

## Обзоры

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092.18-616.01/-099

Литвицкий П.Ф.<sup>1</sup>, Галимов К.Ш.<sup>1</sup>, Громенко Ю.Ю.<sup>2</sup>, Галимова С.Ш.<sup>3</sup>, Гилязова И.Р.<sup>3,4</sup>, Галимова Э.Ф.<sup>3</sup>, Павлов В.Н.<sup>3</sup>

### Роль митохондрий сперматозоидов в возникновении и развитии мужского бесплодия

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет),

119991, Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2;

<sup>2</sup>Медицинский центр «Семья»,

450075, Уфа, Россия, проспект Октября, д. 73/1;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

450008, Уфа, Россия, ул. Ленина, д. 3;

<sup>4</sup>Институт биохимии и генетики ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,

450054, Уфа, Россия, проспект Октября, д. 71

**Цель обзора** – анализ современных данных о роли митохондрий сперматозоидов в возникновении и развитии репродуктивных форм патологии. Митохондрии занимают центральное место в метаболизме сперматозоидов. Это обусловлено их участием в синтезе макроэргических фосфатов и поддержании окислительно-восстановительного потенциала; регуляции скорости их пролиферации, дифференцировки, апоптоза и митофагии; генерации активных форм кислорода; реализации внутриклеточного сигналинга и других процессов, обеспечивающих подвижность жгутиков, капацитацию, акросомальную реакцию, активацию ооцитов и слияние гамет. В большинстве случаев изменения этих функций ассоциированы с субфертильностью и/или бесплодием. Продемонстрирована также тесная связь между митохондриальным геномом, протеомом, метаболомом и оплодотворяющей способностью сперматозоидов. Выявлены ключевые белки митохондрий (АТФ-синтаза, аденилаттранслоказа, аденилаткиназа 1, изоцитратдегидрогеназа 3β, аконитатгидратаза, фумаратгидратаза, пируватдегидрогеназный комплекс, сиртуины, пероксиредоксины и др.), участвующие в репродуктивном процессе. Показана корреляция aberrантной экспрессии генов этих белков с ухудшением качественных и количественных характеристик эякулята. Доказана облигатная роль в метаболизме сперматозоидов таких энергетических субстратов митохондрий как лактат и длинноцепочечные жирные кислоты. Вместе с тем, высокая пластичность митохондрий, сравнительно легко модулирующих свою локализацию, форму и метаболическую активность, затрудняет однозначную интерпретацию имеющегося в настоящее время массива фактических данных об их функциях. Расшифровка молекулярно-генетических механизмов нарушения структуры митохондрий и их дисфункции может стать основой для разработки эффективных методов диагностики и таргетной терапии мужского бесплодия.

**Ключевые слова:** мужское бесплодие; сперматозоиды; митохондрии; протеом; окислительное фосфорилирование; активные формы кислорода; апоптоз

**Для цитирования:** Литвицкий П.Ф., Галимов К.Ш., Громенко Ю.Ю., Галимова С.Ш., Гилязова И.Р., Галимова Э.Ф., Павлов В.Н. Роль митохондрий сперматозоидов в возникновении и развитии мужского бесплодия. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66(2): 72-79.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.72-79

**Участие авторов:** концепция и дизайн работы – Литвицкий П.Ф.; сбор данных – Галимов К.Ш., Гилязова И.Р.; анализ и интерпретация данных – Громенко Ю.Ю., Галимова С.Ш.; написание статьи – Галимова Э.Ф.; редактирование статьи – Павлов В.Н. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

**Для корреспонденции:** Галимова Эльмира Фанисовна, e-mail: efgalimova@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.02.2022

Принята в печать 31.03.2022

Опубликована 27.05.2022

Litvitskiy P.F.<sup>1</sup>, Galimov K.Sh.<sup>1</sup>, Gromenko J.Y.<sup>2</sup>, Galimova S.Sh.<sup>3</sup>, Gilyazova I.R.<sup>3,4</sup>, Galimova E.F.<sup>3</sup>, Pavlov V.N.<sup>3</sup>

## The role of sperm mitochondria in occurrence and development of male infertility

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),

Trubetskaya St., Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation;

<sup>2</sup>Medical Center «Family»,

Prospekt Oktyabrya 73/1, Ufa 450075, Russian Federation;

<sup>3</sup>Bashkir State Medical University,

Lenina St. 3, Ufa 450008, Russian federation;

<sup>4</sup>Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,

Prospekt Oktyabrya 71, Ufa 450054, Russian Federation

The aim of this review was to analyze current data on the role of sperm mitochondria in the occurrence and development of reproductive pathologies. Mitochondria play a major role in the sperm metabolism due to their participation in the synthesis of high-energy phosphates; maintenance of redox potential; regulation of the sperm proliferation rate, differentiation, apoptosis, and mitophagy; generation of reactive oxygen species; implementation of intracellular signaling, and other processes that ensure flagella motility, capacitation, acrosomal reaction, oocyte activation, and gamete fusion. In most cases, changes in these functions are associated with subfertility and/or infertility. A close relationship between the mitochondrial genome, proteome, metabolome, and sperm fertility has also been demonstrated. The key mitochondrial proteins (ATP synthase, adenylate translocase, adenylate kinase 1, isocitrate dehydrogenase 3 $\beta$ , aconitate hydratase, fumarate hydratase, pyruvate dehydrogenase complex, sirtuins, peroxiredoxins, etc.) involved in the reproductive process were identified. Correlations were found between the aberrant gene expression of these proteins and the deterioration of qualitative and quantitative characteristics of the ejaculate. The obligate role in sperm metabolism of mitochondrial energy substrates, such as lactate and long-chain fatty acids, has been proved. At the same time, the high plasticity of mitochondria, which relatively easily modulate their localization, shape, and metabolic activity, makes it difficult to interpret unambiguously the currently available body of facts on their functions. Deciphering the molecular genetic mechanisms of mitochondrial structural disorders and dysfunction may become a basis for development of effective diagnostic methods and targeted therapy for male infertility.

**Keywords:** male infertility; spermatozoa; mitochondria; proteome; oxidative phosphorylation; reactive oxygen species; apoptosis

**For citation:** Litvitskiy P.F., Galimov K.Sh., Gromenko J.Yu., Galimova S.Sh., Gilyazova I.R., Galimova E.F., Pavlov V.N. The role of sperm mitochondria in the occurrence and development of male infertility. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(2): 72-79. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.72-79

**Author's contribution:** research concept and design – Litvitskiy P.F.; data collection – Galimov K.Sh., Gilyazova I.R.; data analysis and interpretation – Gromenko J.Yu., Galimova S.Sh.; article writing – Galimova E.F.; article editing – Pavlov V.N. Approval of the final version of the article, for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

**For correspondence:** Galimova Elmira Fanisovna, Doctor of medical sciences, associate professor; FSBEI HE «Bashkir State Medical University», 3 Lenina str., 450008, Ufa, Russia, e-mail: efgalimova@mail.ru

**Financing.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### Information about the authors:

Litvitskiy P.F., <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>Galimov K.Sh., <https://orcid.org/0000-0002-0148-4380>Gromenko J.Y., <https://orcid.org/0000-0002-3373-0873>Galimova S.Sh., <https://orcid.org/0000-0002-7865-8326>Gilyazova I.R., <https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>Galimova E.F., <https://orcid.org/0000-0002-3351-7669>Pavlov V.N., <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>.

Received 15.02.2022

Accepted 31.03.2022

Published 27.05.2022

Мужское бесплодие является глобальной проблемой современного здравоохранения [1]. Оно выявляется в различных странах мира в среднем у 15 % мужчин репродуктивного возраста. В период с 1990 по 2017 г.

стандартизированная по возрасту распространенность этой формы патологии ежегодно увеличивалась на 0,291% [2]. В настоящее время у каждого двадцатого молодого мужчины количество сперматозоидов недо-

статочны для нормального выполнения функции воспроизводства, тогда как в прежние годы такого не наблюдалось [3]. В России число мужчин с бесплодием за последние два десятилетия увеличилось более чем в 2 раза [4].

Конкретные причины и механизмы ухудшения репродуктивного здоровья мужчин исследованы недостаточно, несмотря на интенсивную разработку этой проблемы [5-7]. Количество статей, индексированных в PubMed по этой тематике, превысило 53000, в том числе почти 20000 из них за последнее десятилетие (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=male+infertility>). Так, активно изучаются аспекты диагностики и лечения мужского бесплодия на генетическом, молекулярном и клеточном уровнях. Сдвиг парадигмы к протеомным, транскриптомным и т.п. исследованиям выявил несколько кандидатов на роль биомаркеров, которые ассоциированы с многочисленными причинами бесплодия. В то же время, еще не достигнуто значительного прогресса в ответах на фундаментальные вопросы андрологии, а также в разработке надежных методов диагностики и эффективных стратегий ведения пациентов после интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов (ИКСИ) и других процедур ЭКО.

Одним из таких нерешенных вопросов является роль и место митохондрий сперматозоидов в генезе репродуктивных нарушений. В фокусе научных поисков причин и механизмов дисфункции митохондрий, в том числе при бесплодии, находятся 3 основных направления: расстройства энергетического обеспечения, окислительного стресса и апоптоза сперматозоидов.

**Энергетическое обеспечение сперматозоидов: источники, субстраты и дисфункция.** Роль митохондрий в энергетическом обеспечении сперматозоидов является предметом дискуссий [8, 9]. Синтез АТФ в сперматозоидах млекопитающих осуществляется двумя путями: в процессе гликолиза и тканевого дыхания. Поскольку окислительное фосфорилирование намного эффективнее гликолиза, считается, что АТФ, необходимый для подвижности сперматозоидов, образуется преимущественно в митохондриях.

Сперматозоиды млекопитающих эволюционировали под непрерывным давлением естественного отбора, что привело к сильно поляризованной и эффективной конструкции. Важнейшим её компонентом является компартиментализация специфических метаболических путей в различных областях клетки [10]. Хотя ограниченная локализация митохондрий в средней части является наиболее известным примером этой конструкции, организация ферментов гликолиза вдоль фиброзной оболочки заслуживает отдельного рассмотрения.

Эволюция вариантов этих метаболических систем позволила им функционировать совместно и согласованно, обеспечивая локализованное производство энергии.

Нормальный сперматозоид в среднем содержит от 72 до 80 митохондрий [11], образующих трубчатые структуры, которые спирально распределены вокруг передней части аксонемы, формируя среднюю часть. Поскольку жгутик сперматозоида длинный и тонкий, а локация митохондрий ограничена его проксимальным концом, закономерен вопрос, может ли АТФ, полученный при окислительном фосфорилировании, диффундировать через весь жгутик для эффективной поддержки активности аксонемы.

В гаметях некоторых животных, например, морского ежа, диффузия АТФ вдоль жгутика происходит благодаря челночному механизму с участием креатинфосфата, который обеспечивает оптимальное соотношение АТФ/АДФ благодаря дуэту креатинфосфат/креатин. Однако в сперматозоидах млекопитающих отсутствует или содержится лишь небольшое количество креатинфосфата и других фосфагенов [12], что делает маловероятным участие этого челнока в транспорте АТФ в аксонему. Показано также, что сперматозоиды мышей с нокаутом гена митохондриальной изоформы креатинкиназы демонстрировали сходные паттерны подвижности с контрольными образцами дикого типа [13].

Эти и другие факты явились основанием для смещения акцента с окислительного фосфорилирования как единственного «поставщика» макроэргов на гликолиз. Анаэробное окисление глюкозы (и фруктозы) сохраняет оптимальный профиль внутрифлагеллярной концентрации адениловых нуклеотидов в дистальной части жгутика. Важно, что в качестве субстратов гликолиза при необходимости могут использоваться моносахариды, образованные в ходе глюконеогенеза, для стимуляции которого используется АТФ митохондриального происхождения, т.е. гликолиз и тканевое дыхание метаболически и пространственно тесно связаны [14].

Основным субстратом метаболизма мужских гамет, особенно зародышевых клеток, на протяжении всего их развития, является лактат [15]. Он поступает из клеток Сертоли и используется развивающимися зародышевыми клетками в качестве основного энергетического субстрата, кроме того, лактат оказывает антиапоптотическое действие на всех этапах сперматогенеза. В зрелых сперматозоидах молочная кислота инициирует в них тканевое дыхание и стимулирует двигательную активность благодаря трансферу в митохондрии, где она быстро окисляется [16]. Именно поэтому лактат является оптимальным субстратом для сперматозоидов даже при наличии глюкозы и фруктозы.

Детальный анализ аспектов биоэнергетики [17, 18] позволил обобщить результаты исследований, выполненных в разных лабораториях и сделать заключение о том, что: во-первых, и гликолиз, и дыхание важны для успешного оплодотворения; во-вторых, генерация энергии в сперматозоидах может быть ограничена процессом либо гликолиза, либо тканевого дыхания, либо их комбинацией в зависимости от окружающих условий и наличия соответствующих субстратов; в-третьих, гликолитический путь энергообеспечения преобладает при гиперактивации/капацитации, окислительное фосфорилирование – при созревании/дифференцировке сперматозоидов.

Существует еще один, неканонический, путь эндогенной подпитки сперматозоидов, наиболее активный в его хвостовой части. При анализе субклеточного протеома жгутика сперматозоида человека с помощью жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии идентифицировано более тысячи белков, большая часть которых ранее не были описана [19]. Классификация белков по их функциям выявила 2 основные группы: белки-участники процессов метаболизма и производства энергии, и белки, связанные со структурой жгутика и подвижностью сперматозоидов. Важно, что большую часть метаболического протеома составляют ферменты обмена липидов, в том числе  $\beta$ -окисления. Были выделены также пероксисомные белки, которые участвуют в окислении длинноцепочечных жирных кислот. Эти результаты были позднее подтверждены методом ПМР-спектроскопии [20]. Анализ полученных сведений с помощью базы данных Reactome показал, что использование жирных кислот в качестве клеточного «топлива» в гаметях более значимо, чем считалось ранее. В пользу этого свидетельствует феномен подавления подвижности сперматозоидов при их инкубации с ингибитором окисления жирных кислот этомоксиром. Эти факты, вопреки ранее принятому мнению, поддерживают гипотезу о способности сперматозоидов получать энергию в митохондриях с использованием эндогенного пула липидов и, таким образом, адаптироваться к экзогенным колебаниям уровня других субстратов [21].

В целом, ресинтез АТФ в сперматозоидах базируется на 3 процессах (гликолиза, окислительного фосфорилирования,  $\beta$ -окисления) и 4 субстратах (глюкозе, лактате, фруктозе, жирных кислотах). Конкретный вклад указанных процессов и субстратов в общий баланс энергии в сперматозоиде в норме и патологии интенсивно изучается.

В серии «омиксных» исследований, выполненных в последнее время, получены доказательства ведущей роли в развитии тяжелых форм мужского бесплодия абер-

рантной экспрессии белков митохондрий, причастных, прежде всего, к энергопродукции, регуляции апоптоза и митофагии [22–27]. Так, у пациентов с повторными неудачными исходами оплодотворения после ИКСИ выявлены множественные дефекты митохондриальных белков: ферментов пируватдегидрогеназного комплекса (дигидролипоилтрансацилазы – DLAT, пируватдегидрогеназы – PDHA) и цикла трикарбоновых кислот (фумаратгидратазы – FH); АТФ-синтазы (дельта-субъединицы  $F_1$ -компонента – ATP5F1D и D-субъединицы  $F_0$ -компонента – ATP5H); переносчика фосфат-ионов (SLC25A3); транслоказы адениловых нуклеотидов (ANT4); прохибитина 2-го типа (PHB2) и др. [22]. Два последних белка, помимо основных функций, вовлечены в процессы регуляции жизненного цикла сперматозоидов. Первый путем индукции апоптоза посредством активации каспаз и деградации ДНК, второй – путем убиквитинирования митохондрий сперматозоидов и их клиренса в яйцеклетке после оплодотворения [28, 29]. Показано также, что у этой категории пациентов снижена экспрессия аденилаткиназы 1 и аконитазы 2, митохондриальных ферментов, критически важных участников энергетического метаболизма сперматозоидов [25].

Оценка доступных в открытых источниках транскриптомных данных по всему спектру нарушений мужской репродуктивной функции, включая необструктивную и обструктивную азооспермию, их комбинацию, а также микроделецию Y-хромосомы, для идентификации дифференциально экспрессированных генов и их продуктов, дала возможность верифицировать потенциальные маркерные белки идиопатического бесплодия [27]. Авторами подтверждена патогенетическая значимость пируватдегидрогеназного комплекса и ансамбля ассоциированных с ним белков, 13 из которых вовлечены в энергетический метаболизм (спермспецифическая лактатдегидрогеназа C, аденилаттранслоказа ANT4,  $F_0$ -компонент и альфа-субъединица  $F_1$ -компонента АТФ-синтазы, транслоказа внутренней мембраны митохондрий – TIM4 и др.).

**Митохондрии как центр сопряжения окислительного стресса и апоптоза.** Апоптозоподобные явления могут быть индуцированы в сперматозоиде человека различными стимулами, не опосредованными рецепторами. Это в конечном итоге приводит к инициации окислительного стресса, как было показано для воздействия электромагнитного излучения, криохранения и прямого добавления перекиси водорода [30]. Ключевым событием, способствующим усеченному (митохондриальному) апоптотическому каскаду, является ингибирование сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы [31]. В работе подчеркивается до-

минирующее положение пероксиредоксина-6 (PDX6) в поддержании нативного фосфорилированного статуса фосфатидилинозитол-3-киназы как фактора выживаемости сперматозоидов путем контроля апоптоза.

Важно, что хотя активные формы кислорода (АФК) можно считать триггером митохондриального пути апоптоза, последний непосредственно связан с окислительным стрессом, создавая порочный круг. Как было продемонстрировано на различных клеточных линиях, высвобождение цитохрома с в цитозоль оказывает прооксидантное действие, поскольку оно вызывает утечку электронов в дыхательной цепи и увеличение концентрации супероксид-аниона. Это может объяснить факт одновременного появления признаков митохондриальной генерации свободных радикалов кислорода и апоптоза сперматозоидов, связанных с активацией каспазы-9 и каспазы-3 в условиях, способствующих потере трансмембранного потенциала  $\Delta\Psi_m$  [8].

Низкие уровни АФК продуцируются сперматозоидами человека и участвуют в физиологических процессах, таких как фосфорилирование тирозина и гиперактивация сперматозоидов при оплодотворении [30]. Неконтролируемое нарастание образования АФК ведет к повреждению мембран и генома сперматозоидов. Этот процесс инициируется гидроксильным радикалом  $OH\cdot$  как наиболее реакционноспособной молекулой благодаря наличию неспаренного электрона и сопровождается окислением липидов биологических мембран, аминокислот в белках и углеводов в нуклеотидах. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) начинается с дегидрирования мембранных жирных кислот, что приводит к образованию углеводородных радикалов, которые быстро реагируют с кислородом. Образующийся пероксидный радикал для стабилизации отщепляет атом водорода от соседней жирной кислоты, формируя новый углеводородный радикал, который запускает цепную реакцию в липидах мембран. В результате накапливаются цитотоксические аддукты, такие как малоновый диальдегид, акролеин и 4-гидроксиноненаль, влияющие на текучесть мембран и их способность к слиянию -- обязательных условий акросомальной реакции и взаимодействия сперматозоидов с яйцеклеткой [32]. Механизм действия вторичных дериватов свободнорадикального окисления сводится к повреждению ферментов дыхательной цепи, что стимулирует самовоспроизводящийся цикл наработки АФК. Оксид азота также входит в группу агрессивных форм кислорода, к которым относятся пероксинитритные, нитроксильные и нитрозильные соединения. Продукт реакции оксида азота с супероксидом - пероксинитрит вызывает гиперактивацию полиАДФ-рибозилполимеразы с истощением внутрикле-

точного НАД, нарушением репарации ДНК и экспоненциальным разрушением сперматозоидов [33].

Хотя процедура ИКСИ позволяет преодолеть последствия повреждений мембранных структур, окисление пуриновых/пиримидиновых оснований и дезоксирибозного остова нарушает целостность ДНК сперматозоидов, ставя под угрозу их жизнеспособность и вклад отцовского генома в развитие эмбриона. В частности, АФК, доставляемые из митохондрий, могут быстро перемещаться в головку сперматозоида, повреждая нуклеиновые кислоты. Наблюдается образование аберрантных оснований типа 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина как маркера деструкции ДНК, а также модификация других азотистых оснований, индукция поперечных сшивок или одно- и двунитевых разрывов ДНК с последующей деконденсацией хроматина.

Сперматозоиды особенно уязвимы к окислительному стрессу из-за особенностей их клеточной архитектуры и биохимического состава [30]. Высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в мембране сперматозоидов повышает восприимчивость к перекисному окислению. ПНЖК, с одной стороны, необходимы для поддержания текучести мембран сперматозоидов, с другой -- являются мишенью для свободных радикалов из-за низких энергий диссоциации атомов углерода и водорода бисаллильных метиленовых групп, фланкированных двойными связями. Кроме того, в ходе созревания сперматозоиды теряют большую часть своей цитоплазмы, которая содержит антиоксидантные ферменты. Хотя семенная плазма и субклеточные компартменты гамет содержат пероксиредоксины, обеспечивающие эффективную защиту от АФК, сперматозоиды бесплодных мужчин демонстрируют низкий уровень PDX1 и PDX6 с высокой степенью окисления тиолов [34]. Семенная плазма также содержит неферментативные антиоксиданты (АО), включая аскорбиновую кислоту, глутатион, альбумин,  $\alpha$ -токоферол, карнитин, аминокислоты, флавоноиды и каротиноиды, которые могут осуществлять свою активность с помощью двух основных механизмов. Во-первых, они химически нейтрализуют свободные радикалы; во-вторых, могут окисляться подобно альбумину. Более того, хелаторы металлов семенной плазмы, такие как лактоферрин, трансферрин и церулоплазмин, также способны блокировать генерацию АФК. Однако во время прохождения придатка яичка и в женских половых путях сперматозоиды лишены семенной плазмы и ее антиоксидантных факторов, что делает их более уязвимыми к окислительному стрессу, особенно при наличии инфекций половых путей.

В дефектных сперматозоидах на определенном этапе их дифференциации активируется процесс самораз-

рушения, а свободные радикалы выполняют роль триггера перепрограммирования клеточного цикла и переключения апоптоза на некроз [35]. Эти данные явились предпосылкой гипотезы о том, что окислительное разрушение зрелых сперматозоидов АФК-вырабатывающими незрелыми сперматозоидами во время их миграции из семенных канальцев в придаток может быть одной из основных причин мужского бесплодия. Важнейшая роль в управлении первичными каскадами элиминации герминативных клеток принадлежит митохондриальному дыханию и сопряженным с ним процессам аэробного окисления глюкозы и синтеза АТФ. Гипоксия, с неизбежным снижением АТФ, подавляет апоптоз сперматозоидов и индуцирует в них некротические явления.

**Митохондрии и окислительно-восстановительный гомеостаз.** Митохондрии являются центром многочисленных метаболических процессов, таких как цикл трикарбоновых кислот, окислительное декарбоксилирование пирувата, окислительное фосфорилирование, окисление жирных кислот, цикл мочевины, биосинтез пиримидиновых нуклеотидов и др. Митохондриальная недостаточность сопровождается изменением окислительно-восстановительного баланса и способности к биохимической адаптации, предрасполагая к тотальным метаболическим изменениям и клеточной патологии. Интактные митохондрии – важнейшее условие размножения млекопитающих, поскольку дисфункция митохондрий связана с субфертильностью и бесплодием [18].

Особое положение в регуляции редокс-состояния клеток и тканей занимают НАД-зависимые белки сиртуины [9]. Семейство сиртуинов состоит из семи членов, три из которых, SIRT3-5, расположены в митохондриях. Они катализируют НАД<sup>+</sup>-зависимое деацелирование и АДФ-рибозилирование митохондриальных белков, модулируя экспрессию генов и активность ферментов, участвующих в окислительном метаболизме и реакциях на стресс. Митохондриальные сиртуины действуют синергично или антагонистично в зависимости от конкретной ситуации для защиты клеток от экстремальных воздействий и сопряженных метаболических аномалий. Большинство исследований сосредоточено на их роли в женской репродукции, в которых получены доказательства, что SIRT3 повышает выживаемость ооцитов и ранних эмбрионов, защищает яичники от стрессовых состояний. Также была продемонстрирована связь между нарушением передачи сигналов сиртуинами и дисбалансом про- и антиоксидантных систем в яичках.

Как ключевые митохондриальные регуляторы, НАД-деацетилазы и полиАДФ-рибозилполимеразы семейства сиртуинов обеспечивают эффективные метабо-

лические потоки и оптимальный энергетический баланс соматических и половых клеток, а благодаря зависимости своей активности от соотношения НАД<sup>+</sup>/НАДН, эти семейства белков могут служить датчиками энергетического статуса органов и тканей [36]. В нашей лаборатории получены прямые доказательства возможности использования показателей окислительно-восстановительного состояния пиридиновых нуклеотидов эякулята в качестве молекулярных предикторов развития идиопатического бесплодия [37]. В модельных экспериментах, результаты которых были опубликованы в 2022 г., отмечается ведущее место митохондриальной НАД-изоцитратдегидрогеназы 3β (IDH3B) в контроле скорости цикла трикарбоновых кислот в сперматозоидах в широком диапазоне значений клеточного редокс-потенциала [38]. Интермедиаты цикла трикарбоновых кислот, такие как цитрат, изоцитрат, α-кетоглутарат и сукцинат, являются эссенциальными сигнальными молекулами посттрансляционных модификаций и эпигенетического контроля экспрессии генов. Принципиальная задача работ в этой области – понять, можно ли рассматривать системы на основе сиртуинов и других НАД-ассоциированных белков в качестве потенциальных мишеней лекарственных средств при нарушении оплодотворяющей способности сперматозоидов.

В последнее время появились свидетельства фундаментального значения величины окислительно-восстановительного потенциала (ОВП) для адекватной коррекции бесплодия антиоксидантами. ОВП является объективным клиническим биомаркером интенсивности ОС и отражает текущий баланс окислителей и восстановителей в исследуемом образце спермы [39]. Важно, что расстройства сперматогенеза является самым частым показанием для приема антиоксидантов. По данным клинических исследований, эмпирическая терапия такого рода приводит к неубедительным или отрицательным результатам [40–42], что обусловлено, вероятно, развитием осложнений по типу «антиоксидантного парадокса» или редуцированного стресса.

К. Yamasaki и соавт. [43] обнаружили неизвестный ранее феномен зависимости эффективности АО от уровня ОВП эякулята. По их данным, у пациентов с показателем ОВП более 2,59 мВ/10<sup>6</sup> сперматозоидов, комбинированная антиоксидантная терапия сопровождалась нормализацией параметров спермограммы, в то время как при низком базальном уровне ОВП применение АО было неэффективным. Эти результаты согласуются с представлениями о высокой чувствительности гамет к колебаниям редокс-потенциала, который может быть разбалансирован при назначении антиоксидантов в неадекватных дозах.

В целом, можно констатировать, что нормальное функционирование сперматозоидов возможно в узком диапазоне значений окислительно-восстановительного потенциала, генерируемого митохондриями при биосинтезе АТФ посредством окислительного фосфорилирования или гликолиза. Митохондрии также непосредственно вовлечены в модуляцию многочисленных изменений на многих этапах репродуктивного процесса от сперматогенеза до оплодотворения: дифференцировки сперматогонимальных стволовых клеток, стероидогенеза и развития соматических клеток яичек, конденсации/деконденсации ДНК сперматозоидов в эпидидимисе, гомеостаза АФК как мессенджеров капацитации, акросомной реакции и взаимодействия с ооцитами и др.

В последние годы сформулировано представление о специфическом сигнальном пути, связанном с фертильностью, дефекты митохондриальных белков которого могут быть причиной идиопатического бесплодия [18, 44]. Однако, независимо от метаболических особенностей, митохондрии играют основную роль в механизмах выживания сперматозоидов как ключевые органеллы при взаимодействии процессов генерации АФК и апоптоза. Понимание молекулярных основ этих явлений необходимо для оптимального выбора препаратов антиоксидантов и других биологически активных соединений, воздействующих на митохондрии, с целью нормализации структуры и функции сперматозоидов и в целом репродуктивного потенциала мужчин.

### Литература

(п.п. 1–3; 5; 7–41; 43; 44 см. References)

4. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2019; 4: 4–12. DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12
6. Галимов Ш.Н., Божедомов В.А., Галимова Э.Ф., Павлов В.Н., Сухих Г.Т. Мужское бесплодие: молекулярные и иммунологические аспекты. М: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
42. Галимова Э.Ф., Галимов Ш.Н. Мужская фертильность: модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. *Проблемы репродукции*. 2015; 21(5): 89–95.

### References

1. Agarwal A., Baskaran S., Parekh N., Cho C., Henkel R., Vij S. et al. Male infertility. *Lancet*. 2021; 397(10271): 319–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2
2. Sun H., Gong T., Jiang Y., Zhang S., Zhao Y., Wu Q. *Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990–2017: results from a global burden of disease study, 2017*. Aging (Albany NY). 2019; 11(23): 10952–91. DOI: 10.18632/aging.102497
3. Barratt C., De Jonge C., Sharpe R. ‘Man Up’: the importance and strategy for placing male reproductive health centre stage in the political and research agenda. *Hum Reprod*. 2018; 1; 33(4): 541–5. DOI: 10.1093/humrep/dey020
4. Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A., Shaderkina V.A., Apolikhin O.I., Sivkov A.V. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2019; 4: 4–12. (in Russian) DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12
5. Agarwal A., Majzoub A., Parekh N., Henkel R. A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice. *World J Mens Health*. 2020; 38(3): 308–22. DOI: 10.5534/wjmh.190068
6. Galimov Sh.N., Bozhedomov V.A., Galimova E.F., Pavlov V.N., Suih G.T. *Male Infertility: Molecular and Immunological Aspects [Muzhskoe besplodie: molekulyarnye i immunologicheskie aspekty]*. М: GEOTAR-Media, 2020. (in Russian)
7. Grau Grau M. et al. (eds.). *Engaged Fatherhood for Men, Families and Gender Equality, Contributions to Management Science*. Springer Nature, 2022. DOI: 10.1007/978-3-030-75645-1\_3
8. Castellini C., D'Andrea S., Cordeschi G., Totaro M., Parisi A., Di Emidio G., et al. Pathophysiology of Mitochondrial Dysfunction in Human Spermatozoa: Focus on Energetic Metabolism, Oxidative Stress and Apoptosis. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(5): 695. DOI: 10.3390/antiox10050695
9. Di Emidio G., Falone S., Artini P., Amicarelli F., D'Alessandro A., Tatone C. Mitochondrial Sirtuins in Reproduction. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(7): 1047. DOI: 10.3390/antiox10071047
10. Mukai C., Travis A. What sperm can teach us about energy production. *Reprod Domest Anim*. 2012; 47(Suppl 4): 164–9. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2012.02071.x
11. Freitas M., Vijayaraghavan S., Fardilha M. Signaling mechanisms in mammalian sperm motility. *Biology of reproduction*. 2017; 96(1): 2–12.
12. Ford W. Glycolysis and sperm motility: does a spoonful of sugar help the flagellum go round? *Hum Reprod Update*. 2006; 12(3): 269–74. Doi: 10.1093/humupd/dmi053
13. Steeghs K., Oerlemans F., Wieringa B. Mice deficient in ubiquitous mitochondrial creatine kinase are viable and fertile. *Biochim. Biophys. Acta*. 2005; 1230: 130–8.
14. Takei G., Miyashiro D., Mukai C., Okuno M. Glycolysis plays an important role in energy transfer from the base to the distal end of the flagellum in mouse sperm. *J. Exp. Biol*. 2014; 217(Pt 11): 1876–86. DOI: 10.1242/jeb.090985
15. Rato L., Alves M., Socorro S. Metabolic regulation is important for spermatogenesis. *Nat. Rev. Urol*. 2012; 9: 330–8. DOI: 10.1038/nrurol.2012.77.
16. Reynolds S., Ismail N., Calvert S., Pacey A., Paley M. Evidence for Rapid Oxidative Phosphorylation and Lactate Fermentation in Motile Human Sperm by Hyperpolarized <sup>13</sup>C Magnetic Resonance Spectroscopy. *Sci. Rep*. 2017; 7(1): 4322. DOI: 10.1038/s41598-017-04146-1
17. du Plessis S., Agarwal A., Mohanty G., van der Linde M. Oxidative phosphorylation versus glycolysis: what fuel do spermatozoa use? *Asian J. Androl*. 2015; 17(2): 230–5. DOI: 10.4103/1008-682X.135123
18. Park Y., Pang M. Mitochondrial Functionality in Male Fertility: From Spermatogenesis to Fertilization. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(1): 98. DOI: 10.3390/antiox10010098
19. Amaral A., Castillo J., Estanyol J., Ballescà J., Ramalho-Santos J., Oliva R. Human sperm tail proteome suggests new endogenous metabolic pathways. *Mol. Cell. Proteomics*. 2013; 12(2): 330–42. DOI: 10.1074/mcp.M112.020552
20. Lombo M., Ruiz-Díaz S., Gutiérrez-Adán A., Sánchez-Calabuig M. Sperm Metabolomics through Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Animals (Basel)*. 2021; 11(6): 1669. DOI: 10.3390/ani11061669

21. Islam M., Umehara T., Tsujita N., Shimada M. Saturated fatty acids accelerate linear motility through mitochondrial ATP production in bull sperm. *Reprod. Med. Biol.* 2021; 20(3): 289-98. DOI: 10.1002/rmb2.12381
22. Torra-Massana M., Jodar M., Barragán M., Soler-Ventura A., Delgado-Dueñas D., Rodríguez A. et al. Altered mitochondrial function in spermatozoa from patients with repetitive fertilization failure after ICSI revealed by proteomics. *Andrology.* 2021; 9(4): 1192-204. DOI: 10.1111/andr.12991
23. Sinha A., Singh V., Yadav S. Multi-omics and male infertility: status, integration and future prospects. *Front. Biosci.* 2017; 9: 375-94. DOI: 10.2741/s493
24. Zarezadeh R., Nikanfar S., Oghbaei H., Rastgar Rezaei Y., Jafari-Gharabaghlou D., Ahmadi Y., et al. Omics in Seminal Plasma: An Effective Strategy for Predicting Sperm Retrieval Outcome in Non-obstructive Azoospermia. *Mol. Diagn. Ther.* 2021; 25(3): 315-25. DOI: 10.1007/s40291-021-00524-8
25. Liang J., Zheng Y., Zeng W., Chen L., Yang S., Du P. et al. Proteomic Profile of Sperm in Infertile Males Reveals Changes in Metabolic Pathways. *Protein J.* 2021; 40(6): 929-39. DOI: 10.1007/s10930-021-10013-w
26. Joseph S., Mahale S. Male Infertility Knowledgebase: decoding the genetic and disease landscape. *Database (Oxford).* 2021; 2021:baab049. DOI: 10.1093/database/baab049
27. Omolayo T., Omolayo V., Kandasamy R., Hachim M., Du Plessis S. Omics and Male Infertility: Highlighting the Application of Transcriptomic Data. *Life.* 2022; 12(2): 280. DOI: 10.3390/life12020280
28. Clemençon B., Babot M., Trezeguet V. The mitochondrial ADP/ATP carrier (SLC25 family): pathological implications of its dysfunction. *Mol. Aspects Med.* 2013; 34(2-3): 485-93. DOI: 10.1016/j.mam.2012.05.006
29. Amaral A., Lourenço B., Marques M., Ramalho-Santos J. Mitochondria functionality and sperm quality. *Reproduction.* 2013; 146(5): R163-74. DOI: 10.1530/REP-13-0178
30. Aitken R., Drevet R. The Importance of Oxidative Stress in Determining the Functionality of Mammalian Spermatozoa: A Two-Edged Sword. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(2): 111. DOI: 10.3390/antiox9020111
31. Amaral A., Paiva C., Attardo C., Estanyol J., Ballescà, J., Ramalho-Santos J., et al. Identification of proteins involved in human sperm motility using high-throughput differential proteomics. *J. Proteome Res.* 2014; 13: 5670-84.
32. Aitken R., Gibb Z., Mitchell L., Lambourne S., Connaughton H., De Iulius G. Sperm motility is lost in vitro as a consequence of mitochondrial free radical production and the generation of electrophilic aldehydes but can be significantly rescued by the presence of nucleophilic thiols. *Biol. Reprod.* 2012; 87(5): 110. DOI: 10.1095/biol-reprod.112.102020
33. Henkel R., Samanta L., Agarwal A., eds. *Oxidants, antioxidants, and impact of the oxidative status in male reproduction.* London, UK: Elsevier; 2018.
34. Barbonetti A., Castellini C., Di Giammarco N., Santilli G., Francavilla S., Francavilla F. In vitro exposure of human spermatozoa to bisphenol A induces pro-oxidative/apoptotic mitochondrial dysfunction. *Reprod. Toxicol.* 2016; 66: 61-7. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.09.014
35. Erkkila K., Kytтанen S., Wikstrom M., Taari K., Hikim A., Swerdloff R. Regulation of human male germ cell death by modulators of ATP production. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006; 290(6): E1145-1154. DOI: 10.1152/ajpendo.00142.2005
36. Tatone C., Di Emidio G., Barbonetti A., Carta G., Luciano A., Falone S. Sirtuins in gamete biology and reproductive physiology: Emerging roles and therapeutic potential in female and male infertility. *Hum. Reprod. Update.* 2018; 24: 267-89.
37. Galimov Sh.N., Gromenko J.Y., Bulygin K.V., Galimov K.S., Galimova E.F., Sinelnikov M.Y. The level of secondary messengers and the redox state of NAD<sup>+</sup>/NADH are associated with sperm quality in infertility. *J. Reprod. Immunol.* 2021; 148: 103383. DOI: 10.1016/j.jri.2021.103383
38. Zhu S., Huang J., Xu R., Wang Y., Wan Y., McNeel R., et al. Isocitrate dehydrogenase 3b is required for spermiogenesis but dispensable for retinal degeneration. *BioRxiv.* 2022.02.09.479735; DOI: 10.1101/2022.02.09.479735
39. Agarwal A., Roychoudhury S., Sharma R., Gupta S., Majzoub A., Sabanegh E. Diagnostic application of oxidation-reduction potential assay for measurement of oxidative stress: clinical utility in male factor infertility. *Reprod. Biomed. Online.* 2017; 34(1): 48-57. Doi: 10.1016/j.rbmo.2016.10.008
40. Smits R., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A., Stankiewicz M., Jordan V., Showell M. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019; 3: CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4
41. Caroppo E., Dattilo M. Sperm redox biology challenges the role of antioxidants as a treatment for male factor infertility. *F&S Reviews.* 2022; 3(1): 90-104. DOI: 10.1016/j.xfnr.2021.12.001
42. Galimova E.F., Galimov Sh.N. Male fertility: modifiable and unmodifiable risk factors. *Problemy reproduktsii.* 2015; 21(5): 89-95. (in Russian)
43. Yamasaki K., Uchida M., Watanabe N. Effects of antioxidant co-supplementation therapy on spermatogenesis dysfunction in relation to the basal oxidation-reduction potential levels in spermatozoa: A pilot study. *Reprod. Med. Biol.* 2022; 21:e12450. DOI: 10.1002/rmb2.12450
44. Bogueuet M., Bouet P., Spiers A., Reynier P., May-Panloup P. Mitochondria: their role in spermatozoa and in male infertility. *Hum. Reprod. Update.* 2021; 27(4): 697-719. DOI: 10.1093/humupd/dmab001

**Сведения об авторах:**

**Литвицкий Петр Францевич**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, зав. каф. патофизиологии ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

**Галимов Камиль Шамилевич**, студент, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет);

**Громенко Юлия Юрьевна**, канд., мед. наук, гл. врач Медицинского центра «Семья», Уфа;

**Галимова Саида Шамилевна**, ассистент каф. терапии и сестринского дела с уходом за больными ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России;

**Гилязова Ирина Ришатовна**, канд. биол. наук, доцент, ст. науч. сотр. Института биохимии и генетики ФГБНУ Уфимского ФИЦ РАН; доцент каф. медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России;

**Галимова Эльмира Фанисовна**, доктор мед. наук, доцент, проф., каф. патологической физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России;

**Павлов Валентин Николаевич**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, ректор, зав. каф. урологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.