

Роль и место микроРНК в патогенезе бесплодия

Ю.Ю.Громенко¹, И.Д.Громенко², С.Ш.Галимова², Э.Ф.Галимова², Д.Д.Громенко²,
К.В.Булыгин^{3,4}, О.С.Шелестова⁴, С.Н.Рягин⁵, Ш.Н.Галимов², А.Г.Ящук²

¹Медицинский Центр «Семья», Уфа, Российская Федерация;

²Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация;

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

⁴Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Российская Федерация;

⁵Московский финансово-промышленный университет «Синергия», Москва, Российская Федерация

Бесплодие является одной из актуальных проблем репродуктивной медицины, и решение этой проблемы на молекулярном уровне имеет прикладное значение для предоставления нуждающимся парам шанса завести ребенка в естественном цикле или посредством вспомогательных репродуктивных технологий. Перспективными биомаркерами патологии оогенеза и сперматогенеза являются микроРНК, измененные уровни экспрессии которых ассоциируются со снижением количества и аномальной морфологией половых клеток. Открытие роли микроРНК в эпигенетической регуляции и их участия в гаметогенезе расширили текущее понимание этих процессов. В них вовлечены десятки типов микроРНК, которые обладают широким спектром эффектов разной амплитуды и направленности при отдельных видах патоспермии и патологии беременности, что предопределяет сложность интерпретации полученных результатов, их клинического применения и подразумевает необходимость продолжения научного поиска. Существуют значительные пробелы в понимании роли конкретных микроРНК, их целевых мРНК, белков и генов в возникновении и развитии нарушений гаметогенеза у семейных пар, расшифровка молекулярно-генетических механизмов которых может стать ключом к разработке новых методов диагностики и таргетной терапии бесплодия.

Ключевые слова: идиопатическое бесплодие, микроРНК, оогенез, сперматогенез, регуляция

Для цитирования: Громенко Ю.Ю., Громенко И.Д., Галимова С.Ш., Галимова Э.Ф., Громенко Д.Д., Булыгин К.В., Шелестова О.С., Рягин С.Н., Галимов Ш.Н., Ящук А.Г. Роль и место микроРНК в патогенезе бесплодия. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023; 22(6): 65–72. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-6-65-72

Role and place of microRNAs in the pathogenesis of infertility

Yu.Yu.Gromenko¹, I.D.Gromenko², S.Sh.Galimova², E.F.Galimova², D.D.Gromenko²,
K.V.Bulygin^{3,4}, O.S.Shelestova⁴, S.N.Ryagin⁵, Sh.N.Galimov², A.G.Yashchuk²

¹Medical Center "Family", Ufa, Russian Federation;

²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation;

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

⁴Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

⁵Moscow University for Industry and Finance "Synergy", Moscow, Russian Federation

Infertility is one of the urgent issues in reproductive medicine, and solving this issue at the molecular level has practical value for giving couples an opportunity to have a child naturally or through assisted reproductive technologies. MicroRNAs are promising biomarkers of impaired oogenesis and spermatogenesis; their altered expression levels are associated with reduced numbers and abnormal morphology of germ cells. The discovery of the role of microRNAs in epigenetic regulation and their involvement in gametogenesis has expanded the current understanding of these processes. They involve dozens of microRNA species, which have a broad spectrum of effects of different amplitude and orientation in certain types of pathospermia and pregnancy pathology, which predetermines the difficulty of interpreting the obtained results and their clinical application and implies the need to continue the scientific search. There are considerable gaps in understanding the role of specific microRNAs, their target mRNAs, proteins, and genes in the occurrence and development of gametogenesis abnormalities in couples. Deciphering their molecular genetic mechanisms may become the key to implementing new methods of diagnosis and targeted therapy of infertility.

Key words: idiopathic infertility, microRNAs, oogenesis, spermatogenesis, regulation

For citation: Gromenko Yu.Yu., Gromenko I.D., Galimova S.Sh., Galimova E.F., Gromenko D.D., Bulygin K.V., Shelestova O.S., Ryagin S.N., Galimov Sh.N., Yashchuk A.G. Role and place of microRNAs in the pathogenesis of infertility. Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2023; 22(6): 65–72. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2023-6-65-72

Для корреспонденции:

Булыгин Кирилл Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет); доцент кафедры нормальной и топографической анатомии Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2

Телефон: (499) 629-7657

E-mail: bulygin_k_v@staff.sechenov.ru

Статья поступила 25.08.2023, принята к печати 25.12.2023

For correspondence:

Kirill V. Bulygin, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Associate Professor at the Department of Normal and Topographic Anatomy, Lomonosov Moscow State University

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation.

Phone: (499) 629-7657

E-mail: bulygin_k_v@staff.sechenov.ru

The article was received 25.08.2023, accepted for publication 25.12.2023

Бесплодие затрагивает значительное число женщин и мужчин (до 15% супружеских пар во всем мире) и отражается на различных аспектах семейной жизни и общества [1, 2]. Хотя бесплодие известно как многофакторное расстройство, оно имеет прочную генетическую и эпигенетическую основу [3]. Исследования показали, что микроРНК играют решающую роль в иницировании и развитии расстройств, связанных с бесплодием [4, 5]. Ранняя диагностика и контроль этих заболеваний являются важнейшим условием улучшения прогноза развития и снижения вероятности бесплодия и других побочных эффектов. Изучение возможного применения микроРНК в качестве биомаркеров и перспективы их терапевтического использования широко обсуждаются в литературе. Несмотря на обилие информации о различных генах, участвующих в гаметогенезе, молекулярные механизмы его нарушений остаются в значительной степени неизвестными. Существуют исследования, которые показывают, что молекулы некодирующей РНК могут играть исключительную роль в развитии заболеваний мочеполовой системы [6, 7].

МикроРНК обнаружены почти во всех тканях и жидкостях организма человека, они также выделены из фолликулярной жидкости и эякулята [8, 9]. МикроРНК модулируют различные физиологические процессы посредством усиления или ослабления экспрессии генов; в свою очередь, изменение уровня экспрессии микроРНК ассоциируется с качеством ооцитов, а также олиго-, астено- и тератозооспермией [8, 10].

В последнее десятилетие многие исследователи приходят к выводу, что микроРНК – ключевые посттранскрипционные регуляторы сайленсинга генов. Эти молекулы, благодаря специфическому взаимодействию с 3'-нетранслируемой об-

ластью (3'UTR) целевых матричных РНК (мРНК), приводят к ингибированию трансляции и/или деградации последних [11]. Проведено множество исследований с целью поиска микроРНК с разными паттернами экспрессии в качестве нового биомаркера бесплодия, тем не менее, несмотря на значительный прогресс в профилировании микроРНК в характеристике молекулярных событий, точные биологические функции и генетические мишени были выявлены для очень ограниченного их числа. Определение целевой мРНК конкретной микроРНК может стать терапевтической мишенью для лечения женского и мужского бесплодия или мужской контрацепции.

Биосинтез и механизм действия микроРНК

МикроРНК представляют собой некодирующие РНК и состоят из 18–24 нуклеотидов с одноцепочечной структурой. Они продуцируются РНК-полимеразой II в ядре в виде «шпильки» (hairpin), называемой pri-микроРНК [12]. В дальнейшем на эту молекулу воздействует фермент группы РНКазы III, именуемый Drosha, в результате чего образуется pre-микроРНК [13]. Pre-микроРНК переносится в цитоплазму при помощи экспортина-5. Позже эта молекула подвергается воздействию фермента Dicer, что приводит к образованию зрелой микроРНК, которая принимает участие в формировании РНК-индуцированного комплекса сайленсинга (RNA-induced silencing complex/RISC). Данный комплекс подавляет экспрессию генов-мишеней за счет деградации их мРНК или репрессии трансляции (рис. 1). Одна микроРНК может быть мишенью для нескольких мРНК, и, в свою очередь, одна мРНК может иметь сайты связывания для множества микроРНК.

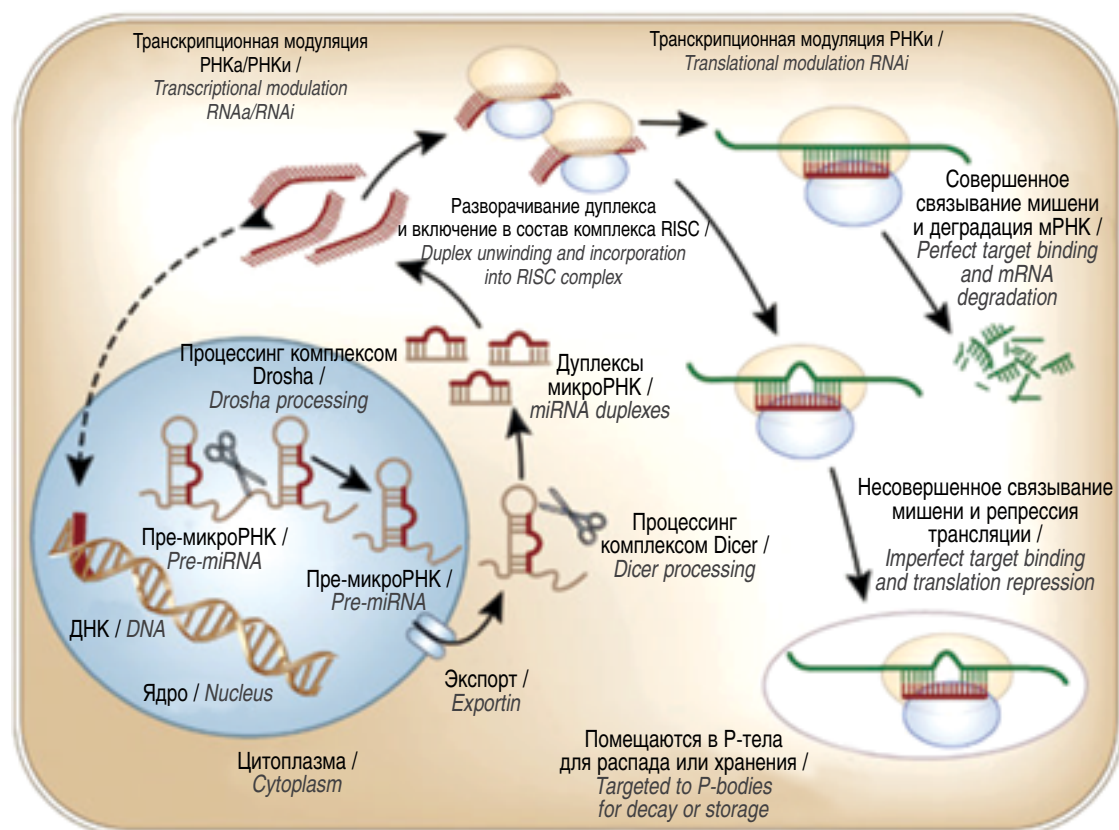


Рис 1. Биосинтез и механизм действия микроРНК (по Chandrasekaranetal., 2012 [14]).

Fig. 1. Biosynthesis and mechanisms of action of microRNAs (according to Chandrasekaranetal., 2012 [14]).

Диагностическая значимость микроРНК

Существуют доказательства, что молекулярно-генетические характеристики половых клеток, а также здоровье родителей в момент зачатия могут существенно повлиять на его результаты [15, 16]. Более того, некоторые эпигенетические модификации могут передаваться по наследству от поврежденных гамет следующему поколению [17]. Эмбрионы, полученные с использованием сперматозоидов низкого качества, характеризуются сниженным потенциалом развития и имплантации, что увеличивает частоту невынашивания беременности [18].

Более глубокое понимание патологических основ идиопатического бесплодия может существенно помочь репродуктологам. Ориентация исследований по разработке высокотехнологичных диагностических и оценочных инструментов позволит внедрить точные, целенаправленные и эффективные методы лечения для персонализации ведения пациентов и обеспечения здоровья будущих поколений.

В настоящее время диагностика мужского бесплодия сводится преимущественно к исследованию спермограммы, которое включает определение ряда рутинных количественных и качественных показателей. У данного анализа есть целый ряд ограничений: 1) нормальные результаты спермограммы не гарантируют зачатие; 2) параметры спермы фертильных и бесплодных мужчин могут совпадать по значительному количеству показателей; 3) анализ спермы не раскрывает причины бесплодия. Принимая во внимание упомянутые недостатки спермограммы, крайне важно найти новые биомаркеры для диагностики мужского бесплодия.

Новый биомаркер должен быть специфичным и высокочувствительным. МикроРНК циркулируют в различных биологических жидкостях, легко обнаруживаются даже в очень низких концентрациях, появляются раньше белковых маркеров, что позволяет выявить заболевание на ранней стадии, а экспрессия микроРНК часто является тканевой/биологической и стадийно-специфической. МикроРНК более стабильны, чем мРНК, так как защищены от эндогенных РНКаз, поскольку существуют в виде комплексов с различными белками или иными механизмами [19]. Таким образом, их относительная стабильность, широкая распространенность, а также высокая специфичность повышают потенциал использования в качестве диагностического/прогностического инструмента.

Важной характеристикой биомаркера является его неинвазивность. Так, современные клинические методы диагностики необструктивной азооспермии часто требуют хирургического вмешательства, что может привести к ухудшению состояния пациентов. Немаловажным является и тот факт, что существующие методы диагностики позволяют получить ограниченное количество образцов для цитологической и гистологической диагностики, а также для исследования экспрессии генов. Определение уровня экспрессии микроРНК лишено этих недостатков [20].

На основе анализа уровней экспрессии микроРНК в тканях яичек можно также предсказать возможность успешного извлечения сперматозоидов при биопсии. Прогностическая ценность микроРНК в этих случаях заключается в улучшении результатов ЭКО/ИКСИ (экстракорпоральное

оплодотворение/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида), уменьшении затрат на лечение, а также снижении уровня психологического дискомфорта, связанного с бесплодием [21].

Изменения экспрессии микроРНК при бесплодии

Поиску диагностически важных различий в экспрессии микроРНК при женском и мужском бесплодии посвящены многочисленные сообщения. Наиболее полно охарактеризован профиль микроРНК при снижении оплодотворяющей способности сперматозоидов. Одно из первых масштабных исследований в этой области было выполнено Wang et al. в 2011 г. [22]. В группе из 289 бесплодных мужчин с различными отклонениями (необструктивная азооспермия, астенозооспермия, олигоспермия) и группе сравнения из 168 фертильных мужчин оценивался уровень экспрессии 19 микроРНК. Статистически значимые отклонения были обнаружены в экспрессии 7 типов микроРНК: экспрессия miR-34c-5p, miR-122, miR-146b-5p, miR-181a, miR-374b, miR-509-5p и miR-513a-5p была значительно снижена у пациентов с азооспермией и заметно повышена у пациентов с астенозооспермией. Необструктивная азооспермия также может сопровождаться усилением экспрессии некоторых микроРНК, в частности hsa-miR-141, hsa-miR-429 и hsa-miR-7-1-3p [23]. По мнению авторов, в основе патогенеза данного состояния лежит подавление экспрессии мРНК генов *Pik3r3*, *Rb1*, *Cbl* и *Tgfb2*. Данные гены участвуют в регуляции сперматогенеза, а также ответственны за процесс апоптоза стволовых клеток.

В работе Zhou et al. [24] показано, что экспрессия miR-525-3p у пациентов с астенозооспермией была снижена, в то время как экспрессия SEMG1 – увеличена по сравнению с группой фертильных мужчин. SEMG1 является основным белком предэякулята, который играет роль в модуляции разжижения спермы, ингибирует капацитацию сперматозоидов и регулирует проницаемость мембраны сперматозоидов. Эти данные позволили авторам предположить, что уменьшение экспрессии микроРНК 525-3p приводит к астенозооспермии посредством усиления экспрессии SEMG1.

Характерный профиль микроРНК обнаружен при сочетании бесплодия и варикоцеле [25]. При этой патологии отмечалось снижение экспрессии miRNA-122, miRNA-181a, miRNA-34c5, в то время как в других группах исследования такой связи не наблюдалось (фертильные мужчины, фертильные с варикоцеле, бесплодные без варикоцеле). Экспрессия микроРНК положительно коррелировала с концентрацией, подвижностью и морфологией сперматозоидов и отрицательно коррелировала с маркерами оксидативного стресса и апоптоза (BAX, BCL2). По другим данным, у бесплодных пациентов значительно увеличена экспрессия miR-210-3p по сравнению с мужчинами с варикоцеле без нарушений в спермограмме [26]. Считается, что микроРНК 210-3p индуцирует апоптоз сперматогенных клеток посредством активации каспазы 3 [27].

Найдены типы микроРНК и их гены-мишени, при нокауте которых страдает фертильность вплоть до полной стерильности [28]. Так, развитие необструктивной азооспермии коррелировало с активацией miR-19b и miR-let-7a, а выключение контролируемых ими генов, *Esr1* (Er-alpha) и *Gja1* для

miR-19b и *Fndc3a* для обоих типов микроРНК, сопровождались утратой оплодотворяющей способности.

Несколько работ было посвящено роли микроРНК в регуляции экспрессии рецепторов эстрогенов различного типа у мужчин. Повышение экспрессии *hsa-mir-21* и *hsa-mir-22* в сперматозоидах приводило к развитию олигоспермии и бесплодию из-за подавления экспрессии рецептора эстрогенов β (ER β), нарушая капацитацию и созревание сперматозоидов, а также пролиферацию клеток Сертоли [29]. Хотя существует достаточно прочная корреляция между микроРНК-21, -22 и снижением экспрессии ER β , существуют и иные потенциальные мишени для действия этих микроРНК: для *hsa-mir-21* это мРНК генов *MEST*, *AKT2*, *AKT1*, *PTEN* и *PLAG1*; для *hsa-mir-22* – *PTEN* и *AKT1*.

Abhari et al. оценили роль рецептора эстрогенов α (ER α) как мишени микроРНК при бесплодии [30]. У пациентов с олигоспермией была обнаружена активация *mir-100* и *let-7b*, которые подавляли экспрессию ER α . Этот рецептор играет важную роль в метаболизме сперматозоидов, его дисфункция вызывает снижение подвижности сперматозоидов и доли клеток с нормальной морфологией [31].

МикроРНК тесно вовлечены в регуляцию синтеза всех типов рецепторов половых гормонов и, в большинстве случаев, подавляют сигнальные каскады, индуцируемые не только эстрогенами, но и андрогенами [32]. Вместе с тем их мишенью являются и секреторные белки, экспрессируемые в яичках независимо от воздействия тестостерона. Единственным представителем этого семейства является богатый цистеином секреторный белок 2 (CRISP2) [33]. Этот белок контролирует поток кальция через рианодиновые рецепторы, модулируя подвижность жгутика сперматозоида. Более того, CRISP2 может высвобождаться из акросомального пузырька для акросомной реакции или повторной ассоциации с экваториальным сегментом сперматозоида человека и прореагировавшей акросомой.

Существуют работы, указывающие на причастность CRISP2 к адгезии клеток Сертоли в яичках [34]. Эти и другие исследования выявили тесную связь между снижением экспрессии данного белка и развитием мужского бесплодия. Zhou et al. [35] проводилась оценка эпигенетических факторов, способных приводить к подавлению экспрессии белка CRISP2. Установлено, что микроРНК 27b напрямую регулирует экспрессию CRISP2: у пациентов с астенозооспермией наблюдалась низкая концентрация данного белка, в то время как экспрессия *miR-27b* была значительно увеличена.

С нарушением подвижности сперматозоидов ассоциировано также увеличение экспрессии *miR-23a/b-3p* [36]. *In silico* были установлены мишени для данной микроРНК: мРНК белков PFKFB4, HMMR, SPATA6 и TEX15, уровни которых были значительно ниже у мужчин с олигоастенозооспермией по сравнению с мужчинами с нормозооспермией. Наряду с этим, при оценке уровня *hsa-miR-10a*, *hsa-miR-10b*, *hsa-miR-135a*, *hsa-miR-135b*, *hsa-miR-888* и *hsa-miR-891a* у бесплодных мужчин с астенозооспермией было продемонстрировано угнетение экспрессии этих микроРНК по сравнению с фертильной группой [33].

Одна из основных причин астенозооспермии – дисфункция митохондрий, которая связана с нарушениями регуля-

ции посредством микроРНК экспрессии ферментов транспорта электронов [37]. Усиление экспрессии *miR-151a-5p* снижало продукцию АТФ в сперматозоидах, мишенью для микроРНК является цитохром b [38]. В этом исследовании было показано, что гиперэкспрессия *hsa-miR-151a-5p* при астенозооспермии сочетается с низким уровнем *hsa-miR-101-3p* и *let-7b-5p*. Таким образом, *miR-151a-5p* может участвовать в управлении клеточным дыханием посредством супрессии цитохрома b.

Еще один микроРНК-зависимый механизм астенозооспермии опосредован даун-регуляцией *let-7b-5p* и последующим нарушением экспрессии ее целевого гена белка AURKB [39]. Анализ *in vitro* показал, что этот белок, одна из трех изоформ киназы Aurora, принимает участие в прикреплении веретена деления к центромере в ходе митоза, одного из наиболее энергозатратных клеточных процессов. Повышение концентрации AURKB сопровождается ингибированием гликолиза и дефицитом АТФ, ограничивая подвижность сперматозоидов. Авторы работы рассматривают бинарную систему *miR-let-7b-5p*–*Aurkb* в качестве перспективной мишени целевой терапии тяжелых форм бесплодия.

Кандидатами на роль таргетных/маркерных молекул при infertility выступают также представители семейства микроРНК 34/449 и 34b-5p [40–42]. На рис. 2 представлены основные механизмы, лежащие в основе репродуктивной патологии при снижении экспрессии микроРНК 34/449.

Члены этого семейства контролируют паттерны экспрессии ключевых белков, связанных со сперматогенезом. MicroRNA-34/449 обладают также выраженными антиоксидантными и антиапоптотическими свойствами, способствуя регуляции гомеостаза яичек. Важно, что уровни *miR-34/449* в сперматозоидах, ткани яичек и семенной плазме напрямую связаны с тяжестью мужского бесплодия, что указывает на их значение в качестве чувствительных индикаторов данной патологии.

Предпринимаются попытки систематизации большого массива данных о роли микроРНК в регуляции процесса воспроизводства различными методами, включая биоинформатический анализ для верификации найденных закономерностей и поиска новых микроРНК, вовлеченных в генез мужского бесплодия [9,43]. Эти усилия пока не увенчались успехом вследствие неидентичности применяемых методик, использования различных биологических образцов, методик пробоподготовки и критериев включения/исключения пациентов, что приводит к высокой неоднородности исследований в этой области и невозможности выполнения мета-анализа для подтверждения гипотезы о существовании взаимосвязи между aberrантной экспрессией микроРНК в репродуктивных клетках/тканях и бесплодием. Наконец, многообразие вариантов спермоассоциированной микроРНК и фрагментарность имеющихся представлений о значении каждой из них, в совокупности с широким спектром фенотипов мужского бесплодия, формируют мозаичную картину патологии, что затрудняет их клиническое приложение.

Подводя итоги, можно констатировать, что у мужчин, страдающих той или иной формой бесплодия, установлено снижение экспрессии *miRNA-525-3p*, 122, 181a, 371-a-3, 10a, 10b, 135a, 135b, 888, 891a, 101-3p, *let-7b-5p*, 146b-5p, 374b,

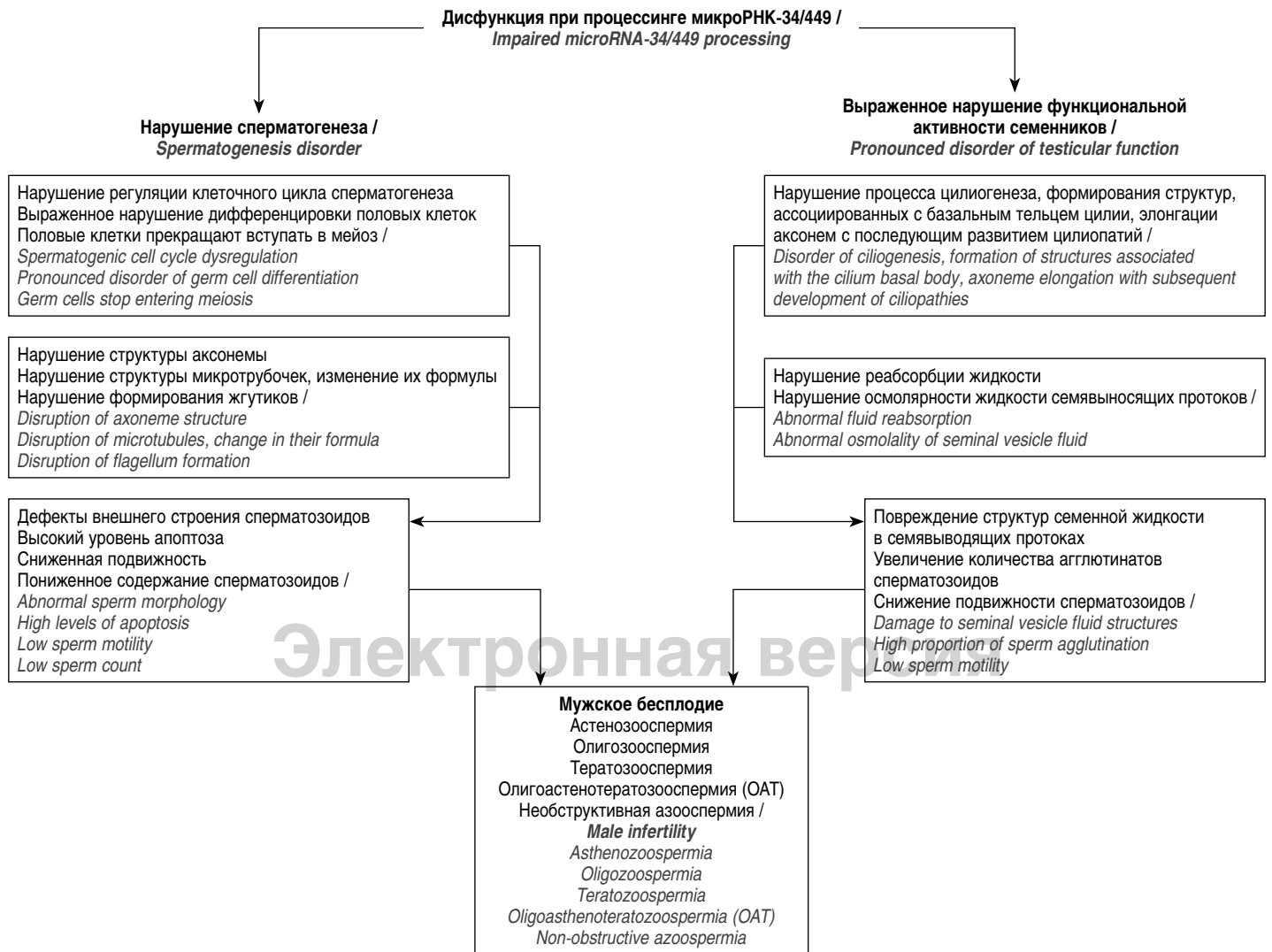


Рис. 2. Нарушения фертильности при снижении экспрессии микроРНК 34/449.

Fig. 2. Fertility disorders with decreased expression of microRNA 34/449.

509–5p, 513a–5p, 34a,b,c и miR-449-b, а также усиление экспрессии miRNA-141, 429, 7-1-3p, 19b, let-7a, -21, 22, 100, let-7b, 23a/b-3p, 27b, 151a-5p, 429, 210-3p. Основными постулируемыми механизмами действия микроРНК, приводящими к бесплодию, предполагаются подавление экспрессии мРНК и соответствующих им белков Pik3r3, Rb1, Cbl, Tgfb2, Esr1 (Er-alpha), Gja1, Fndc3a, ERβ, ERα, MEST, AKT2, AKT1, PTEN и PLAG, PFKFB4, HMMR, SPATA6, TEX15, CRISP2 и цитохрома В, и, напротив, усиление экспрессии белков SEMG1, каспазы 3, AURKB, которые сопровождаются нарушениями цилиогенеза, формирования жгутика сперматозоида и других этапов дифференцировки гамет. В целом микроРНК являются облигатными и наиболее многочисленными модуляторами сперматогенеза, принимая непосредственное участие в тонкой настройке (fine-tuning) этого фундаментального биологического процесса.

Что касается женского бесплодия, то имеются свидетельства тесной взаимосвязи качества ооцитов и таких заболеваний, как синдром поликистозных яичников, эндометриоз, преждевременная недостаточность яичников с дифферен-

циальной экспрессией различных классов микроРНК. Так, было обнаружено, что в общей сложности 47 микроРНК экспрессируются значительно по-разному у пациенток с высоким и низким качеством ооцитов, что позволяет использовать их в качестве биомаркеров способности к оплодотворению и эмбрионального потенциала [9]. При эндометриозе, одной из наиболее частых причин репродуктивной патологии, установлено нарушение молекулярных механизмов биогенеза микроРНК: снижение экспрессии miRNA-126-5p сопровождалось усилением миграции и инвазии клеток эндометрия; miRNA-2861 – активацией пролиферативного апоптоза эктопических клеток эндометрия; miRNA-141-3p – подавлением миграции стромальных клеток эндометрия; miRNA-488 – подавлением пролиферации, миграции и инвазии эндометриальных железистых клеток [3]. Кроме того, в этом же обзоре представлена информация о 30 микроРНК, гипер- или гипокспрессия которых ассоциирована с гиперстимуляцией мРНК CYP17A1, биосинтеза андрогенов и регуляцией сигнального пути ERK1/2 с изменением параметров контроля созревания фолликулов. Такая патология, как пре-

ждевременная недостаточность яичников, также сопряжена с aberrантной экспрессией более 10 различных микроРНК с нарушением пролиферации и аутофагии клеток гранулезы, снижением репарации ДНК, ингибированием сфингозин-1-фосфатного рецептора 1 (S1PR1) в гранулезных клетках, индукцией апоптоза и другими дисрегуляторными процессами.

Необходимо также отметить, что микроРНК рассматриваются как эффективные модуляторы на всех этапах репродуктивного процесса, включая гаметогенез, оплодотворение, имплантацию эмбриона, эмбриональное развитие и сохранение беременности [6]. Наиболее перспективным направлением практического применения микроРНК считается оптимизация выполнения и повышение результативности процедуры вспомогательных репродуктивных технологий. С этой целью предложено использование целевых микроРНК, инкапсулированных в наноразмерных липидных везикулах, обеспечивающих адресную доставку информационных молекул [44].

Заключение

Идиопатическое бесплодие остается одной из главных проблем современной репродуктологии. Оогенез и сперматогенез координируются почти 2000 генов, и дисфункция этих генов, а также их регуляторных молекул, включая микроРНК, является новой темой исследований. Выявление и адекватная оценка молекулярных изменений при бесплодии имеет первостепенное значение как для поиска новых способов его коррекции, так и для предупреждения трудоемких и болезненных процедур рутинной диагностики и терапии.

МикроРНК предсказывают роль новых биомаркеров, способных расширить познания этиопатогенеза бесплодия. Во многих исследованиях продемонстрировано, что микроРНК влияют на гаметогенез, а расшифровка механизмов их дисрегуляции может стать ключом к пониманию причин infertility. Как потенциальный биомаркер микроРНК достаточно просто выделить из эякулята или фолликулярной жидкости неинвазивными методами, их относительно легко и недорого определить стандартным анализом методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, наконец, их использование позволит поставить диагноз за сравнительно короткое время. Для окончательного признания прогностического и диагностического потенциала микроРНК, а также для определения возможности терапевтического применения этих многообещающих молекул или управления их активностью посредством модуляции экспрессии необходимы дополнительные исследования, в первую очередь, по выявлению роли отдельных семейств и скринингу наиболее релевантных комбинаций микроРНК и других биологических индикаторов фертильности.

Информация о финансировании

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-25-00140, <https://rscf.ru/project/23-25-00140/>

Financial support

This study was supported by the Russian Science Foundation grant No 23-25-00140, <https://rscf.ru/project/23-25-00140/>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Давыдов АИ, Хабарова МБ, Чилова РА, Лебедев ВА, Шахламова МН. Эндометриоз и окислительный стресс. Обоснование стратегии лечения при эндометриоз-ассоциированном бесплодии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(1):69-75. / Davydov AI, Khabarova MB, Chilova RI, Lebedev VA, Shakhlamova MN. Endometriosis and oxidative stress. Treatment rationale in endometriosis-associated infertility. Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2023;22(1):69-75. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-1-69-75 (In Russian).
2. Carson S, Kallen A. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. JAMA. 2021;326(1):65-76. DOI: 10.1001/jama.2021.4788
3. Abdelrahim AM, Sammor HM, Gomaa MF, Mahmoud AA, Farid LA. Impact of low-dose dexamethasone on pregnancy outcome in type A PCOS women candidate for IVF/ICSI using the gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol. Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2023;22(2):33-42. (In Russian). / Абдельрахим АМ, Саммор ХМ, Гомаа МФ, Махмуд АА, Фарид ЛА. Влияние приема низких доз дексаметазона на исходы беременности у пациенток с СПКЯ фенотипа А, планирующих ЭКО/ИКСИ по протоколу с использованием антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023;22(2):33-42. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-2-33-42
4. Bahmyari S, Jamali Z, Khatami S, Vakili O, Roozitalab M, Savardashtaki A, et al. MicroRNAs in female infertility: An overview. Cell Biochem Funct. 2021;39(8):955-969. DOI: 10.1002/cbf.3671.
5. Burgos C, Cikutovic R, Alarcón M. MicroRNA expression in male infertility. Reprod Fertil Dev. 2022;34(12):805-818. DOI: 10.1071/RD21131.
6. Xie Y, Wu C, Chen W, Wu Z, Cai G, Hong L. Extracellular vesicles-encapsulated microRNA in mammalian reproduction: A review. Theriogenology. 2023;196:174-185. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2022.11.022.
7. Vashisht A, Gahlay GK. Using miRNAs as diagnostic biomarkers for male infertility: opportunities and challenges. Mol Hum Reprod. 2020 Apr 24;26(4):199-214. DOI: 10.1093/molehr/gaaa016
8. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. Front Endocrinol (Lausanne). 2018 Aug 3;9:402. DOI: 10.3389/fendo.2018.00402
9. Zhang D, Lv J, Tang R, Feng Y, Zhao Y, Fei X et al. Association of exosomal microRNAs in human ovarian follicular fluid with oocyte quality. Biochem Biophys Res Commun. 2021;534:468-473. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.11.058.
10. Дмитриева МЛ, Тихоновская ОА, Петров ИА, Логвинов СВ. Экспрессия miR-181a и miR-146a при преждевременной овариальной недостаточности аутоиммунной этиологии. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(2):85-89. / Dmitrieva ML, Tikhonovskaya OA, Petrov IA, Logvinov SV. Expression of miR-181a and miR-146a in primary ovarian insufficiency of autoimmune. Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2022;21(2):85-89. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-2-85-89 (In Russian).
11. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. Cell. 2009 Jan 23;136(2):215-33. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.002
12. Anglicheau D, Muthukumar T, Suthanthiran M. MicroRNAs: Small RNAs with big effects. Transplant. 2010;90:105-112. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181e913c2
13. Wu Q, Song R, Ortogero N, Zheng H, Evanoff R, Small CL, et al. The RNase III enzyme DROSHA is essential for microRNA production and spermatogenesis. J Biol Chem. 2012 Jul 20;287(30):25173-90. DOI: 10.1074/jbc.M112.362053

14. Chandrasekaran K, Karolina D, Sepramaniam S, Armugam A, Wintour E, Bertram J, et al. Role of microRNAs in kidney homeostasis and disease. *Kidney Int.* 2012;81(7):617-27. DOI: 10.1038/ki.2011.448.
15. Neto FT, Bach PV, Najari BB, Li PS, Goldstein M. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Semin Cell Dev Biol.* 2016 Nov;59:10-26. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.04.009
16. Guerra-Carvalho B, Carrageta D, Crisostomo L, Oliveira P. Molecular mechanisms regulating spermatogenesis in vertebrates: Environmental, metabolic, and epigenetic factor effects. *Animal Reproduction Science* 2021. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2021.106896
17. Bracke A, Peeters K, Punjabi U, Hoogewijs D, Dewilde S. A search for molecular mechanisms underlying male idiopathic infertility. *Reprod Biomed Online.* 2018 Mar;36(3):327-339. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.12.005
18. Chapuis A, Gala A, Ferrières-Hoa A, Mullet T, Bringer-Deutsch S, Vintejoux E, et al. Sperm quality and paternal age: effect on blastocyst formation and pregnancy rates. *Basic Clin Androl.* 2017 Jan 21;27:2. DOI: 10.1186/s12610-016-0045-4
19. Sendler E, Johnson GD, Mao S, Goodrich RJ, Diamond MP, Hauser R, et al. Stability, delivery and functions of human sperm RNAs at fertilization. *Nucleic Acids Res.* 2013 Apr;41(7):4104-17. DOI: 10.1093/nar/gkt132
20. Khazaie Y, Nasr Esfahani MH. MicroRNA and Male Infertility: A Potential for Diagnosis. *Int J Fertil Steril.* 2014 Jul;8(2):113-8.
21. Salas-Huetos A, James ER, Aston KI, Carrell DT, Jenkins TG, Yeste M. The role of miRNAs in male human reproduction: a systematic review. *Andrology.* 2020 Jan;8(1):7-26. DOI: 10.1111/andr.12714
22. Wang C, Yang C, Chen X, Yao B, Yang C, Zhu C, et al. Altered profile of seminal plasma microRNAs in the molecular diagnosis of male infertility. *Clin Chem.* 2011 Dec;57(12):1722-31. DOI: 10.1373/clinchem.2011.169714
23. Wu W, Qin Y, Li Z, Dong J, Dai J, Lu C, et al. Genome-wide microRNA expression profiling in idiopathic non-obstructive azoospermia: significant up-regulation of miR-141, miR-429 and miR-7-1-3p. *Hum Reprod.* 2013 Jul;28(7):1827-36. DOI: 10.1093/humrep/det099
24. Zhou QZ, Guo XB, Zhang WS, Zhou JH, Yang C, Bian J, et al. Expressions of miR-525-3p and its target gene SEMG1 in the spermatozoa of patients with asthenozoospermia. *Andrology.* 2019 Mar;7(2):220-227. DOI: 10.1111/andr.12573
25. Mostafa T, Rashed LA, Nabil NI, Osman I, Mostafa R, Farag M. Seminal miRNA Relationship with Apoptotic Markers and Oxidative Stress in Infertile Men with Varicocele. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4302754. DOI: 10.1155/2016/4302754
26. Xu YW, Ou NJ, Song YX, Wang XH, Kang JQ, Yang YJ, et al. Seminal plasma miR-210-3p induces spermatogenic cell apoptosis by activating caspase-3 in patients with varicocele. *Asian J Androl.* 2020 Sep-Oct;22(5):513-518. DOI: 10.4103/aja.aja_114_19
27. Xu Y, Zhang Y, Yang Y, Liu X, Chen Y. Seminal plasma miR-210-3p is a biomarker for screening dyszoospermia caused by varicocele. *Andrologia.* 2019 Jun;51(5):e13244. DOI: 10.1111/and.13244
28. Obholz KL, Akopyan A, Waymire KG, MacGregor GR. FNDC3A is required for adhesion between spermatids and Sertoli cells. *Dev Biol.* 2006 Oct 15;298(2):498-513. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.06.054
29. Abhari A, Zarghami N, Farzadi L, Nouri M, Shahnazi V. Altered of microRNA expression level in oligospermic patients. *Iran J Reprod Med.* 2014 Oct;12(10):681-6.
30. Abhari A, Zarghami N, Shahnazi V, Barzegar A, Farzadi L, Karami H, et al. Significance of microRNA targeted estrogen receptor in male fertility. *Iran J Basic Med Sci.* 2014 Feb;17(2):81-6.
31. Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. Association of polymorphisms in the estrogen receptors alpha, and beta (ESR1, ESR2) with the occurrence of male infertility and semen parameters. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Oct;122(4):193-203. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.06.011
32. Малек АВ, Берштейн ЛМ. МикроРНК: половые гормоны, гормональный канцерогенез, гормоночувствительность опухолевой ткани. *Успехи молекулярной онкологии.* 2015;2(1):004-012. / Malek AV, Bershtein LM. MicroRNA: sex steroids, hormonal carcinogenesis, hormonal sensitivity of tumor tissue. *Advances in Molecular Oncology.* 2015;2(1):004-012. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.1.004-012 (In Russian).
33. Tian H, Lv M, Li Z, Peng D, Tan Y, Wang H, et al. Semen-specific miRNAs: Suitable for the distinction of infertile semen in the body fluid identification? *Forensic Sci Int Genet.* 2018 Mar;33:161-167. DOI: 10.1016/j.fsigen.2017.12.010
34. Koppers AJ, Reddy T, O'Bryan MK. The role of cysteine-rich secretory proteins in male fertility. *Asian J Androl.* 2011 Jan;13(1):111-7. DOI: 10.1038/aja.2010.77
35. Zhou JH, Zhou QZ, Lyu XM, Zhu T, Chen ZJ, Chen MK, et al. The expression of cysteine-rich secretory protein 2 (CRISP2) and its specific regulator miR-27b in the spermatozoa of patients with asthenozoospermia. *Biol Reprod.* 2015 Jan;92(1):28. DOI: 10.1095/biolreprod.114.124487
36. Abu-Halima M, Ayesh BM, Hart M, Alles J, Fischer U, Hammadeh M, et al. Differential expression of miR-23a/b-3p and its target genes in male patients with subfertility. *Fertil Steril.* 2019 Aug;112(2):323-335.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.03.025
37. Piomboni P, Focarelli R, Stendardi A, Ferramosca A, Zara V. The role of mitochondria in energy production for human sperm motility. *Int J Androl.* 2012 Apr;35(2):109-24. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2011.01218.x
38. Zhou R, Wang R, Qin Y, Ji J, Xu M, Wu W, et al. Mitochondria-related miR-151a-5p reduces cellular ATP production by targeting CYTB in asthenozoospermia. *Sci Rep.* 2015 Dec 2;5:17743. DOI: 10.1038/srep17743
39. Zhou R, Zhang Y, Du G, Han L, Zheng S, Liang J, et al. Down-regulated let-7b-5p represses glycolysis metabolism by targeting AURKB in asthenozoospermia. *Gene.* 2018 Jul 15;663:83-87. DOI: 10.1016/j.gene.2018.04.022
40. Eikmans M, D H Anholts J, Blijleven L, Meuleman T, van Beelen E, van der Hoorn MP, et al. Optimization of microRNA Acquirement from Seminal Plasma and Identification of Diminished Seminal microRNA-34b as Indicator of Low Semen Concentration. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 8;21(11):4089. DOI: 10.3390/ijms21114089
41. Pantos K, Grigoriadis S, Tomara P, Louka I, Maziotes E, Pantou A, et al. Investigating the Role of the microRNA-34/449 Family in Male Infertility: A Critical Analysis and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jul 1;12:709943. DOI: 10.3389/fendo.2021.709943
42. Najafipour R, Momeni A, Yousefipour F, Mousavi S, Moghbelinejad S. Under expression of hsa-miR-449 family and their promoter hypermethylation in infertile men: A case-control study. *Int J Reprod Biomed.* 2021 Jan 25;19(1):23-34. DOI: 10.18502/ijrm.v19i1.8177
43. Heidary Z, Zaki-Dizaji M, Saliminejad K, KhorramKhorshid HR. MicroRNA profiling in spermatozoa of men with unexplained asthenozoospermia. *Andrologia.* 2019 Jul;51(6):e13284. DOI: 10.1111/and.13284
44. Li T, Greenblatt E, Shin M, Brown T, Chan C. Cargo small non-coding RNAs of extracellular vesicles isolated from uterine fluid associate with endometrial receptivity and implantation success. *Fertil Steril.* 2021;115(5):1327-1336. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.046
45. Щербакowa ЛН, Проскурнина ЕВ, Пахомова ДА, Ушаков ИЛ, Алексеев АВ, Даренская МА, и др. Оксидантно-антиоксидантный профиль фолликулярной жидкости: влияние генеза бесплодия, схемы стимуляции овуляции, препарата для анестезии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(1):20-31. / Shcherbakova LN, Proskurnina EV, Pakhomova DA, Ushakov IL, Alekseev AV, Darenskaya MA, et al. Oxidant-antioxidant profile of follicular fluid: impact of the genesis of infertility, ovulation stimulation regimens, and an anaesthetic. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2020;19(1):20-31. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-20-31 (In Russian).

Информация о соавторах:

Громенко Юлия Юрьевна, кандидат медицинских наук, главный врач Медицинского центра «Семья»

Громенко Иван Дмитриевич, ассистент кафедры биологической химии Башкирского государственного медицинского университета

Галимова Саида Шамильевна, ассистент кафедры терапии и сестринского дела с уходом за больными Башкирского государственного медицинского университета

Галимова Эльмира Фанисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии Башкирского государственного медицинского университета

Громенко Дарья Дмитриевна, ординатор Башкирского государственного медицинского университета

Шелестова Ольга Сергеевна, студент 2-го курса факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

Рягин Сергей Николаевич, доктор педагогических наук, заведующий кафедрой химии Московского финансово-промышленного университета «Синергия»

Галимов Шамиль Нариманович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой биологической химии Башкирского государственного медицинского университета

Ящук Альфия Галимовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета

Information about co-authors:

Yulia Yu. Gromenko, MD, PhD, Chief Physician of the Medical Center "Family"

Ivan D. Gromenko, Assistant at the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University

Saida Sh. Galimova, Assistant at the Department of Therapy and Nursing Care, Bashkir State Medical University

Elmira F. Galimova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pathological Physiology, Bashkir State Medical University

Daria D. Gromenko, Clinical Resident, Bashkir State Medical University

Olga S. Shelestova, Second-Year Student, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University

Sergey N. Ryagin, DSc in Pedagogy, Head of the Department of Chemistry, Moscow University for Industry and Finance "Synergy"

Shamil N. Galimov, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Bashkir State Medical University

Alfiya G. Yashchuk, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with course Institute of Continuing Professional Education, Bashkir State Medical University

Издательство «Династия»

выпускает журнал Федерации педиатров стран СНГ и Международной организации Consensus in Pediatrics
«Вопросы практической педиатрии»

Почетный главный редактор

член-корреспондент РАН, профессор Б.С.Каганов

Почетный председатель Федерации педиатров стран СНГ,
председатель Научно-экспертного совета Издательства «Династия»

Главный редактор

академик РАН, профессор А.В.Горелов

заместитель директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора,
заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета
Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова

Заместители главного редактора

профессор М.Кац

Президент Международной общественной организации «Global Initiative for Consensus in Pediatrics» (Израиль)

профессор Д.В.Печуров

заведующий кафедрой детских болезней Самарского государственного медицинского университета (Россия)

профессор К.А.Узакбаев

проректор по науке и клинической работе Международного медицинского университета (Кыргызстан)

Научно-практический журнал «Вопросы практической педиатрии» адресован педиатрам, неонатологам, детским хирургам, врачам общей практики, научным работникам, организаторам здравоохранения. Журнал публикует оригинальные исследования, обзоры литературы, лекции, методические рекомендации, клинические наблюдения, официальные документы органов управления здравоохранением.

Тематика публикаций: этиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение и профилактика болезней детского возраста; терапия неонатальной патологии, современные возможности выхаживания и лечения недоношенных и маловесных детей; актуальные проблемы питания здоровых и больных детей: естественное и искусственное вскармливание, лечебное питание, использование биологически активных добавок в педиатрии; новые лекарственные средства и технологии в практике педиатра; инвазивные и неинвазивные методы диагностики в педиатрии; возможности применения хирургических методов лечения в педиатрии; вопросы охраны репродуктивного здоровья подростков; организационные вопросы.

Журнал индексируется в реферативной базе данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory

и в Российском индексе научного цитирования. Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru

