

Нарушение детородной функции у пациенток с ожирением, связанное с дисфункцией митохондрий

П.Н. Веропотвелян¹, В.В. Радченко², Н.П. Веропотвелян¹, С.А. Журавлева¹

¹«Республиканский центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²ФПО «Днепропетровская медицинская академия», г. Кривой Рог

В статье описаны пути восстановления детородной системы и причины нарушения ее работы. Эта проблема прекрасно решается методом вспомогательной репродуктивной технологии – экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО). Однако во многих исследованиях зафиксировано снижение эффективности в программе ЭКО, особенно у пациенток с избыточной массой тела по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела, которое выражалось в снижении качества ооцитов и потенциала эмбрионов к имплантации и дальнейшему развитию и кроме того, сопровождалось увеличением частоты анеуплоидий. В многочисленных исследованиях установлено, что хронический окислительный стресс у пациенток с повышенным индексом массы тела (ИМТ) сопряжен с дисфункцией митохондрий и повышением содержания в крови провоспалительных ферментов. Поэтому при этом индукция состояния хронического воспаления оказывает отрицательное влияние на качество ооцитов и эмбрионов, заканчивающееся нарушением имплантации и повышением риска прерывания беременности.

Ключевые слова: ожирение, избыточная масса тела, дисфункция митохондрий, окислительный стресс.

Ожирение является серьезной медико-социальной и экономической проблемой современного общества, в первую очередь из-за его высокой распространенности. За последние 30 лет распространенность ожирения увеличилась более чем в 2 раза, почти треть европейцев имеют избыточную массу тела, определяемую как индекс массы тела (ИМТ), равный 25 кг/м² и больше; ИМТ 30 кг/м² и более остается признаком ожирения.

В настоящее время повысился интерес врачей-гинекологов к изучению нарушения детородной функции у пациенток, имеющих ожирение. Как известно, одной из основных причин нарушений детородной системы у женщин, ведущих к снижению фертильности, патологическому течению беременности и родов, являются тучные женщины, которые составляют группу высокого риска этих осложнений.

У пациенток с ожирением чаще встречаются нарушения менструального цикла по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. В своих исследованиях в 1952 г. J. Rogens и G. Mutchell опубликовали свои наблюдения за пациентками с повышенным ИМТ, у которых имели место ановуляторные менструальные циклы и олиго- или аменорея. Снижение фертильности зачастую приводит к необходимости применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Но в то же время использование ВРТ для тучных женщин малоэффективно.

Несмотря на многочисленные исследования данного феномена в разных странах, механизмы снижения детородной функции при ожирении до настоящего времени остаются недостаточно изученными.

Влияние ожирения на нарушение детородной системы мо-

лодых женщин давно доказано. Это нарушение овариальной функции, ранние потери беременности, формирование синдрома поликистозных яичников, то есть эндокринного бесплодия.

N. Crindler и соавторы (2013 г.) [1] установили, что на ооцитах и предимплантационных эмбрионах человека существует прямая связь с функциональной активностью митохондрий эмбриона и его качеством. Ряд авторов – J. Van Blerkom (2011 г.), C. Peterson и соавторы (2012 г.) [2, 3] зафиксировали, что при исследовании механизмов реализации потенциала развития ооцитов, определяемого как способность к образованию здорового, жизнеспособного эмбриона, оказалось, что нарушение сегрегации хромосом и прекращение деления клеток часто связаны с дефектами в митохондриях, от которых зависит биоэнергетический потенциал ооцитов.

Интересное исследование на рекомбинантных мышцах, страдающих ожирением, провели N. Igosheva и соавторы (2010 г.) [4], которые показали снижение уровня энергетического метаболизма ооцитов и предимплантационных эмбрионов, что коррелировало со снижением частоты наступления беременности. Данное исследование позволило авторам предположить, что одним из механизмов, ведущих к ранним репродуктивным потерям при ожирении, может быть нарушение функционального состояния митохондриального ретикулума.

R. Depalo и соавторы (2011 г.) [11] в своих исследованиях продемонстрировали прямую корреляцию между качеством ооцитов и преимплантационных эмбрионов и ИМТ пациенток.

Данное исследование проводили в рамках программы терапии бесплодия методом ВРТ, которое иллюстрировало, что снижение вероятности наступления беременности коррелирует со степенью ожирения. Надо сказать, что такую зависимость наблюдали только при использовании аутологичных ооцитов, взятых от женщин, имеющих нормальный ИМТ, у которых данных эффект был менее выражен.

За последние 30 лет распространенность ожирения увеличилась более чем в 2 раза, почти треть европейцев имеют избыточную массу тела, определяемую как ИМТ, равный 25 кг/м² и больше; ИМТ 30 кг/м² и более остается признаком ожирения. Следовательно, у пациенток с высоким ИМТ снижение фертильности зависит не столько от рецептивности эндометрия, сколько от качества ооцитов [12].

В. Горшинова, В. Смольникова и соавторы (2014 г.) [9] в своем исследовании подчеркивают, что качество ооцита во многом зависит от состояния материнских митохондрий, обеспечивающих энергетические потребности делящегося эмбриона вплоть до момента возобновления митохондриального биогенеза и включения в состав образующихся органелл макромолекул, соответствующих обновленному геному.

В данной статье представлены и проанализированы результаты многочисленных публикаций о взаимосвязи функционального состояния митохондрий и проблем фертильности при ожирении.

Данные литературы показывают, что митохондрии – цитоплазматические двумембранные органеллы, присутствуют практически во всех клетках. Отдельная клетка может содержать от одной до нескольких тысяч митохондрий, и их число зависит от типа и ее метаболической нагрузки.

J. Friedman, J. Nunnar [5] сообщают, что в матриксе митохондрий, помимо ансамблей ферментов, участвующих в энергетическом метаболизме, находятся миторибосомы белоксинтезирующего комплекса и 1–10 копий митохондриальной ДНК (мтДНК). Авторы [5] указывают, что у млекопитающих митохондриальный геном представлен кольцевой двухцепочечной ДНК, кодирующей 13 белков, включая комплексы цепи переноса электронов. Остальные белковые субъединицы дыхательных комплексов кодируются ядерным геномом клетки и импортируются в митохондрии специальной транспортной системой, локализованной во внешней и внутренней мембране митохондрий.

V. Gorshinova и соавторы [9] в своем исследовании отмечают, что митохондрии являются единственными клеточными органеллами, которые имеют свою собственную ДНК, кодирующую ряд основных функциональных белков, при этом митохондриальный субгеном находится под постоянным контролем ядра клеток, что обеспечивает высокую лабильность органелл и их постоянную подстройку в зависимости от потребностей клетки. Основной функцией митохондрий является генерация эквивалента свободной энергии в форме молекул аденозинтрифосфата (АТФ).

Также можно отметить, что митохондрии участвуют в регуляции энергетического метаболизма клетки и во внутриклеточной сигнализации, контролируют пролиферацию и дифференцировку клеток, поддерживая гомеостаз клеточной популяции. Внимание исследователей последние 20 лет было привлечено к феномену участия митохондрий в реализации каскада реакций программированной гибели клеток – апоптоза. На ранних стадиях онтогенеза участие митохондрий в апоптозе критично для правильного формирования тканей органов и достижения строгого соответствия их структуры выполняемой функции.

Митохондрии являются основным источником активных форм кислорода (АФК), самый распространенный из которых считается супероксид-анион [8]. I. Fridovich и соавторы [6] отмечают, что на промежуточных этапах переноса электронов в дыхательной цепи митохондрий непрерывно происходит утечка электронов из окислительно-восстановительных центров с образованием продуктов одно- и двух-электронного восстановления кислорода.

Один из авторов [8] сообщает, что постоянное и составляющее не менее 1% общего количества кислорода образование АФК сопровождается повреждением макромолекул, в том числе липидов, белков и нуклеиновых кислот, находящихся в непосредственной близости к сайтам продукции свободных радикалов в митохондриях.

D. Mick (2010 г.) [7] отмечает, что огромное значение в связи с этим приобретают процессы, контролирующие как уровень макромолекул, достаточный для поддержания адекватного функционального состояния клеточных систем, так и уровень АФК.

Исследователь В. Westermann (2012 г.) [10] считает, что необходимо обратить внимание практического врача на повышенный ИМТ, при котором повышается уровень АФК, что, в свою очередь, повреждает мтДНК, увеличивая тем самым вероятность возникновения делеций и точечных мутаций, приводящих к изменениям функционального состояния митохондрий и опосредованному нарушению фертильности.

Данную проблему A. Agarwal и соавторы (2012 г.) [13] рассматривают, что при ожирении, с одной стороны, повышенное содержание липидов дополнительно усиливает утечку электронов из дыхательной цепи митохондрий и, как следствие,

увеличивает образование АФК, с другой стороны – АФК взаимодействуют с липидами, приводя к их окислению и усиливая тем самым и окислительный стресс и воспалительный процесс. Кроме того, при высоком ИМТ регистрируют повышение провоспалительных цитокинов в крови, которые активируют НАДФН-оксидазный комплекс, локализованный на плазматической мембране клетки и являющийся дополнительным источником образования супероксида-аниона.

R. Youle, A. Van der Bliek (2012 г.) [14] считают, что особенно следует обратить внимание на важность процессов слияния и деления митохондрий, лежащих в основе клеточной динамики. Авторы подчеркивают: эти два тесно связанных между собой процесса контролируют форму, размер и количество митохондрий в клетке, то есть определяют общее морфофункциональное состояние популяции митохондрий, ее адаптацию к метаболическим нуждам клетки, способствуют выживанию клетки.

Исследователи J. Friedman, J. Nunnar (2014 г.) [5] установили, что в процесс вовлекаются не только полноценно функционирующие митохондрии, но и поврежденные или стареющие, что способствует их выживанию и препятствует накоплению митохондриальных мутаций. Такой процесс считают своего рода защитный, адаптационный механизм, обеспечивающий способность клеток выдерживать высокий уровень поврежденной мтДНК. Ряд авторов [10, 15] зарегистрировали, что тяжелый дефект дыхательной емкости отмечается в клетках, в которых слияние митохондрий снижено.

При метаболических расстройствах и нейродегенеративных заболеваниях имеет место нарушение равновесия между слиянием и делением митохондрий. Как известно, митохондрии гамет структурно отличаются от митохондрий соматических клеток. В преовуляторных ооцитах митохондрии представлены в виде эллипсоидов или сфероидов с плотным матриксом и небольшим количеством крист [16].

M. Dvorak и соавторы, B. Bavister, Sguirell [17, 18] в результате своих исследований пришли к заключению, что после оплодотворения и имплантации митохондрии приобретают в яйцеклетке гантелеобразную форму с менее плотным матриксом и большим количеством поперечно ориентированных крист. Некоторые авторы [9] в своей работе указывают, что уменьшение плотности матрикса и увеличенное количество крист после оплодотворения сопряжены с повышением уровня утилизации глюкозы и потребления кислорода, что, вероятно, отражает переход с анаэробного на аэробный путь энергетического метаболизма на стадии формирования бластоцисты и имплантации.

Исследователь M. Duchon [19] сообщает о важности обращения внимания практического врача, занимающегося программой ЭКО, что несмотря на то что состояние ооцита зависит от полноценного функционирования митохондрий, обеспечивающих необходимый уровень АТФ и поддерживающих клеточный гомеостаз, количество и активность митохондрий должно строго соответствовать стадии созревания яйцеклетки, оплодотворения и дальнейшего развития эмбриона. Y. Bentov и соавторы (2010 г.) [20] обнаружили, что у мышей на стадии созревания ооцита количество копий мтДНК повышается более чем в 30 раз.

Проведенные исследования H. Ge и соавторов, E. Mahrous и соавторов (2012 г.) [21, 22] свидетельствуют: в то время как в первичных ооцитах содержится 500 копий мтДНК, в ооците на стадии метафазы II может содержаться от 150 000 до 700 000 копий, при этом наибольшее количество мтДНК содержится в самых зрелых ооцитах. Дефектными по сравнению с ооцитами, содержащими большое количество копий мтДНК, чаще всего являются ооциты мышей с относительно низким количеством копий мтДНК.

T. Santos и соавторы [23] установили: по сравнению с неоплодотворившимися в клинических исследованиях ооцитами, успешно оплодотворившиеся *in vitro*, содержали боль-

шое количество копий мтДНК. Эти результаты исследований согласуются с предположением, что качество ооцита и его потенциал к оплодотворению зависят от числа копий мтДНК, содержащихся в нем.

Ряд авторов – E. Jungheim и соавторы (2010 г.), K. Luzzo и соавторы (2012 г.) [24, 25] отмечают, что одним из факторов, влияющих на качество ооцитов, является ИМТ. У мышей, получавших питание, приводящее к ожирению, регистрировали задержку созревания ооцитов и сниженную способность к дальнейшему развитию отклонения в формировании веретена деления в ооцитах и нарушения расположения хромосом, что в результате приводило к развитию эмбрионов с анеуплоидиями.

По мнению N. Grindler и K. Moley [1], подобные нарушения функций ооцитов являются результатом дисфункции митохондрий.

K. Luzzo и соавторы [25] огромное значение придают диете с высоким содержанием жиров, которое у мышей приводит к дезорганизации митохондрий и изменениям их морфологии в ооцитах – уменьшается количество крист, снижается электронная плотность матрикса, увеличивается количество вакуолей, митохондрии набухают. N. Gorshinova и соавторы [9] указывают, что при этом митохондрии в ооцитах мышей с ожирением образуют агрегаты и беспорядочно расположены в оплазме, во время как в группе контроля они располагаются равномерно по всей клетке, а наибольшее их количество сосредоточено в перенуклеарной зоне.

N. Igosheva и соавторы (2010 г.) [4] сообщают, что распределение митохондрий в ооцитах мышей, имеющих сахарный диабет, аналогично тому, что наблюдается у мышей с ожирением. Авторы считают, что результаты исследования влияния ИМТ на мембранный потенциал митохондрий в ооцитах мышей противоречивы. В двух исследованиях использовали флуоресцентный краситель JC-1. В данной работе исследователи наблюдали резкое повышение мембранного потенциала в ооцитах мышей с ожирением [4].

L. Wu и соавторы [26] приводят противоречивые данные о снижении мембранного потенциала у них. А при измерении окислительно-восстановительного потенциала ооцитов было выявлено, что, по сравнению с ооцитами контрольных мышей, в клетках животных с алиментарным ожирением окислительно-восстановительный потенциал и уровень восстановительного глутатиона были существенно ниже. На этом фоне высокий уровень окисленных флавопротеинов и пиридиновых нуклеотидов в ооцитах мышей экспериментальной группы демонстрирует то, что ожирение приводит к повышению активности дыхательной цепи митохондрий [4]. Исследователь информирует, что, кроме того, скорость продукции АФК более чем в 2 раза повышена в ооцитах и зиготах мышей, имеющих ожирение, по сравнению с контролем.

K. Luzzo и соавторы [25] сообщают, что определение метаболической активности в ооцитах показало значительное снижение цитрата в группе мышей, получавших пищу с высоким содержанием жиров, в то время как различий в содержании АТФ обнаружено не было. Исследователи [4] указывают, что изменения содержания цитрата могут свидетельствовать о наличии митохондриального стресса без значительного негативного влияния на метаболизм ооцита в целом за счет компенсаторного биогенеза и повышения уровня репликации мтДНК.

Оценка совокупности этих результатов подтверждают теорию, что избыточное потребление пищи, особенно жиров, способствует увеличению активности митохондрий на фоне индуцированного окислительного стресса, которое в конечном итоге приводит к митохондриальной дисфункции и негативно влияет на качество ооцитов [1, 4].

R. Machtinger и соавторы (2012 г.) [27] показали на примере, что в неоплодотворившихся ооцитах пациенток с морбидным ожирением ($\text{ИМТ} \geq 35,0 \text{ кг/м}^2$) намного чаще, чем у

пациенток с нормальной массой тела, обнаруживают 2 веретена деления, а среди ооцитов с одним веретеном преобладают клетки с дезорганизованным веретеном и непрерывным расположением хромосом.

Ученые N. Grindell, K. Moley, M. Bielanska, S. Tan [1, 28] предполагают, что к высокому уровню анеуплоидии, спонтанным выкидышам и высокой частоте образования аномальных эмбрионов приводят именно такие нарушения структуры веретена деления в ооцитах пациенток с повышенным ИМТ и ассоциированные с этим дефектом хромосом.

Оригинальный рисунок нарушения веретена деления в ооцитах с ожирением приводят V. Gorshinova и соавторы [9], K. Jones, S. Lane (2012) [29]. Исследователи проиллюстрировали, что секреция хромосом в метафазе является высокоэнергетическим процессом, то есть ооциту для нормальной работы веретена деления и предотвращения развития анеуплоидий нужен достаточный уровень АТФ, а факторы, нарушающие способность митохондрий синтезировать АТФ, снижают качество ооцитов.

J. Ramalho-Santos и соавторы [30] приводят результаты исследования, которые свидетельствуют, что помимо состояния самого ооцита для его нормального созревания и оплодотворения огромное значение имеет состав фолликулярной среды и микроокружение фолликула, состоящее из вспомогательных клеток теки, гранулезы и кумулюсных клеток.

J. Eppig [31] считает, что оптимальное созревание ооцита может быть достигнуто, когда осуществляется реципрокная передача сигналов как между разными типами вспомогательных клеток, так и между вспомогательными клетками и ооцитом. Было выявлено, что гормон лептин не только контролирует метаболизм и аппетит, но и воздействует на энергетический обмен и является одним из сигнальных факторов для детородной системы. Эстрогены стимулирует лептин, синтез которого происходит в подкожной жировой ткани, поэтому концентрация лептина находится в прямой зависимости от количества жировой ткани [32].

J. Cioffi и соавторами [33] доказано, что лептин и его рецепторы экспрессируются как в ооците, так и в кумулюсных клетках. F. Paula-Lopes и соавторы [34] показали, что в норме лептин повышает потенциал ооцитов и предимплантационных эмбрионов к дальнейшему развитию посредством передачи сигнала кумулюсных клеток и кроме того, снижает уровень апоптоза самих кумулюсных клеток.

В многочисленных публикациях освещены исследования, которые проводили на животных, а также с участием людей, свидетельствующие, что ожирение приводит к развитию дисбаланса между окислительной и антиоксидантной системами в пользу окислительной, вследствие чего развивающийся окислительный стресс и повышение уровня АФК в организме индуцируют хроническое воспаление, которое приводит к изменениям во всех органах и тканях организма, в том числе и детородных. Следовательно, изменение микроокружения растущего ооцита нарушает его созревание, отражается на его качестве, способности к оплодотворению и дальнейшему развитию полученного эмбриона.

В заключение следует отметить, что перспективным направлением является дальнейшее исследование путей регуляции метаболизма ооцитов и предимплантационных эмбрионов. Это не только расширит фундаментальные знания о влиянии ожирения на функциональное состояние детородной системы, но и позволит направленно рекомендовать пациенткам с повышенным ИМТ ограничить потребление калорий и увеличить энергозатраты с целью нормализации веса и состояния детородной системы, особенно при подготовке к лечению в программе ЭКО. А для успешных результатов ЭКО необходим комплексный клинический подход в обнаружении маркеров для выявления ооцитов лучшего качества.

Порушення дітородної функції у пацієнток з ожирінням, пов'язане з дисфункцією мітохондрій

П.М. Веропотвелян, В.В. Радченко, М.П. Веропотвелян, С.А. Журавлева

У статті описані шляхи відновлення дітородної системи та причини порушення її роботи. Ця проблема прекрасно вирішується методом допоміжної репродуктивної технології – екстракорпоральним заплідненням (ЕКЗ).

Однак у багатьох дослідженнях зафіксовано зниження ефективності у програмі ЕКЗ, особливо у пацієнток з надлишковою масою тіла у порівнянні з жінками, що мають нормальну масу тіла, яке виражалось у зниженні якості ооцитів і потенціалу ембріонів до імплантації та подальшому розвитку і, крім того, супроводжувалося збільшенням частоти анеуплоїдій.

У багаточисельних дослідженнях встановлено, що хронічний окиснювальний стрес у пацієнток з підвищеним індексом маси тіла (ІМТ) пов'язаний з дисфункцією мітохондрій і підвищенням вмісту в крові прозапальних ферментів. Тому при цьому індукція стану хронічного запалення чинить негативний вплив на якість ооцитів і ембріонів, що закінчується порушенням імплантації та підвищенням ризику переривання вагітності.

Ключові слова: ожиріння, надлишкова маса тіла, дисфункція мітохондрій, окиснювальний стрес.

Disturbance of reproductive function in patients who suffer from obesity associated with mitochondria dysfunction

P.N. Veropotvelyan, V.V. Radchenko, N.P. Veropotvelyan, S.A. Zhuravleva

In the present article the restoration of the reproductive function is targeted. The problem is effectively solved using the method of subsidiary reproductive technology, namely in vitro fertilisation (IVF). However, in many studies reduction of the effectivity in the IVF programme is shown, especially in patients with overweight of the body in comparison with those who are of the average normal weight, which was represented by the reduction of the oocytes' quality and potential of embryos to the implantation as well as further development, besides, it was accompanied by increase in the frequency of the aneuploidies.

In numerous publications it is shown that chronic oxidative stress in patients with increased index of body weight (IBW) is associated with dysfunction of mitochondrias and increase of proinflammatory ferments content in the blood. That is why in this case induction of chronic inflammation state makes negative influence on oocytes' and embryos' quality which leads to the implantation disturbance and increase of the abortion risk.

Key words: obesity, overweight of the body, dysfunction of mitochondrias, oxidative stress.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Радченко Виталий Владимирович – ФПО «Днепропетровская медицинская академия», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9

Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

Журавлева Светлана Анатольевна – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Grindler N.M., Moley K.H. Maternal obesity, infertility and mitochondrial dysfunction: potential mechanisms emerging from mouse model systems. *Mol. Hum. Reprod.* 2013; 19 (8): 486–94.
- Van Blerkom J. Mitochondrial function in the human oocyte and embryo and their role in developmental competence. *Mitochondrion.* 2011; 11: 797–813.
- Peterson C.M., Johannsen D.L., Ravussin E. Skeletal muscle mitochondria and aging: a review. *J. Aging Res.* 2012; 2012: 194821.
- Igosheva N., Abramov A.Y., Poston L., Eckert J.J., Fleming T.P., Duchon M.R. et al. Maternal diet induced obesity alters mitochondrial activity and redox status in mouse oocytes and zygotes. *PLoS One.* 2010; (5): e10074.
- Friedman J.R., Nunnar J. Mitochondrial form and function. *Nature.* 2014; 505: 335–343.
- Fridovich I. Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1999; 893: 13–8.
- Mick D.U., Vukotic M., Piechura H., Meyer H.E., Warscheid B., Deckers M. et al. Coa3 and Cox14 are essential for negative feedback regulation of COX1 translation in mitochondria. *J. Cell Biol.* 2010; 191: 141–54.
- Fontanesi F., Soto I.C., Horn D., Barrientos A. Assembly of mitochondrial cytochrome c oxidase, a complicated and highly regulated cellular process. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006; 291: 1129–47.
- Gorshinova V.K., Tsvirkun D.V., Desyatnikova N.V., Vysokikh M.Yu., Smolnikova V.Yu. Mitochondrial dysfunction as one of the mechanisms of impaired reproductive function in obesity? *J. Obstetrics and Gynecology* 2014; 7: 9–13.
- Westermann B. Bioenergetic role of mitochondrial fusion and fission. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012; 1817(10): 1833–8.
- Depalo R., Garruti G., Totaro I., Panzarino M., Vacca M.P., Giorgino F., Selvaggi L.E. Oocyte morphological abnormalities in overweight women undergoing in vitro fertilization cycles. *Gynecol. Endocrinol.* 2011; 27: 880–4.
- Luke B., Brown M.B., Stern J.E., Missmer S.A., Fujimoto V.Y., Leach R. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum. Reprod.* 2011; 26: 245–52.
- Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 49.
- Youle R.J., Van der Bliek A.M. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science.* 2012; 337(6098): 1062–5.
- Chen H., Vermulst M., Wang Y.E., Chomyn A., Prolla T.A., McCaffery J.M., Chan D.C. Mitochondrial fusion is required for mtDNA stability in skeletal muscle and tolerance of mtDNA mutations. *Cell.* 2010; 141(2): 280–9.
- Motta P.M., Nottola S.A., Makabe S., Heyn R. Mitochondrial morphology in human fetal and adult female germ cells. *Hum. Reprod.* 2000; 15(Suppl. 2): 129–47.
- Dvorak M., Tesarik J., Pilka L., Tróvnhk P. Fine structure of human two-cell ova fertilized and cleaved in vitro. *Fertil. Steril.* 1982; 37(5): 661–7.
- Bavister B.D., Squirrell J.M. Mitochondrial distribution and function in oocytes and early embryos. *Hum. Reprod.* 2000; 15(Suppl. 2): 189–98.
- Duchon M.R. Mitochondria and calcium: from cell signalling to cell death. *J. Physiol.* 2000; 529(Pt 1): 57–68.
- Bentov Y., Esfandiari N., Burstein E., Casper R.F. The use of mitochondrial nutrients to improve the outcome of infertility treatment in older patients. *Fertil. Steril.* 2010; 93: 272–5.
- Ge H., Tollner T.L., Hu Z., Dai M., Li X., Guan H. et al. The importance of mitochondrial metabolic activity and mitochondrial DNA replication during oocyte maturation in vitro on oocyte quality and subsequent embryo developmental competence. *Mol. Reprod. Dev.* 2012; 79(6): 392–401.
- Mahrous E., Yang Q., Clarke H.J. Regulation of mitochondrial DNA accumulation during oocyte growth and meiotic maturation in the mouse. *Reproduction.* 2012; 144: 177–85.
- Santos T.A., El Shourbagy S., St John J.C. Mitochondrial content reflects oocyte variability and fertilization outcome. *Fertil. Steril.* 2006; 85: 584–91.
- Jungheim E.S., Schoeller E.L., Marquard K.L., Loudon E.D., Schaffer J.E., Moley K.H. Diet-induced obesity model: abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring. *Endocrinology.* 2010; 151: 4039–46.
- Luzzo K.M., Wang Q., Purcell S.H., Chi M., Jimenez P.T., Grindler N. et al. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects. *PLoS One.* 2012; 7: e49217.
- Wu L.L., Dunning K.R., Yang X., Russell D.L., Lane M., Norman R.J. et al. High-fat diet causes lipotoxicity responses in cumulus-oocyte complexes and decreased fertilization rates. *Endocrinology.* 2010; 151(11): 5438–45.
- Machtinger R., Combelles C.M., Missmer S.A., Correia K.F., Fox J.H., Racowsky C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Hum. Reprod.* 2012; 27(11): 3198–207.
- Bielanska M., Tan S.L. Chromosomal mosaicism throughout human preimplantation development in vitro: incidence, type, and relevance to embryo outcome. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 413–9.
- Jones K.T., Lane S.I. Chromosomal, metabolic, environmental, and hormonal origins of aneuploidy in mammalian oocytes. *Exp. Cell Res.* 2012; 318(12): 1394–9.
- Ramalhó-Santos J., Varum S., Amaral S., Mota P.C., Sousa A.P., Amaral A. Mitochondrial functionality in reproduction: from gonads and gametes to embryos and embryonic stem cells. *Hum. Reprod. Update.* 2009; 15: 553–72.
- Eppig J.J. Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction.* 2001; 122: 829–38.
- Gosman G.G., Katcher H.I., Legro R.S. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Hum. Reprod. Update.* 2006; 12(5): 585–601.
- Cioffi J.A., Van Blerkom J., Antczak M., Shafer A., Wittmer S., Snodgrass H.R. The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol. Hum. Reprod.* 1997; 3(6): 467–72.
- Paula-Lopes F.F., Boelhaue M., Habermann F.A., Sinowatz F., Wolf E. Leptin promotes meiotic progression and developmental capacity of bovine oocytes via cumulus cell? independent and ?dependent mechanisms. *Biol. Reprod.* 2007; 76: 532–41.

Статья поступила в редакцию 14.10.2014