

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • том 18 • № 5



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 5

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-90; эл. почта: info@jrbis-4.ru.

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.541>

Коэнзим Q10 и эмбриональное развитие: потенциальная роль в репродуктивной медицине

А.У. Хамадьянова¹, Р.М. Маннанов¹, Д.М. Смакова¹, Ф.И. Мусаева²,
Д.Г. Беделов², А.Э. Ибрагимов², А.А. Русинова³, М.М. Салихова¹,
С.В. Штукатурова⁴, Т.В. Дорошенко⁵, М.В. Фаттахова¹,
М.К. Рахимова¹, Л.Р. Маринова⁶

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия 450008, Уфа, ул. Ленина, д. 3;

²ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 414000 Астрахань, Бакинская ул., д. 121;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 194100 Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2;

⁴ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 394036 Воронеж, Студенческая ул., д. 10;

⁵ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 350063 Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4;

⁶ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Для контактов: Аида Ульфатовна Хамадьянова, e-mail: aida.khamadyanova@mail.ru

Резюме

Материнские митохондрии обеспечивают энергией эмбрион посредством окислительного фосфорилирования перед имплантацией бластоцисты. После имплантации бластоцисты внутриклеточная энергия в основном поступает за счет гликолиза. Таким образом, очевидна важная роль митохондрий в обеспечении энергией эмбриогенеза. Коэнзим Q10 (CoQ10) является мощным эндогенным антиоксидантом, локализованным в мембранах, который защищает циркулирующие липопротеиды от перекисного окисления липидов. Результаты нескольких недавних клинических исследований показали, что экзогенные добавки CoQ10 обладают антиоксидантным действием и могут быть потенциальной терапией для снижения окислительного стресса. Дефицит CoQ10 увеличивает риск нарушения эмбрионального развития; однако эта взаимосвязь по-прежнему остается неясной. Учитывая, что на уровень CoQ10 влияют ферменты, участвующие в его синтезе, трудно сказать, вызваны ли нарушения дефицитом CoQ10 или являются прямым результатом дефектов в целевом гене. Было показано, что в отсутствие CoQ10 происходит снижение синтеза АТФ и усиление окислительного стресса в митохондриях – два биологических процесса, влияющих на эмбриональное развитие. В обзоре подчеркивается важность CoQ10 как антиоксиданта для улучшения качества яйцеклеток, а также показана его ключевая роль в эмбриональном развитии. Необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение метаболических изменений в процессе эмбриогенеза, а также механизма влияния CoQ10.

Ключевые слова: эмбриогенез, коэнзим Q10, CoQ10, окислительный стресс, репродукция, митохондрии, органогенез, оогенез, сперматогенез

Для цитирования: Хамадьянова А.У., Маннанов Р.М., Смакова Д.М., Мусаева Ф.И., Беделов Д.Г., Ибрагимов А.Э., Русинова А.А., Салихова М.М., Штукатурова С.В., Дорошенко Т.В., Фаттахова М.В., Рахимова М.К., Маринова Л.Р. Коэнзим Q10 и эмбриональное развитие: потенциальная роль в репродуктивной медицине. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(5):720–734. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.541>.

Coenzyme Q10 and embryonic development: a potential role in reproductive medicine

***Aida U. Khamadyanova¹, Ruslan M. Mannanov¹, Diana M. Smakova¹, Fatima I. Musaeva², David G. Bedelov²,
Allakhverdi E. Ibragimov², Anna A. Rusinova³, Margarita M. Salikhova¹, Svetlana V. Shtukaturova⁴, Tatyana V. Doroshenko⁵,
Mava V. Fattakhova¹, Mizhgona K. Rakhimova¹, Liliya B. Marinova⁶***

¹Bashkir State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 3 Lenin Str., Ufa 450008, Russia;

²Astrakhan State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 121 Bakinskaya Str., Astrakhan 414000, Russia;

³*Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russia:*

⁴Burdenko Voronezh State Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
10 Studencheskaya Str., Voronezh 394036, Russia;

⁵Kuban State Medical University, Health Ministry of Russian Federation; 4 Mitrofana Sedina Str., Krasnodar 350063, Russia;

*⁶Pirogov Russian National Research Medical University, Health Ministry of Russian Federation;
1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia*

Corresponding author: Aida U. Khamadvanova, e-mail: aida.khamadvanova@mail.ru.

Abstract

Maternal mitochondria provide energy to the embryo through oxidative phosphorylation before blastocyst implantation, where intracellular energy is mainly supplied by glycolysis. Thus, it is obvious that mitochondria play a crucial role in providing energy for embryogenesis. Coenzyme Q10 (CoQ10) is a powerful endogenous membrane-localized antioxidant that protects circulating lipoproteins from lipid peroxidation. The results of several recent clinical studies have shown that exogenous CoQ10 supplements exert antioxidant effects and may be a potential therapy to reduce oxidative stress. CoQ10 deficiency increases the risk of impaired embryonic development; however, this relationship remains unclear. Given that CoQ10 level is influenced by enzymes involved in its synthesis, it is difficult to say whether the disorders are caused by CoQ10 deficiency or directly result from defects in the target gene. It has been shown that in the absence of CoQ10, ATP synthesis decreases in parallel with increased oxidative stress in mitochondria, two biological events which affect embryonic development. The review highlights the importance of CoQ10 as an antioxidant for improving egg quality, and also emphasizes its key role in embryonic development. It is necessary to conduct further studies aimed at studying metabolic changes during embryogenesis, as well as the mechanism of CoQ10 effects.

Keywords: embryogenesis, coenzyme Q10, CoQ10, oxidative stress, reproduction, mitochondria, organogenesis, oogenesis, spermatogenesis

For citation: Khamadyanova A.U., Mannanov R.M., Smakova D.M., Musaeva F.I., Bedelov D.G., Ibragimov A.E., Rusinova A.A., Salikhova M.M., Shtukaturova S.V., Doroshenko T.V., Fattakhova M.V., Rakhimova M.K., Marinova L.R. Coenzyme Q10 and embryonic development: a potential role in reproductive medicine. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcya = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(5):720–734. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.541>.

Введение / Introduction

Нарушения эмбриогенеза и течения беременности зависят от множества факторов, включая материнские факторы (например, дисплазия матки, репродуктивные инфекции, аллоиммунные нарушения, эндокринная дисфункция), факторы окружающей среды (физические, химические, вредные привычки и т. д.), а также генетические отклонения [1, 2]. Среди них наследственные генетические дефекты, такие как генные мутации, могут привести к нарушению сперматогенеза, плохому качеству яйцеклеток, дефектам плаценты, задержке

роста и другим нарушениям эмбрионального развития, которые являются основными причинами самопроизвольного аборта [3]. Поскольку аутофагия, вызванная оплодотворением, разрушает отцовские митохондрии, именно материнские митохондрии обеспечивают энергией эмбрион посредством окислительного фосфорилирования перед имплантацией бластоцисты [4, 5]. После имплантации бластоцисты внутриклеточная энергия в основном поступает за счет гликолиза [6]. Таким образом, очевидна важная роль митохондрий в обеспечении энергией эмбриогенеза. Действительно, мутации в генах, участвующих в обеспечении

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Коэнзим Q10 (CoQ10) играет важную роль в эмбриональном развитии, участвуя в процессах окислительного фосфорилирования и переносе электронов в митохондриях. Он является ключевым звеном в цепи синтеза АТФ, обеспечивая энергией клетки развивающегося организма.
- ▶ CoQ10 обладает антиоксидантными свойствами, защищая клетки от вредного воздействия свободных радикалов, что особенно важно для эмбрионального развития, когда ткани и органы находятся в стадии формирования.
- ▶ Экзогенные добавки CoQ10 обладают антиоксидантным действием и могут быть потенциальной терапией для снижения окислительного стресса.

Что нового дает статья?

- ▶ В отсутствие CoQ10 происходит снижение синтеза АТФ и усиление окислительного стресса в митохондриях; это 2 биологических процесса, влияющих на эмбриональное развитие.
- ▶ Дефицит CoQ10 значительно увеличивает риск нарушения эмбрионального развития.
- ▶ Избыточный уровень CoQ10 может приводить к нарушению эмбрионального развития.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Нормализация уровня CoQ10 позволит избежать аномалий развития и связанного с ними прерывания беременности.
- ▶ CoQ10 снижает частоту преэклампсии за счет участия в формировании плаценты, а также может улучшить качество яйцеклеток и гамет и уменьшить вероятность развития других отклонений в развитии.

эмбриона энергией, таких как *COQ10* (англ. coenzyme Q10; коэнзим Q10) [7], *NRASG12D* (англ. N-retrovirus associated DNA sequence; N-последовательность ДНК, ассоциированная с ретровирусом) [8] и *RAB1a* (англ. RAS-related protein Rab-1A; ассоциированный с RAS белок Rab-1A) [9], связаны с отклонениями в эмбриогенезе, приводящими к прерыванию беременности. Кроме того, митохондриальная дисфункция была связана с различными аномалиями развития у новорожденных и детей раннего возраста, вызванными генетическими нарушениями, такими как гломерулопатия, ассоциированная с геном *ADCK4* (англ. AarF domain-containing kinase 4; киназа 4, содержащая домен AarF) [10], и синдромом ломкой X-хромосомы (англ. fragile X syndrome, FXS) [11], что усиливает внимание к дальнейшему изучению взаимосвязи между митохондриями и эмбриогенезом.

Нарушения на любой из стадий эмбрионального развития могут быть причиной неблагоприятных репродуктивных исходов. На сегодняшний день роль CoQ10 в эмбриогенезе недостаточно полно освещена в литературе, что делает актуальным проведение дальнейших исследований в данной области. В настоящем обзоре обсуждается влияние

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Coenzyme Q10 (CoQ10) plays an important role in embryonic development, participating in oxidative phosphorylation and electron transfer in mitochondria. It is a key link in the ATP synthesis chain, providing energy to cells in developing organism.
- ▶ CoQ10 exerts antioxidant properties, protecting cells from the harmful effects of free radicals, which is primarily important for embryogenesis when tissues and organs are at the formation stage.
- ▶ Exogenous CoQ10 supplements have antioxidant effects and may be a potential therapy to alleviate oxidative stress.

What are the new findings?

- ▶ In the absence of CoQ10, ATP synthesis declines in parallel with elevated oxidative stress in mitochondria, two biological events that affect embryonic development.
- ▶ CoQ10 deficiency markedly increases the risk of impaired embryonic development.
- ▶ Excessive CoQ10 level can lead to altered embryonic development.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Normalization of CoQ10 level will help to avoid developmental abnormalities and associated termination of pregnancy.
- ▶ CoQ10 reduces the frequency of preeclampsia by participating in the formation of the placenta and can also improve the quality of eggs and gametes and reduce other developmental abnormalities.

CoQ10 на разных стадиях внутриутробного развития плода, включая созревание яйцеклеток и органогенез. Представленные данные помогут глубже понять патогенетические аспекты нарушения эмбриогенеза и потенциальную роль CoQ10 в улучшении репродуктивных результатов.

Физиология CoQ10 / CoQ10 physiology

Коэнзим Q10 – это липидная молекула, состоящая из бензохинонового кольца и изопреноидных цепей, которая широко распространена в клеточных мембранах всех эукариотических клеток. CoQ10 участвует в окислительно-восстановительных реакциях, принимая или отдавая 2 электрона или протона, и может присутствовать в окисленной форме (убихинон), восстановленной форме (убихинол) и свободнорадикальном промежуточном состоянии (убихиноновый радикал) [12, 13]. CoQ10 считается ключевым переносчиком электронов в митохондриальной цепи переноса электронов (ЦПЭ) посредством переноса электронов в комплекс III из комплекса I или комплекса II [12]. Количество изопреновых единиц в CoQ варьирует у разных видов: 6 изопреновых единиц образуют CoQ6

у *Saccharomyces cerevisiae*, 8 изопреновых единиц CoQ8 – у *Escherichia coli*, а у человека CoQ10 содержит 10 изопреновых единиц [14].

Коэнзим Q10 в тканях в основном вырабатывается внутриклеточными биосинтетическими путями, которые включают по меньшей мере 11 генов *COQ*. Изопреноидные цепи образуются по мевалонатному пути, который приводит к образованию фарнезилпирофосфата (ФПП) – субстрата для синтеза CoQ10. Головная группа CoQ представляет собой бензохиноновое кольцо, полученное из 4-гидроксibenzoата (англ. 4-hydroxybenzoate, 4-HB), который преобразуется из тирозина. Гетеротетрамер, состоящий из субъединицы 1 пренилдифосфатсинтазы (англ. prenyldiphosphate synthase subunit 1, PDSS1) и субъединицы 2 декапренилдифосфатсинтазы (англ. decaprenyl-diphosphate synthase subunit 2, PDSS2), участвует в сборке хвостовых субъединиц в митохондриях. Все начинается с объединения головной и хвостовой субъединиц C3 во внутренней мембране митохондрий с помощью *COQ2*, последовательности модификации предложенных CoQ-групп в соответствии с химической логикой электрофильного ароматического замещения. Впоследствии гидроксилаза *COQ6* вводит гидроксильную группу в субъединицу C5, которая дополнительно модифицируется метилтрансферазой *COQ3*. Затем в субъединице C1 образуется DDMQ10 (англ. 3-decaprenyl-5-methoxy-1,4-benzenediol; 3-декапренил-5-метокси-1,4-бензолдиол) после гидроксилирования неизвестными ферментами, за которым следует несколько дополнительных модификаций, включая метилирование в субъединице C2 с помощью *COQ5*, гидроксилирование в субъединице C6 с помощью *COQ7* и окончательное O-метилирование в субъединице C6 с помощью *COQ3* для получения полностью функциональной молекулы CoQ10 [15].

В дополнение к эндогенному синтезу организм также усваивает CoQ10 из различных животных белков, овощей и фруктов, особенно из куриных ножек и сердец [16]. Прием добавок, содержащих CoQ10, также является эффективной стратегией повышения уровня CoQ10 в плазме крови. Тонкий кишечник является основным местом всасывания CoQ10, где окисленная форма убихинона всасывается менее эффективно, чем восстановленная. Однако всасывание убихинона значительно повышается при совместном приеме с пищей, содержащей липиды. После всасывания в тонком кишечнике CoQ10 поступает в кровоток, связывается с липопротеидами плазмы и транспортируется в различные ткани организма человека. CoQ10 в основном содержится в сердце, почках, печени, мышцах и других тканях с высокой скоростью метаболизма и большим содержанием митохондрий [17].

Коэнзим Q10 играет важную роль в функционировании ЦПЭ, передавая электроны для создания электрохимического градиента в митохондриях, которые, в свою очередь, продуцируют АТФ в присутствии АТФ-синтазы. Примечательно, что помимо процесса окислительного фосфорилирования, CoQ10 получает электроны от митохондриальных дегидрогеназ для обеспечения энергией ЦПЭ во многих процессах. Таким образом, CoQ10 играет решающую роль в углеводном и липидном обмене. Он получает электроны от флавопротеид-дегидрогеназы (ФПДГ) и митохондриальной глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГФДГ) в процессе β -окисления жирных кислот. CoQ10 участвует в детоксикации сульфидов и помогает митохондриям вырабатывать АТФ, принимая электроны от сульфидхиноноксидоредуктазы (СХОР). Он также принимает электроны от пролиндегидрогеназы 1 (ПДГ1) и пролиндегидрогеназы 2 (ПДГ2) в процессе катаболизма аминокислот. Кроме того, CoQ10 получает электроны от дигидрооротатдегидрогеназы (ДГОДГ) и участвует в синтезе уридина [18].

В дополнение к вышеупомянутым функциям CoQ10 действует как антиоксидант, регулирующий количество активных форм кислорода (АФК) в митохондриях, выполняя протективную функцию в отношении окислительного стресса и перекисного окисления липидов. Также было высказано предположение, что CoQ10 оказывает протективное действие в процессе формирования сердца, ингибируя открытие поры, вызывающей переход мембраны митохондрий в состояние высокой проницаемости (англ. mitochondrial permeability transition pore, mPTP), для поддержания мембранного потенциала митохондрий и окислительного фосфорилирования [19].

Физиологические аспекты эмбриогенеза / Physiological aspects of embryogenesis

Эмбриогенез – это процесс, в ходе которого зигота развивается в новую особь путем ряда сложных преобразований. Оплодотворение завершается, когда мужской пронуклеус соединяется с женским. После оплодотворения зигота делится на двухклеточный эмбрион, четырехклеточный эмбрион и восьмиклеточный эмбрион, постепенно образуя морулу. Жидкость, выделяемая blastomeres, скапливается в межклеточном пространстве и образует полость blastocyst в центре эмбриона. По мере расширения полости blastocyst скорость дифференцировки клеток снижается, и потенциал развития клеток у эмбриона на 16-клеточной стадии ограничен, что приводит к образованию двух клеточных линий – трофэктодермы

(ТЭ) и внутренней клеточной массы (ВКМ) [20]. ТЭ участвует в формировании плаценты. Клетки ВКМ делятся и дифференцируются, образуя желточный мешок, аллантоис и амниотические складки, которые разделяют эмбрион и обеспечивают прямой путь обмена веществ между матерью и плодом [21]. Кроме того, клетки ВКМ развиваются в системы органов, такие как головной и спинной мозг, кости и кожа [22].

Адекватное энергообеспечение имеет решающее значение в процессе эмбрионального развития. Митохондрии могут вырабатывать АТФ с помощью ЦПЭ, обеспечивая энергией клеточную активность во время эмбрионального развития. Яйцеклеткам требуется высокий уровень энергии для прохождения мейоза и полного оплодотворения, что в значительной степени зависит от митохондрий. Во время развития яйцеклетки митохондрии группируются вокруг конденсированного хроматина и веретена и мигрируют в протопласт после оплодотворения посредством регуляции работы микротрубочек. Было обнаружено, что уровень АТФ в оплодотворенных зиготах выше, чем в неоплодотворенной яйцеклетке, что указывает на то, что нарушение окислительного фосфорилирования митохондрий и снижение синтеза АТФ могут привести к дефектному оплодотворению яйцеклетки [23].

Митохондриальная ДНК (мтДНК) может быть использована в качестве биомаркера оценки качества яйцеклетки и результатов ее оплодотворения. Неоплодотворенные яйцеклетки содержат примерно на 100 тыс. копий мтДНК больше, чем оплодотворенные яйцеклетки [24]. Учитывая, что аэробное дыхание эукариот полностью зависит от функции митохондрий, любая мутация в мтДНК или митохондриальных генах, кодируемых ядром, может вызвать митохондриальную дисфункцию, приводящую к различным патологическим последствиям, включая эмбриональную смертность.

Сдвиги мембранного потенциала митохондрий важны для системы дыхательной цепи и органелл, которые регулируют динамический кальциевый гомеостаз. Процесс переноса электронов в дыхательной цепи митохондрий также известен как транслокация протонов. В основном, протоны перекачиваются из митохондриального матрикса через внутреннюю митохондриальную мембрану, образуя протонный градиент для накопления энергии для последующего преобразования АДФ в АТФ ферментами дыхательной цепи [25]. Митохондриальная активность в яйцеклетках снижается с возрастом и потенциалом эмбрионального развития. Исследования показали, что в незрелых ооцитах митохондрии распределены диффузно со сниженной активностью, в то время как в зрелых ооцитах митохондрии высокоактивны и распределены по всей

цитоплазме [26]. Далее было продемонстрировано, что митохондрии играют решающую роль в эмбриональном развитии.

Роль CoQ10 в эмбриональном развитии / Role of CoQ10 in embryonic development

Влияние CoQ10 на оогенез / CoQ10 effect on oogenesis

Было высказано предположение, что качество яйцеклеток является одним из наиболее важных факторов, влияющих на исход беременности при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) и переносе эмбрионов. Снижение фертильности в основном связано со старением яичников в процессе роста и развития, что приводит к снижению количества и качества яйцеклеток. Большинство женщин постепенно истощают пул яйцеклеток, вырабатываемый в течение их жизни, с сопутствующим увеличением числа дефектных яйцеклеток – процесс, известный как физиологическое старение яичников, заключительной стадией которого является менопауза [27]. Однако у некоторых женщин наблюдается преждевременное снижение фертильности [28].

После овуляции яйцеклетка продолжает подвергаться мейозу I и остается во второй метафазе мейоза (MII) для формирования зрелой яйцеклетки, что является одним из основных факторов, влияющих на женскую фертильность. Цитоплазма яйцеклетки содержит белки, РНК, метаболиты и органеллы, особенно митохондрии, необходимые для оплодотворения яйцеклетки и эмбрионального развития [29, 30]. Было продемонстрировано, что микроинъекции митохондрий в оплодотворенную яйцеклетку предотвращали апоптоз и улучшали рост эмбрионов у мышей [31].

Клетки кумулюса содержат факторы роста, липиды и даже метаболиты, которые поддерживают рост яйцеклеток в процессе их развития [32, 33]. Недостаток питательных веществ, поступающих из клеток кумулюса, влияет на созревание яйцеклеток. Недавние исследования показали, что состав фолликулярной жидкости играет важную роль в росте яйцеклеток. Окислительный стресс во время старения изменяет микроокружение фолликулярной жидкости [34] и значительно нарушает процесс развития яйцеклеток. Это инициирует ряд каскадов, связанных с качеством яйцеклеток, что приводит к активации путей апоптоза [35, 36]. С другой стороны, уровень CoQ10, содержащегося в фолликулярной жидкости, сильно коррелировал с качеством яйцеклеток. Уровень CoQ10 у самок млекопитающих снижался с возрастом [37]; однако препарат, содержащий CoQ10, улучшал качество яйцеклеток, функцию митохондрий и способствовал эмбриональному развитию [38, 39].

Роль CoQ10 в созревании яйцеклеток / CoQ10 role in oocyte maturation

Фолликулярная жидкость содержит ряд компонентов, вырабатываемых в процессе метаболизма, которые содержат более 200 белков, необходимых для роста фолликулов. Эти белки способствуют созреванию яйцеклетки и защищают фолликул от оксидативного повреждения [40]. Исследования показали, что CoQ10 транспортируется в плазму с помощью липопротеинов. Повышенный уровень липопротеинов в фолликулярной жидкости значительно улучшает способность транспортировать CoQ10 и повышает его антиоксидантную активность. Пероральный прием добавок CoQ10 (200 мг/сут) в течение 30 дней значительно увеличивал успех оплодотворения зрелых яйцеклеток у пожилых (старше 35 лет) участниц, проходивших процедуру ЭКО: 88 % против 74 % в контрольной группе, не получавшей лечения. Статус зигот также значительно улучшился – 82 % в I классе, 18 % во II классе против 60 % в I классе, 25 % во II классе и 15 % в III классе. Кроме того, добавление CoQ10 повышало уровень липопротеидов высокой плотности и снижало содержание антиоксидантов, но увеличивало антиоксидантную способность фолликулярной жидкости, способствуя созреванию яйцеклеток и репродуктивному успеху [41]. С.Н. Lee с соавт. продемонстрировали, что нанесение 50 мкмоль CoQ10 в процессе культивирования ооцитов мышей *in vitro* эффективно снижало уровень АФК в клетках; в то же время способность яйцеклеток к созреванию *in vitro* была увеличена с 48,9 до 75,7 % [42].

L. Yang с соавт. сообщили, что добавление в среду для созревания 50 мкмоль CoQ10 увеличивало созревание ядер и снижало уровень АФК и ранний апоптоз в ооцитах свиней. Дальнейшие исследования мембранного потенциала митохондрий и синтеза АТФ показали, что CoQ10 изменяет распределение митохондрий и способствует синтезу АТФ, тем самым улучшая функцию митохондрий и, в конечном счете, мейотическое созревание и последующее развитие яйцеклеток, особенно с дефектами [43]. Эти данные предполагают, что CoQ10 может воздействовать непосредственно на яйцеклетки, улучшая их качество, изменяя активность митохондрий и способствуя созреванию ядер. В соответствии с этими данными, А. Heydarnejad с соавт. сообщили, что зрелые овечьи яйцеклетки, обработанные умеренным количеством CoQ10, демонстрировали улучшение массы и распределения митохондрий [44]. Экспрессия трех основных маркеров апоптоза – BAX (англ. Bcl-2-associated X protein; Bcl-2-ассоциированный X-протеин), внутриклеточного белкового фактора BCL2 (англ. B-cell leukemia/lymphoma 2; В-клеточная лейкемия/лимфома 2)

и каспазы 3 была значительно снижена, тогда как экспрессия маркеров качества клеток GDF9 (англ. growth differentiation factor 9; фактор дифференцировки роста 9) и BMP15 (англ. bone morphogenetic protein 15; костный морфогенетический белок 15) была повышена в ооцитах или кумулюсных клетках, обработанных CoQ10, по сравнению с контрольной группой. Эти данные указывают на то, что CoQ10 может быть отличным кандидатом для улучшения качества яйцеклеток и таким образом способствовать развитию эмбриона [44, 45].

Кроме того, стоит отметить, что дозировка добавок CoQ10 влияет на физиологические репродуктивные процессы у овец. Добавление 15–30 мкмоль CoQ10 в среду для созревания увеличивало способность ооцитов к развитию с точки зрения образования бластоцист и качества эмбрионов, которые были снижены при введении 50 мкмоль CoQ10 [44]. Это указывает на то, что чрезмерное потребление CoQ10 имеет определенные негативные последствия, и для благотворного влияния на развитие яйцеклеток требуется определенное количество CoQ10. М. Gendelman и Z. Roth также обнаружили, что добавление 50 и 100 мкмоль CoQ10 оказывало различное влияние на скорость образования бластоцист в разные времена года [46]. Введение 50 мкмоль CoQ10 повышало, в то время как введение 100 мкмоль CoQ10 снижало способность яйцеклеток к оплодотворению, делению и образованию бластоцист зимой. Кроме того, добавление 50 мкмоль CoQ10 не влияло на качество яйцеклеток, но улучшало поляризацию митохондрий в яйцеклетках класса I и повышало экспрессию генов, связанных с митохондриями, таких как MTND2P1 (англ. mitochondrially encoded NADH pseudogene 1; псевдоген 1, кодируемый митохондриями NADH), SDHD (англ. succinate dehydrogenase complex subunit D; комплексная субъединица D сукцинатдегидрогеназы), CYTB (англ. cytochrome B; цитохром B), MT-CO2 (англ. mitochondrially encoded cytochrome C oxidase II; митохондриально кодируемая цитохром С-оксидаза II) и ATP5B (англ. ATP synthase F1 subunit beta; бета-субъединица АТФ-синтазы F1). Эти данные также указывают на то, что дозировка CoQ10 имеет решающее значение для развития и созревания яйцеклеток и что благоприятный эффект может быть достигнут путем мониторинга окислительного статуса яйцеклеток [46].

Роль CoQ10 в старении ооцитов / CoQ10 role in oocyte aging

Существует 2 типа старения яйцеклеток: первый – постовуляторное старение, которое происходит, когда яйцеклетка не завершает оплодотворение в течение оптимального времени при MII [44]; и второй – репродуктивное или материнское

старение, которое происходит, когда яйцеклетка находится в стареющей среде до овуляции [47].

Одной из основных оценок качества ооцитов является оценка морфологии и целостности ооцитов. Фрагментация клеток и потеря потенциала к развитию являются обычным явлением в стареющих ооцитах, а показатели фрагментации и смертности увеличиваются с возрастом [48]. Яйцеклетки с большей вероятностью подвергаются разрушению веретена во время постовуляторного мейоза. Актиновые микрофиламенты необходимы для позиционирования веретена во время мейоза и защищают материнские хромосомы от повреждения во время проникновения сперматозоидов [49]. Сообщалось, что обработка культивируемых ооцитов *in vitro* 50 мкмоль CoQ10 минимизирует потерю актиновой оболочки в старых ооцитах, тем самым улучшая их качество [50]. Это говорит о том, что CoQ10 улучшает постовуляторное качество в старых яйцеклетках, на которое может влиять распределение актиновых микрофиламентов.

Сиртуин 4 (англ. sirtuin 4, SIRT4), NAD⁺-зависимый фермент, регулирует функцию митохондрий и поддерживает клеточный метаболизм [51]. Уровень SIRT4 резко повышался во время старения яйцеклеток, что приводило к недостаточному перераспределению митохондрий и апоптозу, тогда как нокдаун SIRT4 значительно снижал скорость неправильного распределения митохондрий и генерации АФК [52]. CoQ10 (10 мкмоль) после 12-часового введения восстанавливал аномальную морфологию, вызванную старением ооцитов, тогда как сверхэкспрессия *SIRT4* снижала эффективность CoQ10 [53]. Эти данные указывают на то, что CoQ10 может поддерживать функцию митохондрий в стареющих яйцеклетках, изменяя экспрессию *SIRT4*, тем самым задерживая старение яйцеклеток и улучшая эмбриональное развитие.

Экспрессия *PDSS2* и *COQ6*, которые связаны с синтезом CoQ10, была снижена в незрелых яйцеклетках пожилых мышей и женщин. Дальнейшие исследования показали, что дыхательный пул митохондрий, АФК и АТФ были значительно снижены, а в некоторых яйцеклетках даже наблюдалось смещение хромосом, что указывает на то, что нарушение пути биосинтеза CoQ10 может повлиять на потенциал развития яйцеклеток. Подкожное введение CoQ10 в дозе 22 мг/кг 3 раза в неделю в течение 12 недель обратило эти эффекты вспять, восстановило активность митохондрий в яйцеклетках и улучшило показатели овуляции и зачатия у женщин [54]. Кроме того, в кумулятивных клетках, окружающих яйцеклетки, наблюдалась сниженная экспрессия белков, участвующих в процессе окислительного фосфорилирования [55]. Экспрессия *PDSS2* и *COQ6*, которые участвуют в синтезе CoQ10,

снижалась с возрастом как в ооцитах, так и в кумулюсных клетках, что свидетельствует о дефиците CoQ10 как в старых ооцитах, так и в кумулюсных клетках. Дефицит CoQ10 может привести к уменьшению количества кумулюсных клеток вокруг каждой яйцеклетки и снижению всасывания глюкозы у старых мышей. Ежедневное введение CoQ10 в дозе 0,084 мг/кг в течение 12 недель улучшало репродукцию и развитие пожилых мышей за счет снижения смертности яйцеклеток, увеличения количества окружающих клеток кумулюса и улучшения усвоения глюкозы за счет увеличения дыхательного пула митохондрий [56]. Однако неясно, влияет ли комбинация кумулюсных клеток и яйцеклеток или же каждый тип клеток в отдельности на увеличение способности к развитию при добавлении CoQ10.

Влияние CoQ10 на органоогенез / CoQ10 effect on organogenesis

Помимо способности половых клеток к росту и созреванию, адекватное развитие различных систем органов является важной частью эмбриогенеза. Несколько недавних клинических исследований показали, что мутации в генах, связанных с синтезом CoQ10, таких как *PDSS1*, *COQ2*, *COQ4*, *COQ6* и *COQ9*, приводят к дефициту CoQ10, что, в свою очередь, ведет к аномальному развитию различных органов и систем плода или даже к гибели эмбриона [57–61].

Роль CoQ10 в органоогенезе мочеполовой системы / CoQ10 role in genitourinary system organogenesis

Почки являются органом гомеостаза, необходимым для поддержания баланса жидкости в организме. Органоогенез мочевыделительной системы является относительно сложным процессом, и аномальный нефрогенез может привести к целому ряду заболеваний [62].

Сообщалось, что у 50 % младенцев с дефицитом *COQ2* или *COQ6* заболевание почек развилось в течение 15 месяцев жизни, в то время как у 50 % детей с дефицитом *COQ8B* заболевание протекало бессимптомно к 9 годам. Нефротическая протеинурия наблюдалась у 85,7, 86,1 и 71,7 % пациентов с дефектами *COQ2*, *COQ6* и *COQ8B*, соответственно. У 40 % детей с дефицитом CoQ6 наблюдалась хроническая болезнь почек (ХБП) средней степени тяжести, а у 20 % этих пациентов – терминальная стадия ХБП [63]. Эти данные демонстрируют тесную связь между CoQ10 и функцией почек.

Протеинурия является одним из наиболее распространенных симптомов нефропатии. У 3-летнего мальчика с изолированной протеинурией была диагностирована гломерулопатия, ассоциированная с *ADCK4*. Анализ с помощью световой микроскопии установил незначительные клубочковые аномалии в почечной ткани, а данные электронной

микроскопии выявили гиперплазию и гипертрофию митохондрий. Протеинурия постепенно уменьшалась в течение 3 месяцев лечения CoQ10 в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки, а скорость клубочковой фильтрации нормализовалась после 5-месячного лечения. Это открытие указывает на то, что поддержка CoQ10 может помочь в лечении пациентов с мутациями в *ADCK4*. Однако для точной оценки долгосрочного эффекта необходимо увеличить время наблюдения [64].

У молодого пациента с гломерулярным заболеванием было диагностировано патогенетическое изменение *COQ6*. Лечение CoQ10 уменьшило выраженность протеинурии и скорость прогрессирования заболевания. Интересно, что, несмотря на ремиссию заболевания клубочков, концентрация CoQ10 в плазме крови не повышалась после ежедневного введения 30 мг/кг CoQ10 и даже снижалась после 6 месяцев лечения. Точный механизм, лежащий в основе этого, неизвестен; однако это открытие дает потенциальное направление для дальнейших исследований механизма CoQ10, обеспечивая при этом лечение связанных с ним заболеваний [65]. В совокупности эти данные указывают на снижение уровня CoQ10 у пациентов, что может привести к раннему развитию аномалий развития почек и их дисфункции.

Роль CoQ10 в нейрогенезе / CoQ10 role in neurogenesis

Развитие нервной системы начинается с утолщения клеток перед примитивной полоской эктодермы, называемой нервной пластинкой, которые складываются и постепенно объединяются, образуя нервную трубку и развиваясь в центральную нервную систему (ЦНС). Этот процесс начинается с последовательности биологических активностей, таких как дифференцировка, пролиферация и миграция клеток, за которыми следует соединение дендритов и аксонов на поверхности клетки с соседними нейронами и глияльными клетками. Нарушения в любом из этих процессов приводят к нарушению работы нервной системы [66].

Синдром ломкой X хромосомы (FXS), наиболее частый генетический признак наследственной умственной отсталости и аутизма, характеризуется нарушением речевого развития, судорогами, импульсивностью и тревожностью. Митохондрии в переднем мозге мышей с мутацией гена *FMR1* (англ. fragile X messenger ribonucleoprotein 1) демонстрировали отчетливые аномалии в критический период развития нервной системы. Анализ модульной динамики показал патологическую утечку протонов из митохондрий мышей-мутантов, что вызвало патологическое открытие канала, чувствительного к циклоспорино А (англ. cyclosporine A, CsA),

выявленное по данным скрининга специфических ингибиторов утечки протонов. Уровни CoQ10 в переднем мозге мышей с нокаутом гена *FMR1* были значительно снижены. Мышам на 9-й день после рождения была проведена перитонеальная инъекция CoQ10 (160 мг/кг). Через 24 часа наблюдалось уменьшение утечки протонов через мембрану митохондрий, а также повышение эффективности дыхания митохондрий и нормализация плотности дендритных корешков. У мышей FXS также улучшилось повторяющееся поведение [67].

Наследственная мозжечковая атаксия – генетически детерминированное неуклонно прогрессирующее поражение мозжечка, связанное с его дегенеративными изменениями, характеризующееся нарушениями походки, дизартрией, головокружением и дисфагией [68]. Исследования, проведенные на молодом пациенте с атаксией, микроцефалией и генерализованной эпилепсией, показали, что уровень CoQ10 в значительной степени связан с неврологическим развитием. Последующая биопсия мышц выявила нарушение комплекса III и существенный дефицит CoQ10 у исследуемого пациента. Затем авторы проанализировали клинические характеристики 6 детей с мозжечковой атаксией и обнаружили, что у всех пациентов были аномалии электроэнцефалограммы и атрофия мозжечка, причем аномалии развития начинались в раннем детстве. Активность комплекса ЦПЭ была недостаточной у 4 из этих пациентов, несмотря на отсутствие существенных изменений в пролиферации митохондрий. Пероральный прием добавок с CoQ10 (300–3000 мг/сут) через 12 месяцев уменьшил мышечную атрофию и улучшил функцию мозжечка у этих детей, при этом двигательная активность улучшилась у 5 из этих детей [69].

R. Rius с соавт. описали клинические случаи неврологических расстройств у новорожденных, ассоциированных с дефицитом CoQ10. Генерализованная эпилепсия была выявлена в возрасте 7 месяцев, легкая атрофия головного мозга – в возрасте 1 года, а уровень лактата в базальных ганглиях был повышен. В возрасте 3 лет были выявлены нарушения зрения и слуха, сопровождавшиеся, среди прочего, периодическими судорогами. Уровень АТФ в клетках повышался после введения 50 мкм CoQ10 [70]. Кроме того, сообщалось, что 2 брата-турка страдали нейросенсорной глухотой и атрофией зрительного нерва, вызванными мутациями в гене *COQ6*. На основании анализа толщины нейроретинальной оболочки в сочетании с оптическим исследованием у пациента 1 клинически наблюдались двусторонняя нейросенсорная глухота, тяжелые нарушения слуха в возрасте 6 лет, потеря зрения в 17 лет и двусторонний отек дисков зрительных нервов. В экзоне 9-го гена *COQ6* была

обнаружена чистая миссенс-мутация, основанная на этническом происхождении и характеристиках заболевания. После 2 месяцев приема идебенона, аналога CoQ10 в дозе 15 мг/кг/сут, острота зрения у этих пациентов улучшилась, а отек дисков зрительных нервов исчез. Однако у пациента 2, младшего брата пациента 1, у которого в возрасте 4 лет была диагностирована нейросенсорная глухота, не наблюдалось существенных изменений слуха в возрасте 7 лет после 13 месяцев приема идебенона в дозе 10 мг/кг в день, но при этом не отмечалось никаких новых офтальмологических или неврологических симптомов [71], хотя оба они в детстве страдали от первичной недостаточности CoQ10 из-за мутаций в *COQ6*. Механизм, лежащий в основе этого различия, неясен.

Те же клинические симптомы, что и при мутациях *COQ6*, также наблюдались у детей с генетическими дефектами *PDSS1*, *COQ2* и *COQ9* [57, 58, 61]. Эти исследования показывают, что недостаточная выработка CoQ10 нарушает развитие ЦНС эмбриона и приводит к серьезным клиническим симптомам, таким как послеродовая неврологическая дисфункция. Эти данные открывают новое направление для дальнейших исследований механизма влияния CoQ10 на эмбриональное развитие.

Роль CoQ10 в органогенезе сердечно-сосудистой системы и гемопоэзе / CoQ10 role in organogenesis of the cardiovascular system and hematopoiesis

Эритропоэз является важным физиологическим процессом на протяжении всего эмбрионального развития [72]. Промежуточный фактор транскрипции-1γ (англ. transcriptional intermediary factor-1γ, TIF-1γ) как транскрипционный медиатор необходим для эритропоэза человека [73]. Его отсутствие нарушает кроветворение, что приводит к неспособности эритроцитов транспортировать кислород и, в конечном счете, к гибели эмбриона [74]. М.Р. Rossmann с соавт. обнаружили, что лефлуномид (ингибитор ДГОДГ) корректирует TIF-1γ-зависимые нарушения эритропоэза [75]. Нокдаун TIF-1γ у эмбрионов изменял экспрессию митохондриальных генов на 95 %, снижая соотношение сукцината и альфа-кетоглутарата, что отражает нарушение метаболизма в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК), и уровень потребления кислорода, что указывает на нарушение окислительного метаболизма. Добавление ротенона (ингибитора комплекса I ЦПЭ) обратило вспять эффект восстановления, вызванный лефлуномидом, что позволяет предположить, что лефлуномид может устранить дефицит эритропоэза за счет модификации ЦПЭ. Данные совместного осаждения иммунохроматина показали, что TIF-1γ связывает локусы нескольких генов пути CoQ, таких как *PDSS1* и *COQ2*. Уровни мРНК

этих генов были ниже в группе с нокдауном TIF-1γ, чем в контрольной группе. Эти данные убедительно свидетельствуют о том, что TIF-1γ непосредственно регулирует уровни CoQ в эритропоэзе, и CoQ может играть ключевую роль в эмбриональном развитии человека, особенно в эритропоэзе [75].

Сердце является первым функциональным органом, формирующимся в процессе эмбрионального развития, и играет решающую роль в обеспечении эмбриона питательными веществами и кислородом. Эмбриональное развитие сердца делится на 4 этапа: формирование полумесяца, формирование линейной сердечной трубки, формирование камеры сердца и формирование сердечного клапана. Каждый этап контролируется сложной и тонко настроенной регуляторной системой, любой сбой в работе которой может привести к деформации сердца и, в конечном счете, к гибели эмбриона [76]. На ранних стадиях развития сердца эмбриона основной источник энергии для клеток постепенно переключается с анаэробного гликолитического пути на путь окислительного фосфорилирования по мере увеличения сердечной деятельности, необходимой для роста эмбриона. Это изменение в основном определяется структурой и функцией митохондрий в процессе развития. Закрытие mPTP уменьшает окислительный стресс и способствует дифференцировке кардиомиоцитов, в то время как открытие mPTP приводит к нарушению структуры митохондрий и апоптозу или некрозу [77]. Предыдущие исследования выявили сайты связывания на mPTP для CoQ10 и другого аналога убихинона, экспрессия которых может ограничивать или активировать открытие каналов; однако неизвестно, влияет ли открытие каналов mPTP, регулируемых CoQ10, на развитие сердца эмбриона [78]. М. Barajas с соавт. разработали мышиную модель с делецией *FMR1*, которая индуцировала увеличение выработки CoQ10 и закрытие mPTP в развивающемся сердце, что является полезным инструментом для понимания роли CoQ10 в развитии сердца [79].

Ген *COQ7* кодирует важнейший компонент биосинтеза CoQ, гомологичен гену долголетия *CLK-1* (англ. CDC like kinase 1; CDC-подобная киназа 1). Дефицит CLK-1 вызывает замедление роста и нарушение сердечного ритма во время эмбрионального развития, что сопровождается нарушением функции митохондрий. С другой стороны, добавление экзогенного CoQ10 устраняло повреждения, вызванные дефицитом CLK-1. Эти данные свидетельствуют о том, что животные с дефицитом CLK-1 вырабатывают недостаточное количество CoQ10, что приводит к нарушению работы митохондрий, нарушению митохондриальной активности и сердечной функции в процессе эмбрионального развития [80].

Сообщалось о нескольких примерах мутаций *COQ9*, приводящих к первичному дефициту CoQ10 [81]. У одного из детей, чьи родители были близкими родственниками, вскоре после рождения развились респираторный дистресс, гипотония и распространенный цианоз. Результаты ультразвукового исследования черепа выявили у новорожденного заболевание, похожее на болезнь Ли, которое постепенно проходило после ряда процедур. С другой стороны, на 10-й день после рождения у пациентки внезапно начались судороги, и она умерла от сердечно-легочной недостаточности на 18-й день. В связи с выявленными симптомами митохондриального заболевания была проведена биопсия кожи для оценки активности окислительной фосфориллазы, которая указала на нарушение метаболизма CoQ10. Исследование активности митохондриальных ферментов выявило заметное снижение активности комплекса II/III. Секвенирование экзона выявило дефект в гене *COQ9*. В соответствии с ролью *COQ9* в биосинтезе CoQ10, с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии было подтверждено значительное снижение общего содержания CoQ10. Эти данные указывают на то, что *COQ9* и CoQ10 важны для внутриутробного развития [82]. В совокупности эти результаты позволяют предположить, что дефицит CoQ10, вызванный различными генетическими дефектами у мышей и человека, может влиять на активность митохондриального комплекса, снижая способность к энергообеспечению, тем самым влияя на функции кровеносной и кроветворной систем, и, следовательно, усугубляя нарушения эмбрионального развития.

Препараты, содержащие CoQ10 / CoQ10-containing drugs

За последние несколько лет стало популярным пероральное применение высоких доз CoQ10 или убихинола у пациентов с митохондриальными заболеваниями. Биодоступность различных форм CoQ10 различна, при этом убихинол усваивается лучше, чем убихинон. Что касается влияния перорального приема CoQ10 на эмбриональное развитие, E. Terap с соавт. сообщали, что CoQ10 снижает частоту преэклампсии за счет участия в формировании плаценты [83]. Прием препаратов CoQ10 также может улучшить качество яйцеклеток и гамет и уменьшить другие отклонения в развитии [84]. Хотя доказательств того, что CoQ10 может лечить конкретное заболевание, немного, клинические исследования показали, что пероральные препараты, содержащие CoQ10, безопасны и хорошо переносятся. К его негативным последствиям в основном относятся проблемы с желудочно-кишечным трактом, тошнота

и рвота. Однако чрезмерное потребление CoQ10 может иметь противоположный эффект [44, 46].

Перспективы / Prospects

Накопленные данные позволили идентифицировать CoQ10 как эндогенный антиоксидант, который необходим для активности дыхательной цепи митохондрий, поддержания уровня АФК и выработки АТФ. Использование CoQ10 в снижении окислительного стресса, усилении клеточного энергетического обмена, участии в регуляции генов и снижении воспаления может иметь важное значение для увеличения количества и качества яйцеклеток в стареющих яичниках, улучшения окислительного метаболизма фолликулярной жидкости, усиления митохондриальной функции яйцеклеток и увеличения вероятности беременности. Эти достижения позволят разработать новую терапию для женщин, страдающих бесплодием и невынашиванием беременности.

Тем не менее по-прежнему остается большое количество пробелов в знаниях, что требует проведения дальнейших исследований в данной области. Возможные направления для будущих исследований включают оценку безопасной дозы препаратов, содержащих CoQ10, для минимизации побочных эффектов, связанных с чрезмерным содержанием CoQ10; оценку фактического влияния дефицита CoQ10 в организме человека, а также определение эффективных мишеней для его коррекции; выявление патофизиологических механизмов, посредством которых аномалии в генах, связанные с синтезом CoQ10, вызывают нарушения эмбрионального развития; изучение метаболических изменений в процессе эмбриогенеза и возможность их коррекции с помощью CoQ10.

Заключение / Conclusion

Дефицит CoQ10 увеличивает риск нарушения эмбрионального развития; однако эта взаимосвязь по-прежнему остается неясной. Учитывая, что на уровень CoQ10 влияют ферменты, участвующие в его синтезе, трудно сказать, вызваны ли нарушения дефицитом CoQ10 или являются прямым результатом дефектов в целевом гене. В отсутствие CoQ10 происходит снижение синтеза АТФ и усиление окислительного стресса в митохондриях – двух биологических процессов, влияющих на эмбриональное развитие.

В совокупности все больше данных свидетельствуют о том, что CoQ10 играет важную роль в эмбриональном развитии, препараты, содержащие CoQ10, улучшают качество яйцеклеток. С другой стороны, хотя в литературе сообщалось о потенциале CoQ10 как антиоксиданта, снижающего окислительный стресс, еще предстоит провести соответствующие клинические исследования.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 30.06.2024. В доработанном виде: 21.07.2024. Принята к печати: 12.08.2024. Опубликована онлайн: 13.08.2024.	Received: 30.06.2024. Revision received: 21.07.2024. Accepted: 12.08.2024. Published online: 13.08.2024.
Вклад авторов	Author's contribution
Хамадьянова А.У. – концепция и дизайн, редактирование текста, научная редакция; Маннанов Р.М., Смакова Д.М., Беделов Д.Г., Рахимова М.К., Маринова Л.Р. – поиск и анализ литературы, написание текста; Мусаева Ф.И. – поиск и анализ литературы, написание и редактирование текста; Ибрагимов А.Э., Русинова А.А., Салихова М.М., Штукатурова С.В., Дорошенко Т.В., Фаттахова М.В. – поиск и анализ литературы, редактирование текста.	Khamadyanova A.U. – concept and design, text editing, scientific editing; Mannanov R.M., Smakova D.M., Bedelov D.G., Rakhimova M.K., Marinova L.R. – literature search and analysis, text writing; Musaeva F.I. – literature search and analysis, text writing and editing; Ibragimov A.E., Rusinova A.A., Salikhova M.M., Shtukaturova S.V., Doroshenko T.V., Fattakhova M.V. – literature search and analysis, text editing.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Демченко Н.С. Цитогенетические нарушения у эмбриона при неразвивающейся беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2013;13(4):18–21.
2. Новикова Н.Ю., Цибизова В.И., Первунина Т.М., Малушко А.В. Нутрициология и образ жизни при беременности. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023;3(2):82–92. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-2-82-92>.
3. Святкова Г.С., Березина Г.М., Муртазалиева А.В. Генетические аспекты идиопатической формы привычного невынашивания беременности. *Медицинская генетика*. 2020;19(11):83–4. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.11.83-84>.
4. Адамян Л.В., Геворгян А.П. Аутофагия как новое звено в механизме развития нарушений репродуктивной системы (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2019;25(5):6–14.
5. Zhao J., Yao K., Yu H. et al. Metabolic remodelling during early mouse embryo development. *Nat Metab*. 2021;3(10):1372–84. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00464-x>.
6. Motiei M., Vaculikova K., Cela A. et al. Non-invasive human embryo metabolic assessment as a developmental criterion. *J Clin Med*. 2020;9(12):4094. <https://doi.org/10.3390/jcm9124094>.
7. Ayer A., Fazakerley D.J., Suarna C. et al. Genetic screening reveals phospholipid metabolism as a key regulator of the biosynthesis of the redox-active lipid coenzyme Q. *Redox Biol*. 2021;46:102127. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102127>.
8. You X., Ryu M.J., Cho E. et al. Embryonic expression of nrasG 12 D leads to embryonic lethality and cardiac defects. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:633661. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.633661>.
9. Wu Y., Yang D., Chen G.Y. Targeted disruption of Rab1a causes early embryonic lethality. *Int J Mol Med*. 2022;49(4):46. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5101>.
10. Liang R., Chen X., Zhang Y. et al. Clinical features and gene variation analysis of COQ8B nephropathy: Report of seven cases. *Front Pediatr*. 2023;10:1030191. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1030191>.
11. Somnay Y.R., Wang A., Griffiths K.K., Levy R.J. Altered brown adipose tissue mitochondrial function in newborn fragile X syndrome mice. *Mitochondrion*. 2022;65:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2022.04.003>.
12. Guerra R.M., Pagliarini D.J. Coenzyme Q biochemistry and biosynthesis. *Trends Biochem Sci*. 2023;48(5):463–76. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2022.12.006>.
13. Gutierrez-Mariscal F.M., Arenas-de Larriva A.P., Limia-Perez L. et al. Coenzyme Q10 supplementation for the reduction of oxidative stress: clinical implications in the treatment of chronic diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7870. <https://doi.org/10.3390/ijms21217870>.
14. Navas P., Sanz A. Editorial: "Mitochondrial coenzyme Q homeostasis: Signalling, respiratory chain stability and diseases". *Free Radic Biol Med*. 2021;169:12–3. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.04.005>.
15. Alcázar-Fabra M., Rodríguez-Sánchez F., Trevisson E., Brea-Calvo G. Primary Coenzyme Q deficiencies: A literature review and online platform of clinical features to uncover genotype-phenotype correlations. *Free Radic Biol Med*. 2021;167:141–80. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.046>.
16. Zhao M., Tian Z., Zhao D. et al. L-shaped association between dietary coenzyme Q10 intake and high-sensitivity C-reactive protein in Chinese adults: a national cross-sectional study. *Food Funct*. 2023;14(21):9815–24. <https://doi.org/10.1039/d3fo00978e>.
17. Громова О.А., Торшин И.Ю. Молекулярная фармакология коэнзима Q10 в контексте лечения гиперлипидемических состояний. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023;16(2):345–57. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.186>.
18. Lapuente-Brun E., Moreno-Loshuertos R., Acín-Pérez R. et al. Supercomplex assembly determines electron flux in the mitochondrial electron transport chain. *Science*. 2013;340(6140):1567–70. <https://doi.org/10.1126/science.1230381>.
19. Griffiths K.K., Wang A., Levy R.J. Assessment of open probability of the mitochondrial permeability transition pore in the setting of coenzyme Q excess. *J Vis Exp*. 2022;(184). <https://doi.org/10.3791/63646>.
20. Oh J.N., Lee M., Choe G.C. et al. The number of primitive endoderm cells

- in the inner cell mass is regulated by platelet-derived growth factor signaling in porcine preimplantation embryos. *Anim Biosci*. 2023;36(8):1180–9. <https://doi.org/10.5713/ab.22.0481>.
21. Gauster M., Moser G., Wernitznig S. et al. Early human trophoblast development: from morphology to function. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(6):345. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04377-0>.
 22. Wardle F.C. Mesoderm differentiation in vertebrate development and regenerative medicine. *Semin Cell Dev Biol*. 2022;127:1–2. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.02.014>.
 23. Adhikari D., Lee I.W., Yuen W.S., Carroll J. Oocyte mitochondria-key regulators of oocyte function and potential therapeutic targets for improving fertility. *Biol Reprod*. 2022;106(2):366–77. <https://doi.org/10.1093/biolre/iuac024>.
 24. Непша О.С., Кулакова Е.В., Екимов А.Н. и др. Использование митохондриальной ДНК эмбрионов в качестве предиктора эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2021;(11):125–34. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.125-134>.
 25. Kang M.H., Kim Y.J., Lee J.H. Mitochondria in reproduction. *Clin Exp Reprod Med*. 2023;50(1):1–11. <https://doi.org/10.5653/cerm.2022.05659>.
 26. Czernik M., Winiarczyk D., Sampino S. et al. Mitochondrial function and intracellular distribution is severely affected in vitro cultured mouse embryos. *Sci Rep*. 2022;12(1):16152. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20374-6>.
 27. Marchante M., Ramirez-Martin N., Buigues A. et al. Deciphering reproductive aging in women using a NOD/SCID mouse model for distinct physiological ovarian phenotypes. *Aging (Albany NY)*. 2023;15(20):10856–74. <https://doi.org/10.18632/aging.205086>.
 28. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Щерина А.В. Патогенетические аспекты преждевременной недостаточности яичников. *Проблемы репродукции*. 2021;27(1):6–12.
 29. van der Reest J., Nardini Cecchino G., Haigis M.C., Kordowitzki P. Mitochondria: Their relevance during oocyte ageing. *Ageing Res Rev*. 2021;70:101378. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101378>.
 30. Jiang Z., Shen H. Mitochondria: emerging therapeutic strategies for oocyte rescue. *Reprod Sci*. 2022;29(3):711–22. <https://doi.org/10.1007/s40302-021-00523-4>.
 31. Hudson G., Takeda Y., Herbert M. Reversion after replacement of mitochondrial DNA. *Nature*. 2019;574(7778):8–11. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1623-3>.
 32. Блашквив Т.В., Шепель А.А., Вознесенская Т.Ю. Экспрессия генов клетками кумулюсного окружения ооцита в период овуляции и оплодотворения (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2014;20(1):55–8.
 33. Hu Y., Zhang R., Zhang S. et al. Transcriptomic profiles reveal the characteristics of oocytes and cumulus cells at GV, MI, and MII in follicles before ovulation. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):225. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01291-2>.
 34. Babayev E., Duncan F.E. Age-associated changes in cumulus cells and follicular fluid: the local oocyte microenvironment as a determinant of gamete quality. *Biol Reprod*. 2022;106(2):351–65. <https://doi.org/10.1093/biolre/iuab241>.
 35. Krawczyk K., Marynowicz W., Pich K. et al. Persistent organic pollutants affect steroidogenic and apoptotic activities in granulosa cells and reactive oxygen species concentrations in oocytes in the mouse. *Reprod Fertil Dev*. 2023;35(3):294–305. <https://doi.org/10.1071/RD21326>.
 36. Yu L., Liu M., Xu S. et al. Follicular fluid steroid and gonadotropic hormone levels and mitochondrial function from exosomes predict embryonic development. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1025523. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1025523>.
 37. Gasmi A., Bjørklund G., Mujawdiya P.K. et al. Coenzyme Q10 in aging and disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2024;64(12):3907–19. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2137724>.
 38. Yang C.X., Liu S., Miao J.K. et al. CoQ10 improves meiotic maturation of pig oocytes through enhancing mitochondrial function and suppressing oxidative stress. *Theriogenology*. 2021;159:77–86. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.10.009>.
 39. Brown A.M., McCarthy H.E. The Effect of CoQ10 supplementation on ART treatment and oocyte quality in older women. *Hum Fertil (Camb)*. 2023;26(6):1544–52. <https://doi.org/10.1080/14647273.2023.2194554>.
 40. Yang J., Feng T., Li S. et al. Human follicular fluid shows diverse metabolic profiles at different follicle developmental stages. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):74. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00631-x>.
 41. Giannubilo S.R., Orlando P., Silvestri S. et al. CoQ10 Supplementation in patients undergoing IVF-ET: The relationship with follicular fluid content and oocyte maturity. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(10):141. <https://doi.org/10.3390/antiox7100141>.
 42. Lee C.H., Kang M.K., Sohn D.H. et al. Coenzyme Q10 ameliorates the quality of mouse oocytes during in vitro culture. *Zygote*. 2022;30(2):249–57. <https://doi.org/10.1017/S0967199421000617>.
 43. Yang L., Wang H., Song S. et al. Systematic understanding of anti-aging effect of coenzyme Q10 on oocyte through a network pharmacology approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:813772. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.813772>.
 44. Heydarnejad A., Ostadhosseini S., Varnosfaderani S.R. et al. Supplementation of maturation medium with CoQ10 enhances developmental competence of ovine oocytes through improvement of mitochondrial function. *Mol Reprod Dev*. 2019;86(7):812–24. <https://doi.org/10.1002/mrd.23159>.
 45. Ruiz-Conca M., Gardela J., Mogas T. et al. Apoptosis and glucocorticoid-related genes mRNA expression is modulated by coenzyme Q10 supplementation during in vitro maturation and vitrification of bovine oocytes and cumulus cells. *Theriogenology*. 2022;192:62–72. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.08.030>.
 46. Gendelman M., Roth Z. Incorporation of coenzyme Q10 into bovine oocytes improves mitochondrial features and alleviates the effects of summer thermal stress on developmental competence. *Biol Reprod*. 2012;87(5):118. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.101881>.
 47. Miao Y., Cui Z., Gao Q. et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses the declining quality of maternally aged oocytes. *Cell Rep*. 2020;32(5):107987. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107987>.
 48. Nikalayevich E., Terret M.E. Meiosis: Actin and microtubule networks drive chromosome clustering in oocytes. *Curr Biol*. 2023;33(7):272–4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.02.061>.
 49. Miao Y., Zhou C., Cui Z. et al. Postovulatory aging causes the deterioration of porcine oocytes via induction of oxidative stress. *FASEB J*. 2018;32(3):1328–37. <https://doi.org/10.1096/fj.201700908R>.
 50. Zhang M., Shi Yang X., Zhang Y. et al. Coenzyme Q10 ameliorates the quality of postovulatory aged oocytes by suppressing DNA damage and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2019;143:84–94. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.08.002>.
 51. Shaw E., Talwadekar M., Rashida Z. et al. Anabolic SIRT4 exerts retrograde control over TORC1 signaling by glutamine sparing in the mitochondria. *Mol Cell Biol*. 2020;40(2):e00212–19. <https://doi.org/10.1128/MCB.00212-19>.
 52. He L., Liu Q., Cheng J. et al. SIRT4 in ageing. *Biogerontology*. 2023;24(3):347–62. <https://doi.org/10.1007/s10522-023-10022-5>.
 53. Xing X., Zhang J., Zhang J. et al. Coenzyme Q10 supplement rescues postovulatory oocyte aging by regulating SIRT4 expression. *Curr Mol Pharmacol*. 2022;15(1):190–203. <https://doi.org/10.2174/1874467214666210420112819>.
 54. Ben-Meir A., Burstein E., Borrego-Alvarez A. et al. Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging. *Aging Cell*. 2015;14(5):887–95. <https://doi.org/10.1111/acel.12368>.
 55. Del Bianco D., Gentile R., Salicandro L. et al. Electro-metabolic coupling of cumulus-oocyte complex. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5349. <https://doi.org/10.3390/ijms25105349>.
 56. Ben-Meir A., Kim K., McQuaid R. et al. Co-enzyme Q10 supplementation rescues cumulus cells dysfunction in a maternal aging model. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(3):58. <https://doi.org/10.3390/antiox8030058>.
 57. Bellusci M., García-Silva M.T., Martínez de Aragón A., Martín M.A. Distal phalangeal erythema in an infant with biallelic PDSS1 mutations: expanding the phenotype of primary Coenzyme Q10 deficiency. *JIMD Rep*. 2021;62(1):3–5. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12216>.
 58. Li M., Yue Z., Lin H. et al. COQ2 mutation associated isolated nephropathy in two siblings from a Chinese pedigree. *Ren Fail*. 2021;43(1):97–101. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1864402>.
 59. Laugwitz L., Seibt A., Herebian D. et al. Human COQ4 deficiency: delineating the clinical, metabolic and neuroimaging phenotypes. *J Med Genet*. 2022;59(9):878–87. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2021-107729>.
 60. Wang N., Zheng Y., Zhang L. et al. A family segregating lethal primary coenzyme Q10 deficiency due to two novel COQ6 variants. *Front Genet*. 2022;12:811833. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.811833>.

61. Olgac A., Öztoprak Ü., Kasapkar C.S. et al. A rare case of primary coenzyme Q10 deficiency due to COQ9 mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(1):165–70. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0245>.
62. Howden S.E., Vanslambrouck J.M., Wilson S.B. et al. Reporter-based fate mapping in human kidney organoids confirms nephron lineage relationships and reveals synchronous nephron formation. *EMBO Rep.* 2019;20(4):e47483. <https://doi.org/10.15252/embr.201847483>.
63. Drovandi S., Lipska-Ziętkiewicz B.S., Ozaltin F. et al.; PodoNet Consortium; mitoNET Consortium; CCGKDD Consortium; Schaefer F. Variation of the clinical spectrum and genotype-phenotype associations in Coenzyme Q10 deficiency associated glomerulopathy. *Kidney Int.* 2022;102(3):592–603. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.02.040>.
64. Zhai S.B., Zhang L., Sun B.C. et al. Early-onset COQ8B (ADCK4) glomerulopathy in a child with isolated proteinuria: a case report and literature review. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):406. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02038-7>.
65. Stańczyk M., Bałasz-Chmielewska I., Lipska-Ziętkiewicz B., Tkaczyk M. CoQ10-related sustained remission of proteinuria in a child with COQ6 glomerulopathy – a case report. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(12):2383–7. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4083-3>.
66. Suciu S.K., Caspari T. Cilia, neural development and disease. *Semin Cell Dev Biol.* 2021;110:34–42. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.07.014>.
67. Zoghbi J.F., Licznarski P., Yang M. et al. Inefficient thermogenic mitochondrial respiration due to futile proton leak in a mouse model of fragile X syndrome. *FASEB J.* 2020;34(6):7404–26. <https://doi.org/10.1096/fj.202000283RR>.
68. Muigg V., Maier M.I., Kuenzli E., Neumayr A. Delayed cerebellar ataxia, a rare post-malaria neurological complication: Case report and review of the literature. *Travel Med Infect Dis.* 2021;44:102177. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102177>.
69. Monfrini E., Pesini A., Biella F. et al. Whole-exome sequencing study of fibroblasts derived from patients with cerebellar ataxia referred to investigate CoQ10 deficiency. *Neurol Genet.* 2023;9(2):e200058. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000200058>.
70. Rius R., Bennett N.K., Bhattacharya K. et al. Biallelic pathogenic variants in COX11 are associated with an infantile-onset mitochondrial encephalopathy. *Hum Mutat.* 2022;43(12):1970–8. <https://doi.org/10.1002/humu.24453>.
71. Justine Perrin R., Rousset-Rouvière C., Garaix F. et al. COQ6 mutation in patients with nephrotic syndrome, sensorineural deafness, and optic atrophy. *JIMD Rep.* 2020;54(1):37–44. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12068>.
72. Turnis M.E., Kaminska E., Smith K.H. et al. Requirement for antiapoptotic MCL-1 during early erythropoiesis. *Blood.* 2021;137(14):1945–58. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006916>.
73. Martinez P.A., Li R., Ramanathan H.N. et al. Smad2/3-pathway ligand trap luspaterecept enhances erythroid differentiation in murine β -thalassaemia by increasing GATA-1 availability. *J Cell Mol Med.* 2020;24(11):6162–77. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15243>.
74. Martell D.J., Merens H.E., Caulier A. et al. RNA polymerase II pausing temporally coordinates cell cycle progression and erythroid differentiation. *Dev Cell.* 2023;58(20):2112–2127.e4. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2023.07.018>.
75. Rossmann M.P., Hoi K., Chan V. et al. Cell-specific transcriptional control of mitochondrial metabolism by TIF1 γ drives erythropoiesis. *Science.* 2021;372(6543):716–21. <https://doi.org/10.1126/science.aaz2740>.
76. Drakhlis L., Biswanath S., Farr C.M. et al. Human heart-forming organoids recapitulate early heart and foregut development. *Nat Biotechnol.* 2021;39(6):737–46. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-00815-9>.
77. Yan A., Liu Z., Song L. et al. Idebenone Alleviates neuroinflammation and modulates microglial polarization in LPS-stimulated BV2 cells and MPTP-induced Parkinson's disease mice. *Front Cell Neurosci.* 2019;12:529. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00529>.
78. Robichaux D.J., Harata M., Murphy E., Karch J. Mitochondrial permeability transition pore-dependent necrosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2023;174:47–55. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.11.003>.
79. Barajas M., Wang A., Griffiths K.K. et al. The newborn Fmr1 knockout mouse: a novel model of excess ubiquitin and closed mitochondrial permeability transition pore in the developing heart. *Pediatr Res.* 2021;89(3):456–63. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1064-6>.
80. Wang Y., Hekimi S. The CoQ biosynthetic di-iron carboxylate hydroxylase COQ7 is inhibited by in vivo metalation with manganese but remains functional by metalation with cobalt. *MicroPubl Biol.* 2022;2022:10.17912/micropub.biology.000635. <https://doi.org/10.17912/micropub.biology.000635>.
81. Smith A.C., Ito Y., Ahmed A. et al.; Care4Rare Canada Consortium. A family segregating lethal neonatal coenzyme Q10 deficiency caused by mutations in COQ9. *J Inher Metab Dis.* 2018;41(4):719–29. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0122-7>.
82. Danhauser K., Herebian D., Haack T.B. et al. Fatal neonatal encephalopathy and lactic acidosis caused by a homozygous loss-of-function variant in COQ9. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(3):450–4. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.133>.
83. Teran E., Hernández I., Tana L. et al. Mitochondria and coenzyme Q10 in the pathogenesis of preeclampsia. *Front Physiol.* 2018;9:1561. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01561>.
84. Budani M.C., Tiboni G.M. Effects of supplementation with natural antioxidants on oocytes and preimplantation embryos. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(7):612. <https://doi.org/10.3390/antiox9070612>.

References:

1. Bashmakova N.V., Tret'iakova T.B., Demchenko N.S. Cytogenetic disorders in embryos during non-developing pregnancy. [Cytogeneticheskie narusheniya u embriona pri nerazvivayushcheysya beremennosti]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa.* 2013;13(4):18–21. (In Russ.).
2. Novikova N.Yu., Tsimbizova V.I., Pervunina T.M., Malushko A.V. Nutritionology and lifestyle during pregnancy. [Nutriciologiya i obraz zhizni pri beremennosti]. *Rossiyskiy zhurnal personalizirovannoy mediciny.* 2023;3(2):82–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-2-82-92>.
3. Svyatova G.S., Berezina G.M., Murtazaliyeva A.V. Genetic aspects of the idiopathic form of habitual miscarriage. [Geneticheskie aspekty idiopaticheskoj formy privychnogo nevnashivaniya beremennosti]. *Medicinskaya genetika.* 2020;19(11):83–4. (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.11.83-84>.
4. Adamyan L.V., Gevorgyan A.P. Autophagy as a new link in the mechanism of development of disorders of the reproductive system (literature review). [Autofagiya kak novoe zveno v mekhanizme razvitiya narushenij reproduktivnoy sistemy (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii.* 2019;25(5):6–14. (In Russ.).
5. Zhao J., Yao K., Yu H. et al. Metabolic remodelling during early mouse embryo development. *Nat Metab.* 2021;3(10):1372–84. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00464-x>.
6. Motiei M., Vaculikova K., Cela A. et al. Non-invasive human embryo metabolic assessment as a developmental criterion. *J Clin Med.* 2020;9(12):4094. <https://doi.org/10.3390/jcm9124094>.
7. Ayer A., Fazakerley D.J., Suarna C. et al. Genetic screening reveals phospholipid metabolism as a key regulator of the biosynthesis of the redox-active lipid coenzyme Q. *Redox Biol.* 2021;46:102127. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102127>.
8. You X., Ryu M.J., Cho E. et al. Embryonic Expression of nrasG 12 D leads to embryonic lethality and cardiac defects. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9:633661. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.633661>.
9. Wu Y., Yang D., Chen G.Y. Targeted disruption of Rab1a causes early embryonic lethality. *Int J Mol Med.* 2022;49(4):46. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2022.5101>.
10. Liang R., Chen X., Zhang Y. et al. Clinical features and gene variation analysis of COQ8B nephropathy: Report of seven cases. *Front Pediatr.* 2023;10:1030191. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1030191>.
11. Somnay Y.R., Wang A., Griffiths K.K., Levy R.J. Altered brown adipose tissue mitochondrial function in newborn fragile X syndrome mice. *Mitochondrion.* 2022;65:1–10. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2022.04.003>.
12. Guerra R.M., Pagliarini D.J. Coenzyme Q biochemistry and biosynthesis. *Trends Biochem Sci.* 2023;48(5):463–76. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2022.12.006>.
13. Gutierrez-Mariscal F.M., Arenas-de Larriva A.P., Limia-Perez L. et al. Coenzyme Q10 supplementation for the reduction of oxidative stress: clinical implications in the treatment of chronic diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):7870. <https://doi.org/10.3390/ijms21217870>.
14. Navas P., Sanz A. Editorial: "Mitochondrial coenzyme Q homeostasis:

- Signalling, respiratory chain stability and diseases". *Free Radic Biol Med.* 2021;169:12–3. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.04.005>.
15. Alcázar-Fabra M., Rodríguez-Sánchez F., Trevisson E., Brea-Calvo G. Primary Coenzyme Q deficiencies: A literature review and online platform of clinical features to uncover genotype-phenotype correlations. *Free Radic Biol Med.* 2021;167:141–80. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.046>.
16. Zhao M., Tian Z., Zhao D. et al. L-shaped association between dietary coenzyme Q10 intake and high-sensitivity C-reactive protein in Chinese adults: a national cross-sectional study. *Food Funct.* 2023;14(21):9815–24. <https://doi.org/10.1039/d3fo00978e>.
17. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Molecular pharmacology of coenzyme Q10 in the context of treatment of hyperlipidemic conditions. [Molekulyarnaya farmakologiya koenzima Q10 v kontekste lecheniya giperlipidemicheskikh sostoyaniy]. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2023;16(2):345–57. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.186>.
18. Lapuente-Brun E., Moreno-Loshuertos R., Acín-Pérez R. et al. Supercomplex assembly determines electron flux in the mitochondrial electron transport chain. *Science.* 2013;340(6140):1567–70. <https://doi.org/10.1126/science.1230381>.
19. Griffiths K.K., Wang A., Levy R.J. Assessment of open probability of the mitochondrial permeability transition pore in the setting of coenzyme Q excess. *J Vis Exp.* 2022;(184). <https://doi.org/10.3791/63646>.
20. Oh J.N., Lee M., Choe G.C. et al. The number of primitive endoderm cells in the inner cell mass is regulated by platelet-derived growth factor signaling in porcine preimplantation embryos. *Anim Biosci.* 2023;36(8):1180–9. <https://doi.org/10.5713/ab.22.0481>.
21. Gauster M., Moser G., Wernitznig S. et al. Early human trophoblast development: from morphology to function. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(6):345. <https://doi.org/10.1007/s00018-022-04377-0>.
22. Wardle F.C. Mesoderm differentiation in vertebrate development and regenerative medicine. *Semin Cell Dev Biol.* 2022;127:1–2. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.02.014>.
23. Adhikari D., Lee I.W., Yuen W.S., Carroll J. Oocyte mitochondria-key regulators of oocyte function and potential therapeutic targets for improving fertility. *Biol Reprod.* 2022;106(2):366–77. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaoc024>.
24. Nepsha O.S., Kulakova E.V., Ekimov A.N. et al. Value of embryonic mitochondrial DNA in predicting the effectiveness of assisted reproductive technologies. [Ispol'zovanie mitochondrial'noy DNK embrionov v kachestva prediktora effektivnosti programm vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2021;(11):125–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2021.11.125-134>.
25. Kang M.H., Kim Y.J., Lee J.H. Mitochondria in reproduction. *Clin Exp Reprod Med.* 2023;50(1):1–11. <https://doi.org/10.5653/cerm.2022.05659>.
26. Czernik M., Winiarczyk D., Sampino S. et al. Mitochondrial function and intracellular distribution is severely affected in in vitro cultured mouse embryos. *Sci Rep.* 2022;12(1):16152. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20374-6>.
27. Marchante M., Ramirez-Martin N., Buigues A. et al. Deciphering reproductive aging in women using a NOD/SCID mouse model for distinct physiological ovarian phenotypes. *Aging (Albany NY).* 2023;15(20):10856–74. <https://doi.org/10.18632/aging.205086>.
28. Adamyan L.V., Sibirskaia E.V., Shcherina A.V. Pathogenetic aspects of premature ovarian failure. [Patogeneticheskie aspekty prezhdevremennoy nedostatochnosti yaichnikov]. *Problemy reprodukcii.* 2021;27(1):6–12. (In Russ.).
29. van der Reest J., Nardini Cecchino G., Haigis M.C., Kordowitzki P. Mitochondria: Their relevance during oocyte ageing. *Ageing Res Rev.* 2021;70:101378. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101378>.
30. Jiang Z., Shen H. Mitochondria: emerging therapeutic strategies for oocyte rescue. *Reprod Sci.* 2022;29(3):711–22. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00523-4>.
31. Hudson G., Takeda Y., Herbert M. Reversion after replacement of mitochondrial DNA. *Nature.* 2019;574(7778):8–11. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1623-3>.
32. Blashkiv T.V., Shepel' A.A., Voznesenskaia T.Iu. Review of the cumulus cell gene expression during ovulation and fertilization. [Ekspressiya genov kletkami kumulyusnogo okruzheniya oocita v period ovuliacii i oplodotvoreniiya (obzor literatury)]. *Problemy reprodukcii.* 2014;20(1):55–8. (In Russ.).
33. Hu Y., Zhang R., Zhang S. et al. Transcriptomic profiles reveal the characteristics of oocytes and cumulus cells at GV, MI, and MII in follicles before ovulation. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):225. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01291-2>.
34. Babayev E., Duncan F.E. Age-associated changes in cumulus cells and follicular fluid: the local oocyte microenvironment as a determinant of gamete quality. *Biol Reprod.* 2022;106(2):351–65. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaob241>.
35. Krawczyk K., Marynowicz W., Pich K. et al. Persistent organic pollutants affect steroidogenic and apoptotic activities in granulosa cells and reactive oxygen species concentrations in oocytes in the mouse. *Reprod Fertil Dev.* 2023;35(3):294–305. <https://doi.org/10.1071/RD21326>.
36. Yu L., Liu M., Xu S. et al. Follicular fluid steroid and gonadotropic hormone levels and mitochondrial function from exosomes predict embryonic development. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1025523. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1025523>.
37. Gasmi A., Björklund G., Mujawdiya P.K. et al. Coenzyme Q10 in aging and disease. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2024;64(12):3907–19. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2137724>.
38. Yang C.X., Liu S., Miao J.K. et al. CoQ10 improves meiotic maturation of pig oocytes through enhancing mitochondrial function and suppressing oxidative stress. *Theriogenology.* 2021;159:77–86. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2020.10.009>.
39. Brown A.M., McCarthy H.E. The Effect of CoQ10 supplementation on ART treatment and oocyte quality in older women. *Hum Fertil (Camb).* 2023;26(6):1544–52. <https://doi.org/10.1080/14647273.2023.2194554>.
40. Yang J., Feng T., Li S. et al. Human follicular fluid shows diverse metabolic profiles at different follicle developmental stages. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1):74. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00631-x>.
41. Giannubilo S.R., Orlando P., Silvestri S. et al. CoQ10 Supplementation in patients undergoing IVF-ET: The relationship with follicular fluid content and oocyte maturity. *Antioxidants (Basel).* 2018;7(10):141. <https://doi.org/10.3390/antiox7100141>.
42. Lee C.H., Kang M.K., Sohn D.H. et al. Coenzyme Q10 ameliorates the quality of mouse oocytes during in vitro culture. *Zygote.* 2022;30(2):249–57. <https://doi.org/10.1017/S0967199421000617>.
43. Yang L., Wang H., Song S. et al. Systematic understanding of anti-aging effect of coenzyme Q10 on oocyte through a network pharmacology approach. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:813772. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.813772>.
44. Heydarnejad A., Ostadhosseini S., Varnosfaderani S.R. et al. Supplementation of maturation medium with CoQ10 enhances developmental competence of ovine oocytes through improvement of mitochondrial function. *Mol Reprod Dev.* 2019;86(7):812–24. <https://doi.org/10.1002/mrd.23159>.
45. Ruiz-Conca M., Gardela J., Mogas T. et al. Apoptosis and glucocorticoid-related genes mRNA expression is modulated by coenzyme Q10 supplementation during in vitro maturation and vitrification of bovine oocytes and cumulus cells. *Theriogenology.* 2022;192:62–72. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2022.08.030>.
46. Gendelman M., Roth Z. Incorporation of coenzyme Q10 into bovine oocytes improves mitochondrial features and alleviates the effects of summer thermal stress on developmental competence. *Biol Reprod.* 2012;87(5):118. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.101881>.
47. Miao Y., Cui Z., Gao Q. et al. Nicotinamide mononucleotide supplementation reverses the declining quality of maternally aged oocytes. *Cell Rep.* 2020;32(5):107987. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.107987>.
48. Nikalayevich E., Terret M.E. Meiosis: Actin and microtubule networks drive chromosome clustering in oocytes. *Curr Biol.* 2023;33(7):272–4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2023.02.061>.
49. Miao Y., Zhou C., Cui Z. et al. Postovulatory aging causes the deterioration of porcine oocytes via induction of oxidative stress. *FASEB J.* 2018;32(3):1328–37. <https://doi.org/10.1096/fj.201700908R>.
50. Zhang M., Shi Yang X., Zhang Y. et al. Coenzyme Q10 ameliorates the quality of postovulatory aged oocytes by suppressing DNA damage and apoptosis. *Free Radic Biol Med.* 2019;143:84–94. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.08.002>.
51. Shaw E., Talwadekar M., Rashida Z. et al. Anabolic SIRT4 exerts retrograde control over TORC1 signaling by glutamine sparing in the mitochondria. *Mol Cell Biol.* 2020;40(2):e00212–19. <https://doi.org/10.1128/MCB.00212-19>.
52. He L., Liu Q., Cheng J. et al. SIRT4 in ageing. *Biogerontology.* 2023;24(3):347–62. <https://doi.org/10.1007/s10522-023-10022-5>.

53. Xing X., Zhang J., Zhang J. et al. Coenzyme Q10 supplement rescues postovulatory oocyte aging by regulating SIRT4 expression. *Curr Mol Pharmacol*. 2022;15(1):190–203. <https://doi.org/10.2174/1874467214666210420112819>.
54. Ben-Meir A., Burstein E., Borrego-Alvarez A. et al. Coenzyme Q10 restores oocyte mitochondrial function and fertility during reproductive aging. *Aging Cell*. 2015;14(5):887–95. <https://doi.org/10.1111/accel.12368>.
55. Del Bianco D., Gentile R., Salicandro L. et al. Electro-metabolic coupling of cumulus-oocyte complex. *Int J Mol Sci*. 2024;25(10):5349. <https://doi.org/10.3390/ijms25105349>.
56. Ben-Meir A., Kim K., McQuaid R. et al. Co-enzyme Q10 supplementation rescues cumulus cells dysfunction in a maternal aging model. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(3):58. <https://doi.org/10.3390/antiox8030058>.
57. Bellusci M., Garcia-Silva M.T., Martinez de Aragón A., Martín M.A. Distal phalangeal erythema in an infant with biallelic PDS1 mutations: expanding the phenotype of primary Coenzyme Q10 deficiency. *JIMD Rep*. 2021;62(1):3–5. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12216>.
58. Li M., Yue Z., Lin H. et al. COQ2 mutation associated isolated nephropathy in two siblings from a Chinese pedigree. *Ren Fail*. 2021;43(1):97–101. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2020.1864402>.
59. Laugwitz L., Seibt A., Herebian D. et al. Human COQ4 deficiency: delineating the clinical, metabolic and neuroimaging phenotypes. *J Med Genet*. 2022;59(9):878–87. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2021-107729>.
60. Wang N., Zheng Y., Zhang L. et al. A family segregating lethal primary coenzyme Q10 deficiency due to two novel COQ6 variants. *Front Genet*. 2022;12:811833. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.811833>.
61. Olgac A., Öztoprak Ü., Kasapkar C.S. et al. A rare case of primary coenzyme Q10 deficiency due to COQ9 mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(1):165–70. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0245>.
62. Howden S.E., Vanslabrouck J.M., Wilson S.B. et al. Reporter-based fate mapping in human kidney organoids confirms nephron lineage relationships and reveals synchronous nephron formation. *EMBO Rep*. 2019;20(4):e47483. <https://doi.org/10.15252/embr.201847483>.
63. Drovandi S., Lipska-Ziętkiewicz B.S., Ozaltin F. et al.; PodoNet Consortium; mitoNET Consortium; CCGKDD Consortium; Schaefer F. Variation of the clinical spectrum and genotype-phenotype associations in Coenzyme Q10 deficiency associated glomerulopathy. *Kidney Int*. 2022;102(3):592–603. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.02.040>.
64. Zhai S.B., Zhang L., Sun B.C. et al. Early-onset COQ8B (ADCK4) glomerulopathy in a child with isolated proteinuria: a case report and literature review. *BMC Nephrol*. 2020;21(1):406. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02038-7>.
65. Stańczyk M., Balaż-Chmielewska I., Lipska-Ziętkiewicz B., Tkaczyk M. CoQ10-related sustained remission of proteinuria in a child with COQ6 glomerulopathy – a case report. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(12):2383–7. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4083-3>.
66. Suci S.K., Caspari T. Cilia, neural development and disease. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;110:34–42. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2020.07.014>.
67. Zoghbi J.F., Licznarski P., Yang M. et al. Inefficient thermogenic mitochondrial respiration due to futile proton leak in a mouse model of fragile X syndrome. *FASEB J*. 2020;34(6):7404–26. <https://doi.org/10.1096/fj.202000283RR>.
68. Muigg V., Maier M.I., Kuenzli E., Neumayr A. Delayed cerebellar ataxia, a rare post-malaria neurological complication: Case report and review of the literature. *Travel Med Infect Dis*. 2021;44:102177. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102177>.
69. Monfrini E., Pesini A., Biella F. et al. Whole-exome sequencing study of fibroblasts derived from patients with cerebellar ataxia referred to investigate CoQ10 deficiency. *Neurol Genet*. 2023;9(2):e200058. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000200058>.
70. Rius R., Bennett N.K., Bhattacharya K. et al. Biallelic pathogenic variants in COX11 are associated with an infantile-onset mitochondrial encephalopathy. *Hum Mutat*. 2022;43(12):1970–8. <https://doi.org/10.1002/humu.24453>.
71. Justine Perrin R., Rousset-Rouvière C., Garaix F. et al. COQ6 mutation in patients with nephrotic syndrome, sensorineural deafness, and optic atrophy. *JIMD Rep*. 2020;54(1):37–44. <https://doi.org/10.1002/jmd2.12068>.
72. Turnis M.E., Kaminska E., Smith K.H. et al. Requirement for antiapoptotic MCL-1 during early erythropoiesis. *Blood*. 2021;137(14):1945–58. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006916>.
73. Martinez P.A., Li R., Ramanathan H.N. et al. Smad2/3-pathway ligand trap luspatercept enhances erythroid differentiation in murine β -thalassaemia by increasing GATA-1 availability. *J Cell Mol Med*. 2020;24(11):6162–77. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15243>.
74. Martell D.J., Merens H.E., Caulier A. et al. RNA polymerase II pausing temporally coordinates cell cycle progression and erythroid differentiation. *Dev Cell*. 2023;58(20):2112–2127.e4. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2023.07.018>.
75. Rossmann M.P., Hoi K., Chan V. et al. Cell-specific transcriptional control of mitochondrial metabolism by TIF1 drives erythropoiesis. *Science*. 2021;372(6543):716–21. <https://doi.org/10.1126/science.aaz2740>.
76. Drakhlis L., Biswanath S., Farr C.M. et al. Human heart-forming organoids recapitulate early heart and foregut development. *Nat Biotechnol*. 2021;39(6):737–46. <https://doi.org/10.1038/s41587-021-00815-9>.
77. Yan A., Liu Z., Song L. et al. Idebenone Alleviates neuroinflammation and modulates microglial polarization in LPS-stimulated BV2 cells and MPTP-induced Parkinson's disease mice. *Front Cell Neurosci*. 2019;12:529. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00529>.
78. Robichaux D.J., Harata M., Murphy E., Karch J. Mitochondrial permeability transition pore-dependent necrosis. *J Mol Cell Cardiol*. 2023;174:47–55. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.11.003>.
79. Barajas M., Wang A., Griffiths K.K. et al. The newborn Fmr1 knockout mouse: a novel model of excess ubiquinone and closed mitochondrial permeability transition pore in the developing heart. *Pediatr Res*. 2021;89(3):456–63. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1064-6>.
80. Wang Y., Hekimi S. The CoQ biosynthetic di-iron carboxylate hydroxylase COQ7 is inhibited by in vivo metalation with manganese but remains functional by metalation with cobalt. *MicroPubl Biol*. 2022;2022:10.17912/micropub.biology.000635. <https://doi.org/10.17912/micropub.biology.000635>.
81. Smith A.C., Ito Y., Ahmed A. et al.; Care4Rare Canada Consortium. A family segregating lethal neonatal coenzyme Q10 deficiency caused by mutations in COQ9. *J Inher Metab Dis*. 2018;41(4):719–29. <https://doi.org/10.1007/s10545-017-0122-7>.
82. Danhauser K., Herebian D., Haack T.B. et al. Fatal neonatal encephalopathy and lactic acidosis caused by a homozygous loss-of-function variant in COQ9. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(3):450–4. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.133>.
83. Teran E., Hernández I., Tana L. et al. Mitochondria and coenzyme Q10 in the pathogenesis of preeclampsia. *Front Physiol*. 2018;9:1561. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01561>.
84. Budani M.C., Tiboni G.M. Effects of supplementation with natural antioxidants on oocytes and preimplantation embryos. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(7):612. <https://doi.org/10.3390/antiox9070612>.

Сведения об авторах / About the authors:

Хамадьянова Аида Ульфатовна, к.м.н. / **Aida U. Khamadyanova**, MD, PhD. E-mail: aida.khamadyanova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2111-467X>. eLibrary SPIN-code: 2181-6430.

Маннинов Руслан Маратович / **Ruslan M. Mannanov**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2111-467X>.

Смакова Дина Марселевна / **Dina M. Smakova**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2659-7683>.

Мусаева Фатима Ибрагимовна / **Fatima I. Musaeva**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7398-9098>.

Беделов Давид Гамидович / **David G. Bedelov**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7221-1603>.

Ибрагимов Аллахверди Эльбрусевич / **Allakhverdi E. Ibragimov**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9047-4366>.

Анна Анатольевна Русинова / **Anna A. Rusinova**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5789-6706>.

Салихова Маргарита Маратовна / **Margarita M. Salikhova**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0743-5065>.

Штукатурова Светлана Владимировна / **Svetlana V. Shtukaturova**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1109-8907>.

Дорошенко Татьяна Витальевна / **Tatyana V. Doroshenko**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6281-5050>.

Фаттахова Майя Вилевна / **Maya V. Fattakhova**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-3052-9347>.

Рахимов Мижгона Камолджоновна / **Mizhgona K. Rakhimova**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2477-6034>.

Маринова Лилия Руслановна / **Liliya R. Marinova**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-4046-5846>.