

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-4-243-251>

Митохондриальные болезни: причины и пути решения проблемы (обзор литературы)

Е.Д. Иванова, В.С. Белоусова, О.В. Скоробогатова,
И.М. Богомазова, Е.В. Тимохина, С.В. Песегова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обнаружение мутаций митохондриальной ДНК и связь этих мутаций с развитием тяжёлых, порой летальных, заболеваний привели к развитию новых форм репродуктивных технологий — митохондриальной заместительной терапии. В настоящее время исследователи изучают три основных метода митохондриальной заместительной терапии: пронуклеарный перенос (pronuclear transfer technique — PNT), перенос материнского веретена (maternal spindle transfer — MST) и перенос генома полярного тела (polar body genome transfer — PBT). Благодаря данным методам можно предотвратить передачу дефектной митохондриальной ДНК от матери к следующему поколению. Развитие здорового ребёнка, свободного от генетических нарушений, и предупреждение появления летальных митохондриальных нарушений — главная задача этого нового метода. Однако вокруг использования данных технологий возник ряд моральных, социальных и культурных возражений, поскольку человечество впервые столкнулось с появлением ребёнка от трёх родителей. Таким образом, в этом обзоре кратко изложены причины появления митохондриальных заболеваний, описываются различные методы, используемые в митохондриальной заместительной терапии, а также результаты их применения.

Ключевые слова: митохондриальные болезни; митохондриальная ДНК; митохондриальная заместительная терапия; ребёнок от трёх родителей; обзор.

Как цитировать:

Иванова Е.Д., Белоусова В.С., Скоробогатова О.В., Богомазова И.М., Тимохина Е.В., Песегова С.В. Митохондриальные болезни: причины и пути решения проблемы (обзор литературы) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 4. С.243–251.
doi: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-4-243-251>

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-4-243-251>

Mitochondrial diseases: causes and solutions (literature review)

Ekaterina D. Ivanova, Vera S. Belousova, Oksana V. Skorobogatova,
Irina M. Bogomazova, Elena V. Timokhina, Svetlana V. Pesegova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The discovery of mitochondrial deoxyribonucleic acid (DNA) mutations and the association of these mutations with the development of severe, sometimes, fatal diseases led to new forms of reproductive technologies, i.e., mitochondrial replacement therapy. Currently, researchers are investigating three main methods of mitochondrial replacement therapy: pronuclear transfer, maternal spindle transfer, and polar body genome transfer. Thanks to these methods, the transmission of faulty mitochondrial DNA from the mother to the next generation can be prevented, with the main goal of developing a healthy offspring free of genetic disorders and lethal mitochondrial diseases. However, the implementation of these technologies has raised several moral, social, and cultural concerns, as it marks the emergence of a child with genetic material from three parents for the first time. This review presents an objective summary of the causes of mitochondrial disorders and various techniques employed in mitochondrial replacement therapy, along with their outcomes.

Keywords: mitochondrial diseases; mitochondrial DNA; mitochondrial replacement therapy; three-parent child; review.

To cite this article:

Ivanova ED, Belousova VS, Skorobogatova OV, Bogomazova IM, Timokhina EV, Pesegova SV. Mitochondrial diseases: causes and solutions (literature review). *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(4):243–251. (In Russ). doi: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-4-243-251>

Received: 30.08.2023

Accepted: 02.10.2023

Published: 14.12.2023

История митохондриальных болезней началась в 1988 году, когда были сделаны два параллельных открытия. Анита Хардинг из отделения клинической неврологии Института неврологии на Куинс-сквер, Лондон (Великобритания), выявила крупномасштабные единичные делеции митохондриальной ДНК (мтДНК) в биоптатах мышц у пациентов с митохондриальными миопатиями [1]. В том же году Дуг Уоллес из Университета Эмори, Атланта (штат Джорджия), обнаружил точечную мутацию в гене мтДНК, связанную с наследственной оптической нейропатией Лебера, наследованной по материнской линии в нескольких поколениях одной семьи [2]. Эти два открытия вызвали новый интерес к патологиям, связанным с мутациями в крошечной молекуле мтДНК. На данный момент известно более 200 заболеваний, связанных с патологией митохондрий. Основные и самые тяжёлые из них приведены в таблице 1.

И если раньше природа данных патологических состояний была неясна, то в настоящее время в США ежегодно примерно у 780 детей выявляют заболевания, связанные с патологией митохондрий [3]. В Великобритании около 100 детей рождаются с тяжёлыми нарушениями, связанными с патологией митохондрий, большинство из них умирают в младенчестве [4].

Таблица 1. Митохондриальные заболевания

Table 1. Mitochondrial diseases

Название синдрома	Клинические проявления
Синдром Ли (Leigh syndrome)	Подострая некротизирующая энцефаломиелопатия — наследственное нейрометаболическое расстройство, поражающее центральную нервную систему. Основные клинические симптомы: дисфагия (проблемы с глотанием или сосанием), гипотония (низкий мышечный тонус и сила), дистония (непроизвольное продолжительное сокращение мышц) и атаксия (отсутствие контроля над движениями), офтальмопарез, нистагм. Дыхательная недостаточность — наиболее распространённая причина смерти у людей с синдромом Ли
Хронический прогрессирующий наружный офтальмопарез (Chronic progressive external ophthalmoparesis — CPEO)	Птоз, офтальмоплегия, двоение в глазах, кератопатии (из-за невозможности плотно закрыть глаза); дополнительные переменные симптомы: непереносимость физических нагрузок, катаракта, потеря слуха, нейропатия сенсорных аксонов, атаксия, депрессия, гипогонадизм и паркинсонизм
Синдром Кернса–Сейра (англ. Kearns–Sayre syndrome, KSS)	Птоз, офтальмоплегия, двусторонняя пигментная ретинопатия и блокада сердца; дополнительные симптомы: мозжечковая атаксия, проксимальная мышечная слабость, глухота, сахарный диабет, дефицит гормона роста, гипопаратиреоз или другие эндокринные нарушения
Наследственная оптическая нейропатия Лебера	Острая потеря центрального зрения (из-за митохондриальной дегенерации ганглионарных клеток сетчатки и их аксонов); поражает преимущественно молодых мужчин
Нейрогенная атаксия и пигментный ретинит (Neurogenic ataxia and retinitis pigmentosa, NARP)	Слабоумие, судороги, атаксия, сенсорная нейропатия и пигментный ретинит
Синдром MELAS (англ. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes)	Мышечная боль, слабость, нарушение зрения, ограниченная подвижность и повреждение головного мозга
Синдром MERRF (англ. Myoclonic epilepsy with ragged red fibers — миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами)	Миопатия, мозжечковая атаксия, деменция и миоклонус

Основная часть митохондриальных болезней затрагивает нервную и мышечную системы, поскольку клетки этих тканей имеют большое количество митохондрий. Митохондриальные болезни в настоящее время неизлечимы. Пациенты получают лишь симптоматическое лечение, которое обычно незначительно улучшает качество их жизни. Поэтому изучение данной патологии, а также методов её коррекции и, что наиболее важно, попытки предотвратить передачу мутированных митохондрий от матери к её ребёнку стали в настоящее время одними из актуальных и интересных задач современной науки. В связи с быстрым развитием технологий редактирования генома, в том числе митохондриального, открываются новые возможности для решения этой медицинской проблемы.

ОСНОВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МИТОХОНДРИЙ

Митохондрия — это полуавтономная ДНК-содержащая двухмембранная органелла эукариотической клетки. Впервые митохондрии описаны Р. Келликером

в 1850 году. Митохондрии состоят из внешней и внутренней мембраны, межмембранного пространства и матрикса. Внутренняя мембрана образует складки — кристы, увеличивающие внутреннюю поверхность. В наружной мембране содержится порин — каналобразующий белок, формирующий отверстия, через которые могут проникать небольшие молекулы и ионы, что играет важную роль в транспортировке липидов и ионов кальция. Ферментные комплексы клеточного метаболизма, которые осуществляют перенос электронов и синтез АТФ, располагаются на кристах. В межмембранном пространстве находятся ферменты антиоксидантной защиты (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза), различные модуляторы клеточной гибели, такие, как цитохром С, фактор, индуцирующий апоптоз (AIF), эндонуклеаза G, вызывающая фрагментацию хроматина независимо от каспаз, и др. В матриксе находятся ферменты цикла Кребса, цикла мочевины, белоксинтезирующий аппарат и митохондриальная ДНК (мтДНК), 70S рибосомы (рис. 1) [5].

Традиционно митохондрии описывают как «энергетические фабрики клетки», в которых идёт синтез АТФ путём окисления органических субстратов. Немаловажная роль принадлежит митохондриям в регуляции кальциевого гомеостаза, клеточного метаболизма, пролиферации и апоптоза в соматических и половых клетках. Они необходимы для метаболизма холестерина, нейротрансмиттеров, эстрогенов, тестостерона, в них находятся ферменты для образования пиримидинов и гема.

В различных клетках человека количество митохондрий неодинаково, и это напрямую связано с тем, как много энергии необходимо клетке для функционирования. Так, например, в клетках кожи человека находится в среднем по 5–6 митохондрий, в клетках мышц — до 1000, в клетках печени — до 2500 [6]. Рекордсменами по количеству митохондрий считаются яйцеклетки, каждая из которых может содержать от 100 тыс. до 600 тыс. митохондрий, тогда как в сперматозоиде их всего 100. Митохондрии наследуются эмбрионами только по материнской линии, так как митохондрии сперматозоидов разрушаются в процессе оплодотворения [7].

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДНК

Митохондрии единственные органеллы клетки, имеющие свою собственную, так называемую митохондриальную ДНК (мтДНК), которая состоит из двух цепей: L (light) и H (heavy). Геном мтДНК включает 37 структурных генов, из которых 13 кодируют субъединицы комплексов окислительного фосфорилирования, 22 — синтез транспортной РНК и 2 — синтез большой субъединицы рибосом [8]. МтДНК в отличие от ядерной ДНК в 10–20 раз чаще подвержена мутациям и менее эффективно репарируется, поскольку не защищена гистонами, а кроме того, находится в непосредственной близости от источника активных форм кислорода.

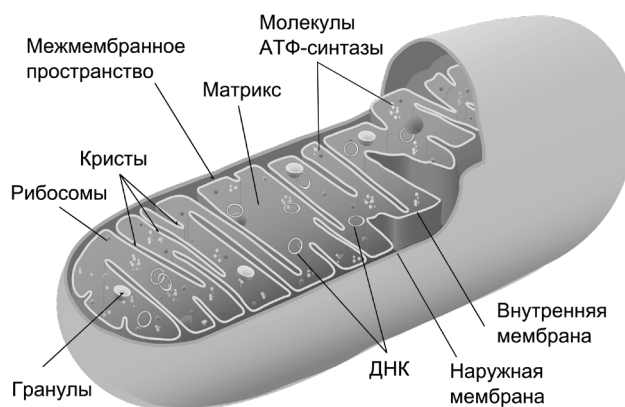


Рис. 1. Строение митохондрии (источник: www.Animal_mitochondrion_diagram_en.svg).

Fig. 1. Structure of the mitochondria (source: www.Animal_mitochondrion_diagram_en.svg).

Первые мутации в митохондриальной ДНК обнаружены в 1988 году, и с тех пор их было идентифицировано более 200 [9]. Каждая клетка содержит сотни или тысячи митохондрий, и каждая митохондрия содержит множество копий мтДНК. Этот феномен называется «полиплазмия». Нормальные клетки имеют идентичные копии мтДНК, что носит название «гомоплазмия». В случае присутствия мутированных мтДНК наблюдается гетероплазмия [10]. Обычно клетка нечувствительна к наличию митохондрий с мутантной ДНК, пока их количество не достигнет определённого порога в 50–70%. Именно гетероплазмия мтДНК служит причиной митохондриальных болезней, а также способствует развитию таких заболеваний, как диабет, рак, болезни Паркинсона и Альцгеймера [7, 11].

Поскольку наследование митохондрий происходит только по материнской линии, то в случае выявления митохондриальной патологии в семье возможно предотвращение передачи мутированной мтДНК от матери к эмбриону. В этом случае рекомендована предимплантационная генетическая диагностика. Тест проводят на одной или нескольких клетках, взятых из раннего эмбриона, что позволяет отбирать эмбрионы с низким процентом мутаций для последующего переноса в матку [7]. Однако нередки случаи выявления гомоплазии (когда вся мтДНК содержит мутации) или высокого уровня гетероплазии, и тогда возникают большие сложности отбора эмбрионов с меньшей мутационной нагрузкой [12].

ГЕННОЕ РЕДАКТИРОВАНИЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ГЕНОМОВ

Одно из направлений профилактики митохондриальных заболеваний — генное редактирование митохондриальных геномов. Метод редактирования генома включает три основных момента: «наведение» на место редактирования, вырезание данного повреждённого фрагмента

ДНК с помощью эндонуклеаз и замену вырезанной последовательности ДНК. Последний этап не всегда необходим, поскольку сшивание надреза происходит, как правило, за счёт внутриклеточных систем репарации.

В настоящее время основная технология редактирования генома — индуцированная нуклеазой репарация, где в качестве нуклеазы используют:

- искусственные нуклеазы с доменами «цинковых пальцев» (zinc finger nucleases, ZFNs);
- природные эндонуклеазы геномной конверсии, или мегануклеазы (homing endonucleases, HEs);
- искусственные нуклеазы с доменами аналогов активаторов транскрипции (transcription activator-like effector nucleases, TALENs);
- природные РНК-направляемые нуклеазы (RNA-guided nucleases, RGNs), в частности, CRISPR-ассоциированные нуклеазы (clustered regularly interspaced short palindromic repeats/CRISPR-associated nuclease 9, CRISPR/Cas9) с «дизайнерской» наводящей РНК [13].

В то время как методы коррекции мутаций ядерной ДНК развиваются довольно активно, особенно для моногенных заболеваний, с митохондриями всё гораздо сложнее, поскольку мтДНК много. Использование эндонуклеаз в случае мтДНК сводится к тому, что фермент разрезает мутированную митохондриальную ДНК, и такая митохондрия уничтожается. Таргетная коррекция мтДНК с мутацией сводится к изменению соотношения мутантные/нормальные ДНК в сторону последних [7].

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Одним из наиболее эффективных методов предотвращения передачи мутированной мтДНК от матери к ребёнку в настоящее время является митохондриальная заместительная терапия (MRT, от англ. mitochondrial replacement therapy) [14]. Этот способ не может использоваться для лечения взрослого человека, однако даёт возможность матери — носителю мутации — родить здорового ребёнка без мутаций в мтДНК. В 2015 году Великобритания стала первой страной, где был принят закон, одобряющий его использование [15]. В настоящее время изучают три основных метода митохондриальной заместительной терапии: пронуклеарный перенос (pronuclear transfer technique, PNT), перенос материнского веретена (maternal spindle transfer, MST) и перенос генома полярного тела (polar body genome transfer, PBT) [16].

А. Метод пронуклеарного переноса

Суть метода заключается в том, что *in vitro* донорскую и материнскую яйцеклетки оплодотворяют отцовскими сперматозоидами. Одна из зигот принадлежит биологическим родителям с пронуклеусами и дефектными

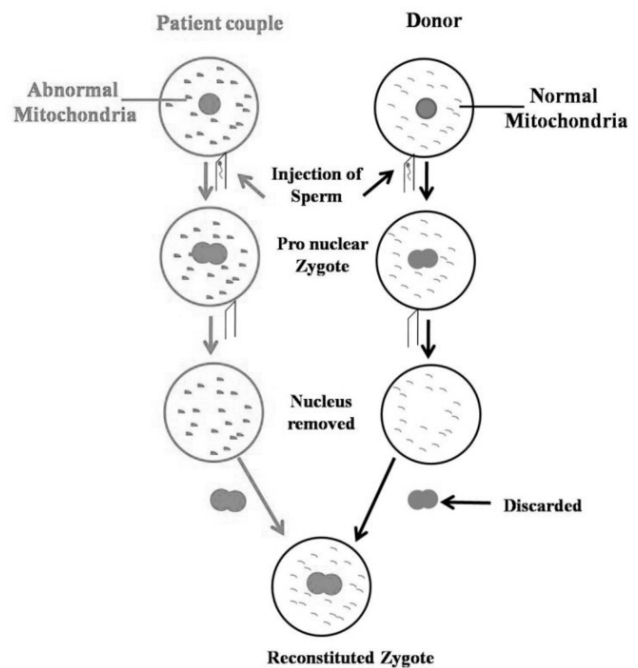


Рис. 2. Схема донорства митохондрий методом пронуклеарного переноса [15].

Fig. 2. Steps involved in mitochondrial donation by Pronuclear Transfer Technique [15].

митохондриями, а другая — донору с пронуклеусами и здоровыми митохондриями. Пронуклеусы биологических родителей извлекают и пересаживают в донорскую зиготу (с отторгнутыми пронуклеусами) со здоровыми митохондриями. Формируется бластоциста, которую затем исследуют на наличие митохондриальных мутаций перед процессом имплантации в матку. В результате ребёнок получает ДНК от трёх людей: ядерную — от матери и отца, а митохондриальную — от донора (рис. 2) [17].

Б. Метод переноса материнского веретена (MST)

Суть данного метода митохондриальной заместительной терапии заключается в том, что из яйцеклетки матери с мутированной мтДНК на стадии метафазы извлекают комплекс материнского веретена. Затем этот комплекс пересаживают в перивителлиновое пространство яйцеклетки донора со здоровыми митохондриями (рис. 3) [18]. Преобразованный эмбрион пересаживают в матку матери. Этот подход предпочтительнее, поскольку материнское веретено содержит мало цитоплазмы, что в конечном итоге снижает вероятность переноса мутированной мтДНК [19].

В. Перенос генома полярного тела (PBT)

Полярное тельце (устар. «направительное тельце», от англ. polar body) образуется в процессе оогенеза в результате первого и второго мейотического деления. Полярное тельце представляет собой мелкую клетку с небольшим количеством цитоплазмы, а соответственно

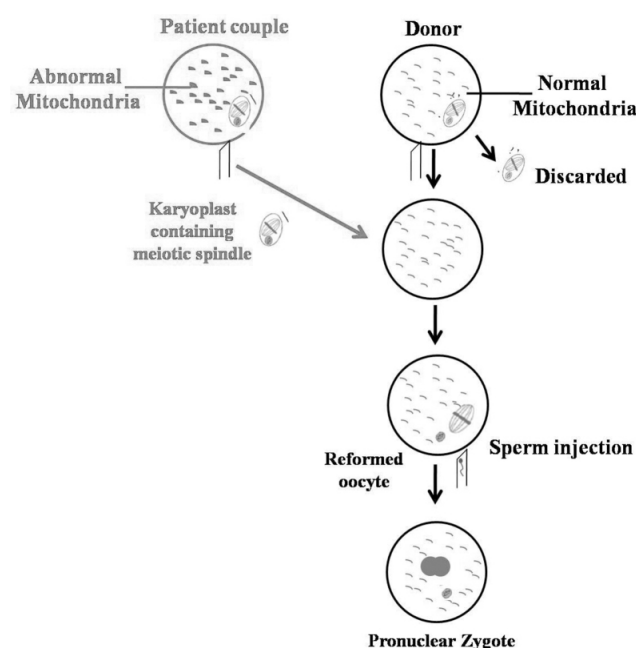


Рис. 3. Этапы донорства митохондрий методом переноса материнского веретена [15].

Fig. 3. Steps involved in mitochondrial donation by Maternal Spindle Transfer Technique [15].

небольшим количеством митохондрий, что сводит к минимуму риск передачи мутированной мтДНК. При втором делении вторичного ооцита образуется одна гаплоидная яйцеклетка и второе полярное тельце. Первое полярное тельце иногда тоже делится на две мелкие клетки. В результате этих преобразований первичного ооцита образуется одна яйцеклетка и три полярных тельца [20].

Идею использования полярных телец впервые выдвинули Вакаяма и Янагимачи, но приняли Tian Wang и соавт. (2014) для выполнения методики на мышах, где перенос первого и второго полярных телец приводил к нормальному развитию потомства [16, 21]. Полярное тельце переносили в яйцеклетку на этапе деления и после удаления из нее ядра. В реконструированные яйцеклетки производили интрацитоплазматическую инъекцию спермы (ИКСИ) и культивировали до бластоцисты [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Первый ребенок, рожденный с использованием метода митохондриального донорства, появился на свет 6 апреля 2016 года в Мексике. Процедуру успешно выполнили доктор Джон Чжан и его команда [23, 24]. Пациенткой была 36-летняя гражданка Иордании, носительница генетической митохондриальной мутации (синдром Ли), что стало причиной 4 самопроизвольных выкидышей и смерти двух детей пациентки в младенчестве. В данном случае команда, возглавляемая доктором Чжаном, удалила ядро из здоровой донорской яйцеклетки и заменила его ядром,

взятым из яйцеклетки женщины, оставив здоровые митохондрии донора нетронутыми. Затем учёные оплодотворили модифицированную яйцеклетку спермой отца, прежде чем имплантировать её в матку матери. В результате использования этого метода полученные эмбрионы содержали более 99% донорской мтДНК. Донорская мтДНК стабильно поддерживалась в эмбриональных стволовых клетках (ES-клетках), полученных из большинства эмбрионов. Однако некоторые клеточные линии продемонстрировали постепенную потерю донорской мтДНК и возвращение к материнскому гаплотипу [3].

К сожалению для учёного мира, родители ребёнка отказались от любого дальнейшего митохондриального тестирования своего ребёнка, если в этом не возникнет медицинской необходимости [25].

Второй в мире ребёнок с тремя родителями был зачат 34-летней женщиной 5 января 2017 года на Украине. Метод пронуклеарного переноса успешно применил доктор Валерий Зукин в клинике «Надежда» в Киеве. В отчётах также подтверждается, что на данный момент в клинике «Надежда» родились 7 детей, самым последним из которых стал мальчик, родившийся 18 декабря 2018 года [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Митохондриальная заместительная терапия остаётся спорной из-за сомнений в ее безопасности и эффективности. Остаётся много вопросов о том, как митохондрии от разных доноров могут влиять на все клеточные процессы. Возможны нарушения взаимодействия между митохондриальным и ядерным геномами, а для сохранения в клетке нормального уровня образования энергии нужна связь между ядерной и митохондриальной ДНК. Митохондриальные вмешательства вызвали много дискуссий, поскольку изменения генетической наследственности рождённых детей остаются непроверенными и неизученными, кроме того, совершенно непонятно, как данные вмешательства скажутся на здоровье будущих поколений. Кроме того, возникло много споров из-за этических соображений, поскольку человечество впервые столкнулось с детьми, рождёнными от трех родителей [26]. Однако, несмотря на эти сомнения, возражения и споры, данные методы продолжают изучать и применять в ряде стран, что позволяет не только развиваться науке и технологиям, но и даёт надежду человечеству на решение проблемы заболеваний, связанных с мутациями как ядерной, так и митохондриальной ДНК.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Концепция и дизайн исследования — Е.Д. Иванова, В.С. Белоусова; сбор и обработка материала — Е.Д. Иванова,

В.С. Белоусова, О.В. Скоробогатова; написание текста — Е.Д. Иванова, В.С. Белоусова, С.В. Песегова; редактирование — В.С. Белоусова, И.М. Богомазова, Е.В. Тимохина.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of

data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Concept and design of the study — E.D. Ivanova, V.S. Belousova; collection and processing of the material — E.D. Ivanova, V.S. Belousova, O.V. Skorobogatova; writing of the text — E.D. Ivanova, V.S. Belousova, S.V. Pesegova; editing — V.S. Belousova, I.M. Bogomazova, E.V. Timokhina.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Holt I.J., Harding A.E., Morgan-Hughes J.A. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies // *Nature*. 1988. Vol. 331, N. 6158. P. 717–719. doi: 10.1038/331717a0
2. Wallace D.C., Singh G., Lott M.T., et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy // *Science*. 1988. Vol. 242, N. 4884. P. 1427–1430. doi: 10.1126/science.3201231
3. Kang E., Wu J., Gutierrez N.M., et al. Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations // *Nature*. 2016. Vol. 540, N. 7632. P. 270–275. doi: 10.1038/nature20592
4. Tavaré A. Scientists are to investigate "three parent IVF" for preventing mitochondrial diseases // *BMJ*. 2012. Vol. 344. P. e540. doi: 10.1136/bmj.e540
5. Позднякова А.А., Володина М.А., Рштуни С.Д., Марченко Л.А., Высоких М.Ю. Митохондриальная дисфункция как одна из возможных причин нарушения фолликуло- и стероидогенеза при преждевременной недостаточности яичников // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015. Т. 9, № 4. С. 55–65. doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.4.055-056
6. Craven L., Tang M.X., Gorman G.S., De Sutter P., Heindryckx B. Novel reproductive technologies to prevent mitochondrial disease // *Hum Reprod Update*. 2017. Vol. 23, N. 5. P. 501–519. doi: 10.1093/humupd/dmx018
7. Fragouli E., McCaffrey C., Ravichandran K., et al. Clinical implications of mitochondrial DNA quantification on pregnancy outcomes: a blinded prospective non-selection study // *Hum Reprod*. 2017. Vol. 32, N. 11. P. 2340–2347. doi: 10.1093/humrep/dex292
8. Xu L., Shi R. Weigh and wait: the prospect of mitochondrial gene replacement // *Hum Fertil (Camb)*. 2016. Vol. 19, N. 4. P. 222–229. doi: 10.1080/14647273.2016.1230234
9. DiMauro S. A Brief History of Mitochondrial Pathologies // *Int J Mol Sci*. 2019. Vol. 20, N. 22. P. 5643. doi: 10.3390/ijms20225643
10. Rebolledo-Jaramillo B., Su M.S., Stoler N., et al. Maternal age effect and severe germ-line bottleneck in the inheritance of human mitochondrial DNA // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014. Vol. 111, N. 43. P. 15474–15479. doi: 10.1073/pnas.1409328111
11. Mitalipov S., Amato P., Parry S., Falk M.J. Limitations of preimplantation genetic diagnosis for mitochondrial DNA diseases // *Cell Rep*. 2014. Vol. 7, N. 4. P. 935–937. doi: 10.1016/j.celrep.2014.05.004
12. Ребриков Д.В. Редактирование генома человека // *Вестник РГМУ*. 2016. № 3. С. 4–15. doi: 10.24075/brsmu.2016-03-01
13. Wolf D.P., Mitalipov N., Mitalipov S. Mitochondrial replacement therapy in reproductive medicine // *Trends Mol Med*. 2015. Vol. 21, N. 2. P. 8–76. doi: 10.1016/j.molmed.2014.12.001
14. Haines E., Taylor K. Sharpening the cutting edge: additional considerations for the UK debates on embryonic interventions for mitochondrial diseases // *Life Sci Soc Policy*. 2017. Vol. 13, N. 1. P. 1. doi: 10.1186/s40504-016-0046-2
15. Sharma H., Singh D., Mahant A., et al. Development of mitochondrial replacement therapy: A review // *Heliyon*. 2020. Vol. 6, N. 9. P. e04643. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04643
16. Nagpal M., Kaur S. Recent Advancement in Human Reproduction Three-parent Babies: A Technique to Neutralize Mitochondrial Disease Load — A Boon or a Bane for Society? // *Curry Trends Diagn Treat*. 2017. Vol. 1, N. 2. P. 100–103. doi: 10.5005/jp-journals-10055-0024
17. Labarta E., de Los Santos M.J., Escriba M.J., Pellicer A., Herriaz S. Mitochondria as a tool for oocyte rejuvenation // *Fertil Steril*. 2019. Vol. 111, N. 2. P. 219–226. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.036
18. Jose F., Lekshmi S., Lal S., Jijji V., Abraham E. Three parent child: a review // *Inter J Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 7, N. 2. P. 54–56.
19. Schmerler S., Wessel G.M. Polar Bodies — more a lack of understanding than a lack of respect // *Mol Reprod Dev*. 2011. Vol. 78, N. 1. P. 3–8. doi: 10.1002/mrd.21266
20. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф., и др. Гистология, эмбриология, цитология: учебник / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. 6-е изд., перераб. и доп. Глава 20. Половая система. Москва, 2012. (электронная версия: http://vmede.org/sait/?id=Gistologiya_embriol_cit_afanasev_2012&menu=Gistologiya_embriol_cit_afanasev_2012&page=24)
21. Wang T., Sha H., Ji D., et al. Polar body genome transfer for preventing the transmission of inherited mitochondrial diseases // *Cell*. 2014. Vol. 157, N. 7. P. 1591–1604. doi: 10.1016/j.cell.2014.04.042
22. Ma H., O'Neil R.C., Gutierrez N.M., et al. Functional Human Oocytes Generated by Transfer of Polar Body Genomes // *Cell Stem Cell*. 2017. Vol. 20, N. 1. P. 112–119. doi: 10.1016/j.stem.2016.10.001
23. Hamzelou J. '3-parent baby' Success // *New Sci*. 2016. Vol. 232, N. 3093. P. 8–9. doi: 10.1016/s0262-4079(16)31769-9

24. Reardon S. Genetic details of controversial 'three-parent baby' revealed // *Nature*. 2017. Vol. 544, N. 7648. P. 17–18. doi: 10.1038/nature.2017.21761
25. Dockrill P. World-First in Ukraine as 'Three-Parent Baby' Born to an Infertile Couple // *Science Alert*. 2017. Доступ по ссылке:

<https://www.sciencealert.com/world-first-in-ukraine-as-three-parent-baby-born-to-an-infertile-couple/> Дата обращения: 25.09.2023.

26. Dahiya N., Garg S. Three-parent baby: Is it ethical? // *Indian J Med Ethics*. 2018. Vol. 3, N. 2. P. 169. doi: 10.20529/IJME.2017.097

REFERENCES

1. Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature*. 1988;331(6158):717–719. doi: 10.1038/331717a0
2. Wallace DC, Singh G, Lott MT, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*. 1988;242(4884):1427–1430. doi: 10.1126/science.3201231
3. Kang E, Wu J, Gutierrez NM, et al. Mitochondrial replacement in human oocytes carrying pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Nature*. 2016;540(7632):270–275. doi: 10.1038/nature20592
4. Tavaré A. Scientists are to investigate "three parent IVF" for preventing mitochondrial diseases. *BMJ*. 2012;344:e540. doi: 10.1136/bmj.e540
5. Pozdnyakova AA, Volodina M, Rshuni SJ, Marchenko LA, Vysokikh MYu. Mitochondrial dysfunction as possible cause of impaired follicular development and steroidogenesis in premature ovarian insufficiency. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2015;9(4):55–65. (In Russ). doi: 10.17749/2070-4968.2015.9.4.055-056
6. Craven L, Tang MX, Gorman GS, De Sutter P, Heindryckx B. Novel reproductive technologies to prevent mitochondrial disease. *Hum Reprod Update*. 2017;23(5):501–519. doi: 10.1093/humupd/dmx018
7. Fragouli E, McCaffrey C, Ravichandran K, et al. Clinical implications of mitochondrial DNA quantification on pregnancy outcomes: a blinded prospective non-selection study. *Hum Reprod*. 2017;32(11):2340–2347. doi: 10.1093/humrep/dex292
8. Xu L, Shi R. Weigh and wait: the prospect of mitochondrial gene replacement. *Hum Fertil (Camb)*. 2016;19(4):222–229. doi: 10.1080/14647273.2016.1230234
9. DiMauro S. A Brief History of Mitochondrial Pathologies. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5643. doi: 10.3390/ijms20225643
10. Rebolledo-Jaramillo B, Su MS, Stoler N, et al. Maternal age effect and severe germ-line bottleneck in the inheritance of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(43):15474–15479. doi: 10.1073/pnas.1409328111
11. Mitalipov S, Amato P, Parry S, Falk MJ. Limitations of preimplantation genetic diagnosis for mitochondrial DNA diseases. *Cell Rep*. 2014;7(4):935–937. doi: 10.1016/j.celrep.2014.05.004
12. Rebrikov DV. Human Genome Editing // *Bulletin of RSMU*. 2016;(3):4–15. (In Russ). doi: 10.24075/brsmu.2016-03-01
13. Wolf DP, Mitalipov N, Mitalipov S. Mitochondrial replacement therapy in reproductive medicine. *Trends Mol Med*. 2015;21(2):68–76. doi: 10.1016/j.molmed.2014.12.001
14. Haimes E, Taylor K. Sharpening the cutting edge: additional considerations for the UK debates on embryonic interventions for mitochondrial diseases. *Life Sci Soc Policy*. 2017;13(1):1. doi: 10.1186/s40504-016-0046-2
15. Sharma H, Singh D, Mahant A, et al. Development of mitochondrial replacement therapy: A review. *Heliyon*. 2020;6(9):e04643. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04643
16. Nagpal M, Kaur S. Recent Advancement in Human Reproduction Three-parent Babies: A Technique to Neutralize Mitochondrial Disease Load — A Boon or a Bane for Society? *Curry Trends Diagn Treat*. 2017;1(2):100–103. doi: 10.5005/jp-journals-10055-0024
17. Labarta E, de Los Santos MJ, Escriba MJ, Pellicer A, Herriaz S. Mitochondria as a tool for oocyte rejuvenation. *Fertil Steril*. 2019;111(2):219–226. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.10.036
18. Jose F, Lekshmi S, Lal S, Jiju V, Abraham E. Three parent child: a review. *Inter J Novel Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2017;7(2):54–56.
19. Schmerler S, Wessel GM. Polar bodies — more a lack of understanding than a lack of respect. *Mol Reprod Dev*. 2011;78(1):3–8. doi: 10.1002/mrd.21266
20. Afanas'ev Yul, Yurina NA, Kotovskii EF, et al. *Histology, Embryology, Cytology: Textbook*. 6th ed., reprint. and add. Afanas'ev Yul, Yurina NA, editors. Chapter 20. *The Sexual System*. Moscow; 2012. (In Russ). (electronic version: http://vmede.org/sait/?id=Gistologiya_embriol_cit_afanasev_2012&menu=Gistologiya_embriol_cit_afanasev_2012&page=24)
21. Wang T, Sha H, Ji D, et al. Polar body genome transfer for preventing the transmission of inherited mitochondrial diseases. *Cell*. 2014;157(7):1591–1604. doi: 10.1016/j.cell.2014.04.042
22. Ma H, O'Neil RC, Gutierrez NM, et al. Functional Human Oocytes Generated by Transfer of Polar Body Genomes. *Cell Stem Cell*. 2017;20(1):112–119. doi: 10.1016/j.stem.2016.10.001
23. Hamzelou J. '3-parent baby' Success. *New Sci*. 2016;232(3093):8–9. doi: 10.1016/s0262-4079(16)31769-9
24. Reardon S. Genetic details of controversial 'three-parent baby' revealed. *Nature*. 2017;544(7648):17–18. doi: 10.1038/nature.2017.21761
25. Dockrill P. World-First in Ukraine as 'Three-Parent Baby' Born to an Infertile Couple. *Science Alert*. 2017 January 19 [cited 2023 Sept. 25]. Available from: <https://www.sciencealert.com/world-first-in-ukraine-as-three-parent-baby-born-to-an-infertile-couple/>
26. Dahiya N, Garg S. Three-parent baby: Is it ethical? *Indian J Med Ethics*. 2018;3(2):169. doi: 10.20529/IJME.2017.097

ОБ АВТОРАХ

***Белоусова Вера Сергеевна**, д-р мед. наук, доцент,
профессор кафедры акушерства, гинекологии
и перинатологии;

адрес: Москва, 119991, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,

Российская Федерация;

ORCID: 0000-0001-8332-7073;

e-mail: belousova_v_s@staff.sechenov.ru

Иванова Екатерина Дмитриевна, студентка;

ORCID: 0009-0006-0016-4701;

e-mail: katerina.dip.13@gmail.ru

Скоробогатова Оксана Витальевна, аспирант;

ORCID: 0009-0009-8664-3536;

e-mail: aisha27_sum@mail.ru

Богомазова Ирина Михайловна, канд. мед. наук, доцент;

ORCID: 0000-0003-1156-7726;

e-mail: bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru

Тимохина Елена Владимировна, д-р мед. наук, доцент,
профессор кафедры;

ORCID: 0000-0001-6628-0023;

e-mail: timokhina_i_m@staff.sechenov.ru

Песегова Светлана Вячеславовна, канд. мед. наук, ассистент;

ORCID: 0000-0002-1339-5422;

e-mail: pesegova_s_v@staff.sechenov.ru

AUTHORS INFO

***Vera S. Belousova**, MD, Dr. Sci. (Med.),

Assistant Professor, Professor of the Department of obstetrics,
gynecology and perinatology;

address: 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991,

Russian Federation;

ORCID: 0000-0001-8332-7073;

e-mail: belousova_v_s@staff.sechenov.ru

Ekaterina D. Ivanova, student;

ORCID: 0009-0006-0016-4701;

e-mail: katerina.dip.13@gmail.ru

Oksana V. Skorobogatova, graduate student;

ORCID: 0009-0009-8664-3536;

e-mail: aisha27_sum@mail.ru

Irina M. Bogomazova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;

ORCID: 0000-0003-1156-7726;

e-mail: bogomazova_i_m@staff.sechenov.ru

Elena V. Timokhina, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor,
Professor of the Department;

ORCID: 0000-0001-6628-0023;

e-mail: timokhina_i_m@staff.sechenov.ru

Svetlana V. Pesegova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer;

ORCID: 0000-0002-1339-5422;

e-mail: pesegova_s_v@staff.sechenov.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author