

ПЕРСОНАЛЕН ПОДХОД ЗА ОПТИМИЗАЦИЯ НА ЗДРАВНИЯ СТАТУС ПРИ ДВОЙКИ С ПРЕДСТОЯЩА ИНВИТРО ПРОЦЕДУРА

ИЗПОЛЗВАНЕ НА ФУНКЦИОНАЛНА ГЕНОМИКА ПРИ ПРИЛОЖЕНИЕ НА АСИСТИРАНИ РЕПРОДУКТИВНИ ТЕХНОЛОГИИ



**г-р Наталия
Трълчевска, PhD**

Генетична
лаборатория към
Медицински комплекс
„Д-р Щерев“,
гр. София

Безплодието се наблюдава при около 18% от двойките в репродуктивна възраст и се характеризира със сложна етиология и голям брой рискови фактори. Бројни проучвания показват, че метаболитните разстройства и възпалителните заболявания са значително свързани с безплодието. Експресията на ключови гени участват в множество процеси, водещи до преждевременно стареене на репродуктивните органи и инфертилитет. Внедряването на съвременни технологии (като функционалната геномика) позволява да се изследват допълнителни биохимични и молекулярни параметри, които дават информация относно патофизиологичните процеси на репродуктивните и други органи. Съществува огромно натрупване на последователни доказателства, че репродуктивното стареене може да бъде до голяма степен забавено чрез включване на информирани от данни поведенчески промени в нашето ежедневие. В тази статия описваме научно подкрепени индивидуализирани подходи, базирани на генетични и клинични показатели, които определят персонализирани интервенции относно хранителната биохимия, физиологията на упражнения, опти-

мизацията на сън и сенолитици, с цел подобряване на репродуктивното здраве и резултатите от АРТ.

Безплодието е състояние, дефинирано като невъзможност за постигане на клинична бременност след най-малко 12 месеца редовни опити^[1]. Разпространението на безплодието сред двойките в репродуктивна възраст варира между 12.6 и 17.5% с някои регионални различия, като например по-високи нива на разпространение в Северна Америка, Европейския регион и Западния пасифик^[2]. Клинично, безплодието е силно хетерогенно разстройство, със сложна етиология, включващо голяма част от генетично идентифицирани причини и рискови фактори и замърсители от околната среда^[3]. Смята се, че около половината от случаите на безплодие се дължат на мъжете, а 20-30% на жените. Останалите 20-30% са комбинация от мъжки и женски фактори^[4].

Понастоящем, най-успешното лечение на безплодие са асистирани репродуктивни техники (ART), директно манипулиращи яйцеклетки и сперматозоиди in vitro, което води до драматично увеличаване на раждаемостта^[5]. Все повече проучва-

ния показват, че мъжете и жените с безплодие имат значително по-висока честота на съпътстващи заболявания в сравнение с фертилните индивиди^[6].

По-конкретно, метаболитно разстройство, няколко вида рак, възпалителни заболявания и обща преждевременна смъртност и повишена заболеваемост, които са значително свързани с безплодието^[7-9]. Тези състояния са предотвратими, модифицируеми и силно влияят върху плодовитостта. Интересно е, че репродуктивното здраве е един от предикторите за продължителност на живота и дълголетието^[10], поради което се препоръчва всеобхватни, персонализирани програми за начин на живот, за лечение на съпътстващи заболявания и подобряване на общото здравословно състояние да бъдат включени в плана за лечение, в допълнение към АРТ за двойки, които се борят с безплодие^[11].

Репродуктивно здраве и дълголетието

Яйчникът е първият орган, който

Ключови думи:

генетика,
инфертилитет,
АРТ, хранене,
упражнения,
персонализиран
подход

старее в тялото на жената, започвайки около средата на 30^{ме} години, с бърз спад на функцията, който завършва с менопаузата. Стареенето на яйчниците при жените корелира с прогресивната загуба както на броя, така и на качеството на овоцитите, което води до намален яйчников резерв и преждевременна яйчникова недостатъчност^[12]. Репродуктивното дълголетие е от решаващо значение за плодовитостта и здравословното стареене при жените, но дълбочените познания за биологичните механизми и потенциалните лечения все още са ограничени^[13].

През последните 150 години продължителността на живота се е увеличила от 45 на 85 години^[14], което увеличава съответно при много жени и двойки броя бременности и раждания, което пък води до намалена генетична цялост на овоцитите^[15]. Влошаването на яйчниците, измерено като възрастта на естествената менопауза (Age of Natural Menopause, ANM), съвпада с няколко вредни здравни показателя, по-специално остеопороза, сърдечно-съдови заболявания, когнитивен спад, болест на Алцхаймер, депресия и обща заболяемост^[16]. Освен това, жените с по-късна менопауза имат по-висока продължителност на живота^[17]. Скорошни проучвания за широка геномна асоциация (Genome Wide Association Studies) съобщават за повече от 290 често срещани генетични варианти, които допринасят за разликата във времето на ANM и скоростта на стареене на яйчниците^[18]. Тези генетични варианти, известни също като единични нуклеотидни полиморфизми (Single Nucleotide Polymorphism), се срещат най-вече в активни регулаторни елементи, в различни типове клетки на

яйчниците, причинявайки промени в свързването на транскрипционните фактори и общите модели на генна експресия^[19]. Важно е, че почти всички генетични сигнали, свързани със стареенето на яйчниците, са включени в един-единствен молекулярен път на увреждане и възстановяване на ДНК, което е рядък случай за повечето хетерогенни заболявания^[20]. Например, жени, носещи ген за загуба на функция BRCA2, съобщават за ANM 1.5 години по-рано в сравнение с жени без гена. Подобна находка, както се съобщава за ген CHEK2^[21]. Обратно, носителите на Т-алел причиняват намалена експресия в HELB гена, което води до забавено стареене на яйчниците^[18]. Четири различни алела за AMH гена са свързани с вариации в нивата на анти-Мюлеров хормон^[22].

Използвайки функционален геномен и епигенетичен анализ, можем да разберем кои са експресираните гени в стареещия яйчник и дали са обогатени с добре познатите отличителни белези на стареенето, които *Lopez-Otin et al.*^[23] са открили във много прецизни проучвания във всички организми от дрожди до червеи, от мухи до мишки и хора^[23,24]. Натрупването на клетъчни увреждания през годините води до нарушаване на физиологичните процеси на различни органи, което в крайна сметка причинява симптомите, които виждаме в клинична среда. Освен това, *Ruth et al.* идентифицираха метаболитни сигнали мрежи като PI2K и пътека за чувствителност на хранителни вещества mTOR, които участват в преждевременното стареене на яйчниците, същите молекулярни пътища, които водят до инсулинова резистентност, възпаление и нарушена хормонална сигнализация^[18,25].

mTOR е известен като централен регулатор на стареенето, а рапамицинът е терапевтичният агент, за който е известно, че го инхибира, като по този начин удължава продължителността на живота и здравето, което предполага неговата роля в потенциалната защита на стареенето на яйчниците. Има значителни доказателства, че рисковите фактори, допринасящи до преждевременното стареене на различни органи, са до голяма степен предотвратими и модифицируеми, най-вече от общите ни поведенчески навици и начина на живот в ежедневието.

По съвпадение, метаболитният сигнален регулатор mTOR също участва в критични механизми във физиологията на местисите^[26]. Генните комплекси mTORC1 и mTORC2 се експресират както в зародишни, така и в соматични клетки в местисите. В сперматогониите и семенните тубули блокирането на mTOR пътя с рапамицин в определени етапи на развитието води до намалена пролиферация и атрофия, свързани с олигозооспермия^[27]. Активираният mTOR причинява инсулинова резистентност, която играе основна роля в предизвикания от затлъстяване хипогонадизъм^[28]. Висцералната мастна тъкан силно корелира с инсулиновата резистентност, като подобрява достъпването на свободни мастни киселини в черния дроб, което води до намален чернодробен инсулинов клирънс. Те допълнително повишават нивата на циркулиращия инсулин, водещи до хиперинсулинемия и намалена секреция на глобулин, свързващ половите хормони (SHBG), което води до по-голяма естрогенна активност и влошена функция на местисите^[29]. Освен това, голямо

геномно проучване (GWAS) върху мъжкото безплодие идентифицира повече от 40 SNP (Single Nucleotide Polymorphism) в генетични локуси, кодиращи ензимите за убиквитиниране – процес, който има решаваща роля в клетъчната хомеостаза и причинява клетъчно стареене в сперматозоидите, причинявайки клинично идентифицирана тераторзооспермия^[30]. Убиквитин сигнализирането е динамичен клетъчен процес на създаване на протеинови субстрати, които са чувствителни към оксидативен стрес, което предполага, че антиоксидантите, борещи се с реактивните кислородни видове (ROS), могат да имат значително въздействие върху мъжката плодовитост. Това е допълнително подкрепено от проучванията, показващи въздействието на различни антиоксиданти върху подобрената подвижност, брой и концентрация на сперматозоидите^[31].

Интервенции и индивидуален подход

Съществува огромно натрупване на последователни доказателства, че репродуктивното стареене може да бъде до голяма степен забавено чрез включване на поведенчески промени в нашето ежедневие, базирани на данни от различни изследвания. В допълнение към конвенционалните методи за лечение на безплодие, процедурите на асистирани репродуктивни технологии (АРТ) и екзогенната хормонална терапия, има спешна нужда от осведоменост по отношение на избора на начин на живот, който определя нашето общо и репродуктивно здраве^[32]. Системни-

те последици от процеса на стареене са групирани в четири области:

- *Състав на тялото* – което може да се манипулира с физически упражнения.
- *Баланс между наличността и търсенето на енергия* – може да се отговори с разбиране на хранителната биохимия.
- *Хомеостатична дерегулация* – която може да се регулира чрез подобрен отговор на клетъчния оксидативен стрес, чрез упражнения и повишаване на нивата на NAD⁺, които са основните фактори за ефективен междуклетъчен транспорт на енергия и антиоксиданти.
- *Невродегенерация* – чрез намаляване на възпалението и подобряване на пролиферацията на невроните чрез подобряване на сърдечно-съдовия изход.

Всички интервенции и лечения, които отговарят на тези процеси, целят подобряване на продължителността на живота, метаболитната годност и устойчивостта на стрес за репродуктивното и общото здраве.

Хранителна биохимия

Доказано е, че моделите на хранене оказват влияние върху репродуктивното здраве на мъжете и жените^[22,33]. Биохимичните промени на клетъчно ниво могат да бъдат постигнати чрез няколко вида хранителни навици, а именно ограничаването на калориите, ограниченото във времето хранене или диетичните ограничения. Голям брой проучвания доказват, че тези модели на хранене увеличават продължителността на живота на множество моделни ор-

ганизми и предполагат защита срещу диабет тип 2, рак, възпалителни състояния и невродегенеративни заболявания^[34]. Доказано е, че продължителното умерено ограничаване на калориите подобрява репродуктивната продължителност на живота и качеството на ооцитите при мишки чрез инхибиране на mTOR пътищата, модулиране на инсулиновото сигнализиране и подобряване на разпределението на свободните мастни киселини и цялостно подобряване на поддържането на телото. При жените е доказано, че ограничаването на калориите подобрява състояния като синдром на поликистозни яйчници и овариален синдром на хиперстимулация^[35]. Съобщава се, че съотношенията на макронутриентите имат ефект върху репродуктивния резултат, като диета с високо съдържание на мазнини води до голям брой фоликули, но малко лутеални тела, което предполага ановулация^[36]. Обратно, най-голям брой цикли на овулация се наблюдават при ниско съотношение протеини към въглехидрати от 1:8^[36]. Продължителното ограничаване на калориите увеличава примордиалните фоликули чрез инхибиране на mTOR сигнализирането в яйчника^[37]. По същия начин, диетата с високо съдържание на мазнини при мъжете води до намалена концентрация и подвижност на сперматозоидите поради възпаление и повишена мастна тъкан^[38]. L-карнитин, омега-2 мастните киселини, Coenzym Q10 и кверцетин също се свързват с подобрена подвижност на сперматозоидите и цялостна плодовитост при мъжете и подобряват честотата на анеуплоидията на яйцеклетките при жените с 62.8%^[39]. Продължителното ограничаване на калориите, антиоксидантите и увеличеният

прием на протеини подобряват хранителната биохимия както при мъжете, така и при жените. Тази интервенция в крайна сметка води до забавяне на стареенето и подобро репродуктивно и общо здраве.

Физиология на упражненията

Анаеробната мощност и аеробната ефективност са ключовите прокси мерки за сърдечно-съдовото здраве и цялостната годност. Подобреното сърдечно-съдово здраве е важно за поддържане на нормотония, подобряване на чувствителността към инсулин и използване на глюкоза, което инхибира mTOR пътя. Оксидативният стрес, митохондриалната дисфункция и метилационните промени в епигенетиката са някои от стимулите, които насърчават репродуктивното стареене. Има последователни доказателства, които показват, че силовите тренировки и обемът на скелетните мускули са важни за регулиране на инсулиновата чувствителност чрез използване на глюкоза и гликоген и производство на клетъчна енергия и естествено повишаване на нивата на NAD⁺^[40]. Интересно е, че упражненията с много висок интензитет при жени, подложени на IVF (инвитро) лечение, са свързани с повишени неуспешни имплантации и ниска раждаемост, което предполага връзка доза-отговор между енергичната активност и женския фертилитет^[41]. Доказано е, че физическата активност с умерен интензитет влияе положително на репродуктивното здраве както на мъжете, така и на жените, както за подобряване на качеството и количеството на зародишните клетки, но също така

и за предотвратяване на коморбидностите на стареенето, свързани с безплодие и менопауза, включително остеопороза и деменция.

Регулиране на съня

Циркадното време в тялото е ключов механизъм, който регулира синтеза, секрецията и метаболизма на репродуктивните хормони. Проучванията показват, че лишаването от сън до 4.5 часа на нощ активира хипоталамусно-хипофизната ос (HPA) и увеличава производството на кортикостероиди, които намаляват производството на тестостерон и увреждат плодовитостта^[42]. Сънят има функционален ефект върху женската плодовитост чрез стимулиране на пулсираща секреция на гонадотропин и насърчаване на възстановяването на увреждане на ДНК. Добавянето на мелатонин се свързва с подобрени резултати от IVF чрез увеличаване на количеството, качеството и съзряването на овоцитите^[43,44]. Освен това, лишаването от сън, лошото качество на съня и работата на смени имат отрицателни последици по време на бременност, като гестационен диабет и хипотензивни разстройства^[45]. Продължителният възприеман стрес също води до по-лоша подвижност и концентрация на сперматозоидите^[46] и причинява промяна в HPA оста, причиняваща ановулация^[45]. Клетъчният и възприеманият стрес могат да бъдат подобрени със 7 до 9 часа сън, поддържане на постоянен график за сън/събуждане, редовна рутинна за лягане, ангажиране с редовни упражнения и възприемане на съзерцателна практика. В допълнение, избягването на много вещества късно през деня може да

помогне за подобряване на съня.

Сенолитици и добавки

Сенолитиците са клас терапевтични подходи, които предотвратяват вредния ефект на клетъчното стареене. Клетъчното стареене е реакция на стрес, насочена към инхибиране на пролиферацията на остарели увредени клетки, което води до състояние на постоянен арест^[47]. Стареещите клетки секретират възпалителни цитокини и растежни фактори, които нарушават сигнализирането на хормоните, което може да причини намалена гецигулация на ендометриума и по-лоша имплантация^[48].

Повечето изследователски сенолитици за репродуктивно здраве са:

- *Кверцетин* – чрез намаляване на натрупването на RoS и забавен спад на експресията на сиртуин (SIRT) в ооцитите при жените и подобряване на подвижността на сперматозоидите при мъжете^[33,49].
- *Рапамицин* – имunosупресант и миметик за ограничаване на калориите, причиняващ забавяне на менопаузата при жените и подобряващ сперматогенезата при мъжете^[27,50].
- *Ресвератрол* – предизвиква благоприятни ефекти върху здравето чрез потискане на възпалението, оксидативното увреждане, туморогенезата и имуномодулаторните дейности, като по този начин води до подобряване на митохондриалната функция и защита срещу затлъстяване, рак, сърдечно-съдова дисфункция и безплодие^[32,51,52].

- **Прекурсори на NAD⁺** – кофактори в енергийния метаболизъм и възстановяването на ДНК, те са свързани с подобро развитие на ооцити и повишена сперматогенеза^[50,53].
- **Мелатонин** – е мощен антиоксидант, произведен от епифизната жлеза, свързан най-вече с отговора на слънчевата светлина и подобряване на антиоксидантната и възпалителната активност в яйцеклетките и сперматозоидите^[46,50].

Използвайки функционалната геномика, имаме възможност да получим ценна информация относно гените и междугенните сегменти на генома и техния принос към различни метаболитни пътища и модели на генна експресия. Функционалната геномика разработва най-добрата моделна връзка между генотип и фенотип^[54]. Чрез внедряване на генетични тестове в съвременните лечения на безплодие ние можем да подобрим разделителната способност на информацията относно споделени молекулярни процеси, които могат да бъдат предотвратени или оптимизирани чрез неклинични интервенции. Идентифицирането на съответните биомаркери за здравния обхват и интегрирането на набори от данни „omics“ от генома, транскриптома, протеома и метаболома, както и похвати за машинно обучение, ще позволят разработването на персонализирани лечения, насочени към намаляване на заболяванията, свързани с възрастта. Персонализирани, генетични и базирани на данни протоколи се препоръчват да бъдат включени в клиниките за инфертилитет, за да се подобри цялостното здраве и конкретно да се забави репродуктивното стареене.

Общирното генетично разнообразие, както в човешките популации, така и сред тях, обикновено води до различни отговори на лечение и това изисква използването на молекулярно и генетично профилиране за определяне на подходящата терапия. Множество проучвания потвърждават положителния резултат от АРТ процедурите и поведенческите промени, които се борят с процесите на стареене при двойки с безплодие^[3,11,46]. Има множество текущи рандомизирани контролни проучвания при хора, които подкрепят ползата от интервенцията в начина на живот като значително подобряване на механизмите за справяне със стареенето, което води до забавяне на стареенето на яйцниците и подобрена сперматогенеза. В резюме интервенциите и промяната на начина на живот, базирани на генетични данни, превенцията и проактивния подход, са новите стъпки за справяне с репродуктивното стареене и безплодието. Именно в тази посока интердисциплинарният екип на Медицински комплекс „Д-р Щерев“ ще предствата през месец септември 2023 г. разкриването на специализирана Лаборатория за персонализирана медицина и превантивна трансформация (Longevity център), който на база на специализирани генетични изследвания и консултация с различни специалисти ще предлага план за поведение на пациенти с различна насоченост, в това число жени, мъже и двойки с репродуктивни проблеми. ■

Книгопис:

- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017 Sep;108(3):393–406.
- Cox CM, Thomas ME, Tchanganova N, Mburu G, Borstein MJ, Johnson CL, et al. Infertility prevalence and the methods of estimation from 1990 to 2021: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2022;2022(4):hoac051.
- Biggs SN, Kennedy J, Lewis SL, Heaps S, O'Bryan MK, McLachlan R, et al. Lifestyle and environmental risk factors for unexplained male infertility: study protocol for Australian Male Infertility Exposure (AMIE), a case-control study. *Reprod Health*. 2023 Feb 13;20(1):32.

- Ding X, Schimenti JC. Strategies to Identify Genetic Variants Causing Infertility. *Trends Mol Med*. 2021 Aug;27(8):792–806.
- Anderson K, Norman RJ, Middleton P. Preconception lifestyle advice for people with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Apr 14(4):CD008199.
- Skalkebek NE, Lindsk-Jacobsen R, Levine H, Anderson AM, Jørgensen N, Main KM, et al. Environmental factors in declining human fertility. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Mar 1;18(3):139–57.
- Medien EP, Williams DE. Environmental PAH exposure and male idiopathic infertility: a review on early life exposures and adult diagnosis. *Rev Environ Health*. 2017 Mar 1;32(1–2):73–81.
- Al-Jebati Y, Elenkov A, Winstrand E, Schütz J, Gowerman A, Lundberg Gowerman Y. Risk of prostatic cancer for men fathering through assisted reproduction: nationwide population based register study. *BMJ*. 2019 Sep 25;369(15214).
- Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, Murad MH, Gurey LT, Wittert GA. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;96(10):3007–19.
- Lockhart PA, Martin P, Johnson MA, Shitrit E, Poon LW. The Relationship of Fertility, Lifestyle, and Longevity Among Women. *J Gerontol Ser A*. 2017 Jun 1;72(6):754–9.
- Zineh H, Zineh S, Samraee Golekolaei K. Lifestyle and Outcomes of Assisted Reproductive Techniques: A Narrative Review. *Glob J Health Sci*. 2015 Feb 24;7(6):11–22.
- Park SU, Walsh L, Berkelwits KM. Mechanisms of ovarian aging. *Reprod Camb Engl*. 2021 Jul 14;16(2):R19–33.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet Lond Engl*. 2019 Sep 28;394(10204):1159–68.
- Christensen K, Dahlhammer G, Rau R, Vaupol JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet Lond Engl*. 2009 Oct 3;374(9696):1196–208.
- Gruhn JR, Zielinska AP, Shukla V, Blanshard R, Caputo A, Cimadomo D, et al. Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. *Science*. 2019 Sep 27;365(6460):1466–9.
- Levine ME, Lu AT, Chen BH, Hernandez DG, Singleton AB, Ferrucci L, et al. Menopause accelerates biological aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jul 11;113(28):9277–32.
- Oswaarde ME, Buis M, Verbeek ALM, Peeters PHM, van der Groot Y, Grobbee DE, et al. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiol Camb Mass*. 2005 Jul;16(4):556–62.
- Ruth KS, Day FR, Hussain J, Martinez-Marchal A, Aiken CE, Azad A, et al. Genetic insights into biological mechanisms governing human ovarian ageing. *Nature*. 2021 Aug 5;596(7872):393–7.
- Noti A, Holtman IR, Coufal NG, Schlaichetk JCM, Yu M, Hu R, et al. Brain cell type-specific enhancer-promoter interactions map and disease-risk association. *Science*. 2019 Nov 29;366(6469):1134–9.
- Rinaldi VD, Bloom JC, Schimenti JC. Oocyte Elimination Through DNA Damage Signaling from CHK1/CHK2 to p53 and p63. *Genetics*. 2020 Jan 21;252(2):373–8.
- Boltan-Flas E, Rinaldi VD, White ME, Schimenti JC. Reversal of female infertility by Chk2 ablation reveals the oocyte DNA damage checkpoint pathway. *Science*. 2014 Jan 31;343(6170):533–6.
- Llarena N, Hine C. Reproductive Longevity and Aging: Genes and Approaches to Maintain Long-Term Ovarian Fertility. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021 Aug 13;76(8):1551–60.
- López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Koonin D. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013 Jun 6;153(6):1194–217.
- López-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Koonin D. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023 Jan 19;186(2):243–78.
- Sub EK, Yang A, Katerbach A, Bamberger C, Michaelis AH, Zhu Z, et al. p63 protects the female germ line during meiotic arrest. *Nature*. 2006 Nov 30;444(7119):624–8.
- Deusch MA, Kaczmarek I, Haber S, Schmauss D, Beiras-Fernandez A, Schmeckel M, et al. Sirtuin-associated infertility: case report and literature review of possible mechanisms. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007 Oct 7(10):2414–21.
- Oliveira FF, Cheng CY, Alves MG. Emerging Role for Mammalian Target of Rapamycin in Male Fertility. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2017 Mar 28(3):165–7.
- Yoon MS, Choi CS. The role of amino acid-induced mammalian target of rapamycin complex 1(mTORC1) signaling in insulin resistance. *Exp Mol Med*. 2016 Jan 8;48(1):a201.
- Davidson LM, Miller K, Jones C, Falam M, Coward K. Deleterious effects of obesity upon the hormonal and molecular mechanisms controlling spermatogenesis and male fertility. *Hum Fertil Camb Engl*. 2015 Sep;18(3):184–93.
- Kosova G, Scott NM, Niederberger C, Prins GS, Ober C. Genome-wide association study identifies candidate genes for male fertility traits in humans. *Am J Hum Genet*. 2012 Jun 8;90(6):950–61.
- Li KP, Yang XS, Wu T. The Effect of Antioxidants on Sperm Quality Parameters and Pregnancy Rates for Idiopathic Male Infertility: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol*. 2022;13:810242.
- Gonzalez-Freire M, Diaz-Ruiz A, Hauser D, Martinez-Romero J, Ferrucci L, Bernier J, et al. The road ahead for health and lifespan interventions. *Ageing Res Rev*. 2020 May;9:101037.
- Almajidi MS. The Role of Dietary Nutrients in Male Infertility: A Review. *Life Basel Switz*. 2023 Feb 14;13(2):519.
- Fontana L, Partridge L, Longo VD. Extending healthy life span—from yeast to humans. *Science*. 2010 Apr 16;328(5976):321–6.
- Selonen K, Lee HJ, Tilly JL. Moderate caloric restriction initiated in rodents during adulthood sustains function of the female reproductive axis into advanced chronological age. *Aging Cell*. 2008 Oct;7(5):622–9.
- Solen-Biel SM, Walters KA, Simanainen UK, McMahon AG, Ruzhnikov C, Ballard JW, et al. Macronutrient balance, reproductive function, and lifespan in aging mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Mar 17;112(11):3481–6.
- Li L, Fu Y, Cai X, Jie L, Xie X, Hao C, Chen X, Zhang X, Mei J, et al. Caloric restriction promotes the reserve of follicle pool in adult female rats by inhibiting the activation of mammalian target of rapamycin signaling. *Reprod Sci Thousand Oaks Calif*. 2015 Jan;22(1):60–7.
- Rato L, Alves MG, Dias TR, Lopes G, Cavaco JE, Socorro S, et al. High-energy diets may induce a pre-diabetic state altering testicular glycolytic metabolic profile and male reproductive parameters. *Andrology*. 2013 May;1(3):495–504.
- Bentov Y, Haman T, Jurisicova A, Estuardi N, Casper RF. Coenzyme Q10 Supplementation and Oocyte Aneploidy in Women Undergoing IVF-ICSI Treatment. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2011;4:831–6.
- Jensen J, Rustad PI, Kolnes AJ, Lei YC. The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. *Front Physiol*. 2011;2:112.
- Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Riss AH, Hatch EE. A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. *Fertil Steril*. 2012 May;97(5):1136–1142.e1–4.
- Leproult R, Van Cauter E. Effect of 1 week of sleep restriction on testosterone levels in young healthy men. *JAMA*. 2011 Jun 1;305(21):2173–4.
- Eryilmaz DG, Devran A, Sarikaya E, Aksakal FN, Mollamahmutoglu L, Cicek N. Melatonin improves the oocyte and the embryo in IVF patients with sleep disturbances, but does not improve the sleeping patterns. *J Assist Reprod Genet*. 2011 Sep;28(9):815–20.
- Unfer V, Raffone E, Rizzo P, Bullo S. Effect of a supplementation with myo-inositol plus melatonin on oocyte quality in women who failed to conceive in previous in vitro fertilization cycles for poor oocyte quality: a prospective, longitudinal, cohort study. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2011 Nov;27(11):857–61.
- Beroukhim G, Eisen C, Sella DB. Impact of sleep patterns upon female neuroendocrinology and reproductive outcomes: a comprehensive review. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2022 Jan 18;20(1):16.
- Iacocca A, Izzo G, Emerenziani GP, Baldini C, Aversa A. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2018 Nov 26;16(1):115.
- Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A. Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury. *Physiol Rev*. 2019 Apr 1;99(2):1047–78.
- Deryabin P, Griukova A, Nikolay N, Borodkina A. The link between endometrial stromal cell senescence and decidualization in female fertility: the art of balance. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2020 Apr;77(7):1357–70.
- Cavalcante MB, Saccon D, Nunes ADC, Kirkland JL, Tchikonia T, Schneider A, et al. Dasatinib plus quercetin prevents uterine age-related dysfunction and fibrosis in mice. *Ageing*. 2020 Jan 18;12(3):2711–22.
- Secomandi L, Borghesan M, Velardo M, Demaria M. The role of cellular senescence in female reproductive aging and the potential for senotherapeutic interventions. *Hum Reprod Update*. 2022 Feb 28;28(2):172–89.
- Wang D, Sun H, Song G, Yang Y, Zou X, Han P, et al. Resveratrol Improves Muscle Atrophy by Modulating Mitochondrial Quality Control in STZ-Induced Diabetic Mice. *Mol Nutr Food Res*. 2018 May;62(9):e1700041.
- Morigio LM, Perelli S, Condorelli RA, Barbagallo F, Crifa A, Canzanella R, et al. The Role of Resveratrol in Human Male Fertility. *Mol Basel Switz*. 2021 Apr 24;26(9):2495.
- Meyer-Ficca ML, Zwiering E, Sparano CA, Tucker AG, Lopez SA, Wandersee MK, et al. Low NAD⁺ Levels Are Associated With a Decline in Spermatogenesis in Transgenic ANDY and Aging Mice. *Front Endocrinol*. 2022;13:896356.
- Gajbhiye R, Fung JN, Montgomery GW. Complex genetics of female fertility. *NPJ Genomic Med*. 2018;3:29.