

Обзорная статья

УДК 615.1

doi:10.32687/1561-5936-2022-26-3-199-204

Репродуктивные технологии в решении проблем бесплодия населения (часть I)

Инна Алексеевна Тлиашинова¹, Ромина Наилевна Садькова²,
Эльмира Нурисламовна Мингазова³✉

¹Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко, г. Москва, Российская Федерация;

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация;

³Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н. А. Семашко, г. Москва, Российская Федерация; Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация; Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Российская Федерация

¹info@nrph.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0976-5539>

²sadykovaromina23@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1771-7537>

³elmira_mingazova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8558-8928>

Аннотация. В статье приведён обзор научной информации о современных подходах к охране репродуктивного здоровья, инновационных методах раннего выявления нарушений и своевременной коррекции сниженных репродуктивных возможностей организма, в том числе бесплодия. К основным физиологическим факторам нарушений репродуктивных функций относятся генетическая предрасположенность, нарушения функции митохондрий, геномная нестабильность, окислительный стресс и др. В частности, митохондрии вносят значительный вклад в регулирование различных физиологических аспектов репродуктивной функции, включая развитие ооцитов и эмбрионов, сперматогенез и оплодотворение. Дисфункция ооцитов, связанная со старением, становится всё более насущной медицинской и экономической проблемой современного общества, где женщины откладывают создание семьи. Нарушения обмена веществ у матери, такие как ожирение и сахарный диабет 2-го типа, связаны с гиперлипидемией и повышенными концентрациями свободных жирных кислот в фолликулярной жидкости яичников. Созревание ооцитов в этих липотоксических условиях приводит к повышению уровня окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, снижению компетентности в развитии ооцитов и неудачным результатам ЭКО.

В результате выявлено, какие современные подходы влияют на решение проблемы нарушений репродуктивных функций, оценены факторы рисков на репродуктивное здоровье, предложены методы снижения влияния данных факторов.

Ключевые слова: нарушения репродуктивных функций, митохондриальные дисфункции, методы коррекции

Для цитирования: Тлиашинова И. А., Садькова Р. Н., Мингазова Э. Н. Репродуктивные технологии в решении проблем бесплодия населения (часть I) // Ремедиум. 2022. Т. 26, № 3. С. 199—204. doi:10.32687/1561-5936-2022-26-3-199-204.

Review article

Reproductive technologies in solving the problems of infertility of the population (Part I)

Inna A. Tliashinova¹, Romina N. Sadykova², Elmira N. Mingazova³✉

¹N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation;

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

³N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation; Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation; Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

¹info@nrph.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0976-5539>

²sadykovaromina23@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1771-7537>

³elmira_mingazova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8558-8928>

Abstract. The article provides an overview of scientific information on modern approaches to reproductive health protection, innovative methods for early detection of disorders and timely correction of reduced reproductive capabilities of the body, including infertility. The main physiological factors of reproductive disorders are genetic predisposition, mitochondrial dysfunctions, genomic instability, oxidative stress, etc. In particular, mitochondria make a significant contribution to the regulation of various physiological aspects of reproductive function, including the development of oocytes and embryos, as well as spermatogenesis and fertilization. Oocyte dysfunction associated with aging is becoming an increasingly pressing medical and economic problem in modern society, where women are postponing family formation. Maternal metabolic disorders such as obesity and type II diabetes are associated with hyperlipidemia and increased concentrations of free fatty acids in ovarian follicular fluid. Oocyte maturation under these lipotoxic conditions leads to increased levels of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, decreased competence in oocyte development, and poor IVF results.

As a result, it was revealed which modern approaches influence the solution of the problem of reproductive disorders, the risk factors for reproductive health were assessed, and methods were proposed to reduce the influence of these factors.

Key words: reproductive disorders, mitochondrial dysfunctions, methods of correction

For citation: Tliashinova I. A., Sadykova R. N., Mingazova E. N. Reproductive technologies in solving the problems of infertility of the population (Part I). *Re-medium*. 2022;26(3):199–204. (In Russ.). doi:10.32687/1561-5936-2022-26-3-199-204.

Факторы нарушения репродуктивных функций включают генетическую предрасположенность, нарушение функции митохондрий, геномную нестабильность, окислительный стресс, снижение метаболической активности и др.

Митохондриальные аномалии или мутации способствуют репродуктивному старению, а также возникновению возрастных патологий, таких как инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа, нарушения липидного обмена и гипертония. Наследование дисфункциональных материнских митохондрий может увеличить риск развития заболеваний у взрослых в более позднем возрасте.

Сегодня всё большее внимание учёные мира уделяют инновационным методам охраны репродуктивного здоровья, раннему выявлению его нарушений и своевременной коррекции, в том числе вопросам сниженных репродуктивных возможностей организма, бесплодия, дисфункции яичников. Дисфункция яичников представляет собой многогранную проблему. Методы её лечения включают инъекции в яичники с использованием богатой тромбоцитами плазмы или стволовых клеток, использование искусственных гамет и яичников, трансплантацию яичников и заместительную митохондриальную терапию. В контексте внедрения новых методов лечения рассматриваются вопросы биологических механизмов, уровня инвазивности, эффективности лечения и возможных осложнений, оценки состояния организма, биоэтические проблемы [1].

Митохондрии, присутствующие почти во всех эукариотических клетках и вносящие вклад во многие другие важные клеточные функции, находятся в фокусе внимания многих современных исследований в области репродуктивного здоровья [2–6]. Митохондрии выполняют множество функций, включая синтез аденинтрифосфата, производство активных форм кислорода (АФК), передачу сигналов кальция, термогенез и апоптоз, играют важную роль в клетке. Благодаря функции дыхания митохондрии подвергаются постоянному окислительному стрессу, который может повредить одну из уникальных особенностей этой органеллы — её особый геном. Повреждение митохондриальной ДНК (мтДНК) и потеря целостности митохондриального генома играют роль в развитии как тяжёлых заболеваний с ранним началом, так и хронических заболеваний, связанных с возрастом. Исследователями придаётся приоритетное значение вопросам изучения процессов, с помощью которых поддерживается целостность мтДНК, а также проблематика восстановления окислительных повреждений ДНК и клеточных последствий снижения стабильности митохондриального генома [3].

Митохондрии, играющие фундаментальную роль в развитии женской линии наследования, вовлечены в проблематику женского бесплодия. Накапливаются доказательства того, что митохондриальные

дисфункции являются основной причиной образования анеуплоидий у людей. Мутации в мтДНК, приводящие к дисфункции митохондрий, имеют отношение к большому спектру заболеваний, включая нарушения фертильности. В последнее время митохондрии считаются важным фактором оценки качества ооцитов и эмбрионов.

Одной из уникальных характеристик митохондрий является то, что у них есть собственный геном, который передаётся от матери только через высокоспецифические механизмы, возникающие во время гаметогенеза и эмбриогенеза. Зрелый ооцит имеет наибольшее количество копий мтДНК среди всех клеток, и эта митохондриальная масса напрямую связана со способностью ооцита поддерживать ранние стадии развития эмбриона у многих видов. Тонкие энергетические и метаболические модификации, необходимые для каждого из ключевых этапов раннего эмбрионального развития, во многом обусловлены митохондриальной нагрузкой и активностью ооцита. Например, эпигенетическое репрограммирование зависит от метаболических кофакторов, продуцируемых митохондриальным метаболизмом, а АФК, происходящие из дыхательной цепи митохондрий, важны для регуляции клеточной передачи сигналов в эмбрионе. Все эти элементы также побудили учёных рассматривать митохондрии как потенциальный биомаркер компетентности ооцитов и жизнеспособности эмбрионов, а также как ключевую цель для будущих потенциальных методов лечения [2].

Стресс может влиять на репродуктивную способность лактирующих коров, воздействуя на пул фолликулов яичников и заключённых в них ооцитов. Среди факторов стресса выделяют тепловой стресс, а именно высокий индекс температуры—влажности, а также токсины окружающей среды и пищевые токсины. Данные свидетельствуют о том, что вызванное стрессом нарушение развития ооцитов включает изменения в функционировании митохондрий. Известно, что внутри ооцита митохондрии участвуют в генерации АТФ, гомеостазе кальция, регуляции цитоплазматического восстановления—окисления, передачи сигнала и апоптоза. Тепловой стресс тесно связан с изменениями распределения митохондрий и изменениями мембранного потенциала митохондрий, нарушает экспрессию митохондриальных генов, в частности генов, связанных с транскрипцией и репликацией митохондриальной ДНК и кодирующих комплексы окислительного фосфорилирования для производства АТФ. Предполагается, что снижение уровня АТФ ниже требуемого порога ставит под угрозу прогрессирование созревания ооцитов и, как следствие, эмбриональное развитие. Другой механизм, связанный с функцией митохондрий, — это увеличение количества АФК, которое было зарегистрировано в ооцитах, подвергшихся тепловому стрессу или воздей-

ствию токсичных веществ из окружающей среды. Окислительное фосфорилирование в митохондриях является основным источником АФК. В физиологических условиях АФК необходимы для созревания ядра, нарушение равновесия между производством АФК и антиоксидантной способностью может привести к повреждению ДНК и апоптозу. К возможным способам смягчения воздействия стресса на митохондрии, таким как включение кофермента Q₁₀ — ключевого компонента митохондриальной дыхательной цепи, относят введение антиоксидантов и здоровых митохондрий. Изучение клеточных и молекулярных ответов ооцитов, в частности митохондрий, может привести к разработке новых стратегий смягчения воздействия различных стрессоров на фертильность [7].

В последние годы заметно возросло внимание к митохондриальным нарушениям человека ввиду особой разрушительной роли генетических дефектов митохондриального генома в состоянии здоровья. мтДНК у большинства эукариот наследуется по материнской линии, при этом отцовская мтДНК удаляется из эмбриона с помощью различных механизмов. Следовательно, мутации мтДНК, приобретенные в зародышевой линии женщины, могут ухудшить фертильность и/или приводить к тяжёлым (и даже смертельным) заболеваниям у её потомства. Обнаружена взаимосвязь между митохондриальной дисфункцией, старением и фертильностью, что предполагает развитие практик скрининга и диагностики митохондриальных дефектов у доимплантационных эмбрионов, а также использование заместительной митохондриальной терапии для предотвращения передачи наследственных по материнской линии митохондриальных заболеваний [8].

Митохондрии и мтДНК со временем могут быть повреждены, что может быть одной из причин бесплодия в связи со старением. Мутации в мтДНК, вызывающие митохондриальную дисфункцию, также могут приводить к тяжёлым заболеваниям, которыми страдает примерно 1 человек из 4300. Более того, очень низкие уровни мутированной мтДНК, по-видимому, присутствуют у каждого человека. Они могут увеличиваться со временем и ассоциироваться с дегенеративными заболеваниями с поздним началом, такими как болезни Паркинсона и Альцгеймера, а также некоторые распространённые виды рака. Мутации в мтДНК, передающиеся по материнской линии, недостаточно полно изучены в отношении особенностей наследования. Недавние открытия показали наличие в женской зародышевой линии некоего очищающего фильтра против вредных вариантов мтДНК. Основным механизмом этого фильтра в значительной степени неизвестен, и исследователями было предложено полагаться на аутофагическую деградацию дисфункциональных митохондрий или избирательную репликацию/передачу не вредных вариантов. Таким образом, понимание механизмов, регулирующих наследование митохондрий, представляет особый научный интерес в плане улучшения диагностики и разработки терапевтических инструментов для предотвра-

ния передачи заболеваний, кодируемых мтДНК преимущественно по женской линии [5].

мтДНК кодирует жизненно важные белки и РНК для нормального функционирования митохондрий. Поскольку мтДНК претерпевает довольно сложные процессы во время гаметогенеза и оплодотворения, выяснение изменений и функций мтДНК и её существенного влияния на качество гамет и фертильность в ходе этого процесса имеет большое значение. Благодаря появлению и быстрому развитию технологии редактирования генов, были сделаны прорывы в редактировании митохондриального генома, что открывает большие перспективы для лечения заболеваний, связанных с мтДНК [6].

Имеющаяся литература по митохондриям в сперматозоидах обширна и в некоторых случаях противоречива. С учётом того, что митохондрии лишь косвенно участвуют в цитоплазматической наследственности, понимание функции митохондрий сперматозоидов и её корреляции с качеством спермы может дать дополнительное понимание их вклада в оценку бесплодия мужчины. Митохондрии играют центральную роль в метаболизме сперматозоидов и участвуют в выработке энергии, окислительно-восстановительном равновесии и регуляции кальция, а также в путях апоптоза, которые необходимы для подвижности сперматозоидов и слияния гамет. Во многих случаях изменения одной из вышеупомянутых функций могут быть связаны со снижением качества спермы и/или бесплодием. Связь между митохондриальным геномом и качеством сперматозоидов оказывается более сложной. Хотя количество мтДНК и наличие в ней крупномасштабных делеций обратно коррелируют с качеством сперматозоидов, эффекты мутаций кажутся гетерогенными и, в частности, связаны с их патогенностью. В последнее время появляются работы, которые подчёркивают значимую роль митохондрий в воспроизводстве, и особенно в качестве гамет [9].

Функциональность митохондрий и потенциал интактной митохондриальной мембраны являются предпосылками подвижности сперматозоидов, гиперактивации, ёмкости, активности акрозина, реакции акросомы и целостности ДНК. Дефекты митохондриальной функции сперматозоидов серьёзно нарушают поддержание производства энергии, необходимой для подвижности сперматозоидов, и могут быть основной причиной астенозооспермии. мтДНК сперматозоидов подвержена окислительному повреждению и мутациям, которые могут нарушить функцию сперматозоидов и привести к бесплодию. Кроме того, самцы с аномальными параметрами спермы имеют увеличенное количество копий мтДНК и сниженную целостность мтДНК [4].

В последнее время ведутся серьёзные споры о том, может ли передача отцовской мтДНК сосуществовать с передачей мтДНК от матери. Были рассмотрены вопросы идентификации 3 неродственных мультигенерационных уровней с высоким уровнем гетероплазмии мтДНК (24—76%). Исследование сегрегации мтДНК у 17 человек показывает

передачу мтДНК от двух родителей с аутосомно-доминантным типом наследования. Результаты предполагают, что, хотя центральная догма о наследовании мтДНК по материнской линии остаётся в силе, существуют некоторые исключительные случаи, когда отцовская мтДНК может быть передана потомству. Выяснение молекулярного механизма этого необычного способа наследования позволит по-новому взглянуть на то, как мтДНК передаётся от родителей к потомству, и может даже привести к разработке новых путей терапевтического лечения передачи патогенной мтДНК [10].

Приводится несколько цепочек доказательств, которые ставят под сомнение догму о том, что мтДНК человека наследуется исключительно по материнской линии. В работе сообщается о генетической сигнатуре у 7 из 11 035 семей (обоих родителей и ребёнка) с аллельными фракциями 5—25%, что подразумевает наследование от двух родителей мтДНК у 0,06% потомства. Однако, анализируя последовательность ядерного генома, W. Wei и соавт. обнаружили большие редкие или уникальные ядерно-митохондриальные сегменты ДНК (мега-NUMT), переданные от отца, в 7 семьях [11]. Независимо обнаружены мега-NUMT у 0,13% отцов, что подразумевает аутосомную передачу гаплотипа. Также в работе [11] показано, что фракция аллелей гаплотипов может быть объяснена сложными конкатенированными последовательностями, происходящими от мтДНК, перегруппированными в ядерном геноме. Авторы сделали вывод, что редкие скрытые мега-NUMT могут напоминать отцовскую гетероплазмия мтДНК, но точных доказательств отцовской передачи мтДНК у людей не обнаружено [11].

Нарушения обмена веществ у матери, такие как ожирение и сахарный диабет 2-го типа, связаны с гиперлипидемией и повышенными концентрациями свободных жирных кислот в фолликулярной жидкости яичников. Созревание ооцитов в этих липотоксических условиях приводит к повышению уровня окислительного стресса, митохондриальной дисфункции, снижению компетентности в развитии ооцитов и неудачным результатам экстракорпорального оплодотворения. Выявлено, что добавление митохондриального антиоксиданта митохинона в среду для культивирования эмбрионов снижает окислительный стресс и предотвращает разобщение митохондрий у эмбрионов, полученных из метаболически нарушенных ооцитов *in vitro*, что приводит к более высокому уровню бластоцист и снижению апоптоза бластомеров. W. F. A. Marei и соавт. полагают, что человеческие ооциты, собранные для проведения экстракорпорального оплодотворения у пациентов с материнскими метаболическими нарушениями, уязвимы к липотоксичности и окислительному стрессу во время созревания *in vivo*. Результаты работы позволяют предположить, что митохондриальная таргетная терапия, такая как использование митохинона, во время культивирования эмбрионов может улучшить качество ооцитов, проявляющих митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс. Такой подход может быть полез-

ным для успешности экстракорпорального оплодотворения у бесплодных пациентов с метаболическими нарушениями [12].

Здоровый режим питания и добавление питательных веществ, особенно в период до зачатия, могут быть полезны для рождения ребёнка, хотя задействованные механизмы полностью не изучены. Эндокринная система и аппарат ооплазматических органелл, в частности митохондрии, несомненно, являются ключевыми элементами во время оогенеза и последующего развития эмбриона, и их правильное функционирование связано с питанием. В нескольких исследованиях на животных сообщалось о различных побочных эффектах на митохондрии, вызванных несбалансированным питанием, включая потребление продуктов питания с высоким содержанием жиров и сахара, с низким содержанием белка. Потребление различных продуктов питания с разным составом макроэлементов влияет на активность митохондрий ооцитов в кратко-, средне- и долгосрочной перспективе. Питание может влиять на внутриклеточное распределение митохондрий, их содержание, структуру, биогенез и функционирование [13].

Дисфункция ооцитов, связанная со старением, становится всё более насущной медицинской и экономической проблемой современного общества, где женщины откладывают создание семьи. Более полное понимание роли митохондрий в случаях бесплодия, связанного со старением яичников, имеет особое значение для лечения этого расстройства. Существует большая индивидуальная вариабельность старения яичников. Нередко у пациенток, обращающихся по поводу бесплодия, наблюдаются признаки преждевременного старения яичников, при котором вспомогательные репродуктивные технологии часто неэффективны. Старение яичников характеризуется количественным и качественным изменением резерва ооцитов. Митохондрии играют центральную роль в атрезии фолликулов и могут быть основной мишенью ооплазматических факторов, определяющих качество ооцитов, на которое негативно влияет старение. Ооцит является самой богатой митохондриями клеткой тела и во многом зависит от этих органелл, чтобы обрести способность к оплодотворению и раннему эмбриональному развитию. Более того, ооцит обеспечивает наследование от одного родителя и стабильность митохондриального генома через поколения.

Созревание ооцитов, которое запускается лютеинизирующим гормоном *in vivo* или инъекцией хорионического гонадотропина человека, является важнейшим этапом, на котором возникает большинство анеуплоидий яйцеклетки. В свете возрастающего интереса к вопросам выявления веществ в качестве средства против бесплодия исследователями рассматривается проблематика способов решения фундаментальной проблемы старения ооцитов, повышения уровня анеуплоидии яиц и снижения потенциала развития яиц [14].

Функция митохондрий снижается во время старения из-за накопления вредных митохондриаль-

ных геномов и повреждений в результате локального образования АФК, оба из которых часто обостряются при таких заболеваниях, как болезнь Паркинсона. Клетки имеют несколько механизмов для оценки функции митохондрий и активации транскрипционного ответа, известного как митохондриальный ответ развёрнутого белка (UPRmt), когда целостность и функция митохондрий нарушены. UPRmt способствует выживанию клеток и восстановлению митохондриальной сети для обеспечения оптимальной клеточной функции. Недавние исследования регуляции, механизмов и функций UPRmt выявили важные и сложные связи со старением и заболеваниями, связанными со старением, разные механизмы передачи сигналов, которые регулируют UPRmt, и физиологические последствия его активации, которые влияют на здоровье клеток и организма во время старения [15].

Связанная со старением нестабильность мтДНК, которая приводит к накоплению мутаций мтДНК в ооците, играет ключевую роль в ухудшении качества ооцита с точки зрения потенциала и риска передачи митохондриальных аномалий потомству, а некоторые гаплогруппы мтДНК защищают от снижения резерва яичников. Количественно митохондриальный биогенез имеет решающее значение во время оогенеза для создания достаточно большого митохондриального пула, чтобы обеспечить нормальное раннее эмбриональное развитие и избежать преждевременной активации митохондриального биогенеза. Старение яичников также серьёзно влияет на динамический характер митохондриального биогенеза в окружающих клетках гранулы, что может предоставить интересные альтернативные биомаркеры качества ооцитов [16].

Предложена стратегия, направленная на улучшение качества яйцеклеток у женщин старшего возраста путём восстановления устойчивого процесса созревания ооцитов. Определён дефицит путресцина, биогенного полиамина, вырабатываемого в перивульторных яичниках естественным образом, который является одной из причин плохого качества яйцеклеток. Приём добавок путресцина в период овуляции снижает анеуплоидию яйцеклеток, улучшает качество эмбрионов и снижает частоту выкидышей у старых мышей. Предварительные данные о путресцине показывают, что у женщин наблюдается связанный со старением дефицит орнитиндекарбоксилазы яичников — фермента, ответственного за выработку путресцина. Авторы полагают, что приём перивульторного путресцина имеет большие перспективы в качестве естественного и эффективного средства лечения бесплодия у женщин старшего материнского возраста, применяемого при естественном зачатии и в сочетании с современными вспомогательными репродуктивными методами [14].

Мутации в мтДНК как мультикопийном геноме, число копий клеток которого варьирует в зависимости от типа ткани, могут вызывать широкий спектр заболеваний. Гетероплазмия или мутированная мтДНК, образующая подмножество общей популя-

ции мтДНК в клетке или ткани, после достижения определённого уровня проявляется как митохондриальная дисфункция. В этой связи предпринимаются попытки искусственного уменьшения или замены мутировавших видов. В качестве современных способов редактирования митохондриального генома и предотвращения патогенного переноса мтДНК исследователи предлагают методы донорства митохондрий, такие как перенос материнского веретена и пронуклеуса, при котором мутированная мтДНК в ооците или оплодотворённом эмбрионе заменяется нормальными копиями митохондриального генома. Обсуждается также методика молекулярного нацеливания и расщепления патогенной мтДНК для сдвига гетероплазмы с использованием антигенной терапии и геномной инженерии, включая нуклеазы цинкового пальца и эффекторные нуклеазы, подобные активаторам транскрипции [17].

Заключение

Среди новых подходов, направленных на решение проблемы репродуктивного здоровья, особое место в современных исследованиях занимают вопросы репродуктивных возможностей организма. Митохондрии вносят значительный вклад в регулирование различных физиологических аспектов репродуктивной функции, включая развитие ооцитов и эмбрионов, а также сперматогенез и оплодотворение. Мутации, вызывающие митохондриальную дисфункцию, могут ассоциироваться с тяжёлыми дегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона и Альцгеймера, а также с некоторыми видами рака. нестабильность мтДНК в связи со старением приводит к накоплению мутаций мтДНК в ооците, может быть связана с передачей митохондриальных аномалий потомству. Хотя считается, что митохондриальный геном передаётся только по женской линии, появляются доказательства передачи потомству отцовской мтДНК. В поисках способов улучшения качества митохондрий обнаружено наличие в женской зародышевой линии некоего очищающего фильтра против вредных вариантов мтДНК, а также выявлен дефицит биогенного полиамина — путресцина, являющегося одной из причин плохого качества ооцитов. В методологию способов лечения репродуктивных проблем входят инъекции в яичники с использованием богатой тромбоцитами плазмы или стволовых клеток, здоровых митохондрий, а также трансплантация яичников и заместительная митохондриальная терапия с добавлением антиоксидантов (митохинона), кофермента Q₁₀ и др. В качестве современных способов редактирования митохондриального генома и предотвращения переноса мутаций предлагаются методы донорства митохондрий, при котором мутированная мтДНК в ооците или оплодотворённом эмбрионе заменяется нормальными копиями митохондриального генома, а также методы таргетного молекулярного расщепления патогенной мтДНК для сдвига гетероплазмы с использованием антигенной терапии и геномной инженерии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

REFERENCES

- Sfakianoudis K., Rapani A., Grigoriadis S. et al. Novel approaches in addressing ovarian insufficiency in 2019: are we there yet? // *Cell Transplant.* 2020. Vol. 29. P. 963689720926154. DOI: 10.1177/0963689720926154
- May-Panloup P., Boguenet M., Hachem H. E. et al. Embryo and its mitochondria // *Antioxidants (Basel).* 2021. Vol. 10, N 2. P. 139. DOI: 10.3390/antiox10020139
- Sharma P., Sampath H. Mitochondrial DNA integrity: role in health and disease // *Cells.* 2019. Vol. 8, N 2. P. 100. DOI: 10.3390/cells8020100
- Durairajanayagam D., Singh D., Agarwal A., Henkel R. Causes and consequences of sperm mitochondrial dysfunction // *Andrologia.* 2021. Vol. 53, N 1. P. e13666. DOI: 10.1111/and.13666
- Chiaratti M. R., Garcia B. M., Carvalho K. F. et al. The role of mitochondria in the female germline: Implications to fertility and inheritance of mitochondrial diseases // *Cell Biol Int.* 2018. Vol. 42, N 6. P. 711—724. DOI: 10.1002/cbin.10947
- Fu L., Luo Y. X., Liu Y. et al. Potential of mitochondrial genome editing for human fertility health // *Front. Genet.* 2021. Vol. 12. P. 67395. DOI: 10.3389/fgene.2021.67395
- Roth Z. Symposium review: reduction in oocyte developmental competence by stress is associated with alterations in mitochondrial function // *J Dairy Sci.* 2018. Vol. 101, N 4. P. 3642—3654. DOI: 10.3168/jds.2017-13389
- Zou W., Slone J., Cao Y., Huang T. Mitochondria and their role in human reproduction // *DNA Cell Biol.* 2020. Vol. 39, N 8. P. 1370—1378. DOI: 10.1089/dna.2019.4807
- Boguenet M., Bouet P. E., Spiers A. et al. Mitochondria: their role in spermatozoa and in male infertility // *Hum. Reprod. Update.* 2021. Vol. 27, N 4. P. 697—719. DOI: 10.1093/humupd/dmab001
- Luo S., Valencia C. A., Zhang J. et al. Biparental inheritance of mitochondrial DNA in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018. Vol. 115, N 51. P. 13039—13044. DOI: 10.1073/pnas.1810946115
- Wei W., Pagnamenta A. T., Gleadall N. et al. Nuclear-mitochondrial DNA segments resemble paternally inherited mitochondrial DNA in humans // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11, N 1. P. 1740. DOI: 10.1038/s41467-020-15336-3
- Marei W. F. A., Van den Bosch L., Pintelon I. et al. Mitochondria-targeted therapy rescues development and quality of embryos derived from oocytes matured under oxidative stress conditions: a bovine in vitro model // *Hum. Reprod.* 2019. Vol. 34, N 10. P. 1984—1998. DOI: 10.1093/humrep/dez161
- Fabozzi G., Iussig B., Cimadomo D. et al. The impact of unbalanced maternal nutritional intakes on oocyte mitochondrial activity: implications for reproductive function // *Antioxidants (Basel).* 2021. Vol. 10, N 1. P. 91. DOI: 10.3390/antiox10010091
- Tao Y., Tartia A., Lawson M. et al. Can peri-ovulatory putrescine supplementation improve egg quality in older infertile women? // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019. Vol. 36, N 3. P. 395—402. DOI: 10.1007/s10815-018-1327-x
- Shpilka T., Haynes C. M. The mitochondrial UPR: mechanisms, physiological functions and implications in ageing // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018. Vol. 19, N 2. P. 109—120. DOI: 10.1038/nrm.2017.110
- May-Panloup P., Boucret L., Chao de la Barca J. M. et al. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles // *Hum. Reprod. Update.* 2016. Vol. 22, N 6. P. 725—743. DOI: 10.1093/humupd/dmw028
- Rai P. K., Craven L., Hoogewijs K. et al. Advances in methods for reducing mitochondrial DNA disease by replacing or manipulating the mitochondrial genome // *Essays Biochem.* 2018. Vol. 62, N 3. P. 455—465. DOI: 10.1042/EBC20170113
- Sfakianoudis K., Rapani A., Grigoriadis S. et al. Novel approaches in addressing ovarian insufficiency in 2019: are we there yet? // *Cell Transplant.* 2020;29:963689720926154. DOI: 10.1177/0963689720926154
- May-Panloup P, Boguenet M, Hachem HE et al. Embryo and its mitochondria. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(2):139. DOI: 10.3390/antiox10020139
- Sharma P, Sampath H. Mitochondrial DNA Integrity: role in health and disease. *Cells.* 2019;8(2):100. DOI: 10.3390/cells8020100
- Durairajanayagam D, Singh D, Agarwal A, Henkel R. Causes and consequences of sperm mitochondrial dysfunction. *Andrologia.* 2021;53(1):e13666. DOI: 10.1111/and.13666
- Chiaratti MR, Garcia BM, Carvalho KF et al. The role of mitochondria in the female germline: Implications to fertility and inheritance of mitochondrial diseases. *Cell. Biol. Int.* 2018;42(6):711—724. DOI: 10.1002/cbin.10947
- Fu L, Luo YX, Liu Y et al. Potential of mitochondrial genome editing for human fertility health. *Front Genet.* 2021;12:67395. DOI: 10.3389/fgene.2021.67395
- Roth Z. Symposium review: reduction in oocyte developmental competence by stress is associated with alterations in mitochondrial function. *J. Dairy Sci.* 2018;101(4):3642—3654. DOI: 10.3168/jds.2017-13389
- Zou W, Slone J, Cao Y, Huang T. Mitochondria and their role in human reproduction. *DNA Cell Biol.* 2020;39(8):1370—1378. DOI: 10.1089/dna.2019.4807
- Boguenet M, Bouet PE, Spiers A et al. Mitochondria: their role in spermatozoa and in male infertility. *Hum. Reprod. Update.* 2021;27(4):697—719. DOI: 10.1093/humupd/dmab001
- Luo S, Valencia CA, Zhang J et al. Biparental inheritance of mitochondrial DNA in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2018;115(51):13039—13044. DOI: 10.1073/pnas.1810946115
- Wei W, Pagnamenta AT, Gleadall N et al. Nuclear-mitochondrial DNA segments resemble paternally inherited mitochondrial DNA in humans. *Nat. Commun.* 2020;11(1):1740. DOI: 10.1038/s41467-020-15336-3
- Marei WFA, Van den Bosch L, Pintelon I et al. Mitochondria-targeted therapy rescues development and quality of embryos derived from oocytes matured under oxidative stress conditions: a bovine in vitro model. *Hum. Reprod.* 2019;34(10):1984—1998. DOI: 10.1093/humrep/dez161
- Fabozzi G, Iussig B, Cimadomo D et al. The impact of unbalanced maternal nutritional intakes on oocyte mitochondrial activity: implications for reproductive function. *Antioxidants (Basel).* 2021;10:91. DOI: 10.3390/antiox10010091
- Tao Y, Tartia A, Lawson M et al. Can peri-ovulatory putrescine supplementation improve egg quality in older infertile women? // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2019;36(3):395—402. DOI: 10.1007/s10815-018-1327-x
- Shpilka T, Haynes CM. The mitochondrial UPR: mechanisms, physiological functions and implications in ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018;19(2):109—120. DOI: 10.1038/nrm.2017.110
- May-Panloup P, Boucret L, Chao de la Barca JM et al. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles. *Hum. Reprod. Update.* 2016;22(6):725—743. DOI: 10.1093/humupd/dmw028
- Rai PK, Craven L, Hoogewijs K et al. Advances in methods for reducing mitochondrial DNA disease by replacing or manipulating the mitochondrial genome. *Essays Biochem.* 2018;62(3):455—465. DOI: 10.1042/EBC20170113

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article. The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 10.05.2022; одобрена после рецензирования 07.07.2022; принята к публикации 03.08.2022. The article was submitted 10.05.2022; approved after reviewing 07.07.2022; accepted for publication 03.08.2022.