

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616-092.6-616.69

Галимов К.Ш.¹, Громенко Ю.Ю.², Гилязова И.Р.^{3,4}, Галимова Э.Ф.³, Сафиханов Р.Я.⁶, Галимова С.Ш.³, Муратов Э.М.⁵, Литвицкий П.Ф.¹, Павлов В.Н.³

Мутации гена митохондриального цитохрома В (MT-CYB) в сперматозоидах пациентов из бесплодных семейных пар

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет),

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

²Медицинский центр «Семья»,

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

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России,

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

⁴Институт биохимии и генетики ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук,

450054, Уфа, Россия, просп. Октября, д. 71;

⁵Научно-образовательное отделение: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России,

125284, Москва, Россия, 2-й Боткинский пр., д. 3;

⁶Уфимский университет науки и технологий,

452450, Республика Башкортостан, г. Бирск, Россия, ул. Интернациональная, д. 10

Введение. Актуальной проблемой современной андрологии является выявление этиологических факторов мужского бесплодия. Одной из его причин являются мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) сперматозоидов, приводящие к нарушению их энергообеспечения и подвижности. Митохондриальный геном подвержен частым мутациям и высокому полиморфизму в связи с особенностями его строения, расположения, а также из-за отсутствия рекомбинативной изменчивости, поскольку наследуется строго по материнской линии. Указанные особенности сопровождаются накоплением в сперматозоидах однонуклеотидных полиморфизмов в мтДНК (mtSNP). **Цель исследования** – выявление мутаций в гене митохондриального цитохрома В (MT-CYB) у бесплодных мужчин с астенотератозооспермией (89 пациентов) и олигоастенотератозооспермией (65 пациентов).

Методика. Группа сравнения состояла из 164 фертильных мужчин. Для выделения тотальной геномной ДНК, включающей мтДНК, использовали мини-набор ДНК QIAamp Micro Kit. Определение и анализ генотипов полиморфных локусов в гене MT-CYB проводили методом дискриминации аллелей TaqMan. Для верификации мутаций в гене MT-CYB, фрагмент гена секвенировали методом Сэнгера на автоматическом ДНК-анализаторе Applied Biosystems Sanger Sequencing 3500 Genetic Analyzer.

Результаты. В гене MT-CYB не выявлено однонуклеотидных полиморфизмов rs28357373 (замена тимина на цитозин в позиции 15629), следовательно, эта мутация не характерна для данной популяции пациентов и не влияет на развитие мужского бесплодия в регионе их проживания. Замена аденина на гуанин в позиции 15218, приводящая к миссенс-мутации p.Thr158Ala, также не проявила себя в качестве причины мужского бесплодия. Статистически значимые результаты были получены при анализе полиморфного варианта rs527236194 (замена триплета CCT на CCC в позиции 15784). У пациентов с астенотератозооспермией указанная мутация встречалась значительно чаще (наиболее вероятно, что такой эффект обусловлен изменением экспрессии генов при смещении кодонов).

Заключение. Таким образом, требуется проведение специального исследования по выявлению роли локуса rs527236194 гена MT-CYB в возникновении мужского бесплодия, а также возможности его использования в качестве биомаркера заболевания.

Ключевые слова: мужское идиопатическое бесплодие; астенотератозооспермия; олигоастенотератозооспермия; митохондриальная ДНК; цитохром В; мутации

Для цитирования: Галимов К.Ш., Громенко Ю.Ю., Гилязова И.Р., Галимова Э.Ф., Сафиханов Р.Я., Галимова С.Ш., Муратов Э.М., Литвицкий П.Ф., Павлов В.Н. Мутации гена митохондриального цитохрома В (MT-CYB) в сперматозоидах пациентов из бесплодных семейных пар. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(1): 21-27.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.01.21-27

Участие авторов: концепция и дизайн работы – Литвицкий П.Ф.; анализ и интерпретация данных – Галимов К.Ш., Гилязова И.Р.; сбор данных – Громенко Ю.Ю., Галимова С.Ш.; статистическая обработка – Сафиханов Р.Я., Муратов Э.М.; написание статьи – Гилязова И.Р., 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 17.11.2022

Принята в печать 26.01.2023

Опубликована 17.02.2023

Galimov K.Sh.¹, Gromenko J.Y.², Gilyazova I.R.^{3,4}, Galimova E.F.³, Safikhanov R.Y.⁵, Galimova S.Sh.³, Muratov E.M.⁵, Litvitskiy P.F.¹, Pavlov V.N.³

Mutations in the mitochondrial cytochrome B (*MT-CYB*) gene in spermatozoa of patients from infertile couples

¹Sechenov First Moscow State Medical University,

Trubetskaya St. 8, Bldg. 2, Moscow, 119991, Russian Federation;

²Medical Center "Family"

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

³Bashkir State Medical University, Lenina St. 3, Ufa, 450008, Russian Federation;

⁴Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,

Prospekt Oktyabrya. 71, Ufa, 450054, Russian Federation;

⁵Scientific and Educational Department, Hetsen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Research Center of Radiology,

2nd Botkinsky Proezd 3, Moscow, 125284, Russian Federation;

⁶Ufa University of Science and Technology,

Internatsionalnaya St. 10, Birsik, 452450, Republic of Bashkortostan, Russian Federation

Introduction. A relevant issue of modern andrology is the identification of etiological factors of male infertility. One cause of male infertility is mitochondrial DNA (mtDNA) mutations in spermatozoa that impair their energy supply and motility. The mitochondrial genome is subject to frequent mutations and high polymorphism due to peculiarities of its structure and location, as well as its lack of recombination variability due to its mode of inheritance being strictly through the maternal line. These features are accompanied by the accumulation in spermatozoa of single-nucleotide polymorphisms in mtDNA.

The aim was to identify mutations in the mitochondrial cytochrome B (*MT-CYB*) gene in infertile men with asthenoteratozoospermia or oligoasthenoteratozoospermia.

Methods. The study included 89 male patients with asthenoteratozoospermia and 65 patients with oligoasthenoteratozoospermia. The comparison group consisted of 164 fertile men. The total genomic DNA, including mtDNA, was isolated with a DNA NAQIAamp Micro Kit. The genotypes of polymorphic loci in the *MT-CYB* gene were determined and analyzed by the TaqMan allele discrimination method. To verify mutations of the *MT-CYB* gene, the gene fragment was sequenced by the Sanger method on an automatic DNA analyzer, the Applied Biosystems® Sanger Sequencing 3500 Series Genetic Analyzer.

Results. No single nucleotide polymorphisms rs28357373 (replacement of thymine with cytosine at position 15629) were detected in the *MT-CYB* gene. Therefore, this mutation is not characteristic of this patient population, and it does not contribute to the development of male infertility. Replacement of adenine with guanine at position 15218, leading to the missense mutation of p.Thr158Ala, also did not manifest itself as a cause of male infertility. Significant results were obtained by analyzing the polymorphic variant rs527236194, i.e., replacement of the CST triplet with CCC in position 15784. In patients with asthenoteratozoospermia, this mutation was much more common. Most likely, this was due to a change in gene expression with codon displacement.

Conclusion. A special study is required to identify the role of the locus rs527236194 of the *MT-CYB* gene in the occurrence of male infertility, as well as a possibility of using it as a biomarker of the disease.

Keywords: male idiopathic infertility; asthenoteratozoospermia; oligoasthenoteratozoospermia; mitochondrial DNA; cytochrome B; mutations

For citation: Galimov K.Sh., Gromenko J.Y., Gilyazova I.R., Galimova E.F., Safikhanov R.Yu., Galimova S.Sh., Muratov E.M., Litvitskiy P.F., Pavlov V.N. Mutations in the mitochondrial cytochrome B (*MT-CYB*) gene in the spermatozoa of patients from infertile couples. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(1): 21-27.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.01.21-27

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

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

Information about the authors:Galimov K.Sh., <https://orcid.org/0000-0002-0148-4380>Gromenko J.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-3373-0873>Muratov E.M., <https://orcid.org/0000-0002-5450-1199>Gilyazova I.R., <https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>Galimova S.Sh., <https://orcid.org/0000-0002-7865-8326>Galimova E.F., <https://orcid.org/0000-0002-3351-7669>Safikhhanov R.Yu. <https://orcid.org/0000-0002-8119-0699>Litvitskiy P.F., <https://orcid.org/0000-0003-0151-9114>Pavlov V.N., <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>**Financing.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 17.11.2022

Accepted 26.01.2023

Published 17.03.2023

Введение

Бесплодие — это форма патологии, которая характеризуется отсутствием беременности после 12 месяцев незащищенных половых актов. До 15% супружеских пар в мире бесплодны. Половина этих случаев обусловлена мужским фактором, включая дефекты морфологии и подвижности сперматозоидов [1, 2]. Двигательная активность сперматозоидов играет важнейшую роль в мужской фертильности. Движение к месту оплодотворения и естественное оплодотворение обеспечивается макроэргическими соединениями, которые синтезируются главным образом митохондриями сперматозоидов [3, 4]. В гаметях митохондрии располагаются по периферии их жгутика, поскольку аппарат микротрубочек, из которых состоит жгутик сперматозоида, наиболее энергозатратен. Митохондрия представляет собой органеллу, которая имеет собственный геном, кодирующий 13 белков, с различными внехромосомными кольцевыми и двухцепочечными молекулами ДНК. Митохондриальная ДНК (мтДНК) наследуется по материнской линии и обладает уникальным механизмом субклеточной транскрипции и репликации [5].

Характерной чертой митохондриального генома является большая скорость накопления мутаций и высокий полиморфизм. Эти особенности мтДНК объясняются отсутствием в органелле защитных гистонов и механизмов репарации ДНК, что увеличивает ошибки ее репликации, а также, учитывая близость мтДНК к комплексам дыхательной цепи, патогенным воздействием активных форм кислорода (АФК) [6, 7]. Многие митохондриальные однонуклеотидные полиморфизмы (mtSNP) закрепились в различных популяциях в ходе эволюции человека [8]. Из-за исключительно материнского наследования мтДНК и того факта, что геном митохондрий не рекомбинирует, их SNP накапливаются и совместно передаются потомкам по материнской линии [9].

Мутации мтДНК, как свидетельствуют результаты более ранних работ, связаны с нарушением энергообеспечения сперматозоидов, что может приводить к различным формам их патологии, в том числе к астенозооспермии, олигозооспермии и тератозооспермии. Функциональная активность митохондрий тесно сопряжена с активацией акрозина, способностью к акросомальной реакции и целостностью хроматина. В настоящее время опубликовано большое количество работ, посвященных роли мтДНК в развитии мужского бесплодия, но данные о роли мутаций в гене митохондриального цитохрома В (*MT-CYB*) при мужском бесплодии единичны [10–13]. Мутации гена сопровождаются различными нарушениями, особенно в комплексе III, что может прерывать процесс продукции АТФ.

Цель исследования — выявление мутаций в гене *MT-CYB* у бесплодных мужчин с астенотератозооспермией и олигоастенотератозооспермией.

Методика

В группу обследуемых вошли мужчины в возрасте 24–45 лет. Все пациенты были осмотрены и проконсультированы урологами и андрологами клиники «Семья» (г. Уфа). Сбор анамнестических данных включал возраст обследованных, клинические данные, наличие варикоцеле, генетической патологии и хронических заболеваний в анамнезе. Образцы спермы были собраны в соответствии с требованиями Руководства ВОЗ (2010). Фертильные мужчины, принимавшие участие в исследовании, были здоровыми донорами спермы репродуктивного возраста (25–46 лет).

В группе фертильных мужчин ($n=164$) индивиды имели нормальные показатели спермограммы (концентрация сперматозоидов не менее 15×10^6 /мл, общая подвижность $\geq 40\%$, прогрессивная подвижность: $\geq 32\%$, нормальная морфология: $\geq 4\%$). Группа субфертильных мужчин была представлена 154 пациентами

с астенотератозооспермией ($N=89$) и олигоастенотератозооспермией ($n=65$). Критериями аномалии спермы служили: концентрация сперматозоидов менее 15×10^6 /мл или менее 39×10^6 во всем объеме, прогрессивная подвижность (сумма категории А+В) <32%, <4% нормальных форм по KSNPрюгеру.

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом университета. Все участники подписали форму информированного согласия. Исследования выполнялись по международным правилам работы с биоматериалом людей.

Тотальную геномную ДНК, содержащую и митохондриальную ДНК, выделяли из спермы с помощью набора реагентов для выделения малых количеств ДНК QIAamp DNA Micro Kit. Концентрация и чистота выделенной ДНК оценивалась путем измерения оптической плотности с использованием спектрофотометра NanoDrop ND-1000 (Thermo Scientific). Определение генотипов полиморфных локусов в гене митохондриального цитохрома В осуществлялось с помощью метода дискриминации аллелей TaqMan. Анализ аллельной дискриминации проводили с использованием прибора CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad). Результаты каждой аллельной дискриминации были проанализированы с использованием программного обеспечения CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel (Microsoft). При попарном сравнении частот мутаций в группах больных и здоровых лиц использовался критерий χ^2 (Р) для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Силу ассоциаций оценивали в значениях показателя соотношения шансов odds ratio (OR).

Для подтверждения мутаций в гене митохондриального цитохрома В проводили секвенирование гена методом Сэнгера на автоматическом ДНК-анализаторе (Life Technologies) в Институте биохимии и генетики УФИЦ РАН. Реакцию секвенирования проводили с набором флюоресцентно меченых ddNTP (Big Dye Terminators v.3.1 RR kit) по протоколу производителя (Life Technologies). После этого выполнялось сравнение последовательностей ДНК обследованных индивидов с референтной последовательностью митохондриального генома человека.

Результаты

Нами проведен анализ 3 обнаруженных мутаций в гене митохондриального цитохрома В у пациентов

с бесплодием и у здоровых мужчин с нормальными показателями спермы. Результаты приведены в **таблице**.

Замена тимина на цитозин в позиции 15629, приводящая к синонимичной мутации Leu295=, не обнаружена ни в группе пациентов с мужским бесплодием, ни в группе фертильных мужчин. Исходя из полученных нами результатов, можно заключить, что указанная мутация является очень редкой и не вносит значимого вклада в развитие мужского бесплодия в регионе Башкортостана.

Замена аденина на гуанин в позиции 15218, приводящая к миссенс-мутации p.Thr158Ala, обнаружена с низкой частотой как у пациентов с мужским бесплодием (3% у пациентов с олигоастенотератозооспермией и 3,3% – с астенотератозооспермией), так и в группе сравнения (2,6%). Статистический анализ не выявил значимых различий в частоте мутаций между пациентами и здоровыми индивидами ($p>0,05$).

Полиморфный вариант rs527236194 показал статистически значимую разницу между пациентами с астенотератозооспермией и фертильной группой индивидов ($p=0,04$). Вариант rs527236194 обуславливает замену триплета [CCT] на [CCC] в позиции 15784 и приводит к синонимичной замене пролина в позиции 346 белка. Несмотря на то, что такой вариант не изменяет структуру белка, он может играть регуляторную роль и, по мнению отдельных авторов, смещение кодонов может быть механизмом, контролирующим уровень экспрессии генов [13].

Полиморфный вариант T15784C мтДНК является определяющей нуклеотидной заменой для целого ряда гаплогрупп, таких как L1c2a, Z, N1b2, W3a, V13, H65, T2c1d2, F3b1, B2b3a, U2e1b1 [8]. Благодаря этому возможна идентификация указанного варианта у народов, которые изучались ранее в рамках популяционно-генетических исследований. Гаплогруппа Z является одной из наиболее распространенных мтДНК в Сибири, с максимальными частотами выше 10% встречается в популяциях юкагир (27,3%), алтайцев (15,4%), эвенов (15,2%), удмуртов (15,2%), хакасов (13%), ительменов (12,8%), ногайцев (12%) и коряков (11,6%) [14, 15]. В Волго-Уральском регионе вариант T15784C мтДНК встречается как минимум в составе гаплогрупп Z, V13, N1b2 и составляет не менее 8,6% в популяции чувашей, 7,1% – казанских татар, 6,4% – марийцев, 5,5% – коми, 3% – бесермян и 2% в популяции пермских башкир. Среди бурзянских башкир, архангельских башкир и мордвы эти гаплогруппы, а с ними и вариант T15784C мтДНК, ранее не был выявлен [16].

Изменения в митохондриальной ДНК могут вызывать заболевания через различные механизмы,

включая нарушения процессов окислительного фосфорилирования (OXPHOS). Такие мутации могут вызывать различные формы патологии: от незначительных клинических проявлений до угрожающих жизни нарушений митохондриальных функций [17]. Молекулы мтДНК спермы человека особенно чувствительны к окислительному стрессу и склонны к мутациям, которые, как было показано другими авторами, играют важную роль в возникновении мужского бесплодия [18, 19]. Хорошо известно, что одной из основных функций мтДНК является инициация синтеза АТФ в сперматозоидах в процессе OXPHOS посредством кодирования белковых субъединиц дыхательной цепи. Процесс OXPHOS обеспечивает также генерацию АФК и индуцированные ими повреждения структуры ДНК. Образующиеся во время сперматогенеза аномалии митохондриальной ДНК могут увеличить вероятность гиперпродукции свободных радикалов, которые нарушают дифференцировку и функции сперматозоидов. Кроме того, подвижность сперматозоидов в большой мере зависит от уровня АТФ. Следовательно, вариации мтДНК сперматозоидов приводят к синтезу дефектных белков [20].

В настоящем исследовании выполнен анализ 3 полиморфных вариантов в гене митохондриального цитохрома В и выявлена ассоциация вариан-

та rs527236194 с риском развития мужского бесплодия. Ранее E. Talebi и соавт. [21] идентифицировали несколько сложных перестроек (делетий) в мтДНК дефектных сперматозоидов. Эти данные позволили установить ассоциации между распространенной делецией 4977 п.н. и патоспермией. При этом стратифицированный анализ по фенотипу бесплодия показал значительную связь между этой аномалией и повышенным риском астенозооспермии, олигоастенотератозооспермии и астенотератозооспермии. Напротив, Y. Zhang и соавт. указывают на то, что некоторые замены, например, С3398Т мтДНК, ассоциированы с низким риском развития астенозооспермии [22].

В более ранних исследованиях было показано, что мутация мтДНК А3243G и крупномасштабные делеции мтДНК связаны с астенозооспермией [23]. Кроме того, у субфертильных мужчин различные мутации мтДНК могут происходить в течение жизни. Такие мутации достигают высоких частот в отдельных клетках-предшественниках сперматозоидов, что приводит к нарушению подвижности сперматозоидов и бесплодию.

I. Mughal и соавт., проанализировав фрагмент гена длиной 8,7 т.п.н. с помощью ПЦР, выявили в нем множество делеций [24], частота которых была намного выше у пациентов с бесплодием, чем у фер-

Частота распределения изученных вариантов мтДНК фертильных и бесплодных мужчин

Frequency of distribution of the studied mtDNA variants of fertile and infertile men

SNP	Изменения последовательности мтДНК (изменения в белке)/ Changes in mtDNA sequence (changes in protein)	Генотипы/ Genotypes	Пациенты с олигоастенотератозооспермией/Patients with oligoasthenoteratozoospermia		Пациенты с астенотератозооспермией/ Patients with asthenoteratozoospermia		Фертильные мужчины/ Fertile Men		P-value (OR, 95%CI)
			N	%	N	%	N	%	
rs28357373	T15629C (Leu295=)	CC	0	0	0	0	0	0	$p>0,05$
		CT	0	0	0	0	0	0	
		TT	65	100	89	100	164	100	
rs527236194	T15784C (p.Pro346=)	CC	6	9	12	13,5	10	6,1	$p=0,04^*$ (OR=2,4; 95%CI=0,99-5,8)
		CT	0	0	0	0	0	0	
		TT	59	91	77	86,5	154	93,9	
rs2853506	A15218G (p.Thr158Ala)	GG	2	3	3	3,3	4	2,4	$p>0,05$
		AG	0	0	0	0	0	0	
		AA	63	97	86	96,7	160	97,6	

Примечание. * – сравнение фертильных и бесплодных мужчин с астенотератозооспермией.

SNP – Single Nucleotide Polymorphism (однонуклеотидный полиморфизм). Leu – лейцин, Pro – пролин, Thr – треонин, Ala – аланин. C – цитозин, T – тимин, G – гуанин, A – аденин.

Note.* – Comparison of fertile and infertile men with asthenoteratozoospermia.

SNP – Single Nucleotide Polymorphism. Leu – leucine, Pro – proline, Thr – threonine, Ala – alanine. C – cytosine, T – thymine, G – guanine, A – adenine.

тильных мужчин. При сравнении различных подтипов бесплодия было продемонстрировано, что наибольшая частота делеций мтДНК наблюдалась при олигоастенотератозооспермии. Статистический анализ группы случаев и контролей показал значительную связь делеции 8,7 т.п.н. с бесплодием ($p=0,031$), наиболее выраженную при олигоастенотератозооспермии ($p=0,019$). Две другие делеции мтДНК – 4977 и 7599 п.н. также ассоциированы с патоспермией и могут быть генетическими факторами риска мужского бесплодия [21].

Заключение

В заключение можно констатировать, что к митохондриальным маркерам мужского бесплодия относятся 3 типа генетических нарушений: 1) увеличение количества копий мтДНК в сперматозоидах; 2) протяженные делеции мтДНК (в несколько тысяч п.н.); 3) синонимичные и несинонимичные mtSNP по типу обнаруженного нами варианта rs527236194 при астено-тератозооспермии. Первые два типа аномалий мтДНК сравнительно хорошо изучены и характеризуются тесной связью со снижением оплодотворяющей способности гамет и вероятности успешной беременности у пар в общей популяции [25, 26]. Вместе с тем, в последнее время появились работы с альтернативной точкой зрения, т.е. единого мнения по этому вопросу пока достичь не удалось [27].

Таким образом, многочисленные данные указывают на существенную роль мтДНК в развитии патоспермии. Сложная природа мужского бесплодия и противоречивые результаты научных изысканий требуют более масштабных проспективных исследований для подтверждения роли мутаций мтДНК в развитии этой формы патологии. Учитывая, что частоты генотипов/аллелей полиморфных вариантов и мутаций генов различаются в различных этнических группах, необходимы дополнительные поиски доказательств ассоциации полиморфного варианта rs527236194 с риском развития мужского бесплодия. Подтверждение полученных данных на больших выборках пациентов позволит решить вопрос о целесообразности применения указанного локуса в качестве биомаркера риска развития этой формы патологии. Перспективным направлением применения массива омиксных данных является также их использование для коррекции нарушений гаметогенеза и процесса оплодотворения, ассоциированных с мтДНК, благодаря появлению и быстрому развитию технологии редактирования митохондриального генома [28].

Литература

(п.п. 1–6; 8–15; 17; 19–23 см. References)

7. Павлов В.Н., Галимова Э.Ф., Терегулов Б.Ф., Кайбышев В.Т., Галимов Ш.Н. Молекулярные и метаболические аспекты мужского бесплодия. *Вестник урологии*. 2016; 4(2): 40-59.
16. Трофимова Н.В. Изменчивость митохондриальной ДНК и Y-хромосомы в популяциях Волго-Уральского региона: дис. ... канд. биол. наук: 03.02.07. Уфа, 2015.
18. Литвицкий П.Ф., Галимов К.Ш., Громенко Ю.Ю. и др. Роль митохондрий сперматозоидов в возникновении и развитии мужского бесплодия. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(2): 72-9. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.72-79

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. Minhas S., Bettocchi C., Boeri L., Capogrosso P., Carvalho J., Cile-siz N., et al. EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. EAU Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur. Urol*. 2021; 80(5): 603-20. Doi: 10.1016/j.eururo.2021.08.014
3. Park Y.-J.; Pang M.-G. Mitochondrial Functionality in Male Fertility: From Spermatogenesis to Fertilization. *Antioxidants*. 2021; 10(1); 98. Doi:10.3390/antiox10010098
4. Vertika S., Singh K., Rajender S. Mitochondria, spermatogenesis, and male infertility – An update. *Mitochondrion*. 2020; 54: 26-40. doi: 10.1016/j.mito.2020.06.003
5. Gonçalves V. Mitochondrial Genetics. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1158: 247-55. doi: 10.1007/978-981-13-8367-0_13
6. Li GQ, He Y. Sperm mitochondrial DNA and male infertility: An update. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2017; 23(9): 848-51.
7. Pavlov V.N., Galimova E.F., Teregulov B.F., Kajbyshev V.T., Galimov SH.N. Molekulyarnye i metabolicheskie aspekty muzhskogo besplodiya. *Vestnik urologii*. 2016; 4(2): 40-59.
8. Van Oven M., Kayser M. Updated comprehensive phylogenetic tree of global human mitochondrial DNA variation. *Human mutation*. 2009; 30(2): E386-E394.
9. Andersen M., Balding D. How many individuals share a mitochondrial genome? *PLoS Genet*. 2018; 14(11):e1007774. doi: 10.1371/journal.pgen.1007774
10. Mao G., Wang Y., Xu M., Wang W., Tan L., Tao S. Polymorphisms in the MT-ATP6 and MT-CYB genes in in vitro fertilization failure. *Mitochondrial DNA*. 2015;26(1):20-24. doi: 10.3109/19401736.2013.840612
11. Karimian M., Babaei F. Large-scale mtDNA deletions as genetic biomarkers for susceptibility to male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Biol. Macromol*. 2020; 158: 85-93. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.216
12. Popova D., Bhide P., D'Antonio F., Basnet P., Acharya G. Sperm mitochondrial DNA copy numbers in normal and abnormal semen analysis: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2021. doi: 10.1111/1471-0528.17078
13. Saleh Jaweesh M., Hammadeh M., Dahadhah F., Al Zoubi M., Amor H. Association between the single nucleotide variants of the mitochondrial cytochrome B gene (MT-CYB) and the male infertility.

- ty. *Mol. Biol. Rep.* 2022; 49(5): 3609-16. doi: 10.1007/s11033-022-07200-y
14. Fedorova S., Reidla M., Metspalu E., Metspalu M., Rootsi S., Tambets K., et al. Autosomal and uniparental portraits of the native populations of Sakha (Yakutia): implications for the peopling of North-east Eurasia. *BMC Evol. Biol.* 2013; 13: 127. doi: 10.1186/1471-2148-13-127
 15. Schurr T., Sukernik R., Starikovskaya Y., Wallace D. Mitochondrial DNA variation in Koryaks and Itel'men: population replacement in the Okhotsk Sea-Bering Sea region during the Neolithic. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1999; 108(1): 1-39. doi: 10.1002/(SICI)1096-8644(199901)108:1<1::AID-AJPA1>3.0.CO;2-1
 16. Trofimova N.V. *Izmenchivost' mitochondrial'noj DNK i Y-hromosomy v populyaciyah Volgo-Ural'skogo regiona: dis. ... kand. biol. nauk: 03.02.07. Ufa, 2015.*
 17. Krausz C., Riera-Escamilla A. Genetics of male infertility. *Nat. Rev. Urol.* 2018; 15(6): 369-84. doi: 10.1038/s41585-018-0003-3
 18. Litvickij P.F., Galimov K.Sh., Gromenko Yu.Yu., Galimova S.Sh., Gilyazova I.R., Galimova E.F., et al. The role of sperm mitochondria in the occurrence and development of male infertility. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2022; 66(2): 72-9. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.72-79
 19. Ritchie C., Ko E. Oxidative stress in the pathophysiology of male infertility. *Review Andrologia.* 2021; 53(1):e13581. doi: 10.1111/and.13581
 20. Wang J., Wang S., Tehmina, Feng Y., Zhang R., Li X., Sun Q., et al. Age-Related Decline of Male Fertility: Mitochondrial Dysfunction and the Antioxidant Interventions. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15(5): 519. doi: 10.3390/ph15050519
 21. Talebi E., Karimian M., Nikzad H. Association of sperm mitochondrial DNA deletions with male infertility in an Iranian population. *Mitochondrial DNA A DNA Mapp. Seq. Anal.* 2018; 29(4): 615-23. doi: 10.1080/24701394.2017.1331347
 22. Zhang Y., Zhao Y., Wen S., Yan R., Yang Q., Chen H. Associations of mitochondrial haplogroups and mitochondrial DNA copy numbers with end-stage renal disease in a Han population. *Mitochondrial DNA A DNA Mapp Seq Anal.* 2017; 28(5): 725-31. doi: 10.1080/24701394.2016.1177038
 23. Lestienne P., Reynier P., Chrétien M., Penisson-Besnier I., Malhière Y., Rohmer V. Oligoasthenospermia associated with multiple mitochondrial DNA rearrangements. *Mol. Hum. Reprod.* 1997; 3(9): 811-4. doi: 10.1093/molehr/3.9.811. PMID: 9358008.
 24. Mughal I., Irfan A., Jahan S., Hameed A. Male infertility is significantly associated with multiple deletions in an 8.7-kb segment of sperm mtDNA in Pakistan. *Turk. J. Med. Sci.* 2017; 47(3): 928-33. doi: 10.3906/sag-1606-52
 25. Rosati A., Whitcomb B., Brandon N., Buck Louis G., Mumford S., Schisterman E., et al. Sperm mitochondrial DNA biomarkers and couple fecundity, Human Reproduction, 2020; 35(11): 2619-25. doi: 10.1093/humrep/deaa191
 26. Vozdova M., Kubickova S., Kopecka V., et al. Association between sperm mitochondrial DNA copy number and deletion rate and industrial air pollution dynamics. *Sci. Rep.* 2022; 12: 8324. doi: 10.1038/s41598-022-12328-9
 27. Darehbagh R., Khalafi B., Allahveisi A., Habiby M. Effects of The Mitochondrial Genome on Germ Cell Fertility: A Review of The Literature. *Int. J. Fertil. Steril.* 2022; 16(2): 70-5. doi: 10.22074/IJFS.2021.527076.1098
 28. Fu L., Luo Y., Liu Y., Liu H., Li H., Yu Y. Potential of Mitochondrial Genome Editing for Human Fertility Health. *Front Genet.* 2021; 12: 673951. doi: 10.3389/fgene.2021.673951

Сведения об авторах:

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

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

Глязова 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;

Сафиханов Ришат Яхьяевич, канд. биол. наук, доцент каф. биологии, экологии и химии ФГБОУ ВО Уфимского университета науки и технологий (Бирский филиал), г. Бирск, Россия, e-mail: safikhhanov_rishat@rambler.ru;

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

Муратов Эмиль Марселевич, ординатор, Научно-образовательное отделение: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

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

Павлов Валентин Николаевич, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, ректор, зав. каф. урологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.