

37. Фитцпатрик Д.Е., Эллинг Д.Л. Секреты дерматологии. М. 1999.
38. Данилевский Н.Ф., Несин А.Ф., Рахний Ж.И. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Киев, «Здоров'я» 1998.
39. Потеекаев Н.С. Дерматовенерология – синтез науки и практики. Избранные труды. М. 2004.
40. Tarasova I.A., Ivanova M.M. Outcomes and prognosis in systemic lupus erythematosus. In: Rheumatology Science and Practice. 2003; 41(2): 53-58. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2003-770>
41. Аллергология и иммунология. Национальное руководство (+CD-ROM). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.
42. Барыгина М. И., Авагян А. Х., Пиркл К. В., Цепов Л. М., Сёмченкова М. Ю. Поражения слизистой оболочки рта при системной красной волчанке. 01 декабря 2013 URL: <https://dentalmagazine.ru/posts/porazheniya-slizистой-obolochki-rta-pri-sistemnoj-krasnoj-volchanke.html>

UNELE ASPECTE EPIGENETICE ALE DISFUNȚIILOR SPERMATOGENEZEI

Vlada Furdui, dr. șt. biol., cercet. șt. superior
Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie, Chișinău, R. Moldova
vlada.furdui@mail.ru

SOME EPIGENETIC ASPECTS OF SPERMATOGENESIS DYSFUNCTIONS

Contemporary society faces a relatively high frequency of spermatogenesis dysfunctions. The factors that cause these dysfunctions can affect the structure of DNA, as well as lead to various epigenetic changes. The main epigenetic mechanisms of gene function regulation are DNA methylation, histone changes, and chromatin remodeling. Currently, research on sperm epigenome has a a direction of perspective.

Societatea contemporană se confruntă cu o frecvență relativ înaltă a infertilității masculine. Conform datelor științifice ale diferitor autori [1, 2, 3], 10-40% dintre bărbații de vârstă reproductivă sunt infertili. În același timp, se observă o tendință de scădere a volumului ejaculatului, precum și a numărului de spermatozoizi în acesta. În ultimele decenii, s-a înregistrat o deteriorare semnificativă a calității ejaculatului [4, 5]. Astfel, în ultimul deceniu, conform studiilor, concentrația medie a spermatozoizilor în ejaculat a scăzut de aproape 1,5 ori. Conform rapoartelor Organizației Mondiale a Sănătății valorile principalilor indicatori ai spermogramei, cum ar fi numărul de spermatozoizi în ejaculat și mobilitatea lor – semnificativ reduse, iar structura externă a spermatozoizilor – modificată [6].

Factorii principali care influențează dereglarea spermatogenezei îl au fumatul, obezitatea, stresul, precum și factorii de mediu [7, 8, 9]. Factorii de mediu pot afecta structura ADN-ului, cât și pot duce la diverse modificări epigenetice ale acestuia [10, 11]. Astfel, factorii nefavorabili de mediu influențează asupra formelor active de oxigen (FAO) în celulă și, ca urmare, pot provoca stresul oxidativ. Acesta, la rândul său, este în conexiune directă cu procesul de metilare activă a ADN, care este unul dintre principalele mecanisme epigenetice de reglare a funcției gene [12, 13, 14], ceea ce este într-o corelație strânsă cu procesele de îmbătrânire ale organismului.

Starea de metilare influențează împachetarea cromatinei în capul spermatozoidului și expresia genelor imprimatate și neimprimatate. Metilarea ADN-ului constă în atașarea unei grupe metil la citozină în dinucleotidele CpG pentru a forma 5-metilcitozină [15, 16]. Dinucleotidele CpG metilate sunt chimic stabile, însă modelele de metilare se pot schimba pe parcursul vieții unei persoane [17, 18]. Dereglările de metilare ADN pot duce la apariția sindromului ICF, care se manifestă prin creșterea mortalității embrionilor, imunodeficiență, instabilitate cromozomială, anomalii ale craniului facial [19].

Unul dintre motivele hidroximetilării spontane este cantitatea excesivă a formelor active de oxigen (FAO) în timpul stresului oxidativ, care poate duce la deteriorarea ADN-ului și, în consecință, la fragmentarea acestuia. Cei mai vulnerabili la efectele oxidative ale FAO sunt spermatozoizii. Investigarea bărbaților infertili a evidențiat modificări ale profilului de metilare, în special în genele imprimatate, precum H19, IGF2, MEST, PEG3, LIT1, SNRPN și, într-o măsură mai mică – în cele neimprimatate (MTHFR și DAZ). A fost demonstrată corelația dintre fertilitatea masculină și starea de metilare a genelor SPATA, care joacă un rol important în spermatogeneză și maturizarea spermatozoizilor, precum și confirmată relația dintre starea de metilare a genelor SPATA și infertilitatea oligozoospermică [20].

Cel de al doilea mecanism epigenetic al spermatogenezei sunt modificările histonelor. Acetilarea este cea mai studiată modificare a histonelor. Astfel, acetilarea prin acetiltransferaza a lizinelor 14-a și 9-a ale histonei H3 (respectiv H3K14ac și H3K9ac) corelează cu activitatea transcripțională a cromozomului în acest segment (modelul „cis” de reglare epigenetică). Histonele sunt capabile să-și mențină starea modificată și să acționeze ca o matrice pentru modificarea de noi histone care se leagă cu ADN după replicare [21, 22, 23].

Un alt mecanism epigenetic al spermatogenezei este remodelarea cromatinei. Factorii epigenetici afectează activitatea de exprimare a anumitor gene la diverse niveluri, ceea ce duce la o schimbare a feno-

tipului unei celule sau a unui organism. Cromatina este un complex de ADN cu proteine, în principal cu proteine histonice. Histonele formează un nucleozom în jurul căruia ADN-ul este spiralat, adică compactarea acestuia în nucleu. Intensitatea expresiei genelor depinde de densitatea nucleozomilor din regiunile exprimate activ ale genomului. Remodelarea cromatinei este un proces de schimbare activă a „densității” nucleozomilor și identitatea histonelor cu ADN-ul. Patologiile asociate cu dereglările procesului de remodelare a cromatinei sunt sindromul Rett, sindromul α -talasemiei/retardului mental legat de X-cromozom, displazia imuno-osoasă tip Shimke, sindromul Koffin-Lowry [24, 25, 26, 27].

În prezent cercetările epigenomului spermatic prezintă o direcție de perspectivă din mai multe considerente. În primul rând, markerii epigenetici ai tulburărilor spermatogenezei și maturizării spermatozoizilor, precum și efectul specific al diferitor factori de mediu, inclusiv factori chimici asupra epigenomului sunt insuficient studiați. În al doilea rând, markerii epigenetici sunt asociați cu calitatea și numărul spermatozoizilor. În al treilea rând, și poate cel mai important – reprogramarea epigenomului în celulele germinale poate fi transmisă generațiilor următoare, ceea ce poate duce la diverse dereglări în dezvoltarea descendenților, atât în perioadă embrionară, cât și postnatală.

Referințe bibliografice

1. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance challenges and future research opportunities. În: Hum Reproduction Update, 2017, Nr. 23, p. 660-680.
2. Marcia C. Inhorn, Pasquale Patrizio. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. În: Human Reproduction Update, 2015, Nr. 21, p. 411-426.
3. Всемирная организация здравоохранения, Департамент репродуктивного здоровья и научных исследований Руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека – Пятое издание, 2012.
4. Jungwirth A., Diener T. et al. European association of urology guidelines on male Infertility. În: Eur.Urol., 2012, Nr. 62(2), p. 324-332.
5. Moss Richard et al. The Next Generation of Scenarios for Climate Change Research and Assessment. În: Nature, 2010, Nr. 463, p.747-56.
6. Heyn H., Ferreira H.J., Bassas L. et al. Epigenetic disruption of the PIWI pathway in human spermatogenic disorders. În: Journal PloS one, 2012, Volume 7, Nr. 10, p. 47892.
7. Qiu L. L., Wang X., Zhang X. H., Zhang Z., Gu J., Liu L., Wang S. L. Decreased androgen receptor expression may contribute to spermatogenesis failure in rats exposed to low concentration of bisphenol A. În: Toxicology letters, 2013, Nr. 219(2), p.116-124.

8. Rana S. V. S. Perspectives in endocrine toxicity of heavy metals-a review. *În: Biological trace element research*, 2014, Nr. 160(1), p.1-14.
9. Rubes J., Lowe X., Moore D., Perreault S., Slott V., Evenson D., Wyrobek A. J. Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *În: Fertility and sterility*, 1998. Nr. 70(4), p.715-723.
10. Flatscher R., Frajman B., Schonswetter P., Paun O. Environmental Heterogeneity and Phenotypic Divergence: Can Heritable Epigenetic Variation Aid Speciation? *În: Genetics Research International*, 2012, Vol. 2012, p. 698421.
11. Wu W., Hu Z., Qin Y. et al. Seminal plasma microRNAs: potential biomarkers for spermatogenesis status. *În: Mol. Hum. Reprod.*, 2012, Nr.18(10), p.489–497.
12. Chandler V. L. Paramutation: from maize to mice. *În: Cell*, 2007, Vol. 128, Nr. 4, p. 641-645.
13. Самцы бразильских свинок передали детям эпигенетические изменения. *În: <https://nplus1.ru/news/2018/12/25/wild-guinea-pigs>* (accesat: 15.09.2020).
14. Шильникова Е.М. Генетические и эпигенетические особенности генома сперматозоида и их влияние на раннее эмбриональное развитие человека. Санкт-Петербург, 2015.
15. Houshdaran S., Cortessis V.K., Siegmund K. et al. Widespread epigenetic abnormalities suggest a broad DNA methylation erasure defect in abnormal human sperm. *În: Journal PloS one*, 2007, Volume 2, Nr.12, p. 1289.
16. Tian M., Bao H., Martin F.L. et al. Association of DNA methylation and mitochondrial DNA copy number with human semen quality. *În: Biol. Reprod.*, 2014, V. 91, Nr. 4, p. 101.
17. Laqqan M, Solomayer EF, Hammadeh M. Aberrations in sperm DNA methylation patterns are associated with abnormalities in semen parameters of subfertile males. *În: Reproductive Biology*, 2017, Nr.17, p.246–251.
18. Richards R., Patel J., Stevenson K., Harbison S. Evaluation of massively parallel sequencing for forensic DNA methylation profiling. *În: <https://onlinelibrary.wiley>* (accesat: 20.09.2020).
19. Васильев С. А., Толмачёва Е. Н., Лебедев И. Н. Эпигенетическая регуляция ретротранспозона line-1 и его роль в эмбриогенезе. *Îн: Генетика*, 2016, том 52, № 12, с. 1349-1357.
20. Повышенное метилирование ДНК генов, регулирующих сперматогенез, связано с бесплодием. *Îн: <https://www.uroweb.ru/news/povishennoe-metilirovanie-dnk-genov-reguliruyushchih-spermatogenez-svyazano-s-besplodiem>* (accesat: 20.09.2020).
21. Aravin A.A., Sachidanandam R., Girard A. et al. Developmentally regulated piRNA clusters implicate MILI in transposon control. *Îн: Science*, 2007, V. 316, Nr.5825, p. 744–747.
22. Krawetz S. A., Kruger A., Lalancette C. et al. A survey of small RNAs in human sperm. *Îн: Hum. Reprod.*, 2011. Nr. 26(12), p.3401-3412.
23. Luo Y.B., Zhang L., Lin Z.L. et al. Distinct subcellular localization and potential role of LINE1-ORF1P in meiotic oocytes. *Îн: Histochem. Cell Biol.*, 2015, V. 145, Nr. 1, p. 93–104.
24. Malki S., van der Heijden G.W., O'Donnell K.A. et al. A role for retrotranspo-

son LINE-1 in fetal oocyte attritionin mice. *În: Dev. Cell.*, 2014, V. 29, Nr. 5, p. 521–533.

25. Stanford Joseph B., Dunson David B. Studying Human Fertility: Response to Slama et al. and Joffe et al. *În: Environmental Health Perspectives*, 2004, Nr.112 (11), p. 605-606.
26. Xie P, Keating D, Parrella A, et al. Sperm Genomic Integrity by TUNEL Varies throughout the Male Genital Tract. *În: J. Urol.*, 2020, Nr. 203(4), p.802–808.
27. Руднева С. А., Хаченкова А. А. Роль микроРНК в сперматогенезе. *Îн: Андрология и генитальная хирургия*, 2016, том 17, с. 23-37.

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ И ПСИХО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНОГО ВОЕННОГО КОНФЛИКТА

Дмитрий Ластков, д.мед.н., профессор

Марина Ежелева, ассистент

Донецкий национальный медицинский университет

имени М. Горького, Донецк, Украина

lastkov.donmu@list.ru

ENVIRONMENTAL AND PSYCHO-SOCIAL ASPECTS OF POPULATION MORTALITY IN THE CONDITIONS OF A LOCAL MILITARY CONFLICT

The assessment of risk factors for mortality of the population (including mortality from cardiovascular pathology) of the eco-crisis region in the context of a local military conflict has been carried out. The analysis was carried out for the “dirtiest” and “cleanest” areas (not affected by hostilities) of Donetsk in comparison with the average city indicators for 3 time periods: pre-war (2010-2013), transitional – the beginning of hostilities (2014-2016) and stable military (2017-2019). In all analyzed periods, the mortality rates from myocardial infarction and stroke among the population of the “dirty” area were higher, and among the population of the control area was lower than the average for the city.

Введение. Для оценки влияния окружающей среды на уровни смертности взрослого населения в качестве показателя загрязнения нами была выбрана концентрация тяжелых металлов (ТМ) в почве, являющейся наименее мигрирующим объектом. Показатели загрязнения почвы минимально вариабельны, а уровни ТМ в почве определяют степень загрязнения воды и пищевых продуктов [1]. Сердечно-сосудистая система одной из первых подвергается мощ-