заболеваний вызвало растущий интерес к области репродуктивной эпигенетики. В настоящее время тщательно изучается то, как ряд эпигенетических механизмов может по-разному влиять на мужскую и женскую зародышевую линию, а также на процесс развития. Активация и деактивация эпигенетических меток в процессе развития на этапе до имплантации обеспечивает предполагаемую связь между ВРТ и нарушениями импринтинга. Возникновение ошибок импринтинга нарушает рост и развитие плаценты при процедуре ЭКО [3].

Цель: проанализировать литературу, посвященную эпигенетическим аспектам бесплодия, как у мужчин, так и у женщин, а также факторам риска, связанными с питанием.

Материалы и методы / Materials and Methods

Авторы провели поиск публикаций в электронных базах данных PubMed, Google Scholar и eLibrary. Алгоритм поиска публикаций включал в себя использование следующих ключевых слов и их сочетаний на русском и английском языках: «фертильность», «бесплодие», «эпигенетика», «геном», «модификация последовательности ДНК», «экспрессия генов», «диета и бесплодие», «диетические привычки», «параметры спермы», «особенности питания», «продукты питания», «питательные вещества», «fertility», «infertility», «epigenetics», «genome», «DNA sequence modification», «gene expression», «diet and infertility», «dietary habits», «semen parameters», «dietary patterns», «foods», «nutrients». Авторы независимо

друг от друга анализировали названия и аннотации статей, после чего извлекался полный текст релевантных исследований. В обзор включались экспериментальные и клинические исследования, соответствующие теме настоящего обзора, опубликованные на русском и английском языках.

Отбор публикаций осуществляли в соответствии с рекомендациями PRISMA. Все соответствующие статьи, опубликованные до ноября 2023 г., были включены в настоящий обзор. В результате поиска было извлечено 530 публикаций из PubMed, 57 публикаций из eLibrary и 23 публикации из Google Scholar. Дубликаты и не полнотекстовые версии статей были исключены. Публикации оценивались на соответствие следующим критериям включения: исследование из области репродуктологии; исследование включает только взрослых людей или животных; исследование описывает эпигенетические механизмы;

Авторы независимо друг от друга оценили названия и аннотации всех выявленных публикаций. Полный текст потенциально подходящих публикаций вычитывался для окончательного отбора. Разногласия между авторами разрешались путем консенсуса. Алгоритм поиска представлен на **рисунке 1**.

Результаты / Results

Эпигенетические механизмы / Epigenetic mechanisms

В организме человека существует более 200 различных типов клеток и каждый из этих типов облада-

ет одной и той же копией генома. Однако различные типы клеток формируют разные серии генов, которые зависят от эпигенетической регуляции. Эпигенетика изучает митотические и/или мейотические наследственные изменения, которые влияют на экспрессию генов при отсутствии модификации последовательности ДНК. Считается, что эпигеном функционирует как второе измерение последовательности ДНК, которое высокоэффективно в поддержании паттернов, относящихся к экспрессии генов, специфичных для типа клетки [10].

Поскольку эпигеном клетки обладает большой пластичностью и может быть перепрограммирован, эпигенетические модификации динамически и обратимо контролируют экспрессию генов. Эпигенетическое перепрограммирование изменяет судьбу клеток на протяжении всей жизни. Примечательно, что факторы окружающей среды играют важную роль в создании и поддержании эпигенетических меток [11].

Мужское бесплодие и эпигенетика / Male infertility and epigenetics

Эпигенетические процессы влияют на потенциал оплодотворения у мужчин, а также на функцию сперматозоидов. Надлежащее функционирование эпигенетических механизмов, а именно, метилирования ДНК, ремоделирования хроматина и модификации гистоновых хвостов во время развития гонад, а также сперматогенеза имеет важное значение для нормального производства и функционирования сперматозо-

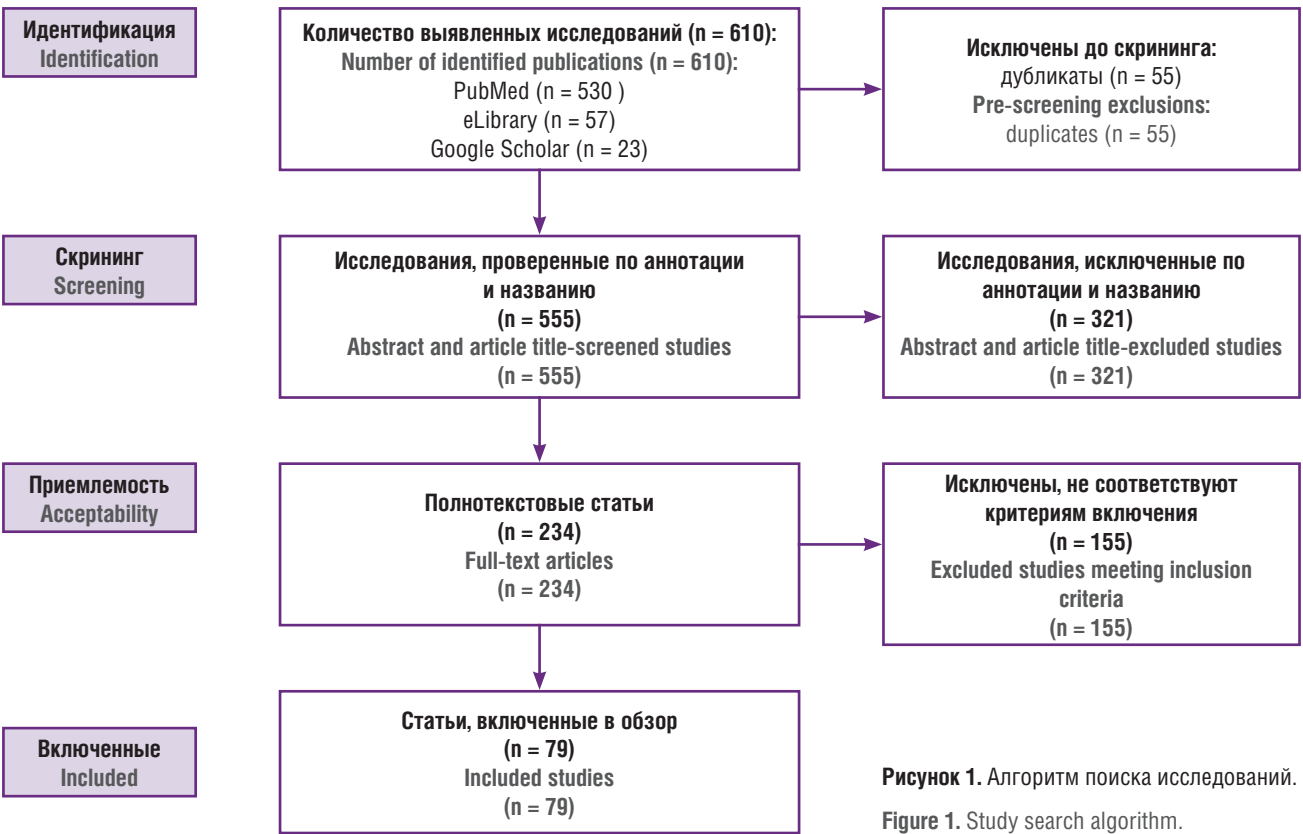


Рисунок 1. Алгоритм поиска исследований.
Figure 1. Study search algorithm.

идов [10]. Как правило, в диагностике мужского бесплодия используется анализ спермы, который включает анализ фрагментации ДНК и микроскопическое исследование, что часто является недостаточным для полноценной диагностики. Например, в случаях необъяснимого мужского бесплодия показатели спермограммы бесплодных пациентов невозможно отличить от спермограмм фертильных лиц. Тем не менее недавние достижения в области технологий секвенирования являются многообещающими, поскольку они могут помочь определить причины идиопатического бесплодия [12]. Ремоделирование хроматина, остаточные изменения гистонов наряду с метилированием ДНК отражают ключевые эпигенетические сдвиги, которые происходят в РНК сперматозоидов [13]. Активность фермента метилентетрагидрофолат-редуктазы (англ. methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) и его продукта S-аденозилметионина (англ. S-adenosylmethionine, SAM) играют важную роль в развитии, морфологии и подвижности сперматозоидов. Было замечено, что фермент MTHFR участвует в метаболизме фолиевой кислоты, и его активность может быть важным фактором сперматогенеза [14]. J.C. Rotondo с соавт. установили, что промотор гена гиперметилирования MTHFR часто встречается в сперме, полученной от бесплодных индивидуумов, и несколько чаще встречается у мужчин в супружеских парах с самопроизвольными абортами в анамнезе, а также часто влияет на всю популяцию сперматозоидов. Результаты этого исследования указывают на новый мужской фактор, ассоциированный с самопроизвольным абортom. По этой причине промотор гена гиперметилирования MTHFR, по-видимому, становится новым предполагаемым фактором риска в этиологии самопроизвольного аборта [15]. В другом исследовании, проведенном B. Song с соавт., было обнаружено аномальное метилирование в промоторах генов, связанных с импринтингом, сперматогенезом, а также защитной системой антиоксидантного типа в сперме пациентов с нарушенным статусом целостности ДНК сперматозоидов [16].

Женское бесплодие и эпигенетика / Female infertility and epigenetics

Известно, что эпигенетические отклонения, которые являются важным биологическим фактором, вызывают заболевания и нарушение регуляции генов. Например, аномальная экспрессия гена *HOXA10* играет важную роль в патофизиологии эндометриоза [17]. Неоднократно сообщалось, что ген *HOXA10* демонстрирует отклонения в эндометрии женщин, страдающих эндометриозом [18]. Расположенный на хромосоме 7p15.2, этот главный регуляторный ген является членом более крупного семейства, относящегося к ДНК-связывающим параметрам транскрипции, разделяющим полностью консерва-

тивную последовательность из 183 нуклеотидов, кодирующую гомеодомен из 61 аминокислоты. Известно, что гомеобокс *HOXA10* контролирует органогенез матки на протяжении всего развития эмбриона, а также функциональную дифференцировку эндометрия у взрослых [19]. Экспрессия гена *HOXA10* у здоровых женщин зависит от фазы цикла. Уровни матричной РНК (мРНК) *HOXA10* значительно повышаются в средней секреторной фазе, когда происходит имплантация эмбриона, пик дифференцировки на гистологическом уровне, а также повышение системного уровня эстрогена наряду с уровнями прогестерона [17]. Высокая экспрессия *HOXA10* в эндометрии необходима для децидуальной трансформации стромальных клеток эндометрия вследствие имплантации эмбриона. Дефекты экспрессии *HOXA10* проявляются привычным выкидышем, бесплодием, а также нарушением имплантации и децидуализации [20].

Причинами большинства случаев женского бесплодия являются синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и эндометриоз; кроме того, значительное количество случаев является бесплодием с невыясненной причиной [21]. СПКЯ является одной из основных причин женского бесплодия во всем мире. Известно, что предрасположенность к СПКЯ может наследоваться не только генетическими аллелями, но и эпигенетическими изменениями [22]. Срезовые факторы, индуцированные гормональными и метаболическими нарушениями, способствуют формированию генетической предрасположенности к развитию СПКЯ на протяжении всей жизни. На развитие и клинические проявления СПКЯ непосредственно влияют гормональные изменения и изменения окружающей среды, поэтому эпигенетические перестройки также могут влиять на исходы СПКЯ [11].

Метилирование ДНК / DNA methylation

Метилирование ДНК является одним из центральных регуляторных процессов в эпигенетике живых организмов. Данное эпигенетическое изменение необходимо для функционирования женского и мужского гаметогенеза. В геноме млекопитающих метилирование ДНК происходит главным образом в структуре гуанина (СрG-динуклеотидов) и цитозина в пятой позиции, относящейся к основаниям цитозина, с образованием 5-метилцитозина [23]. Эти динуклеотиды называются дифференциально метилированными регионами (ДМР), которые обычно расположены ближе к областям, известным как регуляторные гены, таким как промотор. Метилирование ДНК включает как неимпринтированные, так и импринтированные элементы, повторяющиеся элементы, а также метилирование ДНК на глобальном уровне [24].

Метилирование цитозина в ДМР ингибирует процесс связывания факторов транскрипции с участками, которые считаются регуляторными по отношению

к соответствующим генам, на грани сайленсинга или инактивации транскрипции. Напротив, гипометилирование регуляторных областей связывают с усиленной экспрессией генов [10]. ДНК-метилтрансферазы (англ. DNA methyltransferases, DNMTs) – группа ферментов, катализирующих метилирование нуклеотидных остатков в составе ДНК, которая включает DNMT3L, DNMT1, DNMT3A и DNMT3B [25]. Одним из ферментов, поддерживающих метилирование на протяжении всей репликации ДНК, является DNMT1. Отсутствие DNMT1 приводит к абберациям на протяжении всего сперматогенеза, а также к потере метилирования в импринтированных генах отцовской линии. Ферменты DNMT3B, DNMT3L, наряду с DNMT3A, принимают участие в метилировании ДНК на протяжении всего развития половых клеток в эмбриональной фазе. Все DNMT необходимы для надлежащего сперматогенеза [26].

Метилирование ДНК сперматозоидов может быть связано с развитием бесплодия. Гены, ассоциированные с мужским бесплодием, содержат дефекты метилирования ДНК импринтирующих генов мезодермспецифического транскрипта (англ. mesoderm-specific transcript, *MEST*) наряду с геном *H19*, а также генов неимпринтирующего типа *MTHFR*. Метилирование регулирует экспрессию импринтированных генов посредством ключевого процесса, который вызывает появление аллеля, относящегося к материнской или отцовской линии. Как только материнские/отцовские аллели деметилируются при оплодотворении, импринтированные гены сохраняют метильные метки, относящиеся к родительскому геному [27].

Импринтированные гены указывают на специфическую активность родителей и функционально гаплоидны. Следовательно, они становятся уязвимыми для эпигенетической дисрегуляции. Говоря более конкретно, как материнские, так и отцовские аллели подвергаются деметилированию после оплодотворения. Внутри эмбриона происходит перепрограммирование генетического типа, состоящее из новых специфических метилирований. Гены, которые импринтируются, изолируются от перепрограммирования эпигенетического типа после оплодотворения, что делает возможной передачу аномальных паттернов метилирования потомству [24]. *Rasgrfl*, *Igf2/H19*, *Zdbf2* и *Dlk-Gtl2* – это гены, которые метилированы в сперматозоидах. Модельный ген *H19* кодирует белок 29k, а также цитоплазматическую РНК нетранслируемого типа, участвующую в транспорте/синтезе и процессинге РНК. ДМР *H19* не метилирован по материнскому аллелю. По этой причине становится возможной экспрессия *H19*, что подавляет ген инсулиноподобного фактора роста 2 (англ. insulin-like growth factor, *IGF2*). Метилирование аллеля *H19* ДМР отцовского рода блокирует экспрессию гена *IGF2* [10]. У мужчин с нормозооспермией метилирование

гена *H19* связано с повышением уровня активных форм кислорода (АФК). Согласно данным метаанализа, в котором анализировались отклонения в метилировании ДНК сперматозоидов, относящиеся к импринтированным генам, *MEST* и уровни метилирования малого ядерного рибонуклеопротеина N (англ. small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N, *SNRPN*) были значительно выше у мужчин с идиопатическим бесплодием по сравнению с фертильными мужчинами. Кроме того, было обнаружено, что уровни метилирования *H19* ДМР у бесплодных мужчин ниже, чем у фертильных [28]. Согласно этим данным, гиперметилирование *SNRPN* и гипометилирование импринтированной контрольной области *H19* (англ. imprinted control region, *ICR*) связаны с бесплодием. Риск этой взаимосвязи возрастает при наличии привычки к курению. Более того, употребление алкоголя приводит к метилированию ДНК в областях регуляторного типа, относящихся к импринтированному гену *H19* в сперматозоидах человека и мыши. Однако влияние метилирования ДНК, индуцированного алкоголем, на фертильность следует исследовать дополнительно [12, 28]. Глобальное гипометилирование ДНК происходит при использовании ВРТ. Более того, на фоне ВРТ был зарегистрирован повышенный риск, связанный с импринтированными расстройствами. Это привело к появлению аргумента о том, что ВРТ может привести к гипометилированию. В ходе исследования спермы, полученной от лиц с олигоастератозооспермией, было выявлено глобальное метилирование ДНК, которое значительно отличалось от контрольной группы. Было показано, что вышеуказанные эпигенетические аномалии могут снижать фертильность человека [24].

Реорганизация хроматина / Chromatin reorganization

Благодаря реорганизации хроматина сперматозоидов становится возможной упаковка большого количества ДНК в крошечное ядро. Протамины известны как небольшие белки, которые специфичны для сперматозоидов. Протамины служат для организации хроматина в ядрах сперматозоидов, замещая в нем гистоны. Таким образом, это вызывает уплотнение ядер сперматозоидов, увеличивая их подвижность. Более того, протаминирование предотвращает деградацию генома сперматозоидов, а также окисление и образование вредных молекул [10]. На заключительных фазах сперматогенеза подвижные сперматозоиды появляются из гаплоидных круглых сперматид. Хроматин подвергается радикальной перестройке, в ходе которой почти все (90–95 %) H2A, H2B, H3 и H4 (гистоны ядра нуклеосом) сначала заменяются переходными белками, а затем протаминами [12].

Известно, что сперматозоиды являются клетками чрезвычайно специализированного типа. В процессе сперматогенеза почти все гистоны хроматина

(90–95 %) заменяются протаминами, которые представляют собой крошечные ядерные белки, богатые аргинином. Вышеуказанный процесс обеспечивает значительное уплотнение ДНК, снижает уязвимость к внешним факторам и представляет собой механизм глушения генов. На ранних стадиях протаминирования усиливается ацетилирование гистонов, что поддерживает действие фермента ДНК-топоизомеразы, за которым следует замена гистонов, содержащих переходные белки (англ. transition proteins, TPs) TP1 и TP2. Указанные ДНК-связывающие белки запускают удаление, а также последующую замену гистонов одинаково экспрессируемыми протамином 1 (P1) и протамином 2 (P2) [10, 29].

После протаминирования хроматина сперматозоидов можно наблюдать организацию ДНК на трех уровнях: тороидальные структуры, образованные протаминами (90–95 %), нуклеосомы (5–10 %), участвующие в основных стадиях развития эмбриона наряду с так называемыми участками связывания с матриксом. Сегменты ДНК не содержат тороидальных структур или нуклеосом. Области прикрепления к матриксу (англ. matrix attachment regions, MAR) обеспечивают структурную поддержку хроматина, действуют как промоторы в формировании отцовского пронуклеара после оплодотворения и способствуют нормальному эмбриогенезу. Таким образом, отклонения, связанные с содержанием протамин, могут влиять на эпигенетическую информацию, передаваемую ДНК отцовской линии. Соответственно, состояние протаминирования сперматозоидов также влияет на результаты ВРТ [24].

Повреждения гистонов / Histone damage

Модификации гистона (англ. histone, H) отрицательно или положительно влияют на связывание регуляторных факторов с ДНК, что приводит к снижению или усилению активности экспрессии генов. Специфические модификации, например, ацетилирование H3 и H4, метилирование H3K4, а также убиквитинирование H2B увеличивают экспрессию генов в ткани яичек. Напротив, метилирование H3K27 наряду с H3K9 и убиквитинирование H2A приводят к подавлению экспрессии генов. Было высказано предположение, что метилирование H3K4 и H3K27 стимулирует как инактивацию, так и активацию экспрессии генов [24, 30]. Сохранившиеся гистоны видны в генных кластерах импринтированного типа, и поэтому протаминирование, а также изменения в остаточных гистонах могут быть распространенной причиной мужского бесплодия. Соответственно, исследование, оценивающее 291 цикл ВРТ, выявило влияние соотношения гистонов и протаминов (англ. histone-protamine ratio, HPR) на эмбриональное развитие и результаты ВРТ. Частота образования blastocyst при значении HPR 6–26 % была значительно выше ($87 \pm 8 \%$), чем та, ко-

торая была достигнута при $HPR > 6 \%$ ($74 \pm 6 \%$) или $< 6 \%$ ($71 \pm 2 \%$). Таким образом, HPR, по-видимому, оказывает влияние на развитие эмбриона [31]. Исходя из этих данных, можно предположить, что в программах ВРТ должны использоваться сперматозоиды, не содержащие протамин.

Кодирующие и некодирующие молекулы РНК сперматозоидов / Sperm coding and non-coding RNAs

Исследования в большей степени сместились в сторону выяснения функций этих кодирующих и некодирующих РНК. Хотя в транскрипционном отношении сперматозоиды находятся в состоянии покоя, показано, что они содержат некодирующую (нкРНК) и кодирующую (мРНК) РНК. Эти молекулы РНК являются ключевыми факторами для эпигенетического наследования в широком спектре, эмбрионального развития, а также сперматогенеза. Сперматозоиды несут тысячи различных РНК, включая нкРНК, антисмысловую РНК, малые интерферирующие РНК, микроРНК, длинную нкРНК, а также piwi-РНК (наиболее крупный класс малых некодирующих РНК, экспрессируемых в клетках животных), и с помощью различных механизмов участвуют в модуляции экспрессии генов посредством прерывания трансляции мРНК [24]. Анализ транскриптомных данных сперматозоидов мужчин с идиопатическим бесплодием выявил различные профили РНК среди когорт пациентов и подчеркнул их потенциальную роль в мужской фертильности [32]. Было показано, что токсиканты окружающей среды влияют на заболевания яичек и эпигенетическое трансгенерационное наследование мужского бесплодия. Она включает эпигенетические изменения в зародышевой линии (например, в сперматозоидах), влияющие на эпигеном и транскриптом ранних эмбриональных стволовых клеток. Поскольку у мужского населения наблюдается снижение количества сперматозоидов и резкий рост бесплодия, наблюдения показывают, что заболевания яичек могут быть важным компонентом этиологии мужского бесплодия, способствующим эпигенетическому трансгенерационному наследованию [33]. В другом исследовании анализ метиломы отдельных blastocyst выявил значительные изменения в 6609 участках CpG, связанных с длительным бесплодием (≥ 60 мес) у мужчин, по сравнению с контрольной группой. Таким образом, длительное бесплодие связано с модифицированным метиломом в euploidных blastocyst с особой концентрацией на регуляции геномного импринтинга [34].

Эпигенетические аспекты терапии бесплодия / Epigenetic aspects of fertility treatment

ЭКО является наиболее часто используемым методом ВРТ. Другие методы лечения бесплодия, включающие контролируемую стимуляцию яичников и ин-

дукцию овуляции, обеспечивают 4–6 % живорождений [35]. ВРТ могут повышать риск артериальной гипертензии, предлежания плаценты, отслойки плаценты, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, послеродовых кровотечений, а также перинатальной смертности [36]. Бесплодие по материнской линии обусловлено несколькими причинами, которые могут повлиять на последующую плацентацию, а также на имплантацию, приводя к неблагоприятным исходам, таким как СПКЯ, необъяснимое бесплодие, эндометриоз и плацентарная дисфункция. В структуре женского бесплодия на долю СПКЯ приходится около 5–10 % случаев. СПКЯ – это эндокринно-метаболическое расстройство, которым страдают 8–21 % женщин в России [37]. Даже после достижения овуляции у женщин с СПКЯ, по-видимому, снижается кумулятивный показатель беременности по сравнению с субфертильными популяциями [38]. Эндометриоз представляет собой заболевание, проявляющееся, как правило, разрастанием эндометрия за пределами матки, приводящее к бесплодию, дисменорее, а также тазовым болям. Им страдают примерно 10 % женщин репродуктивного возраста. Примерно 25–50 % бесплодных женщин могут быть больны эндометриозом, а 30–50 % женщин с эндометриозом могут быть бесплодны [39]. Эпигенетические и генетические причины бесплодия наряду с ВРТ влияют на процессы плацентации и имплантации. Это приводит как к краткосрочным, так и к долгосрочным неблагоприятным исходам для матери и плода [22].

Нарушения в одном гене могут быть причиной как первичного бесплодия, так и заболевания, которое может способствовать развитию бесплодия. Тем не менее это не объясняет многие многофакторные причины [40]. Недавно появились данные о роли однонуклеотидных полиморфизмов (англ. single nucleotide polymorphisms, SNP) в развитии заболеваний, вызывающих бесплодие [41].

Наследуются эпигенетические модификации, которые не могут быть вызваны изменениями в последовательности ДНК. На заболевания влияют факторы окружающей среды и генетическая изменчивость [42]. Эти механизмы регуляции генов содержат некодирующие регуляторные элементы и метилирование ДНК. Они регулируют паттерны экспрессии генов, изменяя доступность ДНК и структуру хроматина [22]. Короткие некодирующие РНК, содержащие длинные некодирующие РНК, а также микроРНК влияют на общую экспрессию генов в транскриптоме. Более длинные некодирующие РНК представляют собой одноцепочечные некодирующие РНК, содержащие 200 нуклеотидов. МикроРНК состоят из 18–24 нуклеотидов, которые модулируют экспрессию генов посредством эффектов посттранскрипционного типа [43]. У людей было обнаружено более 2000 микроРНК, и они составляют треть всех генов, обнаруженных в геноме

[44]. Несмотря на этиологические основы бесплодия, эпигенетические изменения, возникающие в результате его лечения, играют определенную роль в хронических долгосрочных нарушениях, включая дифференциальное метилирование генов, которое жизненно важно для развития и роста [22]. Пока не определено, связан ли какой-либо из указанных дифференциально измененных генов с лечением или с бесплодием. В одном исследовании было подчеркнуто, что введение антиоксидантов детям, рожденным в результате ЭКО, повышает биодоступность оксида азота и реакцию сосудов как в системном, так и в легочном кровообращении [45]. Результаты подчеркивают, что индуцированная ВРТ сосудистая дисфункция у молодых людей обратима, несмотря на окислительно-восстановительную регуляцию. Таким образом, важно получить полное представление о факторах, которые играют важную роль в лечении бесплодия и могут улучшить его результаты.

Факторы питания, повышающие риск бесплодия / Dietary factors that increase infertility risk

Ключевая модель питания, характерная для развитых и развивающихся стран, получила название западной диеты. Западная диета характеризуется простыми углеводами, насыщенными и трансжирными кислотами, а также высоким потреблением животного белка наряду с незаменимыми ненасыщенными жирными кислотами с низким содержанием пищевых волокон [46]. Широкое распространение такой диеты привело к снижению качества спермы [46]. Обработанное мясо или, как указано в ряде источников, красное мясо, жирные молочные продукты, алкоголь, сладости и подслащенные напитки, кофе, картофель, дефицит цельнозерновых продуктов, фруктов и овощей, рыбы и морепродуктов, орехов, птицы и обезжиренных молочных продуктов ослабляют показатели спермы и вызывают низкую фертильность [47, 48].

Диета с высоким содержанием жиров в сочетании с ожирением негативно влияет на природу сперматозоидов, а также на развитие и здоровье потомства на протяжении всей жизни. Неправильные модели питания, такие как недостаточное потребление антиоксидантов, высокая калорийность, а также нарушение режима питания наблюдались у бесплодных мужчин [48]. Было замечено, что более низкое содержание фолиевой кислоты в рационе может модифицировать эпигеном сперматозоидов мышей и индуцировать неблагоприятные исходы беременности [49]. В систематическом обзоре и метаанализе была выявлена взаимосвязь между уровнем фолиевой кислоты и качеством спермы, фертильностью, врожденными пороками развития, а также массой плаценты [50]. Неправильное питание отца и/или матери может повлиять на эпигенетические признаки потомства и в итоге привести к бесплодию [51].

Фитоэстрогены / Phytoestrogens

Существуют некоторые разногласия относительно влияния фитоэстрогенов на репродуктивное здоровье мужчин. Фитоэстрогены – это соединения растительного происхождения, обладающие эстрогеноподобной активностью. Сродство фитоэстрогенов к рецепторам эстрогена в 100–1000 раз ниже, чем у эстрогена [52]. После того как фитоэстрогены связываются с рецепторами с помощью лигандов, они транспортируются из цитоплазмы в ядро, обеспечивая экспрессию специфических генов. В то же время, поскольку фитоэстрогены имеют стероидоподобную структуру, они могут связываться с рецепторами на поверхности клеток [53]. Благодаря этим свойствам фитоэстрогены могут оказывать влияние на все процессы, которые подавляют синтез глобулина, связывающего половые гормоны (англ. sex hormone binding globulin, SHBG), регулируемого эстрогенами, и ароматизацию тестостерона [54]. Помимо эффектов эстрогенного характера, они обладают антимутагенными и антиоксидантными свойствами [55]. Существующие исследования не показывают, что потребление сои в умеренных количествах связано с повышенным риском бесплодия, ухудшением качества спермы или снижением уровня тестостерона в крови. Наоборот, в некоторых случаях было выявлено повышение качества спермы [56]. Несмотря на наличие исследований, которые связывают регулярное потребление соевых продуктов со снижением количества сперматозоидов у мужчин и снижением фертильности у женщин, большинство исследований показали, что потребление соевых продуктов или соевых добавок не влияет на фертильность у людей и может даже увеличить коэффициент живорождения при ВРТ [57–59]. Кроме того, потребление соевых продуктов может даже снизить риск овуляторного бесплодия у женщин [59]. Однако необходимы дальнейшие исследования, изучающие влияние фитоэстрогенов, чтобы иметь возможность точно определить влияние потребления изофлавонов на фертильность.

Антиоксиданты / Antioxidants

В Кокрановском обзоре, в котором были опубликованы рандомизированные контролируемые исследования антиоксидантных добавок при лечении бесплодия, сообщалось, что антиоксидантные добавки не оказывают никакого влияния на увеличение продолжительности беременности или живорождаемости [60]. Тем не менее дефицит селена связан с нарушениями в репродуктивной системе. Сообщается, что селен поглощает молекулы перекиси водорода, уменьшая выработку АФК в сперматозоидах и повышая активность глутатионпероксидазы-1. Ежедневное введение 400 МЕ витамина Е и 200 мкг селена в течение 100 дней бесплодным мужчинам в возрасте 20–45 лет привело к увеличению подвижности спермато-

зоидов на 52,6 %, а беременность наступила в 10,8 % случаев в результате проводимой терапии [61]. С другой стороны, при лечении бесплодия прием добавок селена в качестве монотерапии неэффективен. Например, добавки селенита в дозе 200–300 мг/сут, дрожжи, обогащенные селеном, а также высокое потребление селена с пищей не оказали положительного влияния на активность сперматозоидов, несмотря на повышенную концентрацию селена в сперме [62]. Другое исследование показало, что комбинация 100 мкг селена и 1 мг витамина А улучшает подвижность сперматозоидов у субфертильных мужчин с низким уровнем селена. Цинк, еще один микроэлемент-антиоксидант, необходим для конденсации ДНК сперматозоидов. Низкое содержание цинка в хроматине сперматозоидов связано с мужским бесплодием. Известно, что селен и цинк положительно влияют на концентрацию сперматозоидов и их подвижность [63]. Также было высказано предположение, что недостаточное потребление цинка может нарушить антиоксидантную защиту и быть важным фактором риска высвобождения АФК, что способствует окислительному повреждению сперматозоидов. Было обнаружено, что у мужчин с идиопатической астенозооспермией или олигоспермией пероральные добавки цинка положительно влияют на подвижность, морфологию и количество сперматозоидов [64].

Витамины / Vitamins

Витамин В₁₂ и фолиевая кислота находятся в стадии изучения на предмет их благотворного влияния на фертильность. В то время как влияние дефицита фолиевой кислоты, а также метаболизма гомоцистеина на дефекты нервной трубки хорошо известны, доказательства влияния фолиевой кислоты на фертильность менее очевидны [65]. Считается, что фолиевая кислота может оказывать благотворное влияние на фертильность при лечении бесплодия. Фолиевая кислота участвует в синтезе ДНК и является очень важным витамином для гаметогенеза, оплодотворения и беременности [66]. Низкое потребление фолиевой кислоты связано с ановуляцией. Было показано, что увеличение запасов фолиевой кислоты в организме улучшает качество яйцеклеток во время процедуры ЭКО [67]. Когортное исследование показало, что прием добавок фолиевой кислоты у бесплодных женщин снижает концентрацию гомоцистеина и увеличивает концентрацию фолиевой кислоты в фолликулярной жидкости, что было связано с повышением шансов формирования беременности и улучшением качества эмбриона [68]. Другое исследование, проведенное в Польше, определило, что у женщин, принимавших добавки фолиевой кислоты до лечения, были обнаружены яйцеклетки лучшего качества, а также более высокая степень их зрелости по сравнению с контрольной группой [69]. Рекомендуется,

чтобы все женщины детородного возраста принимали добавку фолиевой кислоты в дозе 400 мкг/сут и включали в свой рацион темно-зеленые листовые овощи, которые являются богатыми источниками фолиевой кислоты [52]. В исследовании, проведенном на субфертильных женщинах, было продемонстрировано, что вероятность забеременеть была на 16 % выше в группе, принимавшей поливитаминную добавку с 400 мкг/сут фолиевой кислоты, по сравнению с группой, принимавшей плацебо [70]. Стоит отметить, что высокие уровни фолиевой кислоты связаны с худшими исходами беременности после ЭКО, о чем свидетельствуют результаты ряда проведенных исследований [71, 72]; именно поэтому важно не допускать ее избытка (не использовать препараты с 800 мкг, 5 мг и т. п.).

Недостаточное потребление фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂, которые влияют на выработку гомоцистеина в период до зачатия, связано с нарушением фертильности. Недостаточное потребление этих витаминов может вызвать повышение уровня гомоцистеина, вызывая гипергомоцистеинемию. Очевидно, что повышенный уровень гомоцистеина в фолликулярной жидкости обратно пропорционален качеству яйцеклеток и эмбрионов и ухудшает результаты ВРТ, включая ЭКО и стимуляцию яичников [69].

Витамины А, С и Е (каротиноиды, аскорбиновая кислота, α-токоферол) могут обеспечивать антиоксидантно-прооксидантную стабильность и защищать генетическое единство сперматозоидов, предотвращая окислительное повреждение ДНК, увеличивая количество подвижных сперматозоидов, а также их количество. Сообщалось, что добавка витамина С оказывает положительное влияние на бесплодие, индуцированное стрессовым фактором, благодаря повышению уровня тестостерона и антиоксидантному эффекту. Также утверждается, что прием высоких доз витамина С повышает уровень тестостерона, воздействуя на ось гипоталамус–гипофиз–яички [73]. Считается, что антиоксиданты, связанные с бесплодием, – это витамины А, С, Е, цинк, селен, глутатион, коэнзим Q10 (англ. coenzyme Q10, CoQ10), карнитин и ликопин. В дополнение к их положительному воздействию на свободные радикалы они также оказывают положительный эффект при бесплодии [74].

Рецепторы витамина D находятся в яичниках, матке, эндометрии и плаценте. Сообщалось, что влияние витамина D на бесплодие может также проявляться в повышении уровня интерлейкина-6 (англ. interleukin-6, IL-6), который является одним из провоспалительных цитокинов. В ходе исследования было обнаружено, что женщины как с низким уровнем витамина D в сыворотке крови, так и с высоким уровнем IL-6 имели в 6–10 раз более высокий риск бесплодия из-за трубных факторов [75]. Также было обнаружено, что воспалительные факторы, такие как

IL-6, были повышены у лиц с эндометриозом, осложненным бесплодием [76].

Кроме того, установлено, что существует прямая корреляция между качеством спермы и уровнем 25(OH) витамина D в сыворотке крови у мужчин, а рецепторы витамина D (англ. vitamin D receptors, VDR) значительно ниже у бесплодных мужчин по сравнению с фертильными мужчинами [67]. У взрослых низкий уровень витамина D в сыворотке крови также связан с низким количеством сперматозоидов и изменениями морфологии сперматозоидов и их подвижности [77]. В другом исследовании, проведенном на бесплодных женщинах, было установлено, что не существует статистически значимой разницы между женщинами с адекватным уровнем 25(OH) витамина D в сыворотке крови и без него с точки зрения фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и антимюллерова гормона (АМГ) [78]. Утверждается, что благотворное воздействие витамина D на репродуктивное здоровье проявляется не только через VDR в половых клетках, но и через способность других органов мужской репродуктивной системы экспрессировать VDR. Витамин D также необходим для трансклеточного переноса кальция из сыворотки в придаток яичка, который необходим для подвижности сперматозоидов при их созревании [67]. Пищевые добавки с антиоксидантами, такими как L-карнитин и CoQ10, могут значительно улучшить параметры спермы [78]. Использование антиоксидантных пищевых добавок при лечении мужского бесплодия может быть в центре внимания будущих исследований. Существуют также исследования, утверждающие обратное [58]. В другом исследовании сообщалось, что добавки питательных микроэлементов, таких как витамины В₆, С, а также D и Е наряду с фолиевой кислотой, железом, селеном и йодом, могут оказывать положительное влияние на лечение бесплодия [4]. Железо, медь и марганец играют важную роль в развитии плода, положительно влияя на женскую репродуктивную систему. Но тем не менее как избыток, так и дефицит необходимых микроэлементов связывают с неблагоприятными исходами беременности, то же касается и бесплодия у женщин [79].

Заключение / Conclusion

Лечение бесплодия – трудоемкий, дорогостоящий, а также психологически сложный процесс. Поскольку существуют некоторые немодифицируемые факторы, определяющие успех вспомогательных репродуктивных технологий, основное внимание следует уделять оптимизации поддающихся модификации параметров, повышающих фертильность и эффективность лечения бесплодия. На эпигенетические механизмы могут влиять многочисленные параметры, а именно, старение, факторы окружающей среды,

энергетическая ценность рациона питания, а также потребление трансжирных и насыщенных кислот, потребление моно- и полиненасыщенных жирных кислот (особенно омега-3), источников животного белка и других соединений.

Несмотря на то что эпигенетические механизмы, питание и пищевые добавки, обсуждаемые в этом об-

зоре, влияют на бесплодие, а рекомендуемая доза еще не определена, было отмечено, что они могут оказывать положительное влияние на фертильность. Однако необходимы более всесторонние и лонгитюдные исследования на людях, изучающие связь эпигенетических механизмов, а также факторов питания с мужскими и женскими репродуктивными функциями.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 26.12.2023. В доработанном виде: 18.01.2024.	Received: 26.12.2023. Revision received: 18.01.2024.
Принята к печати: 25.01.2024. Опубликована онлайн: 26.01.2024.	Accepted: 25.01.2024. Published online: 26.01.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Происхождение статьи и рецензирование	Provenance and peer review
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

Литература:

- Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019;(4):4–12. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12>.
- Wagner A.O., Turk A., Kunej T. Towards a multi-omics of male infertility. *World J Mens Health*. 2023;41(2):272–88. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220186>.
- Bunkar N., Pathak N., Lohiya N.K., Mishra P.K. Epigenetics: a key paradigm in reproductive health. *Clin Exp Reprod Med*. 2016;43(2):59–81. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.2.59>.
- Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol*. 2019;133(6):377–84. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003271>.
- Савина А.А., Землянова Е.В., Фейгинова С.И. Потери потенциальных рождений в г. Москве за счет женского и мужского бесплодия. *Здоровье мегаполиса*. 2022;3(3):39–45. <https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2022.v.3i3:39-45>.
- Никитин А.И. Экстракорпоральное оплодотворение как зеркало эволюции. *Проблемы репродукции*. 2022;28(2):81–5. <https://doi.org/10.17116/repro20222802181>.
- Сафарян Г.Х., Джемлиханова Л.Х., Коган И.Ю. и др. Аутоиммунные маркеры, прогнозирующие эффективность программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2022;17(4):238–53. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2022.401>.
- Кузнецов К.О., Ишбаев Ч.Р., Хисматов М.А. и др. Влияние диизонилфталата на репродуктивную функцию человека и в эксперименте. *Проблемы репродукции*. 2022;28(5):55–64. <https://doi.org/10.17116/repro20222805155>.
- Максименко Л.В. Эпигенетика как доказательная база влияния образа жизни на здоровье и болезни. *Профилактическая медицина*. 2019;22(2):115–20. <https://doi.org/10.17116/profmed201922021115>.
- Gunes S., Esteves S.C. Role of genetics and epigenetics in male infertility. *Andrologia*. 2021;53(1):e13586. <https://doi.org/10.1111/and.13586>.
- Bruni V., Capozzi A., Lello S. The role of genetics, epigenetics and lifestyle in polycystic ovary syndrome development: the state of the art. *Reprod Sci*. 2022;29(3):668–79. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00515-4>.
- McSwiggan H.M., O'Doherty A.M. Epigenetic reprogramming during spermatogenesis and male factor infertility. *Reproduction*. 2018;156(2):9–21. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0009>.
- Marzouni E.T., Ilkhani H., Harchegani A.B. et al. Epigenetic modifications, a new approach to male infertility etiology: a review. *Int J Fertil Steril*. 2022;16(1):1–9. <https://doi.org/10.22074/IJFS.2021.138499.1032>.
- Baranizadeh K., Bahmanzadeh M., Tavilani H. et al. Evaluation of methylenetetrahydrofolate reductase and S-adenosyl-methionine level in male infertility: a case-control study. *Int J Reprod Biomed*. 2022;20(4):299–306. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i4.10902>.
- Rotondo J.C., Bosi S., Bazzan E. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene promoter hypermethylation in semen samples of infertile couples correlates with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3632–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/des319>.
- Song B., Wang C., Chen Y. et al. Sperm DNA integrity status is associated with DNA methylation signatures of imprinted genes and non-imprinted genes. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(8):2041–8. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02157-6>.
- Ордянец И.М., Зюкина З.В., Новгинов Д.С., Асатрян Д.Р. Современные представления о рецептивности эндометрия при эндометриоз-ассоциированном бесплодии (аналитический обзор). *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(2):110–9. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-110-119>.
- Кузнецов К.О., Шарипова Э.Ф., Низаева А.С. и др. Роль микроРНК в норме и при патологии эндометрия. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2023;23(4):27–34. <https://doi.org/10.17116/rosakush20232304127>.
- Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Михалева Л.М. и др. Предикторы неудач ЭКО при имплантационной несостоятельности эндометрия. *Трудный пациент*. 2021;19(1):23–6. <https://doi.org/10.24412/20741995-2021-1-23-26>.
- Godbole G., Suman P., Malik A. et al. Decrease in expression of HOXA10 in the decidua after embryo implantation promotes trophoblast invasion. *Endocrinology*. 2017;158(8):2618–33. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00032>.
- Pisarska M.D., Chan J.L., Lawrenson K. et al. Genetics and epigenetics of infertility and treatments on outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):1871–86. <https://doi.org/10.1210/clinem.2018-01869>.
- Eiras M.C., Pinheiro D.P., Romcy K.A.M. et al. Polycystic ovary syndrome: the epigenetics behind the disease. *Reprod Sci*. 2022;29(3):680–94. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00516-3>.
- Ефимова О.А., Пендина А.А., Тихонов А.В. и др. Гидроксильная форма 5-метилцитозина – 5-гидроксиметилцитозин: новый взгляд на биологическую роль в геноме млекопитающих. *Экологическая генетика*. 2014;12(1):3–13. <https://doi.org/10.17816/ecogen1213-13>.
- Giacone F., Cannarella R., Mongioi L.M. et al. Epigenetics of male fertility: effects on assisted reproductive techniques. *World J Mens Health*. 2019;37(2):148–56. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180071>.
- Каплун Д.С., Калужный Д.Н., Прохорчук Е.Б., Женило С.В. Метилиро-

- вание ДНК: распределение в геноме, механизм регуляции и мишень для терапии. *Acta Naturae*. 2023;14(4):4–19. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11822>.
26. Азова М.М., Ахмед А.А., Аит Аисса А., Благоданов М.Л. Ассоциация полиморфизмов генов DNMT3B и DNMT3L с потерей беременности на раннем сроке. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2019;167(4):459–62.
27. Rotondo J.C., Lanzillotti C., Mazziotta C. et al. Epigenetics of male infertility: the role of DNA methylation. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:689624. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.689624>.
28. Esteves S.C., Santi D., Simoni M. An update on clinical and surgical interventions to reduce sperm DNA fragmentation in infertile men. *Andrology*. 2020;8(1):53–81. <https://doi.org/10.1111/andr.12724>.
29. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Божедомов В.А. Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов – необходимость для современной клинической практики. *Андрология и генитальная хирургия*. 2020;21(1):14–21. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2020-21-1-14-21>.
30. Yuen B.T., Bush K.M., Barrilleaux B.L. et al. Histone H3.3 regulates dynamic chromatin states during spermatogenesis. *Development*. 2014;141(18):3483–94. <https://doi.org/10.1242/dev.106450>.
31. Fournier C., Labrune E., Lornage J. et al. The impact of histones linked to sperm chromatin on embryo development and ART outcome. *Andrology*. 2018;6(3):436–45. <https://doi.org/10.1111/andr.12478>.
32. Ding G.L., Liu Y., Liu M.E. et al. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian J Androl*. 2015;17(6):948–53. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.150844>.
33. Sadler-Riggelman I., Klukovich R., Nilsson E. et al. Epigenetic transgenerational inheritance of testis pathology and Sertoli cell epimutations: generational origins of male infertility. *Environ Epigenet*. 2019;5(3):dvz013. <https://doi.org/10.1093/eep/dvz013>.
34. Denomme M.M., Haywood M.E., McCallie B.R. et al. The prolonged disease state of infertility is associated with embryonic epigenetic dysregulation. *Fertil Steril*. 2021;116(2):309–18.
35. Матвеева Л.В., Фомина Г.В., Громова Е.В. и др. Иммунологическое прогнозирование эффективности вспомогательных репродуктивных технологий. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2023;27(3):342–53. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2023-27-2-342-353>.
36. Темирбулатов Р.Р., Исакова Э.В., Корсаков В.С. Влияние уровня прогестерона в сыворотке крови на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2022;28(2):102–9. <https://doi.org/10.17116/repro202228021102>.
37. Гришин И.И., Чирков Т.Г., Огеев О.Р. Современные тенденции хирургического лечения бесплодия, ассоциированного с синдромом поликистозных яичников. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(3):209–14. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-3-209-214>.
38. Schulte M.M., Tsai J.H., Moley K.H. Obesity and PCOS: the effect of metabolic derangements on endometrial receptivity at the time of implantation. *Reprod Sci*. 2015;22(1):6–14. <https://doi.org/10.1177/1933719114561552>.
39. Давыдов А.И., Хабарова М.Б., Чилова Р.А. и др. Эндометриоз и окислительный стресс. Обоснование стратегии лечения при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(1):69–75. <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-1-69-75>.
40. Joshi N., Chan J.L. Female genomics: infertility and overall health. *Semin Reprod Med*. 2017;35(3):217–24. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603095>.
41. Telenti A., Pierce L.C., Biggs W.H. et al. Deep sequencing of 10,000 human genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(42):11901–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1613365113>.
42. Grimstad F.W., Decherney A. A review of the epigenetic contributions to endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(3):467–76. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000298>.
43. Халиков А.А., Кильдюшов Е.М., Кузнецов К.О. и др. Использование микроРНК с целью определения давности наступления смерти: обзор. *Судебная медицина*. 2021;7(3):132–8. <https://doi.org/10.17816/fm412>.
44. Hammond S.M. An overview of microRNAs. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;87:3–14. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.05.001>.
45. Rimoldi S.F., Sartori C., Rexhaj E. et al. Antioxidants improve vascular function in children conceived by assisted reproductive technologies: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(11):1399–407. <https://doi.org/10.1177/2047487314535117>.
46. Драпкина О.М., Ким О.Т., Дадаева В.А. Диета западного образца как расплата за цивилизацию: патофизиологические механизмы и дискуссионные вопросы. *Профилактическая медицина*. 2021;24(5):94–102. <https://doi.org/10.17116/profmed20212405194>.
47. Salas-Huetos A., Bulló M., Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):371–89. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx006>.
48. Giali L., Mohammadmoradi S., Javidan A., Sadeghi M.R. Nutritional modifications in male infertility: a systematic review covering 2 decades. *Nutr Rev*. 2016;74(2):118–30. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv059>.
49. Lambrot R., Xu C., Saint-Phar S. et al. Low paternal dietary folate alters the mouse sperm epigenome and is associated with negative pregnancy outcomes. *Nat Commun*. 2013;4:2889. <https://doi.org/10.1038/ncomms3889>.
50. Hoek J., Steegers-Theunissen R.P.M., Willemsen S.P., Schoenmakers S. Paternal folate status and sperm quality, pregnancy outcomes, and epigenetics: a systematic review and meta-analysis. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(9):e1900696. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900696>.
51. Цуканов А.Ю., Турчанинов Д.В., Сатыбалдин Д.А. и др. Микронутриентный дефицит у мужчин с бесплодием. *Андрология и генитальная хирургия*. 2020;21(2):58–63. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2020-21-2-58-63>.
52. Халимова Ф.Т., Кароматов И.Д., Исоева Б.И. Фитоэстрогены в гинекологии (обзор литературы). *Биология и интегративная медицина*. 2023;1(60):82–143.
53. Sirotkin A.V., Harrath A.H. Phytoestrogens and their effects. *Eur J Pharmacol*. 2014;741:230–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.057>.
54. Yanagihara N., Zhang H., Toyohira Y. et al. New insights into the pharmacological potential of plant flavonoids in the catecholamine system. *J Pharmacol Sci*. 2014;124(2):123–8. <https://doi.org/10.1254/jphs.13r17cp>.
55. Messina M., Messina V. The role of soy in vegetarian diets. *Nutrients*. 2010;2(8):855–88. <https://doi.org/10.3390/nu2080855>.
56. Cooper A.R. To eat soy or not to eat soy: the ongoing look at phytoestrogens and fertility. *Fertil Steril*. 2019;112(5):825–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.016>.
57. Morin K.H. Nutrition and infertility: the case of soy. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2010;35(3):172. <https://doi.org/10.1097/NMC.0b013e3181d77f0a>.
58. Rossi B.V., Abusief M., Missmer S.A. Modifiable risk factors and infertility: what are the connections? *Am J Lifestyle Med*. 2014;10(4):220–31. <https://doi.org/10.1177/1559827614558020>.
59. Gaskins A.J., Chavarro J.E. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(4):379–89. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.010>.
60. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD007411. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411.pub4>.
61. Moslemi M.K., Tavanbakhsh S. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate. *Int J Gen Med*. 2011;4:99–104. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S16275>.
62. Kaltsas A. Oxidative stress and male infertility: the protective role of antioxidants. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(10):1769. <https://doi.org/10.3390/medicina59101769>.
63. Mistry H.D., Broughton Pipkin F., Redman C.W., Poston L. Selenium in reproductive health. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):21–30. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.034>.
64. Yao D.F., Mills J.N. Male infertility: lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies. *Asian J Androl*. 2016;18(3):410–8. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.175779>.
65. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J. et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(2):183–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19438>.
66. Chiu Y.H., Chavarro J.E., Souter I. Diet and female fertility: doctor, what should I eat? *Fertil Steril*. 2018;110(4):560–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.027>.
67. Subapriya S. Nutrition and fertility and human reproductive function. *The Indian Journal of Nutrition and Dietetics*. 2016;53:248. <https://doi.org/10.21048/ijnd.2016.53.2.4305>.
68. Razi Y., Eftekhari M., Fesahat F. et al. Concentrations of homocysteine in follicular fluid and embryo quality and oocyte maturity in infertile women:

- a prospective cohort. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(4):588–93. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1785409>.
69. Szymański W., Kazdepka-Ziemińska A. Effect of homocysteine concentration in follicular fluid on a degree of oocyte maturity. *Ginekolog Pol.* 2003;74(10):1392–6. (In Polish).
 70. Westphal L.M., Polan M.L., Trant A.S. Double-blind, placebo-controlled study of Fertilityblend: a nutritional supplement for improving fertility in women. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006;33(4):205–8.
 71. Polzikov M., Blinov D., Barakhoeva Z. et al. Association of the serum folate and total calcium and magnesium levels before ovarian stimulation with outcomes of fresh in vitro fertilization cycles in normogonadotropic women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:732731. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.732731>.
 72. Ползиков М.А., Блинов Д.В., Ушакова Т.И. и др. Влияет ли высокий уровень фолиевой кислоты в крови женщин на эффективность программ ЭКО? *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2019;13(4):313–25. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.313-325>.
 73. Taşkıran M. Is there an association between dietary antioxidant levels and sperm parameters in male infertility? *Cureus.* 2023;15(8):e44339. <https://doi.org/10.7759/cureus.44339>.
 74. Steiner A.Z., Hansen K.R., Barnhart K.T. et al.; Reproductive

References:

1. Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A. et al. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. [Muzhskoe besplodie v Rossijskoj Federacii: statisticheskie dannye za 2000–2018 gody]. *Eksperimental' naya i klinicheskaya urologiya.* 2019;(4):4–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12>.
2. Wagner A.O., Turk A., Kunej T. Towards a multi-omics of male infertility. *World J Mens Health.* 2023;41(2):272–88. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220186>.
3. Bunkar N., Pathak N., Lohiya N.K., Mishra P.K. Epigenetics: a key paradigm in reproductive health. *Clin Exp Reprod Med.* 2016;43(2):59–81. <https://doi.org/10.5653/cerm.2016.43.2.59>.
4. Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol.* 2019;133(6):377–84. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003271>.
5. Savina A.A., Zemlyanova E.V., Feiginova S.I. Potential births loss due to male and female infertility in Moscow. [Poteri potencial'nyh rozhdenij v g. Moskve za schet zhenskogo i muzhskogo besplodiya]. *Zdorov'e megapolisa.* 2022;3(3):39–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.47619/2713-2617.zm.2022.v.3i3:39-45>.
6. Nikitin A.I. IVF as a mirror of evolution. [Ekstrakorporal'noe oplodotvorenje kak zerkalo evolyucii]. *Problemy reprodukcii.* 2022;28(2):81–5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20222802181>.
7. Safaryan G.Kh., Dzhemlikhanova L.Kh., Kogan I.Yu. et al. Autoimmune markers in prognosis of Assisted Reproductive Technology efficiency. [Autoimmunnye markery, prognoziroyushchie effektivnost' programm vspomogatel'nyh reproduktivnyh tekhnologij]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina.* 2022;17(4):238–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.21638/spbu11.2022.401>.
8. Kuznetsov K.O., Ishbaev Ch.R., Hismatov M.A. et al. The effect of diisononyl phthalate on human reproductive function and in the experiment. [Vliyanie diisononilftalata na reproduktivnyuyu funkciyu cheloveka i v eksperimente]. *Problemy reprodukcii.* 2022;28(5):55–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20222805155>.
9. Maksimenko L.V. Epigenetics as an evidence base of the impact of lifestyle on health and disease. [Epigenetika kak dokazatel'naya baza vliyaniya obraza zhizni na zdorov'e i bolezni]. *Profilakticheskaya medicina.* 2019;22(2):115–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed201922021115>.
10. Gunes S., Esteves S.C. Role of genetics and epigenetics in male infertility. *Andrologia.* 2021;53(1):e13586. <https://doi.org/10.1111/and.13586>.
11. Bruni V., Capozzi A., Lello S. The role of genetics, epigenetics and lifestyle in polycystic ovary syndrome development: the state of the art. *Reprod Sci.* 2022;29(3):668–79. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00515-4>.
12. McSwiggin H.M., O'Doherty A.M. Epigenetic reprogramming during spermatogenesis and male factor infertility. *Reproduction.* 2018;156(2):9–21. <https://doi.org/10.1530/REP-18-0009>.
13. Marzouni E.T., Ilkhani H., Harchegani A.B. et al. Epigenetic modifications, a new approach to male infertility etiology: a review. *Int J Fertil Steril.* 2022;16(1):1–9. <https://doi.org/10.22074/IJFS.2021.138499.1032>.
14. Baranizadeh K., Bahmanzadeh M., Tavilani H. et al. Evaluation of methylenetetrahydrofolate reductase and S-adenosyl-methionine level in male infertility: a case-control study. *Int J Reprod Biomed.* 2022;20(4):299–306. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i4.10902>.
15. Rotondo J.C., Bosi S., Bazzan E. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene promoter hypermethylation in semen samples of infertile couples correlates with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 2012;27(12):3632–8. <https://doi.org/10.1093/humrep/des319>.
16. Song B., Wang C., Chen Y. et al. Sperm DNA integrity status is associated with DNA methylation signatures of imprinted genes and non-imprinted genes. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(8):2041–8. <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02157-6>.
17. Ordiyants I.M., Zyukina Z.V., Novginov D.S., Asatryan D.R. Modern concepts of endometrial receptivity in endometriosis-associated infertility (analytical review). [Sovremennyye predstavleniya o receptivnosti endometriya pri endometrioz-associirovannom besplodii (analiticheskij obzor)]. *Fundamental' naya i klinicheskaya medicina.* 2023;8(2):110–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-2-110-119>.
18. Kuznetsov K.O., Sharipova E.F., Nizaeva A.S. et al. The role of microRNAs in normal condition and in endometrial pathology. [Rol' mikroRNK v norme i pri patologii endometriya]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2023;23(4):27–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/roskush20232304127>.
19. Radzinsky V.E., Orzov M.R., Mikhaleva L.M. et al. Predictors of IVF failures in endometrial receptivity dysfunction. [Prediktory neudach EKO pri implantacionnoj nesostoyatel'nosti endometriya]. *Trudnyj pacient.* 2021;19(1):23–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.24412/20741995-2021-1-23-26>.
20. Godbole G., Suman P., Malik A. et al. Decrease in expression of HOXA10 in the decidua after embryo implantation promotes trophoblast invasion. *Endocrinology.* 2017;158(8):2618–33. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00032>.
21. Pisarska M.D., Chan J.L., Lawrenson K. et al. Genetics and epigenetics of infertility and treatments on outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(6):1871–86. <https://doi.org/10.1210/je.2018-01869>.
22. Eiras M.C., Pinheiro D.P., Romcy K.A.M. et al. Polycystic ovary syndrome: the epigenetics behind the disease. *Reprod Sci.* 2022;29(3):680–94. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00516-3>.
23. Efimova O.A., Pendina A.A., Tikhonov A.V. et al. Oxidized form of 5-methylcytosine – 5-hydroxymethylcytosine: a new insight into the biological significance in the mammalian genome. [Gidroksil'naya forma 5-metilcitozina – 5-gidroksimetilcitozin: novyj vzglyad na biologicheskuyu rol' v genome mlekoopitayushchih]. *Ekologicheskaya genetika.* 2014;12(1):3–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/ecogen1213-13>.
24. Giaccone F., Cannarella R., Mongioi L.M. et al. Epigenetics of male fertility: effects on assisted reproductive techniques. *World J Mens Health.* 2019;37(2):148–56. <https://doi.org/10.5534/wjmh.180071>.

25. Kaplun D.S., Kalyuzhny D.N., Prokhorchuk E.B., Zhenilo S.V. DNA Methylation: genomewide distribution, regulatory mechanism and therapy target. [Metilirovanie DNK: raspredelenie v genome, mekhanizm regulyatsii i mishen' dlya terapii]. *Acta Naturae*. 2023;14(4):4–19. (In Russ.). <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11822>.
26. Azova M.M., Akhmed A.A., Ait Aissa A., Blagonravov M.L. Association of DNMT3B and DNMT3L gene polymorphisms with early pregnancy loss. [Assotsiatsiya polimorfizmov genov DNMT3B i DNMT3L s poterej beremennosti na rannem stroke]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2019;167(4):459–62. (In Russ.).
27. Rotondo J.C., Lanzillotti C., Mazziotta C. et al. Epigenetics of male infertility: the role of DNA methylation. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:689624. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.689624>.
28. Esteves S.C., Santi D., Simoni M. An update on clinical and surgical interventions to reduce sperm DNA fragmentation in infertile men. *Andrology*. 2020;8(1):53–81. <https://doi.org/10.1111/andr.12724>.
29. Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Bozhedomov V.A. Sperm DNA fragmentation is a necessity for modern clinical practice. [Indeks fragmentatsii DNK spermatozoidov – neobhodimost' dlya sovremennoj klinicheskoy praktiki]. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2020;21(1):14–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2020-21-1-14-21>.
30. Yuen B.T., Bush K.M., Barrilleaux B.L. et al. Histone H3.3 regulates dynamic chromatin states during spermatogenesis. *Development*. 2014;141(18):3483–94. <https://doi.org/10.1242/dev.106450>.
31. Fournier C., Labrune E., Lornage J. et al. The impact of histones linked to sperm chromatin on embryo development and ART outcome. *Andrology*. 2018;6(3):436–45. <https://doi.org/10.1111/andr.12478>.
32. Ding G.L., Liu Y., Liu M.E. et al. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian J Androl*. 2015;17(6):948–53. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.150844>.
33. Sadler-Riggelman I., Klukovich R., Nilsson E. et al. Epigenetic transgenerational inheritance of testis pathology and Sertoli cell epimutations: generational origins of male infertility. *Environ Epigenet*. 2019;5(3):dvz013. <https://doi.org/10.1093/eep/dvz013>.
34. Denomme M.M., Haywood M.E., McCallie B.R. et al. The prolonged disease state of infertility is associated with embryonic epigenetic dysregulation. *Fertil Steril*. 2021;116(2):309–18.
35. Matveeva L.V., Fominova G.V., Gromova E.V. et al. Immunological forecasting of the effectiveness of assisted reproductive technologies. [Immunologicheskoe prognozirovanie effektivnosti vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Medicina*. 2023;27(3):342–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2023-27-2-342-353>.
36. Temirbulatov R.R., Isakova E.V., Korsak V.S. Effects of serum progesterone levels on the outcomes of assisted reproductive technology programs (literature review). [Vliyaniye urovnya progesterona v syvorotke krovi na iskhody programm vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy (obzor literatury)]. *Problemy reproduktiv. 2022;28(2):102–9*. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro202228021102>.
37. Grishin I.I., Chirvon T.G., Oguede O.R. Current trends in surgical treatment for infertility associated with polycystic ovary syndrome. [Sovremennyye tendentsii hirurgicheskogo lecheniya besplodiya, assotsirovannogo s sindromom polikistoznykh yaichnikov]. *RMZh. Mat' i ditya*. 2022;5(3):209–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-3-209-214>.
38. Schulte M.M., Tsai J.H., Moley K.H. Obesity and PCOS: the effect of metabolic derangements on endometrial receptivity at the time of implantation. *Reprod Sci*. 2015;22(1):6–14. <https://doi.org/10.1177/1933719114561552>.
39. Davydov A.I., Khabarova M.B., Chilova P.A. et al. Endometriosis and oxidative stress. Treatment rationale in endometriosis-associated infertility. [Endometriozi i oksidativnyy stress. Obosnovaniye strategii lecheniya pri endometrioze-assotsirovannom besplodii]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2023;22(1):69–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2023-1-69-75>.
40. Joshi N., Chan J.L. Female genomics: infertility and overall health. *Semin Reprod Med*. 2017;35(3):217–24. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1603095>.
41. Telenti A., Pierce L.C., Biggs W.H. et al. Deep sequencing of 10,000 human genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(42):11901–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1613365113>.
42. Grimstad F.W., Decherney A. A review of the epigenetic contributions to endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(3):467–76. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000298>.
43. Halikov A.A., Kildyushov E.M., Kuznetsov K.O. et al. Use of microRNA to estimate time science death: review. [Ispolzovanie mikroRNK s cel'yu opredeleniya davnosti nastupleniya smerti: obzor]. *Sudebnaya medicina*. 2021;7(3):132–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/fm412>.
44. Hammond S.M. An overview of microRNAs. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;87:3–14. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.05.001>.
45. Rimoldi S.F., Sartori C., Rexhaj E. et al. Antioxidants improve vascular function in children conceived by assisted reproductive technologies: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(11):1399–407. <https://doi.org/10.1177/2047487314535117>.
46. Drapkina O.M., Kim O.T., Dadaeva V.A. The Western diet as payback for civilization: pathophysiological mechanisms and issues for discussion. [Dieta zapadnogo obrazca kak rasplata za civilizatsiyu: patofiziologicheskie mekhanizmy i diskussionnye voprosy]. *Profilakticheskaya medicina*. 2021;24(5):94–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20212405194>.
47. Salas-Huetos A., Bulló M., Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):371–89. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx006>.
48. Giali L., Mohammadmoradi S., Javidan A., Sadeghi M.R. Nutritional modifications in male infertility: a systematic review covering 2 decades. *Nutr Rev*. 2016;74(2):118–30. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv059>.
49. Lambrot R., Xu C., Saint-Phar S. et al. Low paternal dietary folate alters the mouse sperm epigenome and is associated with negative pregnancy outcomes. *Nat Commun*. 2013;4:2889. <https://doi.org/10.1038/ncomms3889>.
50. Hoek J., Steegers-Theunissen R.P.M., Willemsen S.P., Schoenmakers S. Paternal folate status and sperm quality, pregnancy outcomes, and epigenetics: a systematic review and meta-analysis. *Mol Nutr Food Res*. 2020;64(9):e1900696. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900696>.
51. Tsukanov A.Yu., Turchaninov D.V., Satybalin D.A. et al. Micronutrient deficiency in men with infertility. [Mikronutrientnyy deficit u muzhchin s besplodiem]. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2020;21(2):58–63. <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2020-21-2-58-63>. (In Russ.).
52. Khalimova F.T., Karimov I.D., Isoeva B.I. Phytoestrogens in gynecology (literature review). [Fitoestrogeny v ginekologii (obzor literatury)]. *Biologiya i integrativnaya medicina*. 2023;1(60):82–143. (In Russ.).
53. Sirotkin A.V., Harrath A.H. Phytoestrogens and their effects. *Eur J Pharmacol*. 2014;741:230–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.057>.
54. Yanagihara N., Zhang H., Toyohira Y. et al. New insights into the pharmacological potential of plant flavonoids in the catecholamine system. *J Pharmacol Sci*. 2014;124(2):123–8. <https://doi.org/10.1254/jphs.13r17cp>.
55. Messina M., Messina V. The role of soy in vegetarian diets. *Nutrients*. 2010;2(8):855–88. <https://doi.org/10.3390/nu2080855>.
56. Cooper A.R. To eat soy or to not eat soy: the ongoing look at phytoestrogens and fertility. *Fertil Steril*. 2019;112(5):825–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.016>.
57. Morin K.H. Nutrition and infertility: the case of soy. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2010;35(3):172. <https://doi.org/10.1097/NMC.0b013e3181d77f0a>.
58. Rossi B.V., Abusief M., Missmer S.A. Modifiable risk factors and infertility: what are the connections? *Am J Lifestyle Med*. 2014;10(4):220–31. <https://doi.org/10.1177/1559827614558020>.
59. Gaskins A.J., Chavarro J.E. Diet and fertility: a review. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(4):379–89. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.010>.
60. Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD007411. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007411.pub4>.
61. Moslemi M.K., Tavanbakhsh S. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate. *Int J Gen Med*. 2011;4:99–104. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S16275>.
62. Kaltsas A. Oxidative stress and male infertility: the protective role of antioxidants. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(10):1769. <https://doi.org/10.3390/medicina59101769>.
63. Mistry H.D., Broughton Pipkin F., Redman C.W., Poston L. Selenium in reproductive health. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):21–30. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.034>.
64. Yao D.F., Mills J.N. Male infertility: lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies. *Asian J Androl*. 2016;18(3):410–8. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.175779>.
65. US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K., Grossman D.C.,

- Curry S.J. et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017;317(2):183–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19438>.
66. Chiu Y.H., Chavarro J.E., Souter I. Diet and female fertility: doctor, what should I eat? *Fertil Steril*. 2018;110(4):560–9. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.027>.
67. Subapriya S. Nutrition and fertility and human reproductive function. *The Indian Journal of Nutrition and Dietetics*. 2016;53:248. <https://doi.org/10.21048/ijnd.2016.53.2.4305>.
68. Razi Y., Eftekhar M., Fesahat F. et al. Concentrations of homocysteine in follicular fluid and embryo quality and oocyte maturity in infertile women: a prospective cohort. *J Obstet Gynaecol*. 2021;41(4):588–93. <https://doi.org/10.1080/01443615.2020.1785409>.
69. Szymański W., Kazdepka-Ziemińska A. Effect of homocysteine concentration in follicular fluid on a degree of oocyte maturity. *Ginek Pol*. 2003;74(10):1392–6. (In Polish).
70. Westphal L.M., Polan M.L., Trant A.S. Double-blind, placebo-controlled study of Fertilityblend: a nutritional supplement for improving fertility in women. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2006;33(4):205–8.
71. Polzikov M., Blinov D., Barakhoeva Z. et al. Association of the serum folate and total calcium and magnesium levels before ovarian stimulation with outcomes of fresh in vitro fertilization cycles in normogonadotropic women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:732731. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.732731>.
72. Polzikov M.A., Blinov D.V., Ushakova T.I. et al. Do high levels of folic acid in women's blood impact the outcome of IVF? [Vliyayt li vysokij uroven' folievoj kisloty v krvi zhenshchin na effektivnost' programm EKO?] *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2019;13(4):313–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.4.313-325>.
73. Taşkıran M. Is there an association between dietary antioxidant levels and sperm parameters in male infertility? *Cureus*. 2023;15(8):e44339. <https://doi.org/10.7759/cureus.44339>.
74. Steiner A.Z., Hansen K.R., Barnhart K.T. et al.; Reproductive Medicine Network. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2020;113(3):552–560.e3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.008>.
75. Chen W., Jiao X., Zhang J. et al. Vitamin D deficiency and high serum IL-6 concentration as risk factors for tubal factor infertility in Chinese women. *Nutrition*. 2018;49:24–31. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.11.016>.
76. Wang X.M., Ma Z.Y., Song N. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF-α and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(9):2513–8. https://doi.org/10.26355/eurrev_201805_14899.
77. Heyden E.L., Wimalawansa S.J. Vitamin D: Effects on human reproduction, pregnancy, and fetal well-being. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;180:41–50. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.12.011>.
78. Shapiro A.J., Darmon S.K., Barad D.H. et al. Vitamin D levels are not associated with ovarian reserve in a group of infertile women with a high prevalence of diminished ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2018;110(4):761–6. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.005>.
79. Skalnaya M.G., Tinkov A.A., Lobanova Y.N. et al. Serum levels of copper, iron, and manganese in women with pregnancy, miscarriage, and primary infertility. *J Trace Elem Med Biol*. 2019;56:124–30. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.08.009>.

Сведения об авторах:

Егорова Диана Андреевна – ассистент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: vkomissiya@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2855-5453>.

Дерезина Виктория Викторовна – ассистент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6428-3405>.

Чебанян Михаил Витальевич – ординатор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8163-0463>.

Султонова Милена Бахтикуловна – ординатор, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7461-290X>.

Ишмуратов Тимур Вилоревич – студент, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6731-0548>.

Гасанов Малик Мурадovich – ординатор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8843-0467>.

Чипчикова Альбина Заурбековна – ординатор, ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия», Черкесск, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6961-4063>.

Паксилева Софья Андреевна – студент, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6421-0345>.

Митькина Сабина Сафаевна – студент, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4200-4009>.

Хамидуллина Радмила Рафитовна – студент, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0345-3489>.

Кутеева Алина Шамильевна – студент, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарёва», Саранск, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7499-7597>.

Аникеева Арина Андреевна – студент, ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5602-6063>.

About the authors:

Diana A. Egorova – MD, Assistant, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: vkomissiya@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2855-5453>.

Victoria V. Derezina – MD, Assistant, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6428-3405>.

Mikhail V. Chebanyan – MD, Clinical Resident, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-8163-0463>.

Milena B. Sulstonova – MD, Clinical Resident, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7461-290X>.

Timur V. Ishmuratov – Student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6731-0548>.

Malik M. Gasanov – MD, Clinical Resident, Rostov State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8843-0467>.

Albina Z. Chipchikova – MD, Clinical Resident, North Caucasus State Academy, Cherkessk, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6961-4063>.

Sofya A. Paksileva – Student, Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6421-0345>.

Sabina S. Mitkina – Student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4200-4009>.

Radmila R. Khamidullina – Student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0345-3489>.

Alina Sh. Kutueva – Student, Ogarev National Research Mordovian State University, Saransk, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7499-7597>.

Arina A. Anikeeva – Student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5602-6063>.