УДК: 618.39-021.3-092:577.121

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ КАК ИНТЕГРИРУЮЩЕЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА ПРИВЫЧНОГО НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Сидикова Нигора Маърифовна – Ph.D., докторант
Рузиева Нодира Хакимовна – д.м.н., профессор
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Резюме. *Привычное невынашивание беременности (ПНБ) остается одной из актуальных проблем репродуктивной медицины и встречается приблизительно у 1–2% пар. Повторные потери беременности имеют существенные медицинские и психосоциальные последствия, а многофакторность ПНБ значительно затрудняет установление ведущего патогенетического механизма у конкретной пациентки. В мировой литературе и исследованиях стран СНГ ПНБ рассматривается как результат взаимодействия генетических, анатомических, эндокринно-метаболических, гемостазиологических и иммунных нарушений. В последние годы исследования смещаются в сторону молекулярного профилирования и комплексной оценки патогенетически взаимосвязанных биомаркеров. Особый интерес представляет митохондриальная дисфункция, способная затрагивать энергетическое обеспечение репродуктивных процессов, редокс-гомеостаз и регуляцию клеточной гибели. Однако диагностическая и прогностическая значимость сочетанных митохондриальных, апоптотических и иммуновоспалительных изменений при ПНБ остается недостаточно определенной.*

Ключевые слова: *привычное невынашивание беременности, митохондриальная дисфункция, митохондриальный биогенез, mtDNA copy number, окислительный стресс, апоптоз, иммунная толерантность, эндометриальная рецептивность.*

MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION AS AN INTEGRATING LINK IN THE PATHOGENESIS OF RECURRENT PREGNANCY LOSS (LITERATURE REVIEW)

Sidikova Nigora Marifovna – Ph.D., doctoral student
Ruziyeva Nodira Khakimovna – D.M.Sc., professor
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Recurrent pregnancy loss (RPL) remains one of the pressing problems of reproductive medicine and occurs in approximately 1-2% of couples. Repeated pregnancy losses have significant medical and psychosocial consequences, and the multifactorial nature of RPL makes it much more difficult to establish the leading pathogenetic mechanism in a particular patient. In the world literature and studies of the CIS countries, RPL is considered as a result of the interaction of genetic, anatomical, endocrine-metabolic, hemostasiological and immune disorders. In recent years, research has shifted towards molecular profiling and comprehensive assessment of pathogenetically related biomarkers. Of particular interest is mitochondrial dysfunction, which can affect the energy supply of reproductive processes, redox homeostasis and the regulation of cell death. However, the diagnostic and prognostic significance of the combined mitochondrial, apoptotic and immunoinflammatory changes in RPL remains poorly defined.*

Keywords: *recurrent pregnancy loss, mitochondrial dysfunction, mitochondrial biogenesis, mtDNA copy number, oxidative stress, apoptosis, immune tolerance, endometrial receptivity.*

HOMILADORLIKNING ODATIY TUSHIB QOLISHI PATOGENEZIDA MITOXONDRIAL DISFUNKSIYA — INTEGRALLOVCHI BO‘G‘IN SIFATIDA (ADABIYOTLAR SHARHI)

Sidikova Nigora Ma’rifovna – Ph.D., doktorant
Ruziyeva Nodira Xakimovna – t.f.d., professor
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Homiladorlikning odatiy tushib qolishi reproduktiv tibbiyotning dolzarb muammolaridan biri bo‘lib qolmoqda va taxminan 1-2% juftliklarda uchraydi. Homiladorlikning takroriy yo‘qotilishi jiddiy tibbiy va psixosotsial oqibatlarga olib keladi, INBning ko‘p faktorliligi esa muayyan bemorda yetakchi patogenetik mexanizmni belgilashni ancha qiyinlashtiradi. Jahon adabiyotida va MDH mamlakatlari tadqiqotlarida IPB genetik, anatomik, endokrin-metabolik, gemostaziologik va immun buzilishlarning o‘zaro ta’siri natijasi sifatida qaraladi.*

So‘nggi yillarda tadqiqotlar molekulyar profillash va patogenetik jihatdan o‘zaro bog‘langan biomarkerlarni kompleks baholash tomonga siljiydi. Reproduktiv jarayonlarni energiya bilan ta’minlash, redoks-gomeostaz va hujayra o‘limini tartibga solishga ta’sir ko‘rsatadigan mitoxondrial disfunksiya alohida qiziqish uyg‘otadi. Biroq PNBda uyg‘unlashgan mitoxondrial, apoptotik va immun yallig‘lanish o‘zgarishlarining diagnostik va prognostik ahamiyati yetarli darajada aniqlanmagan.

Kalit so‘zlar: *homiladorlikning odatiy tushib qolishi, mitoxondrial disfunksiya, mitoxondrial biogenez, oksidlanish stressi, apoptoz, immun tolerantlik, endometriy retseptivligi.*

Введение.

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) остается одной из наиболее сложных проблем репродуктивной медицины, при этом единые критерии его определения окончательно не унифицированы. В международной литературе преимущественно используется термин recurrent pregnancy loss (RPL). Согласно обновленным рекомендациям ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R. et al. (2023), RPL определяется как потеря двух и более беременностей; эктопическая и молярная беременность в данную категорию не включаются [9]. Различия между действующими клиническими подходами касаются прежде всего минимального числа репродуктивных потерь, необходимого для установления диагноза [2], что закономерно отражается на эпидемиологических показателях.

Используемое определение ПНБ необходимо учитывать как при клинической оценке пациенток, так и при интерпретации результатов научных исследований. Различия диагностических критериев закономерно отражаются на эпидемиологических показателях. По данным Quenby S. et al. (2021), около 15% клинически распознанных беременностей заканчиваются самопроизвольной потерей, однако повторные потери встречаются значительно реже [21]. В соответствии с современными критериями ESHRE ПНБ затрагивает приблизительно 1–2 % пар репродуктивного возраста [9], а распространённость существенно зависит от принятого порогового числа потерь и способа подтверждения беременности [10]. Genovese H.G., McQueen D.B. (2023) указывают, что распространенность ПНБ зависит от принятого порогового числа потерь, требования к их последовательности и способа подтверждения беременности [66, с. 934–936]. В соответствии с современными критериями ESHRE повторная потеря беременности затрагивает приблизительно 1–2% пар репродуктивного возраста [21].

Клиническая неоднородность ПНБ обусловила выделение нескольких классификационных признаков. В зависимости от предшествующего репродуктивного анамнеза различают первичную и вторичную формы. Первичное ПНБ характеризуется повторными потерями при отсутствии предшествующего живорождения, тогда как вторичная форма развивается после ранее состоявшегося успешного репродуктивного исхода. Tersigni C. et al. (2025) показали, что пациентки с первичным и вторичным ПНБ различаются по ряду клинических характеристик и последующим репродуктивным исходам, что подтверждает практическое значение такого разграничения [8]. Другим значимым классификационным критерием является срок прекращения беременности. Выделение ранних и поздних репродуктивных потерь отражает различия условий развития беременности на отдельных этапах гестации. Дронова Н.С., Яковенко Д.А., Саркисян Р.Ш. и соавт. (2024) подчеркивают необходимость учитывать срок прерывания наряду с числом предшествующих потерь и особенностями репродуктивного анамнеза [15, 16].

Цель: изучить и систематизировать современные данные о молекулярно-клеточных механизмах митохондриальной дисфункции при привычном невынашивании беременности и обосновать её рассмотрение в качестве интегрирующего патогенетического звена репродуктивных потерь.

Митохондриальный гомеостаз и его значение для репродуктивной функции

ПНБ представляет собой клинически неоднородное состояние, для характеристики которого недостаточно учитывать только число репродуктивных потерь. Существенное значение имеют их последовательность, гестационный срок и предшествующий репродуктивный анамнез [22, 23]. Для репродуктивных процессов это особенно важно в условиях высокой метаболической активности, сопровождающей созревание, пролиферацию и дифференцировку клеток; полноценная митохондриальная функция связана с сохранением репродуктивного потенциала и нормальным течением ранних этапов развития [20].

Привычное невынашивание беременности характеризуется многофакторной этиологией, причем у одной пациентки могут одновременно присутствовать несколько потенциально неблагоприятных факторов. К основным направлениям этиологического поиска относят генетические и хромосомные нарушения, анатомические изменения репродуктивных органов, эндокринно-метаболические расстройства, антифосфолипидный синдром, иммунные и воспалительные нарушения, а также факторы образа

жизни и внешней среды. Вместе с тем степень доказанности их причинной роли неодинакова, поэтому выявление ассоциированного состояния не всегда позволяет считать его непосредственной причиной повторных репродуктивных потерь. Cao C. et al. (2022) рассматривают ПНБ как гетерогенное состояние, формирующееся в результате взаимодействия различных материнских, эмбриональных и средовых факторов [31]. Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А. (2023) также подчеркивают необходимость разграничения доказанных причин и предполагаемых факторов риска ПНБ [1,24]. Среди генетических причин наибольшее значение имеют хромосомные аномалии эмбриона и структурные перестройки кариотипа родителей, особенно при ранних репродуктивных потерях. В то же время генетические нарушения объясняют лишь часть повторных выкидышей, а клиническая значимость многих выявляемых молекулярных изменений остается предметом изучения. Клименко П. и соавт. (2026) отмечают, что применение современных генетических и протеомных технологий расширяет представления о молекулярной основе невынашивания, но одновременно выявляет изменения, значение которых еще требует клинической верификации [28,29].

Митохондриальный биогенез и регуляторная ось PGC-1α–NRF1–TFAM

Митохондриальный биогенез обеспечивает адаптацию митохондриального аппарата к изменяющимся энергетическим потребностям клетки и требует согласованной работы ядерного и митохондриального геномов. Митохондриальная ДНК (мтДНК) кодирует часть компонентов системы окислительного фосфорилирования, тогда как большинство белков, необходимых для ее репликации, транскрипции и функционирования митохондрий, имеют ядерное происхождение. Belousova V., Ignatko I., Bogomazova I. и соавт. (2025) подчеркивают, что нарушение координации между двумя геномами отражается на поддержании митохондриального гомеостаза и энергетической состоятельности клетки [12]. Количество копий мтДНК (mtDNA copy number) характеризует содержание митохондриального генома в исследуемых клетках и рассматривается как один из показателей состояния митохондриального аппарата. Вместе с тем его нельзя непосредственно отождествлять с числом митохондрий или эффективностью энергетического обмена, поскольку величина mtDNA copy number зависит от типа клеток, метаболической нагрузки и регуляции репликации мтДНК. Hubens W.H.G., Vallbona-Garcia A., de Coo I.F.M. и соавт. (2022) отмечают, что диагностическая интерпретация данного показателя наиболее обоснована в сочетании с другими характеристиками митохондриальной функции [14,19].

В репродуктивной системе количественные и качественные характеристики мтДНК имеют особое значение вследствие высокой энергетической зависимости процессов, определяющих репродуктивную состоятельность клеток. Podolak A., Woclawek-Potocka I., Lukaszuk K. (2022) связывают поддержание адекватного пула мтДНК с нормальной митохондриальной функцией в репродуктивных клетках и на ранних этапах развития [14,22].

Ключевым координатором митохондриального биогенеза является транскрипционный коактиватор PGC-1α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha). Не связываясь непосредственно с ДНК, PGC-1α взаимодействует с ядерными транскрипционными факторами и согласует экспрессию генов митохондриального метаболизма с энергетическими потребностями клетки. Одной из его функционально значимых мишеней является ядерный респираторный фактор NRF1 (nuclear respiratory factor 1), регулирующий транскрипцию ряда ядерных генов, связанных с окислительным фосфорилированием и поддержанием митохондриального генома. Kirichenko T.V., Tolkachev Y.D., Bessonov S.M. и соавт. (2026) рассматривают взаимодействие PGC-1α с ядерными респираторными факторами как одно из центральных звеньев регуляции митохондриального биогенеза [3, 31].

Важным нижележащим компонентом этой регуляторной системы является митохондриальный транскрипционный фактор А — TFAM (mitochondrial transcription factor A). Кодируемый ядерным геном TFAM после синтеза транспортируется в митохондрии, где связывается с мтДНК и участвует в организации нуклеоидов, поддержании стабильности митохондриального генома, а также в регуляции его транскрипции и репликации. Экспрессия TFAM связана с активностью NRF1, благодаря чему формируется функциональное сопряжение ядерной регуляции с поддержанием митохондриального генома. Zong Y., Li H., Liao P. и соавт. (2024) относят систему PGC-1α–NRF1–TFAM к важнейшим механизмам координации митохондриального биогенеза и энергетического метаболизма [15,17]. В отечественных исследованиях показана информативность оценки клеточной митохондриальной функции при неразвивающейся беременности [4].

Окислительный стресс и нарушение антиоксидантной защиты

Окислительный стресс развивается при нарушении равновесия между образованием активных форм кислорода (ROS) и возможностями антиоксидантной защиты. В физиологических

концентрациях ROS участвуют во внутриклеточной сигнализации, тогда как их избыточное накопление приводит к повреждению липидов, белков и нуклеиновых кислот. Sanchez-Aranguren L., Nadeem S. (2021) подчеркивают, что сохранение редокс-гомеостаза имеет существенное значение для метаболической адаптации клеток в период беременности [6,28]. Zejnullahu V.A., Zejnullahu V.A., Kosumi E. (2021) рассматривают усиление окислительного стресса в сочетании с недостаточностью антиоксидантной защиты как одно из патогенетических звеньев ПНБ [7,27]. Одной из основных мишеней избытка ROS являются полиненасыщенные жирные кислоты клеточных мембран. Активация перекисного окисления липидов сопровождается накоплением малонового диальдегида (МДА), который используется как маркер окислительного повреждения мембран. Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Теплый Д.Д. (2023) связывают усиление свободнорадикального окисления с патогенезом невынашивания беременности ранних сроков [26]. Zejnullahu V.A., Zejnullahu V.A., Kosumi E. (2021) приводят данные о повышении содержания МДА в плазме и плацентарной ткани женщин с повторными потерями беременности [121, с. 207–220]. Повреждение мембран, включая митохондриальные, способно нарушать их структурно-функциональную целостность и усугублять клеточную энергетическую недостаточность [5]; описано повышение содержания МДА в плазме и плацентарной ткани женщин с повторными потерями беременности [30].

Ферментативная антиоксидантная система ограничивает повреждающее действие ROS. Ферментативная антиоксидантная система ограничивает повреждающее действие ROS. Супероксиддисмутаза (СОД) обеспечивает превращение супероксид-аниона в перекись водорода, последующая нейтрализация которой осуществляется преимущественно каталазой и глутатионпероксидазой (GPx). Zejnullahu V.A., Zejnullahu V.A., Kosumi E. (2021) отмечают, что при ПНБ повышение показателей окислительного повреждения в ряде исследований сочеталось со снижением активности СОД, каталазы и GPx [30]. Следовательно, выраженность окислительного стресса определяется не только интенсивностью образования ROS, но и способностью антиоксидантной системы обеспечивать их своевременную нейтрализацию. Следовательно, выраженность окислительного стресса определяется не только интенсивностью образования ROS, но и способностью антиоксидантной системы обеспечивать их своевременную нейтрализацию [31].

Заключение.

Современные данные позволяют рассматривать митохондриальную дисфункцию не как изолированное метаболическое нарушение, а как узловой элемент патогенеза привычного невынашивания беременности, объединяющий энергетический, редокс-зависимый, апоптотический и иммуновоспалительный компоненты. Нарушение регуляторной оси PGC-1α–NRF1–TFAM и поддержания пула мтДНК, усиление перекисного окисления липидов при снижении активности ферментативного звена антиоксидантной защиты, смещение баланса BAX/BCL-2 с последующей цитохром с-зависимой активацией каспазного каскада и изменение фенотипа децидуальных иммунных клеток представляют собой взаимосвязанные, а не независимые звенья единого процесса.

Вместе с тем функциональное состояние митохондрий не может быть достоверно охарактеризовано ни одним отдельным лабораторным показателем [12], а большинство предложенных молекулярных кандидатов пока не получили достаточного подтверждения для самостоятельного клинического применения [16]. Это определяет необходимость комплексной многоуровневой оценки митохондриальных, окислительных, апоптотических и иммунологических показателей в рамках единых клинических когорт, что составляет самостоятельную задачу дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артемьева К.А., Гусарова Т.А., Богданова И.М., Болтовская М.Н., Низяева Н.В. Дисбаланс иммунорегуляторных молекулярно-клеточных механизмов как причина привычного невынашивания беременности // Молекулярная медицина. – 2023. – Т. 21, № 6. – С. 3–12.

2. Доброхотова Ю.Э., Кузнецов П.А. Привычное невынашивание. Актуальное сегодня // РМЖ. Мать и дитя. – 2023. – Т. 6, № 3. – С. 219–225.

3. Михалев С.А., Радзинский В.Е., Оразов М.Р., Масалимова Д.Н., Михалева Л.М. Хронический эндометрит в патогенезе привычного невынашивания беременности // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. – 2024. – Т. 12, № 3 (45). – С. 33–37.

4. Ордиянц И.М., Барабашева С.С., Молчанова О.К., Асатрян Д.Р. Органические кислоты в оценке клеточной митохондриальной функции при неразвивающейся беременности // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, № 3. – С. 155–160.

5. Тишкова О.Г., Дикарева Л.В., Теплый Д.Д. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков // Астраханский медицинский журнал. – 2023. – Т. 18, № 1. – С. 27–38.

6. Траль Т.Г., Хобец В.В., Толибова Г.Х., Коган И.Ю. Структурно-функциональные и молекулярные механизмы трансформatsii эндометрия при привычном невынашивании беременности

// Уральский медицинский журнал. – 2022. – Т. 21, № 5. – С. 18–25.

7. Belousova V., Ignatko I., Bogomazova I. et al. Causes of and Solutions to Mitochondrial Disorders: A Literature Review // Int. J. Mol. Sci. – 2025. – Vol. 26, № 14. – 6645. – P. 1–16.

8. Cao C., Bai S., Zhang J. et al. Understanding recurrent pregnancy loss: recent advances on its etiology, clinical diagnosis, and management // Medical Review. – 2022. – Vol. 2, № 6. – P. 570–589.

9. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R., Christiansen O.B. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022 // Hum. Reprod. Open. – 2023. – Vol. 2023, № 1. – hoad002. – P. 1–14.

10. Genovese H.G., McQueen D.B. The prevalence of sporadic and recurrent pregnancy loss // Fertil. Steril. – 2023. – Vol. 120, № 5. – P. 934–936.

11. Huang C., Xiang Z., Zhang Y. et al. Using Deep Learning in a Monocentric Study to Characterize Maternal Immune Environment for Predicting Pregnancy Outcomes in the Recurrent Reproductive Failure Patients // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – 642167. – P. 1–15.

12. Hubens W.H.G., Vallbona-Garcia A., de Coo I.F.M. et al. Blood biomarkers for assessment of mitochondrial dysfunction: An expert review // Mitochondrion. – 2022. – Vol. 62. – P. 187–204.

13. Khalaf W.S., Mahmoud M.R.A., Elkhatib W.F. et al. Phenotypic characterization of NKT-like cells and evaluation of specifically related cytokines for the prediction of unexplained recurrent miscarriage // Heliyon. – 2021. – Vol. 7, № 11. – e08409. – P. 1–11.

14. Kirichenko T.V., Tolkachev Y.D., Bessonov S.M. et al. Mitochondrial Dysfunction: From Molecular Mechanisms to Modern Approaches for Basic and Clinical Research // Biomedicines. – 2026. – Vol. 14, № 7. – 1521. – P. 1–14.

15. Li J., Wang L., Ding J. et al. Multiomics Studies Investigating Recurrent Pregnancy Loss: An Effective Tool for Mechanism Exploration // Front. Immunol. – 2022. – Vol. 13. – 826198. – P. 1–12.

16. Li L., Baek K.H. Exploring Potential Biomarkers in Recurrent Pregnancy Loss: A Literature Review of Omics Studies to Molecular Mechanisms // Int. J. Mol. Sci. – 2025. – Vol. 26, № 5. – P. 2263–2278.

17. Liu K., Xu X., Sun L. et al. Proteomics profiling reveals lipid metabolism abnormalities during oogenesis in unexplained recurrent pregnancy loss // Front. Immunol. – 2024. – Vol. 15. – 1397633. – P. 1–14.

18. Piccinni M.P., Raghupathy R., Saito S., Szekeres-Bartho J. Cytokines, Hormones and Cellular Regulatory Mechanisms Favoring Successful Reproduction // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – 717808. – P. 1–13.

19. Pirtea P., Cicinelli E., De Nola R. et al. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis // Fertil. Steril. – 2021. – Vol. 115, № 3. – P. 546–560.

20. Podolak A., Woclawek-Potocka I., Lukaszuk K. The Role of Mitochondria in Human Fertility and Early Embryo Development // Cells. – 2022. – Vol. 11, № 5. – P. 797–812.

21. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K. et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss // Lancet. – 2021. – Vol. 397, № 10285. – P. 1658–1667.

22. Saito S. Role of immune cells in the establishment of implantation and maintenance of pregnancy // Reprod. Med. Biol. – 2024. – Vol. 23, № 1. – e12600. – P. 1–9.

23. San-Millán I. The Key Role of Mitochondrial Function in Health and Disease // Antioxidants. – 2023. – Vol. 12, № 4. – P. 782–794.

24. Sanchez-Aranguren L., Nadeem S. Bioenergetics adaptations and redox homeostasis in pregnancy and related disorders // Mol. Cell. Biochem. – 2021. – Vol. 476, № 11. – P. 4003–4018.

25. Tóth E., Posta M., Györffy D. et al. Novel proteomics biomarkers of recurrent pregnancy loss reflect the dysregulation of immune interactions at the maternal-fetal interface // Front. Immunol. – 2025. – Vol. 16. – 1621168. – P. 1–11.

26. Vornic I., Caprariu R., Novacescu D. et al. Molecular Insights into Human Placentation: From Villous Morphogenesis to Pathological Pathways and Translational Biomarkers // Int. J. Mol. Sci. – 2025. – Vol. 26, № 19. – 9483. – P. 1–14.

27. Wang L., Wang H., Luo J. et al. Decorin promotes decidual M1-like macrophage polarization via mitochondrial dysfunction resulting in recurrent pregnancy loss // Theranostics. – 2022. – Vol. 12, № 17. – P. 7216–7236.

28. Wu D., Tian L., Hoskin V., Dasgupta A. Editorial: The effects of mitochondrial dysfunction on the cell cycle // Front. Cell Dev. Biol. – 2023. – Vol. 11. – 1303834. – P. 1–15.

29. Yang X., Tian Y., Zheng L. et al. The Update Immune-Regulatory Role of Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines in Recurrent Pregnancy Losses // Int. J. Mol. Sci. – 2022. – Vol. 24, № 1. – P. 132–146.

30. Zejnullahu V.A., Zejnullahu V.A., Kosumi E. The role of oxidative stress in patients with recurrent pregnancy loss: a review // Reprod. Health. – 2021. – Vol. 18, № 1. – P. 207–220.

31. Zong Y., Li H., Liao P. et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy // Signal Transduct. Target. Ther. – 2024. – Vol. 9, № 1. – P. 124–137.