

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ635674> EDN: YXEJCE

Роль некодирующих последовательностей нуклеиновых кислот в развитии женского бесплодия

М.А. Морозовский¹, Л.В. Спирина^{1,2}, Е.Д. Меркулов¹¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия;² Научно-исследовательский институт онкологии — Томский национальный исследовательский медицинский центр, г. Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

Женское бесплодие относится к одной из наименее изученных форм репродуктивной патологии. В обзоре представлены перспективные молекулярные факторы, связанные с развитием бесплодия, проанализированы механизмы, участвующие в манифестации и прогрессировании данной патологии. До 17,5% пар в мире сталкиваются с проблемами бесплодия, что может негативно сказаться на здоровье самих пар и общества в целом. Женские факторы — причина примерно 37% случаев бесплодия. Наличие большого количества факторов, ассоциированных с развитием хронических воспалительных заболеваний репродуктивной системы, в т. ч. генетических, а также факторов внешней среды, является существенной сложностью в лечении данной категории пациентов. Эпигенетические механизмы представляют собой перспективные мишени для регуляции. МикроРНК — короткие последовательности некодирующей РНК примерно от 18 до 25 нуклеотидов. Они также оказывают глубокое воздействие на различные физиологические процессы внутри клетки, включая клеточный рост, передачу сигналов, апоптоз и патологические процессы. miR-324, miR-155, miR-335-5p, miR-9119, miR-23a, miR-27a и miR-146b-5p могут быть ассоциированы с развитием женского бесплодия. Обозначена роль длинных некодирующих последовательностей, влияющих на активность ключевых мишеней, определяющих созревание гранулёзных клеток. Показано, что данные факторы способны выступать в качестве регуляторной РНК и опосредовать децидуализацию стромальных клеток. Выявлено, что особое значение придаётся циркулирующим микроРНК let-7b, miR-29a, miR-30a, miR-140, miR-320a.

Ключевые слова: некодирующие последовательности нуклеиновых кислот; женское бесплодие; микроРНК.

Как цитировать:

Морозовский М.А., Спирина Л.В., Меркулов Е.Д. Роль некодирующих последовательностей нуклеиновых кислот в развитии женского бесплодия // Казанский медицинский журнал. 2025. Т. 106, № 3. С. 414–421. DOI: 10.17816/KMJ635674 EDN: YXEJCE

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ635674> EDN: YXEJCE

Non-Coding Nucleic Acid Sequences and Female Infertility

Maxim A. Morozovsky¹, Liudmila V. Spirina^{1,2}, Evgeny D. Merkulov¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia;

² Cancer Research Institute — Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

ABSTRACT

Female infertility is one of the least investigated forms of reproductive dysfunction. This review presents promising molecular factors associated with infertility and analyzes the mechanisms involved in its manifestation and progression. Globally, up to 17.5% of couples experience infertility, which can negatively affect individual health and society as a whole. Female-related factors account for approximately 37% of cases. The presence of numerous factors associated with chronic inflammatory diseases of the reproductive system, including genetic and environmental influences, pose significant challenges for treatment of this patient population. Epigenetic mechanisms represent promising targets for regulation. MicroRNAs (miRNAs) are short non-coding RNA sequences that are approximately 18–25 nucleotides long. They regulate a wide range of various physiological processes within the cell, including cell growth, signal transduction, apoptosis, and pathological processes. Several miRNAs, including miR-324, miR-155, miR-335-5p, miR-9119, miR-23a, miR-27a, and miR-146b-5p, may be associated with female infertility. The role of long non-coding sequences influencing the activity of key targets involved in granulosa cell maturation is also highlighted. These factors have been shown to act as regulatory RNAs and mediate the decidualization of stromal cells. Particular attention is given to circulating miRNAs such as let-7b, miR-29a, miR-30a, miR-140, and miR-320a.

Keywords: non-coding nucleic acid sequences; female infertility; microRNA.

To cite this article:

Morozovsky MA, Spirina LV, Merkulov ED. Non-coding nucleic acid sequences and female infertility. *Kazan Medical Journal*. 2025;106(3):414–421. DOI: 10.17816/KMJ635674 EDN: YXEJCE

Submitted: 29.11.2024

Accepted: 21.03.2025

Published online: 30.05.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

Бесплодие классифицируется как заболевание репродуктивной системы, определяемое невозможностью достижения клинической беременности после 12 мес или более регулярных незащищённых половых контактов [1]. До 17,5% пар в мире сталкиваются с проблемами бесплодия, что может негативно сказаться на здоровье самих пар и общества в целом. Женские факторы — причина примерно 37% случаев бесплодия [2].

Наиболее распространёнными факторами женского бесплодия в развитых странах являются овуляторные нарушения, отвечающие за 24,8% случаев женского бесплодия [1]. Среди примеров овуляторных нарушений можно выделить гипоталамическую аменорею, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперпролактинемическую ановуляцию и дисфункцию щитовидной железы [3].

По данным мировой статистики, 15% пар репродуктивного возраста в мире испытывают трудности с беременностью — по меньшей мере 48,5 млн пар [3]. Эта глобальная проблема здравоохранения затрагивает 20–30% женского населения репродуктивного возраста в современном обществе. Бесплодием страдают около 10–15% пар в возрасте 20–45 лет [4–6]. По данным Всемирной организации здравоохранения, бесплодием может страдать около 80 млн женщин во всём мире [7].

Бесплодие может стать непреодолимым препятствием для пар, что приводит к развитию стресса. Такие пары подвержены более высокому риску возникновения серьёзных психических расстройств, таких как тревога и депрессия, по сравнению со здоровыми парами [8, 9].

Женское бесплодие определяется как бесплодие, вызванное преимущественно женскими факторами, такими как нарушения овуляции, снижение овариального резерва, нарушения репродуктивной системы или хронические заболевания [7]. Первичное женское бесплодие диагностируется у женщин, которые никогда не рожали ребёнка. Вторичное женское бесплодие диагностируется у женщин, которые ранее имели живорождение или выкидыш, но в настоящее время не могут достичь клинической беременности. Помимо физиологических, возрастных факторов, на женскую фертильность также влияют состояния, связанные с патофизиологией репродуктивных органов, и ряд других факторов, таких как окружающая среда и образ жизни [10].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ БЕСПЛОДИЯ

В настоящее время рассматривается множество факторов, способных влиять на созревание ооцитов, включая как генетические причины, так и влияние факторов внешней среды [11]. Наибольший интерес исследователей до недавнего времени занимало состояние иммунной системы [12]. Так, в перитонеальной жидкости женщин с диагностированным

эндометриозом наблюдается повышенный уровень фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) и IL-8 [12]. В полости матки цитокины повышают продукцию простагландинов клетками эндометрия, что в итоге вызывает гиперэкспрессию других воспалительных цитокинов. Кроме того, вышеперечисленные цитокины активируют воспалительный ответ, вызывают ангиогенез, участвуют в повреждении и регенерации тканей. Их переизбыток может нарушить стероидогенез фолликулов, их рост, овуляцию, вызывать сбой в имплантации, а также негативно влиять на естественную беременность [12].

Переокисление липидов также значимо в развитии процессов, ассоциированных с бесплодием [2]. Считается, что физиологические уровни активных форм кислорода (АФК) играют важные регуляторные роли в процессах фолликулогенеза, зрелости яйцеклетки, регуляции эндометриального цикла, лютеолиза, имплантации, эмбриогенеза и беременности через различные сигнальные пути.

Бесплодие — гетерогенное заболевание, и генетические факторы составляют около половины всех случаев [10]. Секвенирование следующего поколения, включая секвенирование всего генома и экзема (WGS и WES), значительно ускорило идентификацию возможных вариантов, вызывающих заболевание (популяционные полиморфизмы), или частных мутаций [13].

В своём исследовании W. Wang и соавт. [14] стремились выявить генетические причины остановки созревания яйцеклеток (ОСЯ), заболевания, которое приводит к женскому бесплодию и является основной причиной неудачи оплодотворения *in vitro*. ОСЯ может проявляться на разных стадиях мейоза, и несколько генов, функционирующих в различных процессах, таких как рекомбинация, сборка веретена, формирование прозрачной оболочки и подавление трансляции, были связаны с ОСЯ у женщин [3].

R. Feng и соавт. (2016) секвенировали экзомы пяти членов семьи в четырёх поколениях, у троих из которых было бесплодие из-за остановки мейоза I в ооцитах [15]. Было выполнено секвенирование по Сэнгеру гена-кандидата, *TUBB8*, в образцах ДНК этих участников, дополнительных членов семьи и членов 23 других пострадавших семей. В результате идентифицировано семь мутаций в гене, специфичном для приматов, *TUBB8*, которые были ответственны за остановку мейоза I в яйцеклетках в 7 из 24 семейств. Экспрессия *TUBB8* уникальна для ооцитов и раннего эмбриона, у которого на этот ген приходится почти весь экспрессируемый β -тубулин. Мутации влияют на шаперон-зависимую укладку и сборку гетеродимера α/β -тубулина, нарушают поведение микротрубочек при экспрессии в культивируемых клетках, изменяют динамику микротрубочек *in vivo* и вызывают катастрофические дефекты сборки веретена и остановки созревания экспрессии в ооцитах мыши и человека. Мутации в *TUBB8* оказывают доминантно-негативные эффекты, которые нарушают поведение микротрубочек и сборку и созревание мейотического веретена яйцеклетки, вызывая женское бесплодие [15].

Позже R. Feng и соавт. (2016) секвенировали *TUBB8* в яйцеклетках, остановившихся в процессе созревания [16]. Были идентифицированы семь гетерозиготных миссенс-мутаций и две гомозиготные мутации. Эти мутации вызывают ряд дефектов сворачивания *in vitro*, различную степень разрушения микротрубочек при экспрессии в культивируемых клетках и в разной степени нарушают правильную сборку мейотического веретена в яйцеклетках мыши. Некоторые из недавно открытых мутаций в *TUBB8* приводят к фенотипической изменчивости. Например, яйцеклетки, содержащие любую из трёх миссенс-мутаций (I210V, T238M и N348S), могут выдавливать первое полярное тельце. Более того, их можно было оплодотворить, хотя последующие эмбрионы задерживались в развитии. Яйцеклетки от пациентов были гомозиготными. *TUBB8*-мутации, которые в любом случае препятствуют экспрессии функционального полипептида *TUBB8*, тем не менее содержат идентифицируемые веретена. Таким образом, R. Feng и соавт. расширили диапазон дисфункциональных фенотипов яйцеклеток, вызванных мутациями в *TUBB8*, подчеркнув независимую природу мейоза и дифференцировки яйцеклеток человека, а также расширили класс генетических заболеваний, известных как тубулинопатии [16].

B. Chen и соавт. идентифицировали гомозиготную мутацию в *PATL2* в кровнородственной семье с остановкой созревания яйцеклеток на стадии профазы I и обнаружили биаллельные мутации в *PATL2* у представителей ещё четырёх семей. Авторы связали фенотипическую изменчивость у этих пациентов со степенью нарушения функции *PATL2*, причём большее нарушение приводило к остановке яйцеклеток на более ранних стадиях [17].

Команда учёных из Американского колледжа медицинской генетики и геномики выдвинула гипотезу, что генетическое заболевание создаёт предрасположенность к бесплодию и последующим медицинским заболеваниям. Секвенированы экзоны 197 женщин с необъяснимым бесплодием, чтобы выявить патогенные и вероятные патогенные варианты в генах. У четырёх (2,0%) женщин были патогенные или вероятные патогенные варианты *BRCA1* или *BRCA2*, что указывало на высокий риск развития рака молочной железы или яичников [18].

В исследовании H. Huang (2014) описывается форма бесплодия с аутомно-рецессивным способом наследования, характеризующаяся аномальными яйцеклетками, у которых отсутствует прозрачная зона. Идентифицирована гомозиготная мутация сдвига рамки в *ZP1* у шести членов семьи. Исследования *in vitro* показали, что дефектные белки *ZP1* и нормальные белки *ZP3* локализованы по всей клетке и не экспрессируются на поверхности клетки, предполагая, что аберрантный *ZP1* приводит к секвестрации *ZP3* в цитоплазме, тем самым предотвращая образование прозрачной зоны вокруг яйцеклетки [19].

Для подтверждения выявленных научных фактов были созданы модели мышей с такими же мутациями

с помощью системы редактирования генов CRISPR/Cas9, что позволило авторам констатировать, что мутации *ZP* имеют дозирочные эффекты, которые могут вызывать женское бесплодие у людей [20].

Дальнейшие исследования были сконцентрированы на поиске потенциальных кандидатных генов, которые могут вызывать остановку мейоза у мышей при абляции, но ещё не связаны определенно с бесплодием человека. Вполне вероятно, что мутации во множестве генов могут вызывать ОСЯ. Авторы сосредоточились на PABPC1L (поли(A)-связывающий белок-цитоплазматический 1-подобный) — кодирующий белок, который связывается с удлинённым поли (A) хвостом для стабилизации полиаденилированных матричных РНК (мРНК). Самки мышей с дефицитом *Pabpc1l* бесплодны; яйцеклетки дисморфны и не завершают созревание из-за нарушения трансляционной активации материнских мРНК [13].

Большое значение в настоящее время приобретают некодирующие последовательности нуклеиновых кислот [21]. Изучение микроРНК открывает новые возможности для диагностики, лечения и профилактики болезней. Ингибированная пролиферация гранулёзных клеток (ГК) признана ключевым фактором, лежащим в основе аберрантного созревания фолликулов [3]. Выявлено, что *lnc-MAP3K13-7:1*-зависимое ингибирование ДНК-метилтрансферазы (*DNMT1*) регулирует экспрессию гена *CDKN1A/p21* и ингибирует пролиферацию клеток [22].

ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ РОЛЬ В РАЗВИТИИ ПАТОЛОГИИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ

МикроРНК представляют собой короткие последовательности некодирующей РНК примерно от 18 до 25 нуклеотидов. Несмотря на то что они не являются шаблоном для синтеза белка, микроРНК играют ключевую роль в регуляции экспрессии генов, контролируя примерно половину процессов синтеза белков. Они также оказывают глубокое воздействие на различные физиологические процессы внутри клетки, включая клеточный рост, передачу сигналов, апоптоз и патологические процессы [23].

МикроРНК могут быть обнаружены не только внутри клеток, но и во внеклеточных жидкостях, таких как сыворотка, плазма, моча, фолликулярная жидкость и спинномозговая жидкость. Эти молекулы подвергаются изменениям под воздействием различных клеточных состояний и имеют потенциал использоваться в качестве биомаркеров для скрининга и прогнозирования различных заболеваний [24].

МикроРНК обнаруживаются в различных клетках женской репродуктивной системы, и потому дефекты в их функционировании могут оказывать влияние на репродуктивные возможности женщин [23].

Таблица 1. Перечень некодирующих последовательностей нуклеиновых кислот, ассоциированных с развитием бесплодия**Table 1.** Non-coding nucleic acid sequences associated with infertility

Вид последовательности	Механизм действия	Источник литературы
МикроРНК		
miR-324	Регулирует пролиферацию клеток KGN при СПКЯ.	[25]
miR-155	Увеличивает пролиферацию, миграцию и инвазию гранулёзных клеток.	[26, 27]
miR-335-5p	Снижает экспрессию <i>SGK3</i> и вызывает пролиферацию гранулёзных клеток.	[28]
miR-9119	Может индуцировать апоптоз в гранулёзных клетках пациенток с СПКЯ.	[29]
miR-23a	Индуктируют апоптоз гранулёзных клеток <i>in vitro</i> , активируя SMAD5-	[30]
miR-27a	опосредованный сигнальный путь FasL-Fas.	
miR-146b-5p	Участвует в развитии СПКЯ у мышей, подавляя фосфорилирование γ H2A и инактивируя сигнальный путь Dab2ip/Ask1/p38-Mark.	[20]
Длинные некодирующие нуклеиновые кислоты		
NEAT1	Продуцирует длинную некодирующую РНК (lncRNA), транскрибируемую из локуса множественной эндокринной неоплазии. Эта lncRNA сохраняется в ядре, где образует основной структурный компонент суборганелл параспеклы. Она может действовать как регулятор транскрипции для многочисленных генов, включая некоторые гены, участвующие в прогрессировании рака.	[31, 32]
GNG12-AS1	Опосредует модуляцию сигнального каскада AKT/GSK-3 β / β -катенин, играющего ключевую роль в контроле клеточного деления и миграции. Расположен во внеклеточной экзосоме.	
ZEB2-AS1	Продуцирует сплайсированную длинную некодирующую РНК, которая является естественным антисмысловым транскриптом, соответствующим 5' UTR гомеобокса 2, связывающего E-box цинкового пальца (<i>ZEB2</i>). Считается, что этот транскрипт может быть вовлечён в регуляцию экспрессии <i>ZEB2</i> и может играть роль в прогрессировании рака мочевого пузыря.	
LINC473	Участвует в транскрипции, ДНК-матрица опосредует децидуализацию стромальных клеток посредством регуляции транскрипции <i>PRL</i> , <i>IGFBP1</i> , <i>PGR</i> , <i>FOXO1</i> , <i>HOXA10</i> , <i>HOXA11</i> и <i>WNT4</i> .	[33]
STAT3	Является фактором транскрипции. Его экспрессия в строме эндометрия заметно возрастает во время децидуализации благодаря его существенной роли во время имплантации эмбриона.	
Циркулирующие нуклеиновые кислоты		
let-7b	Экспрессируется в гранулёзных и кумулёзных клетках яичников млекопитающих, а также человека; может предсказывать образование и рост бластоцисты.	[35]
miR-29a	Высоко экспрессируется в матке крыс во время имплантации эмбриона. Его экспрессия регулируется активацией бластоцисты и децидуализацией матки (регуляторная роль).	
miR-30a	Сверхэкспрессия miR-30a в культивируемых клетках гранулёзной оболочки человека способствует экспрессии BCL2A1, IER3 и циклина D2 путём подавления FOXL-2.	
miR-140	Играет роль опухолевого супрессора и подавляется при раке молочной железы посредством передачи сигналов ER α .	
miR-320a	Указывает на количество и качество зрелых яйцеклеток, а также на то, что его внутрифолликулярная экспрессия может модулироваться качеством реакции яичников у пациенток, перенёсших ЭКО.	

Примечание. СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

Они играют регулируемую роль в состоянии эндометрия матки в течение менструального цикла. Кроме того, имеются доказательства важной функции микроРНК в процессах пролиферации гранулёзных клеток, апоптозе гранулёзных клеток, созревании яйцеклетки и апоптозе яйцеклетки [25]. В табл. 1 представлены сведения

о роли некодирующих последовательностей нуклеиновых кислот в развитии бесплодия. В частности, показана роль микроРНК-324, микроРНК-155 [26]. Экспрессия miR-155 была повышена в тканях пациенток с СПКЯ. Установлено, что miR-155 увеличивает пролиферацию, миграцию и инвазию гранулёзных клеток KGN-линии [26, 27].

Исследования указывают на различия в количестве экспрессированных микроРНК у женщин с нормальной и нарушенной репродуктивной функцией [27]. Кроме того, отмечается дисрегуляция микроРНК при различных гинекологических злокачественных опухолях и некоторых женских заболеваниях, связанных с проблемами бесплодия, таких как СПКЯ, первичная недостаточность яичников и эндометриоз [26].

Более того, микроРНК могут быть использованы для определения временного окна для имплантации и улучшения результатов вспомогательных репродуктивных технологий. Пациентки с СПКЯ имеют меньшее количество miR-335-5p по сравнению с лицами без СПКЯ. miR-335-5p снижает экспрессию SGK3 и вызывает пролиферацию гранулёзных клеток [28].

Повышение регуляции miR-9119 и miR-135a в гранулёзных клетках пациенток с СПКЯ может индуцировать апоптоз [29]. В свою очередь, miR-23a и miR-27a индуцируют апоптоз гранулёзных клеток *in vitro*, активируя SMAD5-опосредованный сигнальный путь FasL-Fas [30].

W. Liu и соавт. выявили, что miR-146b-5p участвует в развитии СПКЯ у мышей, подавляя фосфорилирование γ H2A и инактивируя сигнальный путь Dab2ip/Ask1/p38-Mark [20]. Однако роль miR-146b-5p у пациентов с СПКЯ остаётся неясной. Было показано, что у пациенток с СПКЯ снижена экспрессия miR-146b-5p [20].

Считается, что длинная некодирующая РНК NEAT1 (lncRNA) сохраняется в ядре, где образует основной структурный компонент суборганеллы параспеклы [30]. Она может действовать как регулятор транскрипции для многочисленных генов, включая некоторые гены, участвующие в прогрессировании рака. Антисмысловая длинная некодирующая РНК GNG12-AS1, расположенная в локусе гена *GNG12*, рассматривается как возможный регулятор сигнальных путей, опосредованных G-белками. Исследования показали, что GNG12-AS1 может влиять на активность сигнальных каскадов, таких как путь AKT/GSK-3 β / β -катенин, что, в свою очередь, влияет на пролиферацию и миграцию клеток [32]. Предполагается, что она участвует в сигнальном каскаде, опосредованном G-белок-связанным рецептором. Также выявлено её присутствие во внеклеточных экзосомах. В свою очередь, ZEB2-AS1 кодирует сплайсированную длинную некодирующую РНК, представляющую собой естественный антисмысловой транскрипт, комплементарный 5'-UTR гена *ZEB2* (гомеобокс 2, связывающий E-бок цинкового пальца). Считается, что этот транскрипт участвует в регуляции экспрессии *ZEB2* и может играть роль в прогрессировании рака мочевого пузыря [31].

LINC473 выступает в качестве РНК матрицы и способна опосредовать децидуализацию стромальных клеток посредством регуляции транскрипции *PRL*, *IGFBP1*, *PGR*, *FOXO1*, *HOXA10*, *HOXA11* и *WNT4* [31]. STAT3 — фактор транскрипции, экспрессия которого в строме эндометрия заметно возрастает в период децидуализации, что обусловлено его ключевой ролью во время имплантации эмбриона [33].

Эпителиальные клетки эндометрия (HEEC) обеспечивают молекулярную среду для прикрепления бластоцисты за счёт регуляции экспрессии интегринов, кадгеринов и других молекул адгезии, способствуя формированию рецептивного эндометрия [34].

Другой класс маркеров — это циркулирующие микроРНК [34]. Например, let-7b экспрессируется в гранулёзных и кумулёзных клетках яичников млекопитающих, включая человека, и может служить предиктором образования и роста бластоцисты [35]. miR-29a высоко экспрессируется в матке крыс во время имплантации эмбриона, и его экспрессия регулируется активацией бластоцисты и децидуализацией матки (регуляторная роль) [34]. miR-30a также важна в процессе созревания ооцитов. Её сверхэкспрессия в культивируемых клетках гранулёзной оболочки человека способствует экспрессии *BCL2A1*, *IER3* и циклина D2 путём подавления *FOXL2* [35]. При этом miR-140 играет роль опухолевого супрессора и подавляется при раке молочной железы посредством передачи сигналов ER α . miR-320a указывает на количество и качество зрелых яйцеклеток, а также на то, что его внутрифолликулярная экспрессия может модулироваться качеством реакции яичников у пациенток, перенёсших экстракорпоральное оплодотворение [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Некоторые некодирующие фрагменты нуклеиновых кислот, вероятно, играют важную роль в развитии женского бесплодия. Исследование функций этих фрагментов и микроРНК в контексте бесплодия может помочь лучше понять молекулярные механизмы этого состояния. Дальнейшие исследования роли микроРНК в развитии бесплодия могут привести к разработке новых методов диагностики и лечения бесплодия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. М.М.А. — концептуализация, анализ, редактирование рукописи, общее руководство; М.Е.Д. — методология, валидация, исследование, создание черновика; С.Л.В. — редактирование рукописи, общее руководство. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Неприменимо.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима, новые данные не собирали и не создавали.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: M.M.A.: conceptualization, formal analysis, writing—review & editing, supervision; M.E.D.: methodology, validation, investigation, writing—original draft; S.L.V.: writing—review & editing, supervision. All authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: Not applicable.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work, as no new data was collected or created.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this paper.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The review was conducted by two external reviewers, a member of the editorial board, and the journal's scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Męczekalski B, Niwczyc O, Battipaglia C, et al. Neuroendocrine disturbances in women with functional hypothalamic amenorrhea: an update and future directions. *Endocrine*. 2023;84(3):769–785. doi: 10.1007/s12020-023-03619-w EDN: XLBEHI
2. Mihalas BP, Redgrove KA, McLaughlin EA, Nixon B. Molecular mechanisms responsible for increased vulnerability of the ageing oocyte to oxidative damage. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:4015874. doi: 10.1155/2017/4015874
3. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2017;102(5):1413–1439. doi: 10.1210/jc.2017-00131 EDN: SVDBOH
4. Canipari R, De Santis L, Cecconi S. Female fertility and environmental pollution. *IJERPH*. 2020;17(23):8802. doi: 10.3390/ijerph17238802 EDN: RDOMJG
5. Vitagliano A, Petre GC, Francini-Pesenti F, et al. Dietary supplements for female infertility: a critical review of their composition. *Nutrients*. 2021;13(10):3552. doi: 10.3390/nu13103552 EDN: VZBVHW
6. Łakoma K, Kukharuk O, Ślíz D. The influence of metabolic factors and diet on fertility. *Nutrients*. 2023;15(5):1180. doi: 10.3390/nu15051180 EDN: PPPGUO
7. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and female fertility: an interdependent correlation. *Front Endocrinol*. 2019;10:346. doi: 10.3389/fendo.2019.00346 EDN: LZOGAB
8. Panth N, Gavarkovs A, Tamez M, Mattei J. The influence of diet on fertility and the implications for public health nutrition in the United States. *Front Public Health*. 2018;6:211. doi: 10.3389/fpubh.2018.00211
9. Simionescu G, Doroftei B, Maftai R, et al. The complex relationship between infertility and psychological distress (Review). *Exp Ther Med*. 2021;21(4):306. doi: 10.3892/etm.2021.9737 EDN: TRWKUA
10. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, et al. Female fertility and the nutritional approach: the most essential aspects. *Adv Nutr*. 2021;12(6):2372–2386. doi: 10.1093/advances/nmab068 EDN: BQCFOD
11. Munro MG, Balen AH, Cho S, et al; FIGO Committee on menstrual disorders and related health impacts, and FIGO committee on reproductive medicine, endocrinology, and infertility. The FIGO ovulatory disorders classification system†. *Hum Reprod*. 2022;37(10):2446–2464. doi: 10.1093/humrep/deac180;PMCID EDN: BPEQCK
12. Sasaki H, Hamatani T, Kamijo S, et al. Impact of oxidative stress on age-associated decline in oocyte developmental competence. *Front Endocrinol*. 2019;10:811. doi: 10.3389/fendo.2019.00811
13. Ding X, Schimenti JC. Female infertility from oocyte maturation arrest: assembling the genetic puzzle. *EMBO Mol Med*. 2023;15(6):e17729. doi: 10.15252/emmm.202317729 EDN: RRRYTY
14. Wang W, Guo J, Shi J, et al. Bi-allelic pathogenic variants in PABPC1L cause oocyte maturation arrest and female infertility. *EMBO Mol Med*. 2023;15(6):e17177. doi: 10.15252/emmm.202217177 EDN: RWDJKO
15. Feng R, Sang Q, Kuang Y, et al. Mutations in TUBB8 and human oocyte meiotic arrest. *N Engl J Med*. 2016;374(3):223–232. doi: 10.1056/NEJMoa1510791
16. Feng R, Yan Z, Li B, et al. Mutations in TUBB8 cause a multiplicity of phenotypes in human oocytes and early embryos. *J Med Genet*. 2016;53(10):662–671. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-103891
17. Chen B, Zhang Z, Sun X, et al. Biallelic mutations in PATL2 cause female infertility characterized by oocyte maturation arrest. *Am J Hum Genet*. 2017;101(4):609–615. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.08.018
18. Dougherty MP, Poch AM, Chorich LP, et al. Unexplained female infertility associated with genetic disease variants. *N Engl J Med*. 2023;388(11):1055–1056. doi: 10.1056/NEJMc2211539 EDN: FSBJSH
19. Huang HL, Lv C, Zhao YC, et al. Mutant ZP1 in familial infertility. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1220–1226. doi: 10.1056/NEJMoa1308851
20. Liu W, Li K, Bai D, et al. Dosage effects of ZP2 and ZP3 heterozygous mutations cause human infertility. *Hum Genet*. 2017;136(8):975–985. doi: 10.1007/s00439-017-1822-7 EDN: DFYPZF
21. Fontana L, Garzia E, Marfia G, et al. Epigenetics of functional hypothalamic amenorrhea. *Front Endocrinol*. 2022;13:953431. doi: 10.3389/fendo.2022.953431 EDN: BKBEVO
22. Geng X, Zhao J, Huang J, et al. Inc-MAP3K13-7:1 Inhibits Ovarian GC Proliferation in PCOS via DNMT1 Downregulation-mediated CDKN1A promoter hypomethylation. *Mol Ther*. 2021;29(3):1279–1293. doi: 10.1016/j.ymthe.2020.11.018 EDN: JTBOTQ
23. Bahmyari S, Jamali Z, Khatami SH, et al. MICRORNAS in female infertility: an overview. *Cell Biochem Funct*. 2021;39(8):955–969. doi: 10.1002/cbf.3671 EDN: SRRPYC
24. Guo Y, Sun J, Lai D. Role of microRNAs in premature ovarian insufficiency. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):38. doi: 10.1186/s12958-017-0256-3 EDN: ZQDWQN
25. Yuanyuan Z, Zeqin W, Xiaojie S, et al. proliferation of ovarian granulosa cells in polycystic ovarian syndrome is regulated by MicroRNA-24 by targeting wntless-type family member 2B (WNT2B). *Med Sci Monit*. 2019;25:4553–4559. doi: 10.12659/MSM.915320 EDN: DXAWRG
26. Xia H, Zhao Y. miR-155 is high-expressed in polycystic ovarian syndrome and promotes cell proliferation and migration through targeting PDCD4 in KGN cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2020;48(1):197–205. doi: 10.1080/21691401.2019.1699826
27. Wang L, Chen Y, Wu S, et al. miR-135a Suppresses granulosa cell growth by targeting Tgfb1 and Ccnd2 during folliculogenesis in mice. *Cells*. 2021;10(8):2104. doi: 10.3390/cells10082104 EDN: WFRBWD
28. Yao L, Li M, Hu J, et al. MiRNA-335-5p negatively regulates granulosa cell proliferation via SGK3 in PCOS. *Reproduction*. 2018;156(5):439–449. doi: 10.1530/REP-18-0229
29. Ding Y, He P, Li Z. MicroRNA-9119 regulates cell viability of granulosa cells in polycystic ovarian syndrome via mediating Dicer expression. *Mol Cell Biochem*. 2020;465(1–2):187–197. doi: 10.1007/s11010-019-03678-6 EDN: MPFXUM
30. Nie M, Yu S, Peng S, et al. miR-23a and miR-27a promote human granulosa cell apoptosis by targeting SMAD51. *Biol Reproduct*. 2015;93(4). doi: 10.1095/biolreprod.115.130690

31. Dong L, Xin X, Chang HM, et al. Expression of long noncoding RNAs in the ovarian granulosa cells of women with diminished ovarian reserve using high-throughput sequencing. *J Ovarian Res.* 2022;15(1):119. doi: 10.1186/s13048-022-01053-6 EDN: DFHTBN
32. Xiang Z, Lv Q, Chen X, et al. Lnc GNG12-AS1 knockdown suppresses glioma progression through the AKT/GSK-3 β / β -catenin pathway. *Biosci Rep.* 2020;40(8):BSR20201578. doi: 10.1042/BSR20201578
33. Aljubran F, Nothnick WB. Long non-coding RNAs in endometrial physiology and pathophysiology. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;525:111190. doi: 10.1016/j.mce.2021.111190 EDN: GVVWEV
34. Takamura M, Zhou W, Rombauts L, Dimitriadis E. The long noncoding RNA PTENP1 regulates human endometrial epithelial adhesive capacity in vitro: implications in infertility. *Biol Reproduct.* 2020;102(1):53–62. doi: 10.1093/biolre/iox173
35. Scalici E, Traver S, Mullet T, et al. Circulating microRNAs in follicular fluid, powerful tools to explore in vitro fertilization process. *Sci Rep.* 2016;6(1):24976. doi: 10.1038/srep24976
36. Galimov ShN, Galimova EF, Gilyazova IR, et al. Expression of exosomal microRNAs miR-34a and miR-210 in male infertility: relationship with morphokinetic parameters and sperm DNA fragmentation. *Urology Herald.* 2024;12(4):34–42. doi: 10.21886/2308-6424-2024-12-4-34-42 EDN: FAFNXQ

ОБ АВТОРАХ

* **Меркулов Евгений Дмитриевич**, студент VI курса, медико-биологический факультет;
адрес: Россия, 634050, Томск, ул. Московский тракт, д. 2;
ORCID: 0000-0002-7082-9389;
e-mail: evmerc@mail.ru

Морозовский Максим Александрович, студент IV курса, медико-биологический факультет;
ORCID: 0009-0001-5841-0606;
e-mail: morozovskiy0m@gmail.com

Спирина Людмила Викторовна, д-р мед. наук, доцент, заведующий, каф. биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник, лаб. биохимии опухолей;
ORCID: 0000-0002-5269-736X;
eLibrary SPIN: 1336-8363;
e-mail: spirinalvl@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Evgeny D. Merkulov**, 6 year student, Faculty of Medicine and Biology;
address: 2 Moskovsky trakt st, Tomsk, Russia, 634050;
ORCID: 0000-0002-7082-9389;
e-mail: evmerc@mail.ru

Maxim A. Morozovsky, 4 year student, Faculty of Medicine and Biology;
ORCID: 0009-0001-5841-0606;
e-mail: morozovskiy0m@gmail.com

Liudmila V. Spirina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor, Depart. of Biochemistry and Molecular Biology with a course in Clinical Laboratory Diagnostics, Leading research associate, Lab. of Tumor Biochemistry;
ORCID: 0000-0002-5269-736X;
eLibrary SPIN: 1336-8363;
e-mail: spirinalvl@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author