

С.В.Ломтева^{1,2}, А.С. Сагамонов³, Е.Ю. Харченко¹

Роль микроРНК, регулирующих гены окислительного стресса, при синдроме поликистозных яичников

¹Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

² ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», Ростов-на-Дону, Россия

³Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Реферат

Синдром поликистоза яичников (СПЯ) часто сочетается с хроническим окислительным стрессом, нарушающим инсулиновую сигнализацию и оогенез.

Цель исследования: Систематизировать микроРНК, непосредственно регулирующие гены окислительного стресса при СПЯ.

Методы: Анализ публикаций за последние 25 лет для сопоставления мишеней микроРНК с путями антиоксидантной защиты с использованием баз данных: HMDD, PCOSKB и miRTargetLink 2.0.

Результаты: miR-145 подавляет пролиферацию гранулёзных клеток, ингибируя сигнальный путь IRS1/MAPK-ERK; miR-16 воздействует на PDCD4 и подавляет апоптоз; miR-323-3p регулирует гены *IGF1/PDCD4*; miR-324-3p регулирует пролиферацию и апоптоз в гранулезных клетках посредством воздействия на ген *WNT2B*; miR-222 подавляет экспрессию *SOD2*; miR-27a участвует в фолликулогенезе, регулирует ген *Nrf2*; miR-93 подавляет активность антиоксидантного гена *NFE2L2* и стимулирует апоптоз; miR-21 участвует в развитии фолликулов и стероидогенезе, усиливает продукцию активных форм кислорода и подавляет активность *SOD2* и *SOD3*.

Заключение: Показано, что miR-145; miR-323-3p; miR-324-3p; miR-146a; miR-93 и miR-21 могут служить диагностическими/прогностическими маркерами и мишенями терапии СПЯ,

что в конечном итоге может улучшить фертильность, метаболическое здоровье и качество жизни у женщин с СПЯ.

Ключевые слова: СПЯ, окислительный стресс, гены антиоксидантов, *hsa-mir*, *miRNA*, микроРНК, *miR-145*, *miR-323-3p*, *miR-324-3p*, *miR-146a*, *miR-93* и *miR-21*.

Вклад авторов: Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации:

Ломтева С.В. – концепция статьи, написание текста; Сагамонов А.С., Харченко Е.Ю. – сбор и обработка материала, написание текста.

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование:

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект РНФ № 23–15-00464.

S.V. Lomteva ^{1,2}, A.S. Sagamonov ³, E.Yu. Kharchenko¹

The Role of MicroRNAs Regulating Oxidative Stress Genes in Polycystic Ovary Syndrome

¹Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia

²Center for Human Reproduction and IVF, Rostov-on-Don, Russia

³Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is often associated with chronic oxidative stress, which impairs insulin signaling and oogenesis.

Study objective: To systematize microRNAs that directly regulate oxidative stress genes in PCOS.

Methods: Analysis of publications over the past 25 years to correlate microRNA targets with antioxidant defense pathways using the HMDD, PCOSKB, and miRTargetLink 2.0 databases.

Results: miR-145 suppresses granulosa cell proliferation by inhibiting the IRS1/MAPK ERK signaling pathway; miR-16 affects PDCD4 and suppresses apoptosis; miR-323-3p regulates IGF1/PDCD4 genes; miR-324-3p regulates proliferation and apoptosis in granulosa cells by affecting the *WNT2B* gene; miR-222 suppresses *SOD2* expression; miR-27a is involved in folliculogenesis, regulates the *Nrf2* gene; miR-93 suppresses the activity of the antioxidant gene NFE2L2 and stimulates apoptosis; miR-21 is involved in follicle development and steroidogenesis, enhances the production of reactive oxygen species and suppresses the activity of SOD2 and SOD3.

Conclusion: It has been shown that miR-145; miR-323-3p; miR-324-3p; miR-146a; miR-93 and miR-21 can serve as diagnostic/prognostic markers and targets for PCOS therapy, which ultimately may improve fertility, metabolic health and quality of life in women with PCOS.

Keywords: *PCOS, oxidative stress, antioxidant genes, hsa-mir, miRNA, microRNA, miR-145, miR-323-3p, miR-324-3p, miR-146a, miR-93, miR-21.*

Author Contributions: All authors contributed equally to the preparation of this publication:

Lomteva S.V. – article concept, writing the text; Sagamonov A.S., Kharchenko E.Yu. – data collection and processing, writing the text;

Conflict of Interest:

The authors declare no potential conflicts of interest.

Funding:

This study was supported by the Russian Science Foundation, RSF project No. 23–15-00464.

Введение:

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — распространённое заболевание, поражающее 6–20% женщин репродуктивного возраста и являющееся причиной множества случаев женского бесплодия. Для диагностики СПЯ необходимо наличие как минимум двух из следующих признаков: гиперандрогении, олиго- или ановуляции, а также поликистозной морфологии яичников по данным УЗИ [1]. Симптомы СПЯ включают гирсутизм, акне, нарушения менструального цикла и субфертильность, часто сочетающиеся с метаболическими нарушениями, такими как инсулинорезистентность и ожирение [2,3]. Окислительный стресс (ОС) определяется как нарушение равновесия между продукцией свободных радикалов и уровнем антиоксидантной защиты. Предыдущие исследования показали повышенные уровни маркеров ОС и сниженную антиоксидантную способность у пациенток с СПЯ [4]. Повышенный ОС при СПЯ вызван множеством факторов, включая персистирующую гипергликемию и гиперинсулинемию и хроническое воспаление. Было высказано, что ОС играет важную роль в патологии СПЯ поскольку он усугубляет инсулинорезистентность, нарушая сигнальные пути инсулина, и может стимулировать клетки яичников вырабатывать избыточное количество андрогенов [5]. Кроме того, ОС нарушает нормальный фолликулогенез, повреждая ооциты и гранулезные клетки, тем самым предотвращая созревание фолликулов и овуляцию [6].

МикроРНК – небольшие некодирующие молекулы РНК, которые выполняют функцию ключевых посттранскрипционных регуляторов экспрессии генов. МикроРНК связываются с целевыми последовательностями мРНК генов, что приводит к подавлению трансляции или деградации мРНК [7]. Нарушение функций микроРНК было изучено при разных заболеваниях, включая метаболические и репродуктивные нарушения. Несколько исследований показывают, что микроРНК, непосредственно нацеленные на

гены, ассоциированные с ОС, играют ключевую роль в патофизиологии СПЯ. Например, было показано, что miR-128, экспрессия которой повышается при СПЯ, воздействует на антиоксидантный ген *SIRT1*, способствуя дисфункции гранулезных клеток [8].

Цель данного обзора — установить роль генов, ассоциированных с ОС, в развитии СПЯ, а затем подробно описать роль микроРНК, регулирующих эти гены, при СПЯ. Кроме того, в данной статье будет рассмотрен потенциал этих микроРНК в качестве диагностических биомаркеров и терапевтических мишеней СПЯ.

Методы

Мы провели систематический поиск исследований, опубликованных в период с 2000 по 2025 год, в PubMed, Scopus, Web of Science, eLIBRARY и Google Scholar и в базах данных: HMDD (the Human microRNA Disease Database, <http://www.cuilab.cn/hmdd>), PCOSKB (A KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with Polycystic Ovary Syndrome, <https://pcoskb.bicnirrh.res.in/mirna.php>) и miRTargetLink 2.0 (<https://ccb-compute.cs.uni-saarland.de/mirtargetlink2/>).

Ключевые слова: СПЯ, окислительный стресс, гены антиоксидантов, has-mir ; miRNA, микро РНК.

Роль микроРНК в патогенезе СПЯ

Многочисленными исследованиями показано, что изменения уровня микроРНК вносят существенный вклад в развитие ряда патологий, включая метаболические синдромы [9]. В нескольких исследованиях был изучен профиль микроРНК в гранулезных клетках и фолликулярной жидкости у женщин с СПЯ однако ассоциация между микроРНК и СПЯ до конца не изучена [10]. Согласно базе данных HMDD (the Human microRNA Disease Database), в предыдущих исследованиях 238 микроРНК были изучены при СПЯ. Среди этих, только четыре микроРНК показали прямую

этиологическую роль в развитии заболевания (таблица 1). Предложенные в научной литературе роли miR-145, miR-16, miR-323-3p и miR-324-3p при СПЯ наглядно представлены на рисунке 1.

Таблица 1 – микроРНК участвующие в развитии СПЯ по данным базы данных HMDD

МикроРНК	Механизм действия при СПЯ	Ссылка
hsa-miR-145	miR-145 отрицательно регулирует пролиферацию клеток посредством нацеливания на ген субстрата инсулинового рецептора 1 (<i>IRS1</i>) в гранулезных клетках у пациентов с СПЯ.	[11]
hsa-miR-16	miR-16 стимулирует пролиферацию гранулезных клеток и подавляет апоптоз посредством воздействия на ген белка программируемой клеточной смерти (<i>PDCD4</i>) при СПЯ	[12]
hsa-miR-323	miR-323-3p регулирует стероидогенез и апоптоз клеток при СПЯ, воздействуя на ген инсулиноподобного фактора роста 1 (<i>IGF1</i>).	[13]
hsa-miR-324	miR-324-3p играет роль при СПЯ посредством воздействия на ген <i>WNT2B</i>	[14]

• miR-145

miR-145 участвует в регуляции сигнальных путей и основных клеточных процессов и важную регуляторную роль в физиологии яичников, включая пролиферацию гранулезных клеток, отбор фолликулов и фолликулогенез [15]. Таким образом, изменения уровня экспрессии miR-145 в гранулезных клетках [16] может вносить существенный вклад в нарушения развития фолликулов при СПЯ. Повышенная экспрессия гена *MIR145* ингибирует

сигнальный путь митогенактивируемых протеинкиназ (MAPK)/ERK в гранулезных клетках. Также показано, что miR-145 может подавлять пролиферацию клеток, и этот механизм связан с подавлением экспрессии гена *IRS1*, что приводит к ингибированию сигнальных путей MAPK/ERK [17]. Кроме того, высокие концентрации инсулина снижают экспрессию *MIR145*, регулируя образование белка IRS-1 и стимулируя пролиферацию клеток [11]. Некоторые исследования связывают miR-145 с ключевыми метаболическими осложнениями, такими как инсулинорезистентность и ожирение [18], что позволяет считать его перспективным маркером метаболических и репродуктивных дисфункций, связанных с СПЯ.

- **miR-16**

Zhao и соавт. продемонстрировали, что уровень miR-16 в сыворотке был значительно ниже у пациенток с тяжёлой формой синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ), по сравнению с пациентками лёгкого СГЯ или без него [19]. Fu и соавт. обнаружили, что экспрессия miR-16 была ниже в тканях яичников и сыворотке крови пациенток с СПЯ. Было высказано предположение, что высокий уровень тестостерона при СПЯ влияет на фолликулогенез, снижая экспрессию *MIR16* и повышая экспрессию программируемой клеточной смерти 4 (*PDCD4*), что приводит к увеличению гибели клеток и снижению пролиферации [12]. Высокий уровень PDCD-4 приводит к увеличению количества клеток в фазах G0 и G1 и в то же время к уменьшению количества клеток в фазе S [20] (рис.1).

- **miR-323-3p**

Wang и соавторы (2019) обнаружили, что уровни miR-323-3p были снижены в клетках кумулюса у пациентов с СПЯ по сравнению с контрольной группой. Они предположили, что miR-323-3p, модифицируя генетическую экспрессию гена *IGF1*, регулирует стероидогенез и активность клеток кумулюса, что играет важную роль в развитии СПЯ [13]. Несколько

исследований показали, что IGF-1 может играть значительную роль в процессе развития фолликулов miR-323-3p стимулирует пролиферацию клеток и подавляет апоптоз в клетках кумулюса [21]. Zhao и соавт. провели исследование *in vivo* и обнаружили другую генетическую мишень miR-323-3p при СПЯ, помимо *IGF1* – гена *PDCD4*. Повышение miR-323-3p облегчало течение СПЯ, подавляя апоптоз клеток кумулюса посредством воздействия на *PDCD4* [22].

miR-324-3p

Уровень miR-324-3p в сыворотке пациенток с СПЯ значимо ниже по сравнению с контрольной группой [23]. Было обнаружено, что экспрессия miR-324-3p в тканях яичников крыс с СПЯ была снижена [14]. Кроме того, эксперименты *in vitro* дополнительно прояснили, что miR-324-3p может регулировать пролиферацию и апоптоз гранулезных клеток посредством воздействия на ген *WNT2B*, таким образом играя важную роль в СПЯ [14].

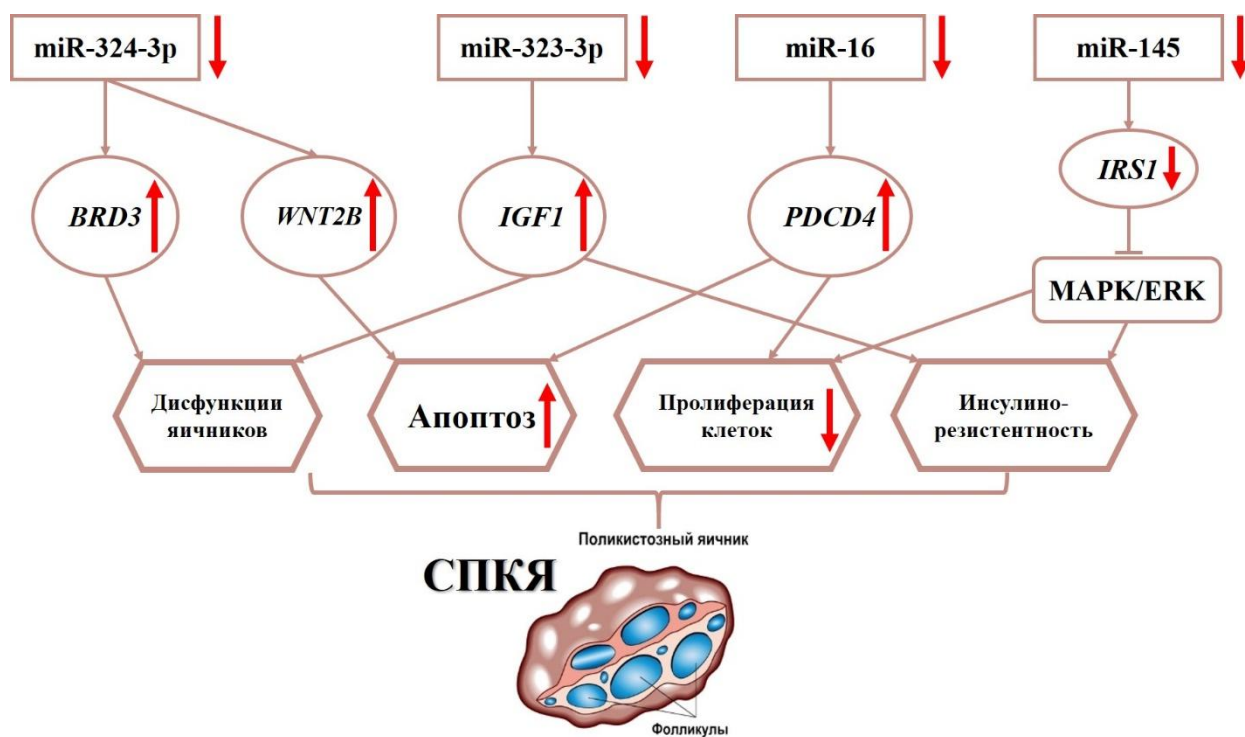


Рисунок 1 – Роль miR-145, miR-16, miR-323-3p и miR-324-3p в патогенезе СПЯ.

IRS1: ген субстрата инсулинового рецептора 1; **MAPK/ERK**: сигнальный путь митогенактивируемых протеинкиназ; *PDCD4*: ген программируемой клеточной смерти 4;

IGF1: ген инсулиноподобного фактора роста 1; *WNT2B*: ген члена 2В семейства WNT;
BRD3: ген белка, содержащего бромодомены 3

МикроРНК и окислительный стресс

Окислительный стресс может влиять на уровни экспрессии многих микроРНК, и, наоборот, микроРНК могут регулировать экспрессию генов, связанных с окислительно-восстановительными процессами, и изменять ключевые компоненты клеточного антиоксидантного аппарата, воздействуя на гены, участвующие в путях продукции и детоксикации активных форм кислорода (АФК) [4,7]. Роль микроРНК в окислительно-восстановительном статусе включает их регуляторное воздействие на различные гены, связанные с продукцией АФК, антиоксидантами и системами репарации [24]. Образование АФК метаболическими ферментами, такими как НАДФН-оксидазы (NOX), представляет собой один важный источник окислительного стресса [25]. Предыдущие исследования показали повышенную экспрессию гена *NOX2* вследствие сверхэкспрессии miR-34a [26] и miR-322 [27]. Другие miRNA вызывают ингибирование NOX2 или ослабление активности NOX4. miR-124-5p напрямую связывается с *NOX2*. Пролиноксидаза (POX) — это фермент внутренней мембраны митохондрий, который опосредует пролиновый цикл, обеспечивая транспорт окислительно-восстановительных компонентов между митохондриями и цитозолем [25]. *POX* является мишенью miR-23b, и была отмечена отрицательная корреляция между экспрессией miR-23b и белка POX [28].

Число микроРНК, мишенями которых являются антиоксидантные ферменты, продолжает расширяться в различных экспериментальных моделях. МикроРНК, регулирующие генетическую экспрессию основных генов антиоксидантов по данным базы данных miRTargetLink 2.0 [29], показаны на рисунке 2. Недавние исследования показывают, что гены супероксиддисмутазы (SOD) регулируются различными микроРНК.

Например, было обнаружено, что miR-206 регулирует экспрессию *SOD1* [30], а miR-212 подавляет *SOD2* [31]. Экспрессия гена каталазы (CAT) подавляется miR-30b [32], miR-146a и miR-551b [33]. Кроме того, микроРНК рассматриваются как потенциальные регуляторы экспрессии генов глутатионпероксидазы (GPX) [34]. Глутатион-S-трансферазы (GST) представляют собой мультигенное семейство ферментов фазы II детоксикации ксенобиотиков. Одним из высококонсервативных классов цитоплазматических GST является глутатион-S-трансфераза ρ i (GSTP1), которая защищает клетки от цитотоксических и канцерогенных агентов. Показано, что miR-133-a/b, miR-153-1/2, miR-590-3p/5p и miR-144 имеют специфические целевые сайты на 3'UTR гена *GSTP1* [35]. Другим ключевым антиоксидантным ферментом является параоксоназа 1 (PON1). Она связана с неблагоприятными последствиями для здоровья, такими как сердечно-сосудистые заболевания и другие нарушения обмена веществ. Показано, что miR-616-39 является регуляторной микроРНК, которая напрямую воздействует на ген *PON1* [36]. Различные микроРНК могут ингибировать (miR-93) или активировать (miR-200a, miR-7, miR-455) сигнальный путь Nrf2 [25].

МикроРНК, регулирующие экспрессию генов окислительного стресса при СПЯ

Среди микроРНК, регулирующих гены продукции активных форм кислорода (АФК) и гены антиоксидантов, шесть были изучены как связанные с СПЯ, согласно базе данных PCOSKB. В PCOSKB собрана и интегрирована информация о связанных с СПЯ генах, однонуклеотидных полиморфизмах (SNP), заболеваниях и путях развития, а также дополнительная справочная литература [37]. Поиск в базе данных привёл к обнаружению 34 микроРНК, участвующих в патогенезе СПЯ, из которых *MIR222*, *MIR27A*, *MIR146A*, *MIR93*, и *MIR21*, как известно, непосредственно нацелены на гены,

связанные с ОС. Роли данных микроРНК, регулирующих экспрессию генов ОС, при СПЯ представлены на рисунке 3.

- **miR-222:**

MiR-222 может играть важную роль в патогенезе СПЯ, влияя на пролиферацию и апоптоз гранулезных клеток посредством воздействия на CDKN1B, кодирующий ингибитор циклин-зависимой киназы [37]. Более убедительные данные о роли miR-222 в развитии СПЯ показали её потенциальную связь с чувствительностью к инсулину при СПЯ [38]. Было обнаружено, что эта miRNA участвует в нескольких патофизиологических процессах, связанных с СПЯ, таких как повышение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) и глюкозы. miR-222-3p был особенно сильно экспрессирован у пациентов СПЯ с избыточным весом, а высокая экспрессия miR-222-3p предсказывала высокий риск диабетических и сердечно-сосудистых осложнений при СПЯ [39]. Как показано на рис.3, miR-222-3p является регулятором гена *SOD2*. Предсказано, что miR-222 связывается с *SOD2* целевой последовательностью (нуклеотиды 330–352 в 3'-нетранслируемой области гена). Также подтверждено, что miR-222 подавляет экспрессию гена *SOD2* [40]. У пациенток с СПЯ наблюдалось статистически значимое снижение как средней активности СОД в сыворотке, так и активности СОД в фолликулярной жидкости. Активность СОД является клиническим параметром ОС при СПЯ [41].

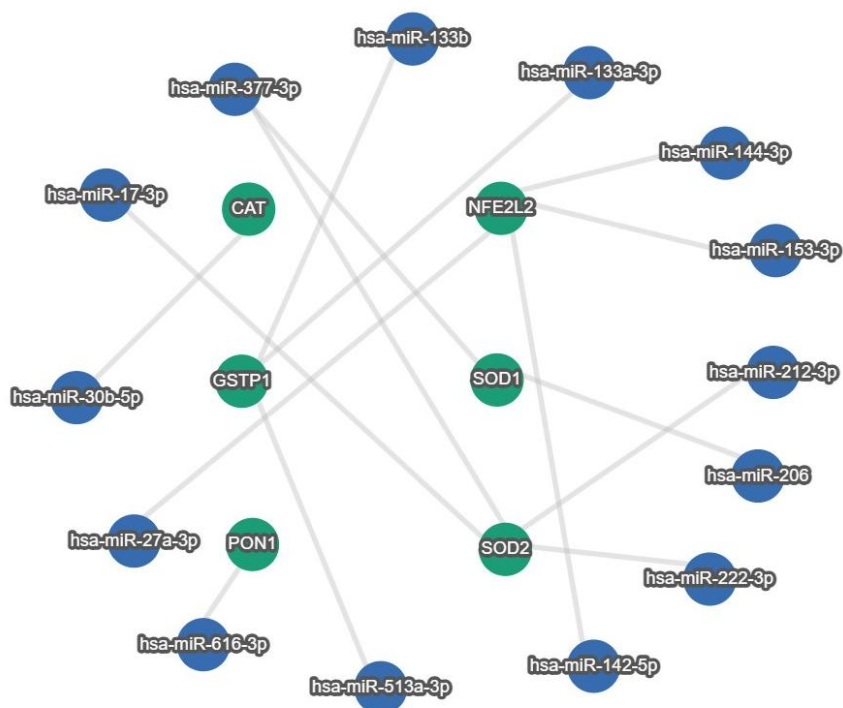


Рисунок 2 – МикроРНК, регулирующие генетическую экспрессию основных генов антиоксидантов

База данных: miRTargetLink 2.0 (<https://ccb-compute.cs.uni-saarland.de/mirtargetlink2/>)
(Параметры поиска в базе данных были настроены на отображение только строго проверенных микроРНК)

- **miR-27a:**

Развитие СПЯ коррелирует с повышением уровня miR-27a. Эта микроРНК была предложена в качестве маркера СПЯ с высокой чувствительностью и специфичностью [42]. miR-27a-3p участвует в фолликулогенезе, апоптозе клеток гранулезы и ранней дисфункции яичников [43]. Показано наличие нескольких генов-мишеней для miR-27a в гранулезных клетках при СПЯ. Например, ген *SMAD5*, который связан с инсулинорезистентностью у женщин с СПЯ [44]. Кроме того, miR-27a воздействует на гены цитокинов, включая интерлейкин-6 (*IL6*) и фактор некроза опухоли-альфа (*TNFA*), а также *IL10*, важнейший цитокин, регулирующий функцию яичников, miR-27a влияет на количество рецепторов эстрогена, которое, как известно, находится на более высоком уровне у пациентов с СПЯ [45]. miR-27a может напрямую регулировать ген *Nrf2* (*NFE2L2*). Подавление активности miR-27a привело к

повышению уровня Nrf2, и в 3'UTR-области гена *NFE2L2* имеется специфический сайт её связывания [46].

miR-146a:

Было установлено, что miR-146a в гранулезных клетках регулирует процесс апоптоза, воздействуя на киназу, ассоциированную с рецептором интерлейкина-1, и фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли [47]. Важность miR-146a для функционирования гранулезных клеток была отмечена и в другом исследовании, показывающем ассоциацию полиморфизма *MIR146A* с изменением экспрессии нескольких генов в гранулезных клетках [48]. Отмечено снижение уровня miR-146a в фолликулярной жидкости и ее повышение уровня в крови пациенток с СПЯ [49]. Wang и соавт. (2014) показали, что повышенный уровень miR-146a ассоциирован со снижением экспрессии гена каталазы (*CAT*). С другой стороны, нокдаун miR-146a восстанавливает экспрессию, подавляет индукцию АФК и защищает от цитотоксичности [50]. У женщин с СПЯ снижение активности каталазы приводит к накоплению свободного O₂ и пероксинитрита (ONOO⁻). Это приводит к нарушению функции яичников и повреждению ДНК.

- **miR-93:**

Chen и соавторы сообщили о повышенном уровне miR-93 у пациентов с СПЯ, а у пациентов с инсулинорезистентностью этот уровень был значительно выше, чем других. Они также продемонстрировали, что miR-93 эффективно воздействует на экспрессию *GLUT4* (транспортера глюкозы) и регулирует её, что указывает на значительную роль miR-93 в развитии инсулинорезистентности при СПЯ [51]. MiR-93 реализует свой потенциал, подавляя активность защитного антиоксидантного регулирующего гена *NFE2L2*, воздействуя на определенные участки в его 3'-нетранслируемых областях и, таким образом, вызывая снижение уровня Nrf2 [52]. При СПЯ,

уровень miR-93-5p повышается в гранулезных клетках. Это стимулирует апоптоз, а подавление miR-93-5p защищает от дисфункции яичников. Биологический анализ и последующие эксперименты показали, что miR-93-5p негативно регулирует сигнальный путь NF-κB [53].

- **miR-21:**

Было обнаружено, что miRNA-21 регулирует несколько генов, участвующих в функции яичников, включая гены, участвующие в развитии фолликулов и стероидогенезе [54]. Это позволяет предположить, что таргетирование miRNA-21 может быть потенциальной терапевтической стратегией для лечения СПЯ. miR-21 также регулирует гены, ассоциированные с окислительно-восстановительным статусом. Например, исследование мезенхимальных стволовых клеток показало, что miRNA-21 усиливает продукцию АФК через сигнальный путь MAPK и подавляет экспрессию *SOD2* и *SOD3* [55]. Это позволяет предположить, что её роль в патогенезе СПЯ может быть связана с её участием в механизмах, связанных с окислительным стрессом.

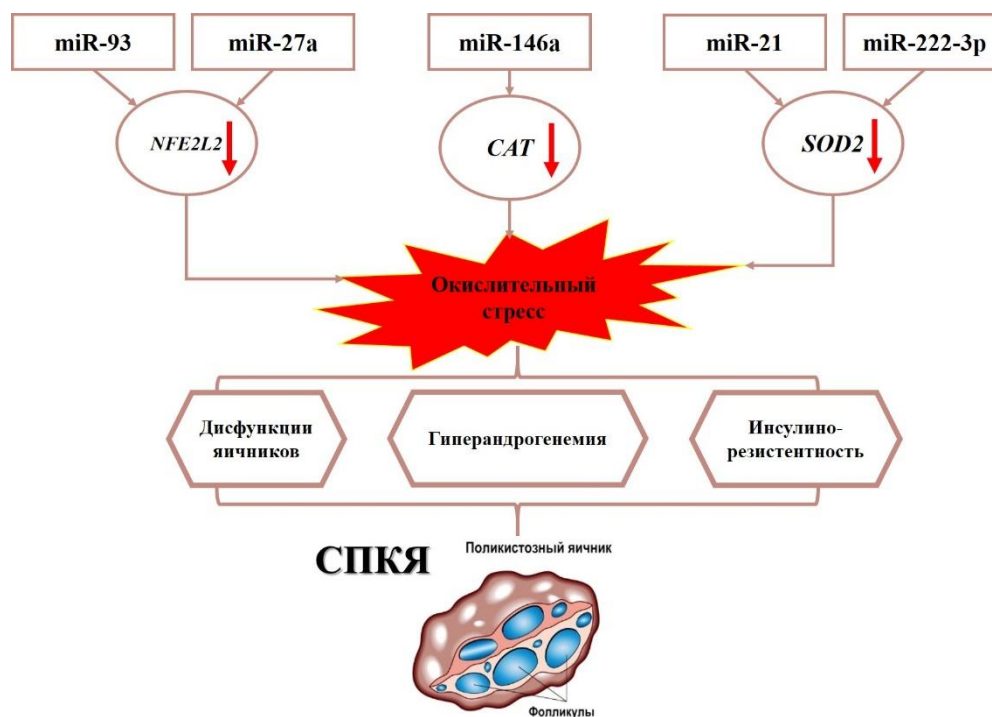


Рисунок 3 – Роль miR-222-3p, miR-21, miR-146a, miR-27a, и miR-93 в патогенезе СПЯ.

SOD2: ген супероксиддисмутазы 2; *CAT*: ген каталазы; *NFE2L2*: ген фактора транскрипции, родственного ядерному фактору эритроида 2

Заключение

МикроРНК широко изучались при СПЯ. В результате было высказано предположение о потенциальной роли многих микроРНК в патогенезе СПЯ. Однако механизмы, лежащие в основе их действия, до конца не изучены. Известно, что окислительный стресс способствует патогенезу СПЯ. В данном обзоре рассматриваются микроРНК, регулирующие гены, связанные с окислительно-восстановительным статусом, чтобы подчеркнуть их роль в развитии СПЯ. Упомянутые микроРНК могут служить потенциальными целями для будущих исследований, направленных на выявление новых биомаркеров СПЯ и, следовательно, на улучшение стратегий диагностики и лечения.

Вклад авторов:

Ломтева С.В. – концепция статьи, написание текста; Сагамонов А.С., Харченко Е.Ю. – сбор и обработка материала, написание текста;

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование:

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект РНФ № 23–15-00464.

Список литературы

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2004; 81(1):19–25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>
2. Сухих Г. Т., Бирюкова А. М., Назаренко Т. А., & Дуринян, Э. Р. Эндокринно-метаболические особенности у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2011; 4: 45-49.
3. Чернуха Г. Е., Найдуква А. А., Каприна Е. К., & Донников, А. Е. Молекулярно-генетические предикторы формирования синдрома поликистозных яичников и его андрогенных фенотипов. *Акушерство и гинекология*. 2021; 4: 120-127. DOI: 10.18565/aig.2021.4.120-127
4. Murri M., Luque-Ramírez M., Insenser M., Ojeda-Ojeda M., & Escobar-Morreale H. F. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 2013; 19(3): 268-288. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms059>
5. Rudnicka E., Duszewska A. M., Kucharski M., Tyczyński P., & Smolarczyk R. Oxidative stress and reproductive function: oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Reproduction*. 2022; 164(6): F145-F154. DOI: <https://doi.org/10.1530/REP-22-0152>
6. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B. J., Shaman A., & Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reproductive biology and endocrinology*. 2012; 10(1): 49.
7. Bartel D. P. Metazoan micrornas //Cell. – 2018. – Т. 173. – №. 1. – С. 20-51. doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.006
8. Gao H., Jiang J., Shi Y., Chen J., Zhao, L. & Wang, C. The LINC00477/miR-128 axis promotes the progression of polycystic ovary syndrome by regulating

- ovarian granulosa cell proliferation and apoptosis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2021; 19(1): 29. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00718-z>
9. Hess A. L., Larsen L. H., Udesen P. B., Sanz Y., Larsen T. M., & Dalgaard L. T. Levels of circulating miR- 122 are associated with weight loss and metabolic syndrome. *Obesity*. 2020; 28(3): 493-501. <https://doi.org/10.1002/oby.22704>
 10. Гутникова Л. В., Шкурат Т. П., Идентификация транскриптов микроРНК в гранулезных клетках кумулюса при синдроме поликистозных яичников // «Живые и биокосные системы». 2025; 51. URL: <https://jbks.ru/archive/issue-51/article-16>; DOI: 10.18522/2308-9709-2025-51-16
 11. Cai G., Ma X., Chen B., Huang Y., Liu S., Yang H., & Zou W. MicroRNA-145 negatively regulates cell proliferation through targeting IRS1 in isolated ovarian granulosa cells from patients with polycystic ovary syndrome. *Reproductive Sciences*. 2017; 24(6): 902-910. <https://doi.org/10.1177/1933719116673197>
 12. Fu X., He Y., Wang X., Peng D., Chen X., Li X., & Wan Q. MicroRNA-16 promotes ovarian granulosa cell proliferation and suppresses apoptosis through targeting PDCD4 in polycystic ovarian syndrome. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018; 48(2): 670-682. <https://doi.org/10.1159/000491894>
 13. Wang T., Liu Y., Lv M., Xing Q., Zhang Z., He, X., ... & Cao Y. miR-323-3p regulates the steroidogenesis and cell apoptosis in polycystic ovary syndrome (PCOS) by targeting IGF-1. *Gene*. 2019; 683: 87-100. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.10.006>
 14. Jiang Y. C., & Ma J. X. The role of MiR-324-3p in polycystic ovary syndrome (PCOS) via targeting WNT2B. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2018; 22(11): 3286-3293.
 15. Wang M., Zhang S. MiR-145 on the proliferation of ovarian cancer cells by regulating the expression of MMP-2/MMP-9 // *Cellular and Molecular Biology*. 2021; 67 (6): 141-148. <https://doi.org/10.14715/cmb/2021.67.6.19>

16. *Naji M., Nekoonam S., Aleyasin A., Arefian E., Mahdian R., Azizi E., ... & Amidi F.* Expression of miR-15a, miR-145, and miR-182 in granulosa-lutein cells, follicular fluid, and serum of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Archives of gynecology and obstetrics*. 2018; 297(1): 221-231. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4570-y>
17. *Chelegahi A. M., Ebrahimi S. O., Reisi S., & Nezamnia M.* A glance into the roles of microRNAs (exosomal and non-exosomal) in polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology Science*. 2024; 67(1): 30-48. DOI: <https://doi.org/10.5468/ogs.23193>
18. *He M., Wu N., Leong M. C., Zhang W., Ye Z., Li R., ... & Hu R.* miR-145 improves metabolic inflammatory disease through multiple pathways. *Journal of molecular cell biology*. 2020; 12(2): 152-162. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz015>
19. *Zhao C., Liu X., Shi Z., Zhang J., Zhang J., Jia X., & Ling X.* Role of serum miRNAs in the prediction of ovarian hyperstimulation syndrome in polycystic ovarian syndrome patients. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2015; 35(3): 1086-1094.
20. *Zehra N., Azhar A., & Rehman R.* MicroRNA-16, Programmed Cell Death Protein-4 (PDCD-4) and Polycystic Ovarian Syndrome. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2020; 30(8): 880-882.
21. *Hasegawa T., Kamada Y., Hosoya T., Fujita S., Nishiyama Y., Iwata N., ... & Otsuka F.* A regulatory role of androgen in ovarian steroidogenesis by rat granulosa cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2017; 172: 160-165. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.07.002>
22. *Zhao Y., Tao M., Wei M., Du S., Wang H., & Wang X.* Mesenchymal stem cells derived exosomal miR-323-3p promotes proliferation and inhibits apoptosis of cumulus cells in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology*. 2019; 47(1): 3804-3813. <https://doi.org/10.1159/000373934>

23. Wu L., Tu Z., Bao Y., Zhai Q., & Jin L. Long noncoding RNA NEAT1 decreases polycystic ovary syndrome progression via the modulation of the microRNA-324-3p and BRD3 axis. *Cell Biology International*. 2022; 46(12): 2075-2084. <https://doi.org/10.1002/cbin.11893>
24. Chakraborti S. (ed.). *Handbook of oxidative stress in cancer: therapeutic aspects*. – Springer Nature. 2022. 4120p. <https://doi.org/10.1007/978-981-16-5422-0>
25. Carbonell T., & Gomes A. V. MicroRNAs in the regulation of cellular redox status and its implications in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Redox biology*. 2020; 36: 101607. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101607>
26. Li S. Z., Hu Y. Y., Zhao J., Zhao Y. B., Sun J. D., Yang Y. F., ... & Fei Z. MicroRNA-34a induces apoptosis in the human glioma cell line, A172, through enhanced ROS production and NOX2 expression. *Biochemical and biophysical research communications*. 2014; 444(1): 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.12.136>
27. Youn S. W., Li Y., Kim Y. M., Sudhakar V., Abdelsaid K., Kim H. W., ... & Ushio-Fukai M. Modification of cardiac progenitor cell-derived exosomes by miR-322 provides protection against myocardial infarction through Nox2-dependent angiogenesis. *Antioxidants*. 2019; 8(1): 18. <https://doi.org/10.3390/antiox8010018>
28. Liu W., Zabirnyk O., Wang H., Shiao Y. H., Nickerson M. L., Khalil S., ... & Phang J. M. miR-23b* targets proline oxidase, a novel tumor suppressor protein in renal cancer. *Oncogene*. 2010; 29(35): 4914-4924. <https://doi.org/10.1038/onc.2010.237>
29. Kern F., Aparicio-Puerta E., Li Y., Fehlmann T., Kehl T., Wagner V., ... & Keller A. miRTargetLink 2.0—interactive miRNA target gene and target pathway networks. *Nucleic acids research*. 2021; 49(W1): W409-W416. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab297>

30. Zhang Y, Zheng S, Geng Y, Xue J, Wang Z, Xie X, ... & Hou Y. MicroRNA profiling of atrial fibrillation in canines: miR-206 modulates intrinsic cardiac autonomic nerve remodeling by regulating SOD1. *PLoS ONE*. 2015;10(3): e0122674. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122674>
31. Meng X, Wu J, Pan C, Wang H, Ying X, Zhou Y, ... & Huang W. Genetic and epigenetic down-regulation of microRNA-212 promotes colorectal tumor metastasis via dysregulation of MnSOD. *Gastroenterology*. 2013; 145(2): 426-436. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.04.004>
32. Haque R, Chun E, Howell JC, Sengupta T, Chen D, Kim H. MicroRNA-30b-Mediated Regulation of Catalase Expression in Human ARPE-19 Cells. *PLoS ONE*. 2012 ; 7(8): e42542. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042542>
33. Xu X, Wells A, Padilla M. T, Kato K, Kim K. C, & Lin Y. A signaling pathway consisting of miR-551b, catalase and MUC1 contributes to acquired apoptosis resistance and chemoresistance. *Carcinogenesis*. 2014; 35(11): 2457-2466. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu159>
34. Matoušková P, Hanousková B, & Skálová L. MicroRNAs as potential regulators of glutathione peroxidases expression and their role in obesity and related pathologies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(4): 1199. <https://doi.org/10.3390/ijms19041199>
35. Verma S, Thompson C. L, Fu P, MacLennan G. T, & Gupta S. miRNAs Regulating GSTP1 as Potential Diagnostic Biomarkers in Prostate Cancer. *The Prostate*. 2025; 85(13): 1235-1244. <https://doi.org/10.1002/pros.70011>
36. Zargari M, Maadi N, Rezapour M, Bagheri A, Fallahpour S, Nosrati M, & Mahrooz A. The Regulatory Variant-108C/T in the Promoter of Paraoxonase 1 (PON1) Gene has a More Important Role in Regulating PON1 Activity Compared to rs3735590 in 3'-UTR in Patients with Coronary Artery Disease. *Advanced Biomedical Research*. 2024; 13(1): 38. DOI: 10.4103/abr.abr_391_22

37. Joseph S., Barai R. S., Bhujbalrao R., & Idicula-Thomas S. PCOSKB: A KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with PolyCystic Ovary Syndrome. *Nucleic acids research*. 2016; 44(D1): D1032-D1035. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1146>
38. Ortega F. J., Mercader J. M., Moreno-Navarrete J. M., Rovira O., Guerra E., Esteve E., ... & Fernandez-Real J. M. Profiling of circulating microRNAs reveals common microRNAs linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization. *Diabetes care*. 2014; 37(5): 1375-1383. <https://doi.org/10.2337/dc13-1847>
39. Wang Q., Fang C., Zhao Y., & Liu Z. Correlation study on serum miR-222-3p and glucose and lipid metabolism in patients with polycystic ovary syndrome. *BMC Women's Health*. 2022; 22(1): 398. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-01912-w>
40. Liu X., Yu J., Jiang L. U., Wang A., Shi F., Ye H., & Zhou X. MicroRNA-222 regulates cell invasion by targeting matrix metalloproteinase 1 (MMP1) and manganese superoxide dismutase 2 (SOD2) in tongue squamous cell carcinoma cell lines. *Cancer genomics & proteomics*. 2009; 6(3): 131-139.
41. Ломтева С.В. Роль генов, связанных с окислительным стрессом, в синдроме поликистозных яичников: понимание генетической предрасположенности и патогенеза // *Экологическая генетика*. 2025; 23 (3). doi: 10.17816/ecogen679724
42. Tabrizi Z. P. F., Miraj S., Tahmasebian S., & Ghasemi S. Plasma levels of miR-27a, miR-130b, and miR-301a in polycystic ovary syndrome. *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*. 2020; 9(3): 198. doi: 10.22088/IJMCM.BUMS.9.3.198
43. Wang M., Sun J., Xu B., Chrusciel M., Gao J., Bazert M., ... & Li X. Functional characterization of MicroRNA-27a-3p expression in human polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*. 2018; 159(1): 297-309. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00219>

44. *Lavanya K. K., Palaniappan, N., Vinodhini V., & Silambanan S. et al.* Serum microRNAs as Diagnostic Markers in Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review //Journal of Clinical & Diagnostic Research. 2025; 19 (1). DOI:10.7860/JCDR/2025/74412.20507
45. *He X., Jing Z., Cheng G.* MicroRNAs: new regulators of Toll- like receptor signalling pathways //BioMed research international. 2014; 1: 945169. <https://doi.org/10.1155/2014/945169>
46. *Yang H., Li T. W., Zhou Y., Peng H., Liu T., Zandi E., ... & Lu S. C.* Activation of a novel c-Myc-miR27-prohibitin 1 circuitry in cholestatic liver injury inhibits glutathione synthesis in mice. Antioxidants & redox signaling. 2015; 22(3): 259-274. <https://doi.org/10.1089/ars.2014.6027>
47. *Chen X., Xie M., Liu D., & Shi K.* Downregulation of microRNA-146a inhibits ovarian granulosa cell apoptosis by simultaneously targeting interleukin-1 receptor-associated kinase and tumor necrosis factor receptor-associated factor 6. Molecular Medicine Reports. 2015; 12(4): 5155-5162. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4036>
48. *Cho SH, An HJ, Kim KA, Ko JJ, Kim JH, Kim YR, et al.* Single nucleotide polymorphisms at miR-146a/196a2 and their primary ovarian insufficiency-related target gene regulation in granulosa cells. PLoS ONE. 2017; 12(8): e0183479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183479>
49. *Ashrafnezhad Z., Naji M., Aleyasin A., Hedayatpour A., Mahdaviniezhad F., Gharaei R., ... & Amidi F.* Evaluating the Differential Expression of miR-146a, miR-222, and miR-9 in Matched Serum and Follicular Fluid of Polycystic Ovary Syndrome Patients: Profiling and Predictive Value. International Journal of Molecular and Cellular Medicine. 2022; 11(4): 320. doi: 10.22088/IJMCM.BUMS.11.4.320 DOI: 10.1074/jbc.M113.526152
50. *Wang Q., Chen W., Bai L., Chen W., Padilla M. T., Lin A. S., ... & Lin Y.* Receptor-interacting protein 1 increases chemoresistance by maintaining inhibitor of apoptosis protein levels and reducing reactive oxygen species

- through a microRNA-146a-mediated catalase pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2014; 289(9), 5654-5663. DOI: 10.1074/jbc.M113.526152
51. *Chen Y. H., Heneidi S., Lee J. M., Layman L. C., Stepp D. W., Gamboa G. M., ... & Azziz R.* miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance. *Diabetes*. 2013; 62(7): 2278-2286. <https://doi.org/10.2337/db12-0963>
 52. *Bao C., Chen J., Chen D., Lu Y., Lou W., Ding B., ... & Fan W.* MiR-93 suppresses tumorigenesis and enhances chemosensitivity of breast cancer via dual targeting E2F1 and CCND1. *Cell death & disease*. 2020; 11(8): 618. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02855-6>
 53. *Tan W., Dai F., Yang D., Deng Z., Gu R., Zhao X., & Cheng Y.* MiR-93-5p promotes granulosa cell apoptosis and ferroptosis by the NF-kB signaling pathway in polycystic ovary syndrome. *Frontiers in immunology*. 2022; 13: 967151. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.967151>
 54. *Aldakheel F. M., Abuderman A. A., Alduraywish S. A., Xiao Y., & Guo W. W.* MicroRNA-21 inhibits ovarian granulosa cell proliferation by targeting SNHG7 in premature ovarian failure with polycystic ovary syndrome. *Journal of Reproductive Immunology*. 2021; 146: 103328. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2021.103328>
 55. *Mei Y., Bian C., Li J., Du Z., Zhou H., Yang Z., & Zhao R. C.* miR- 21 modulates the ERK–MAPK signaling pathway by regulating SPRY2 expression during human mesenchymal stem cell differentiation. *Journal of cellular biochemistry*. 2013; 114(6): 1374-1384. <https://doi.org/10.1002/jcb.24479>