

Рус. УДК 575.23

## МикроРНК КАК МАРКЕРЫ МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ (ОБЗОР)

Герасименко Мария Владимировна

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

### *Аннотация:*

Молекулярные основы дисфункциональных и патологических состояний мужской репродуктивной системы еще не изучены достаточно полно, но результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что микроРНК играют важную роль в регуляции пост-транскрипционных процессов сперматогенеза. Они являются участниками иммунных реакций, реакций на окислительный и тепловой стресс, регуляторами дифференцировки/пролиферации, компактизации хроматина, апоптоза, регулируют синтез функционально важных белков метаболизма сперматозоидов, синтез белков, вовлеченных в подвижность сперматозоидов и так далее. Все это дает основания полагать, что микроРНК, уровень экспрессии которых различается в норме и патологии, могут быть использованы в качестве маркеров различных патологий сперматогенеза.

Учитывая, что нарушения сперматогенеза являются одной из самых значимых причин бесплодия, выявление таких микроРНК и изучение механизмов их регуляции представляет значительный интерес для формирования более точных представлений о процессах патоспермии и для разработки методов терапии бесплодия. Поэтому задачей данной статьи является обзор литературы последних шести лет об изменении экспрессии микроРНК в тестикулярной ткани, семенной плазме при различных видах патоспермии.

Как показал аналитический обзор литературы по данному вопросу, резюмированный в статье, для различных патологий сперматогенеза характерно понижение уровня экспрессии микроРНК-15, микроРНК-126, микроРНК-449, микроРНК-514, микроРНК-517, микроРНК-1260 и повышение экспрессии микроРНК-99, микроРНК-141, микроРНК-193, микроРНК-373, микроРНК-429.

Изменения уровня экспрессии следующих микроРНК при различных патологиях сперматогенеза также неоднократно отмечалась исследователями, однако в зависимости от типа патоспермии экспрессия каждой из них могла быть как повышена, так и понижена: микроРНК-16, микроРНК-18, микроРНК-26, микроРНК-29, микроРНК-30, микроРНК-34, микроРНК-122, микроРНК-125, микроРНК-181, микроРНК-374, микроРНК-509, микроРНК-574.

*Ключевые слова: микроРНК, нарушения сперматогенеза, мужское бесплодие.*

**Eng.** *MicroRNA: markers of male infertility.*

Gerasimenko Maria V.

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

### *Abstract:*

The molecular basis of dysfunction and pathogenesis of male reproductive system are not fully known at the moment, but the results of several researches revealed that microRNAs play an important roles in precise regulation of post-transcriptional processes in spermatogenesis. It is involved in immune reactions, thermal and oxidative stress responses, it directs effects on proliferation and differentiation, chromatin compactification, apoptosis, affects the synthesis of functionally important proteins in the metabolism of spermatozoa, the synthesis of proteins involved in sperm motility, et cetera. All these facts are sufficiently confirm that differentially expressed in normal and pathological processes of sperm production microRNAs can be used as reliable markers for different variants of patospermia. Considering that the spermatogenesis disturbance is one of the most significant cause of male infertility, identification of specific microRNAs and studying of its regulatory mechanisms are very important for the formation of

through understanding of the problem of male infertility and for the development of therapeutic methods. So, the main purpose of this article is compilation a literature review over the past six years on the topic of altered expression of microRNAs in seminal plasma, testicular tissue in several types of spermatogenesis abnormalities. In generally, analysis of the literature sources has shown that miR-15, miR-126, miR-449, miR-514, miR-517, miR-1260 are down-regulated and miR-99, miR-141, miR-193, miR-373, miR-429 are up-regulated in various pathologies of spermatogenesis.

Expression profiling of the following microRNAs in various pathologies of spermatogenesis have also been repeatedly noted by researchers, but the concentration of each of them could be increased and decreased depending on the type of pathospermia: miR-16, miR-19, miR-26, miR-29, miR-30, miR-34, miR-122, miR-125, miR-181, miR-374, miR-509, miR-574.

*Keywords: microRNA, spermatogenesis failure, male infertility.*

### **Словарь сокращений:**

A – азооспермия

AS - арест сперматогенеза

AT – астенотератозооспермия

Ast – астенозооспермия

del AZF – делеции AZF

GA (germ cell arrest) – арест зародышевых клеток на определенном этапе сперматогенеза

Hyposp - гипосперматогенез

I – идиопатическое бесплодие

Klinefelter – синдром Клайнфельтера

MA – мейотический арест

miR (microRNA) микроРНК

mixA (mixed testicular atrophy) – атрофия яичек

SOC (Sertoli cell-only syndrome) - синдром только клеток Сертоли

T (teratozoospermia) – тератозооспермия

↑ - повышенная концентрация микроРНК

↓ - пониженная концентрация микроРНК

### **Введение**

МикроРНК представляют собой мощные системы регуляции активности генов в различных динамичных процессах, экспрессия их тканеспецифична. Кроме того, микроРНК стабильны в семенной жидкости, и могут быть обнаружены с использованием практически любой методики анализа РНК. Это делает микроРНК удобными неинвазивными маркерами для характеристики состояния эякулята и репродуктивной системы в целом. Актуальность изучения роли микроРНК в развитии патоспермии обусловлена многообразием их функций в сперматогенезе, участием в регуляции таких важных процессов, как дифференцировка и пролиферация, репарация, реакции на тепловой и окислительный стресс и др., а также характерными изменениями экспрессии микроРНК при различных патологических состояниях.

### **Роль микроРНК в развитии патоспермии. МикроРНК как маркеры бесплодия**

Сперматогенез – сложный процесс, характеризующийся мейотическими делениями крупными морфологическими преобразованиями. Негативное влияние на сперматогенез может оказываться и факторами внешней среды, и особенности образа жизни, и нарушение различных внутренних процессов в организме. Так, известно, что гипертермия и оксидативный стресс – два важнейших фактора, способствующих развитию патоспермии при варикоцеле. Также появляется все больше доказательств участия микроРНК в

реакциях теплового оксидативного стресса. У пациентов с варикоцеле установлена ассоциация между развитием бесплодия и пониженной концентрацией микроРНК-15а, подавляющей экспрессию индуцируемого тепловым стрессом шаперонного белка HSPA1B (heat shock protein family A member 1B - член 1B 2 семейства белков теплового шока HSPA1B A) в сперматозоидах, участвующего также и в ингибировании высвобождения цитохрома с из митохондрий. У пациентов с варикоцеле концентрация этого белка адаптивно увеличена [4; 8]. Другими мишенями микроРНК-15а являются мРНК VM11, подавление трансляции с которой может приводить к нарушениям процессов самообновления стволовых клеток и гомологичной рекомбинации при репарации двойных разрывов ДНК, и мРНК антиапоптотического BCL2, экспрессия которого необходима в стрессовых условиях. Таким образом, снижение экспрессии микроРНК-15а при варикоцеле помогает защитить сперматозоиды от действия окислительного и термического стресса, являясь, по сути, механизмом адаптации [17; 18]. Помимо этого, микроРНК-15а, нацеливаясь на мРНК гена циклина T2, может подавлять сперматогенез на ранних стадиях. Однако с понижением концентрации микроРНК-15а может быть связано повышение концентрации UCP-240 (uncoupling protein-240, разобщающий белок 240) – белка внутренней мембраны митохондрий, разобщающего процессы дыхания и фосфорилирования: он пропускает через себя протоны, преобразуя энергию протонного градиента в тепло и конкурируя таким образом за протоны с окислительным фосфорилированием, в результате которого могла бы образоваться АТФ. С этой точки зрения вполне оправдано развитие астеноспермии при понижении концентрации микроРНК-15а при варикоцеле, которое было засвидетельствовано в исследовании Ран Чжоу с соавторами в 2015 году [19].

Также, согласно информации базы данных mirtarbase мишенями данной микроРНК являются мРНК гена *ODF1*. ODF1 (outer dense fiber of sperm tails 1) – основной белок наружных плотных волокон, цитоскелетных структур, окружающих аксонему в средней и основной части хвоста сперматозоида. Необходим для поддержания эластичной структуры хвоста сперматозоида, для его движения и для избежания повреждений при апидидимальном переносе и эякуляции. Соответственно, при нарушении синтеза данного белка возникает риск появления аномалий морфологии и подвижности.

Другим примером функциональной значимости микроРНК в сперматогенезе и специфичности их экспрессии в различных функциональных состояниях является микроРНК-16. В исследованиях Саида Горбия, Тэ Лиу, Масуда Абу-Халима, Рана Чжоу получены данные, свидетельствующие о роли пониженной концентрации микроРНК-16 в сперме пациентов с азооспермией, олигоастенозооспермией и астенозооспермией [16;10;14;19]. *HE5* (*CDS2*, human epididymis-specific

protein 5, эпидидимис-специфичный белок человека), чья мРНК является мишенью микроРНК-16, в норме бывает экспрессирован в человеческом эпидидимальном эпителии в просвете эпидидимального протока и семявыносящего протока, а также на поверхности эякулированных сперматозоидов [11]. Будучи локализован на поверхности сперматозоида, HE5 (CDS2) функционирует как мощная мишень для агглютинирующих и цитотоксических антител, негативно сказывающихся на подвижности сперматозоидов. Таким образом, повышенная экспрессия гена *HE5 (CDS2)*, обусловленная пониженной концентрацией микроРНК-16, может служить причиной бесплодия.

В исследовании Ран Чжоу с соавторами сделан вывод о наличии корреляции между пониженной концентрацией микроРНК-16-5p и повышенной экспрессией гена антиапоптотического белка *Bcl-2*, регулирующего целостность митохондриальной мембраны, - при астенозооспермии [19].

Повышенная концентрация микроРНК-26a выявляется при олигоастенозооспермии; при астенозооспермии концентрация микроРНК-26a по данным Лиу с соавт. повышена, а по данным Абу-Халима с соавторами, 2013, - понижена [2;4;14]. Мишень - мРНК *HMGA2* (high mobility group AT-hook 2) - белка негистоновой хромосомной группы с высокой подвижностью, связывает ДНК в богатых АТ парами регионах. Известно, что у свиней экспрессия понижена при патологиях морфологии и подвижности сперматозоидов [6]. Другая мишень - *CCNE2* (cyclin E1, ген циклина E1) - ее продуктом является циклин, регуляторная субъединица *CDK2* (cyclin dependent kinase 2, циклин-зависимая киназа 2), играет роль в G1 / S-переходе клеточного цикла. МРНК *CCNE2* в норме обильно синтезируется в сперматоцитах. Ее инактивация приводит к серьезным мейотическим дефектам в сперматоцитах, в числе которых гетерологичные хромосомные ассоциации, отсутствие репарации двунитевых разрывов ДНК. Таким образом изменения экспрессии мишеней микроРНК-26a могут приводить к сперматогенным нарушениям, апоптозу половых клеток, снижению подвижности [13].

Пониженная концентрация микроРНК-26a-1 выявляется при азооспермии/идиопатическом бесплодии (Ghorbian S. et al, 2012). Возможно, последнее может быть объяснено тем, что мишенью является мРНК *PTEN*. Продукт *PTEN* представляет собой фосфоинозитид D3-фосфатазу, которая использует PI 3 в качестве субстрата и, таким образом, противодействует эффектам киназы PI3, необходимым для акросомной реакции [1].

МикроРНК-122 инактивирует мРНК *Bcl-w*, чей продукт необходим для нормального созревания сперматозоидов. *Bcl-w* - антиапоптотический белок, регулирующий проницаемость внешней митохондриальной мембраны, предотвращающий высвобождение цитохрома с из межмембранного

пространства в цитозоль [24]. Отмечается повышенная концентрация данной микроРНК при астеноспермии [14;5].

Таким образом, приведенные примеры говорят о немаловажной роли микроРНК в посттранскрипционных процессах сперматогенеза, хотя по имеющимся на данный момент данным не всегда удается установить точное функциональное значение микроРНК при развитии конкретной патологии фертильности. Список микроРНК, предполагаемых в качестве маркеров бесплодия, представлен в таблице 1.

*Таблица 1 - Перечень микроРНК, изменение концентрации которых коррелирует с разными формами патоспермии*

МикроРНК	Изм-е конц. miR	Тип патоспермии	Авторы, номера ссылок на исследования в библиографическом списке.
let-7	↓	SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
let-7a	↑	A, I MA, SCO	Ghorbian S. et al, 2012 [10] Noveski P. et al., 2016 [15]
let-7b-5p	↓ ↑	Ast T	Zhou R. et al, 2015 [19] Herati A. et al.,2015 [20]
let-7c-5p	↓	Ast	Zhou R. et al, 2015 [19]
let-7i	↑	SCO	Noveski P. et al, 2016 [15]
miR-7-1-3p	↑	A	Wu W. et al., 2013 [9]
miR-10b-3p	↓	SCO	Dabaja A. A et al., 2015 [22]
miR-15a	↓	OA	Abu-Halima M. et al. 2016 [4]
miR-15b	↓	SCO OA, SCO	Cheng Y. S. et al.,2016 [10] Abu-Halima M. et al. 2016 [4] Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-15b-5p	↓	Ast	Zhou R. et al, 2015 [23]
miR-16	↓	A, I Ast, SCO, OA	Ghorbian S. et al, 2012 [10] Liu T. et al, 2012 [14] Abu-Halima M. et al. 2014 [16] Abu-Halima M. et al. 2016 [4]
miR-16-5p	↓	Ast	Zhou R. et al, 2015 [19]
miR-16-1-3p	↑	T	Herati A. et al.,2015 [20]
miR-16-2*	↓	SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-18a miR-18a-3p	↓ ↑	SCO T	Cheng Y.S. et al.,2016 [7] Herati A. et al.,2015 [20]
miR-19a	↓	SCO OA	Abu-Halima M. et al, 2014 [16] Abu-Halima M. et al., 2016 [4]
miR-19b miR-19b-3p	↓ ↑ ↓	Ast A T	Liu T. et al, 2012 [14] Ghorbian S. et al, 2012 [10] Herati A. et al.,2015 [20]
miR-21	↑	O	Abhari A. et al., 2014 [3]
miR-21-5p	↓	Ast	Zhou R. et al, 2015 [19]
miR-22	↑ ↓	O SCO	Abhari A. et al., 2014 [3] Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-23b	↓	Ast,	Liu T. et al, 2012 [14]

	↑	A, I MA, SCO	Ghorbian S. et al, 2012 [10] Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-24	↑	Ast	Abu-Halima M. et al, 2016 [4]
miR-24-1	↑	MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-25	↓	SCO	Cheng Y. S. et al., 2016 [7] Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-26a	↓ ↑	Ast Ast OA	Liu T. et al, 2012 [14] Abu-Halima M. et al, 2013 [2] Abu-Halima M. et al, 2016 [4]
miR-26a-1	↓	A, I	Ghorbian S. et al, 2012 [10]
miR-28-5p	↓	T	Herati A. et al., 2015 [20]
miR-29a	↑	Ast, OA	Abu-Halima M. et al, 2016 [4]
miR-29a*		MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-29c	↓	A	Ghorbian S. et al, 2012 [10]
miR-30a	↑	Ast	Abu-Halima M. et al, 2016 [4]
miR-30a-5p	↓	SCO	Cheng Y. S. et al., 2016 [7]
miR-30b	↓	SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-30b-5p	↓	Ast	Zhou R. et al, 2015 [19]
miR-30d*	↑	MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-31	↓	SCO	Noveski P. et al., 2015 [15]
miR-34a-5p	↓	Ast	Zhou R. et al, 2015 [19]
miR-34b*	↓	NOA, O, OA	Abu-Halima M. et al, 2014 [21]
miR-34b	↓	GA, mixA, SCO NOA, O, OA OA, Ast SCO A, I, del AZF, AS, SCO,	Abu-Halima M. et al, 2014 [16] Abu-Halima M. et al, 2014 [21] Abu-Halima M. et al., 2016 [4] Cheng Y. S. et al., 2016 [7] Ghorbian S. et al, 2012 [10] Noveski P. et al, 2015 [15]
miR-34b-5p	↑ ↓	Ast, SCO,	Zhou R. et al., 2015 [19] Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-34c-3p	↑	O,	Li Z. et al, 2016 [12]
miR-34c-5p	↑ ↓	Ast A, I, NOA, O, OA MA, MixA, SCO, OA, OAT, Vx, del AZF, SCO	Wang C. et al., 2011 [5] Ghorbian S. et al, 2012 [10] Abu-Halima M. et al., 2014 [21] Abu-Halima M. et al., 2014 [16] Dabaja A. A. et al., 2015 [22] Abu-Halima M. et al., 2016 [4] Mostafa T., et al, 2016 [25] Noveski P. et al, 2016 [15]
miR-92a	↓	SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-93	↓	A SCO	Cheng Y. S. et al., 2016 [7] Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-99a	↑	Ast, OA SCO	Abu-Halima M. et al., 2016 [4] Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-99b*	↑	MA, SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-100	↓	Ast, A, I	Liu T. et al, 2012 [14] Ghorbian S. et al, 2012 [10]
miR-101*	↑	MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-101-3p	↓	Ast	Zhou R. et al, 2015 [19]
miR-103	↓	SCO	Dabaja A. A. et al., 2015 [22]

miR-105	↑	MA	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-106-b-5p	↓	T	Herati A. et al., 2015 [20]
miR-122	↑ ↓	Ast, A, I Ast, OA NOA, O, OA OAT, Vx	Liu T. et al, 2012 [14] Wang C. et al., 2011 [5] Ghorbian S. et al, 2012 [10] Wang C. et al., 2011 [5] Abu-Halima M. et al., 2016 [4] Abu-Halima M. et al., 2013 [2] Mostafa T. et al., 2016 [25]
mir-125a-5p	↓	SCO	Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-125a-3p	↑ ↓	SCO SCO	Abu-Halima M. et al, 2014 [16] Dabaja A. A. et al., 2015 [22]
miR-125b	↓	SCO	Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-126	↓	SCO A	Dabaja A. A. et al., 2015 [22] Cheng Y. S. et al., 2016 [7]
miR-126-5p	↓	SCO	Dabaja A. A. et al., 2015 [22]
miR-127-3p	↑	MixA	Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-129*	↑	SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-129-3p	↓	MixA	Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-133a	↑	MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-135a*	↑	MA, SCO	Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-136	↑	SCO	Cheng Y. S. et al., 2016 [7]
miR-141	↑	NOA Ast, OA MA, SCO	Wu W. et al., 2013 [9] Abu-Halima M. et al., 2016 [4] Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-142-5p	↑	MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-146b-5p	↓ ↑	A, I, Ast	Ghorbian S. et al., 2012 [10] Wang C. et al., 2011 [5]
miR-148b-3p	↓	T	Herati A. et al., 2015 [20]
miR-151a-3p	↑	T	Herati A. et al., 2015 [20]
miR-151a-5p	↑	Ast	Zhou R. et al. 2015 [19]
miR-154	↑	MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miRNA-181a	↓ ↑	OAT, Vx, A, Ast MA, SCO	Mostafa T. et al., 2016 [25] Wang C. et al, 2011 [5] Noveski P. et al., 2016 [15]
miRNA-181a-2	↑	MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miRNA-181c*	↑	MA	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-185	↑	Ast, A, I	Liu T. et al, 2012 [14] Ghorbian S. et al, 2012 [10]
miR-188-3p	↓	NOA, OA	Song W.Y. et al, 2017 [23]
miR-191	↑	SCO	Dabaja A. A. et al., 2015 [22]
miR-193b	↑	Ast Ast, OA A	Liu T. et al, 2012 [14] Abu-Halima M. et al., 2016 [4] Ghorbian S. et al, 2012 [10]
miR-196a-5p	↑	T	Herati A. et al., 2015 [20]
miR-199a-5p	↑	MixA	Abu-Halima M. et al. 2014 [16]
miR-200a	↑	Ast, OA	Abu-Halima M. et al., 2016 [4]
miR-200c	↑	OA	Abu-Halima M. et al., 2016 [4]
miR-202	↑	SCO	Dabaja A. A. et al., 2015 [22]



miR-202-5p	↓	SCO	Dabaja A. A. et al., 2015 [22]
miR-204	↓	SCO	Abu-Halima M. et al. 2014 [16] Dabaja A. A. et al., 2015 [22]
miR-210-3p	↓	Ast	Zhou R. et al., 2015 [19]
miR-222-3p	↓	Ast	Zhou R. et al., 2015 [19]
miR-297	↑	Ast, A, I	Liu T. et al., 2012 [14] Ghorbian S. et al, 2012 [10]
mir-302a	↑	A, I	Ghorbian S. et al, 2012 [10]
miR-320c	↑	SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-320d	↑	T	Herati A. et al., 2015 [20]
miR-323-3p	↑	MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-324-3p	↓	Ast	Zhou R. et al., 2015 [19]
miR-324-5p	↓	Ast	Zhou R. et al., 2015 [19]
miR-329	↑	MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-335-5p	↓	Ast	Zhou R. et al., 2015 [19]
miR-338-3p	↑	SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-340*	↑	MA	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-363	↑	OA	Abu-Halima M. et al, 2016 [4]
miR-371-5p	↑	SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-373	↑	Ast	Liu T. et al., 2012 [14]
miR-373*	↑	SCO A, I	Abu-Halima M. et al., 2014 [16] Ghorbian S. et al, 2012 [10]
miR-374b	↓	A,	Wang C. et al., 2011 [5]
miR-374b*	↑	Ast MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-376a*	↑	MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-377	↑	MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-377-3p	↑	T	Herati A. et al., 2015 [20]
miR-379	↑	MixA	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-383	↓	A, I	Ghorbian S. et al, 2012 [10]
	↑	SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-409-5p	↑	SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-410	↑	MixA	Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-411*	↑	MA	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-423-5p	↓	SCO	Dabaja A. A. et al., 2015 [22]
miR-429	↑	NOA NOA, O, OA Ast, OA	Wu W. et al., 2013 [9] Abu-Halima M. et al., 2013 [2] Abu-Halima M. et al., 2016 [4]
miR-449a	↓	GA, mixA, SCO OA MA, SCO T	Abu-Halima M. et al., 2014 [16] Abu-Halima M. et al. 2016 [4] Noveski P. et al., 2015 [15] Herati A. et al., 2015 [20]
miR-449b	↓	GA, del AZF, AS, SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16] Noveski P. et al., 2015 [15]
miR-485-5p	↑	MA	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-487a	↑	MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-490-3p	↑	T	Herati A. et al., 2015 [20]
miR-491-3p	↑	A, I	Ghorbian S. et al, 2012 [10]
miR-506	↓	SCO, mixA	Dabaja A. A. et al., 2015 [22] Abu-Halima M. et al., 2014 [16]

miR-508-5p	↓	SCO	Dabaja A. A. et al., 2015 [22]
miR-509-3p	↑	SCO	Dabaja A. A. et al., 2015 [22]
miR-509-5p	↓	A, A, I, mixA, Ast	Wang C., 2011 [5] Ghorbian S. et al, 2012 [10] Abu-Halima M. et al., 2014 [16] Wang C., 2011 [5]
miR-509-3-5p	↓	SCO	Dabaja A. A. et al., 2015 [22]
miR-512-3p	↓	Ast, A, I, SCO	Liu T. et al, 2012 [14] Ghorbian S. et al, 2012 [10] Noveski P. et al, 2016 [15]
miR-513a-5p	↓ ↑	A Ast	Wang C. et al., 2011 [5]
miR-514	↓	MixA SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16] Dabaja A. A. et al., 2015 [22]
miR-514b-5p	↓	MixA	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-517a	↓	MixA, SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16] Noveski P. et al, 2016 [15]
miR-517b	↓	SCO	Noveski P. et al, 2016 [15]
miR-517c	↓	del AZF, SCO,	Noveski P. et al, 2016 [15]
miR-518e	↓	AZF, SCO	Noveski P. et al, 2016 [15]
miR-520c-3p	↓	SCO	Noveski P. et al, 2016 [15]
miR-520f	↓	A, I	Ghorbian S. et al, 2012 [10]
miR-520c-3p	↓	SCO	Noveski P. et al, 2016 [15]
miR-539	↑	SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-545	↑	SCO	Noveski P. et al, 2016 [15]
miR-548c-5p	↑	T	Herati A. et al., 2015 [20]
miR-574-3p	↑ ↓	A SCO	Liu T. et al, 2012 [14] Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-574-5p	↓ ↑	SCO A, I	Abu-Halima M. et al., 2014 [16] Ghorbian S. et al, 2012 [10]
miR-575	↑	SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-617	↑	SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-630	↑	SCO	Cheng Y. S. et al., 2016 [7]
miR-663	↑	SCO	Cheng Y. S. et al., 2016 [7]
miR-642	↑	SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-718	↑	SCO OA	Abu-Halima M. et al., 2014 [16] Abu-Halima M. et al. 2016 [4]
miR-936	↑	SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-1181	↑	SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-1185	↑	MA, SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-1238	↑	SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-1260	↓	SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-1260b	↓	SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16] Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-1274a	↓	SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-1274c	↑	Ast	Abu-Halima M. et al., 2016 [4]
miR-1275	↑	Ast A, I OA	Liu T. et al, 2012 [14] Ghorbian S. et al., 2012 [10] Abu-Halima M. et al. 2016 [4]
miR-1323	↓	SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]

miR-1471	↑	SCO	Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-1973	↓	OA, Ast	Abu-Halima M. et al., 2016 [4]
miR-3137	↑	MA, SCO	Abu-Halima M. et al, 2014 ] [16]
miR-3180-3p	↑	SCO	Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-3194	↑	SCO	Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-3197	↑	SCO	Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-3200-5p	↑	SCO	Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-3648	↑	SCO	Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-3656	↑	SCO	Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-3659	↓	SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-3692*	↑	MA	Abu-Halima M. et al, 2014 [16]
miR-3713	↑	SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-3915	↑	MA	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-3925	↑	SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-3935	↓	SCO	Noveski P. et al., 2015 [15]
miR-3945	↑	SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]
miR-4270	↑	SCO	Noveski P. et al., 2016 [15]
miR-4286	↑	Ast	Abu-Halima M. et al., 2016 [4]
miR-4322	↑	SCO	Abu-Halima M. et al., 2014 [16]

### **Заключение**

На основании анализа литературных данных можно сделать вывод, что для различных патологий сперматогенеза характерен сниженный уровень экспрессии для микроРНК-15, микроРНК-126, микроРНК-449, микроРНК-514, микроРНК-517, микроРНК-1260 и повышенный для микроРНК-99, микроРНК-141, микроРНК-193, микроРНК-373, микроРНК-429. Изменения экспрессии следующих микроРНК при различных патологиях сперматогенеза неоднократно бывали отмечены исследователями, однако в зависимости от типа патоспермии экспрессия каждой из них могла быть как повышена, так и понижена: микроРНК-16, микроРНК-19, микроРНК-26, микроРНК-29, микроРНК-30, микроРНК-34, микроРНК-122, микроРНК-125, микроРНК-181, микроРНК-374, микроРНК-509, микроРНК-574.

Работа выполнена в рамках гранта Южного федерального университета № ВнГр-07/2017-34 «Поиск новых молекулярных мишеней для предиктивной диагностики мужского бесплодия».

## Список литературы

1. Absence of Estrogen Receptor Alpha Leads to Physiological Alterations in the Mouse Epididymis and Consequent Defects in Sperm Function1: Biology of reproduction / Jungnickel M.K., Sutton K.A., Wang Y. [et al.], 2010. – Т. 82. – №. 5. – С. 948-957. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.bioone.org/doi/abs/10.1095/biolreprod.109.079889?journalCode=biore> (дата обращения: 6.05.2017).
2. Altered microRNA expression profiles of human spermatozoa in patients with different spermatogenic impairments : Fertility and sterility / Abu-Halima M., Hammadeh M., Schmitt J. [et al.], 2013. – Т. 99. – №. 5. – С. 1249-1255. e16. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(12\)02496-X/fulltext](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(12)02496-X/fulltext) (дата обращения: 11.03.2017).
3. Altered of microRNA expression level in oligospermic patients: Iranian journal of reproductive medicine / Abhari A., Zarghami N., Farzadi L. [et al.], 2014. – Т. 12. – №. 10. – С. 681-686. [Электронный ресурс]. URL: <http://europepmc.org/articles/pmc4248154> (дата обращения: 20.04.2017).
4. Altered micro-ribonucleic acid expression profiles of extracellular microvesicles in the seminal plasma of patients with oligoasthenozoospermia :Fertility and Sterility / Abu-Halima M., Ludwig N., Hart M. [et al.] ,2016. – Т. 106. – №. 5. – С. 1061-1069. e3. e1 [Электронный ресурс]. URL: [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(16\)61385-7/fulltext](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)61385-7/fulltext) (дата обращения: 11.03.2017).
5. Altered profile of seminal plasma microRNAs in the molecular diagnosis of male infertility: Clinical chemistry/ Wang C., Yang C., Chen X. [et al.], 2011. – Т. 57. – №. 12. – С. 1722-1731. [Электронный ресурс]. URL: <https://academic.oup.com/humrep/article/28/7/1827/611473/Genome-wide-microRNA-expression-profiling-in> (дата обращения 5.04.2017).
6. Curry E., Safranski T.J., Pratt S.L. Differential expression of porcine sperm microRNAs and their association with sperm morphology and motility //Theriogenology. – 2011. – Т. 76. – №. 8. – С. 1532-1539. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093691X11003104> (дата обращения 11.04.2017).
7. Differential expression of microRNAs and their messengerRNA targets in men with normal spermatogenesis versus Sertoli cell-only syndrome: Urological Science/ Cheng Y.S., Chung C.L., Chen C.F. [et al.], 2017. – Т. 28. – №. 1. – С. 42-49. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879522616300252> (дата обращения: 2.05.2017).
8. Expressions of miR-15a and its target gene HSPA1B in the spermatozoa of patients with varicocele: Reproduction / Ji Z., Lu R., Mou L. [et al.], 2014. – Т. 147. – №. 5. – С. 693-701. [Электронный ресурс]. URL:

- <http://www.reproduction-online.org/content/147/5/693.short> (дата обращения: 4.04.2017).
9. Genome-wide microRNA expression profiling in idiopathic non-obstructive azoospermia: significant up-regulation of miR-141, miR-429 and miR-7-1-3p: *Human Reproduction* / Wu W., Qin Y., Li Z. [et al.], 2013. – Т. 28. – №. 7. – С. 1827-1836. [Электронный ресурс]. URL: <https://academic.oup.com/humrep/article/28/7/1827/611473/Genome-wide-microRNA-expression-profiling-in> (дата обращения 2.03.2017).
  10. Ghorbian S. Micro-RNAs, next-generation molecular markers in male infertility field // *Translational andrology and urology*. – 2012. – Т. 1. – №. 4. – С. 245-246. [Электронный ресурс]. URL: <http://tau.amegroups.com/article/view/1201> (дата обращения: 8.03.2017).
  11. Gupta G.S. *Proteomics of spermatogenesis*. – Springer Science & Business Media, 2006.
  12. Integrated analysis miRNA and mRNA profiling in patients with severe oligozoospermia reveals miR-34c-3p downregulates PLCXD3 expression: *Oncotarget* / Li Z., Zheng Z., Ruan J. [et al.], 2016. – Т. 7. – №. 33. – С. 52781. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5288148/> (дата обращения: 4.05.2017).
  13. Mammalian E-type cyclins control chromosome pairing, telomere stability and CDK2 localization in male meiosis: *PLoS Genet* / Martinerie L., Manterola M., Chung S.S. [et al.], 2014. – Т. 10. – №. 2. – С. e1004165. [Электронный ресурс]. URL: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1004165> (дата 5.05.2017).
  14. Microarray analysis of microRNA expression patterns in the semen of infertile men with semen abnormalities: *Molecular medicine reports* / Liu T., Cheng W., Gao Y. – 2012. – Т. 6. – №. 3. – С. 535-542. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/6/3/535?text=fulltext> (дата обращения: 4.05.2017).
  15. MicroRNA expression profiles in testicular biopsies of patients with impaired spermatogenesis *Andrology* / Noveski P., Popovska-Jankovic K., Kubelka-Sabit K. [et al.], 2016. – Т. 4. – №. 6. – С. 1020-1027. [Электронный ресурс]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12246/full> (дата 11.04.2017).
  16. MicroRNA expression profiles in human testicular tissues of infertile men with different histopathologic patterns : *Fertility and sterility*/ Abu-Halima M., Backes C., Leidinger P [et al.], 2014. – Т. 101. – №. 1. – С. 78-86. e2. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(13\)03059-8/fulltext](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(13)03059-8/fulltext) (дата обращения: 11.03.2017).
  17. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*/ Cimmino A., Calin G.A., Fabbri M. [et al.], 2005. – Т. 102. – №. 39. – С. 13944-13949.

- [Электронный ресурс]. URL: <http://www.pnas.org/content/102/39/13944.short> (дата обращения: 30.02.2017).
18. MiR-15a/miR-16 induces mitochondrial dependent apoptosis in breast cancer cells by suppressing oncogene BMI1: *Life Sciences / Patel N., Garikapati K. R., Ramaiah M. J. [et al.]*, 2016. – Т. 164. – С. 60-70. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320516304994> (дата обращения 11.04.2017).
  19. Mitochondria-related miR-151a-5p reduces cellular ATP production by targeting CYTB in asthenozoospermia: *Scientific reports / Zhou R., Wang R., Qin Y. [et al.]*, 2015. – Т. 5. – С. 17743. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nature.com/articles/srep17743> (дата обращения 4.03.2017).
  20. Mp76-20 Human Sperm Mirna Profile In Patients With Normozoospermia And Teratozoospermia: *The Journal of Urology / Herati A., Mielnik. A., Schlegel P. [et al.]*, 2015. – Т. 193. – №. 4. – С. e991. [Электронный ресурс]. URL: [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(15\)03262-0/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(15)03262-0/abstract) (дата обращения: 4.05.2017).
  21. Panel of five microRNAs as potential biomarkers for the diagnosis and assessment of male infertility: *Fertility and sterility / Abu-Halima M., Hammadeh M., Backes C. [et al.]*, 2014. – Т. 102. – №. 4. – С. 989-997. e1 [Электронный ресурс]. URL: [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(14\)00596-2/fulltext](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(14)00596-2/fulltext) (дата обращения: 11.03.2017).
  22. Possible germ cell-Sertoli cell interactions are critical for establishing appropriate expression levels for the Sertoli cell-specific MicroRNA, miR-202-5p, in human testis: *Basic and clinical andrology / Dabaja A.A., Mielnik A., Robinson B.D. [et al.]*, 2015. – Т. 25. – №. 1. – С. 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://bacandrology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12610-015-0018-z> (дата обращения: 4.05.2017).
  23. Reduced microRNA-188-3p expression contributes to apoptosis of spermatogenic cells in patients with azoospermia: *Cell proliferation / Song W. Y., Meng H., Wang X. G., [et al.]*, 2016. *MLA*. [Электронный ресурс]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cpr.12297/full> (дата обращения 12.05.2017).
  24. Regulation of Apoptosis by miR-122 in Pterygium via Targeting Bcl-wmiR-122 Regulates Apoptosis in Pterygium : *Investigative Ophthalmology & Visual Science / Cui Y.H., Li H.Y., Gao Z.X. [et al.]*, 2016. – Т. 57. – №. 8. – С. 3723-3730. [Электронный ресурс]. URL: <http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2535253> (дата обращения 2.03.2017).
  25. Seminal miRNA Relationship with Apoptotic Markers and Oxidative Stress in Infertile Men with Varicocele: *BioMed Research International / Mostafa T., Rashed L. A., Nabil N. I. [et al.]*, 2016. – Т. 2016. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/4302754/abs/> (дата 12.04.2017).

## Spisok literatury

1. Absence of Estrogen Receptor Alpha Leads to Physiological Alterations in the Mouse Epididymis and Consequent Defects in Sperm Function1: *Biology of reproduction* / Jungnickel M.K., Sutton K.A., Wang Y. [et al.], 2010. – Т. 82. – №. 5. – S. 948-957. [E'lektronnyj resurs]. URL: <http://www.bioone.org/doi/abs/10.1095/biolreprod.109.079889?journalCode=bire> (data obrashheniya: 6.05.2017).
2. Altered microRNA expression profiles of human spermatozoa in patients with different spermatogenic impairments : *Fertility and sterility* / Abu-Halima M., Hammadeh M., Schmitt J. [et al.], 2013. – Т. 99. – №. 5. – S. 1249-1255. e16. [E'lektronnyj resurs]. URL: [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(12\)02496-X/fulltext](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(12)02496-X/fulltext) (data obrashheniya: 11.03.2017).
3. Altered of microRNA expression level in oligospermic patients: *Iranian journal of reproductive medicine* / Abhari A., Zarghami N., Farzadi L. [et al.], 2014. – Т. 12. – №. 10. – S. 681-686. [E'lektronnyj resurs]. URL: <http://europepmc.org/articles/pmc4248154> (data obrashheniya: 20.04.2017).
4. Altered micro-ribonucleic acid expression profiles of extracellular microvesicles in the seminal plasma of patients with oligoasthenozoospermia : *Fertility and Sterility* / Abu-Halima M., Ludwig N., Hart M. [et al.] ,2016. – Т. 106. – №. 5. – S. 1061-1069. e3. e1 [E'lektronnyj resurs]. URL: [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(16\)61385-7/fulltext](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)61385-7/fulltext) (data obrashheniya: 11.03.2017).
5. Altered profile of seminal plasma microRNAs in the molecular diagnosis of male infertility: *Clinical chemistry*/ Wang C., Yang C., Chen X. [et al.], 2011. – Т. 57. – №. 12. – S. 1722-1731. [E'lektronnyj resurs]. URL: <https://academic.oup.com/humrep/article/28/7/1827/611473/Genome-wide-microRNA-expression-profiling-in> (data obrashheniya 5.04.2017).
6. Curry E., Safranski T.J., Pratt S.L. Differential expression of porcine sperm microRNAs and their association with sperm morphology and motility // *Theriogenology*. – 2011. – Т. 76. – №. 8. – S. 1532-1539. [E'lektronnyj resurs]. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093691X11003104> (data obrashheniya 11.04.2017).
7. Differential expression of microRNAs and their messengerRNA targets in men with normal spermatogenesis versus Sertoli cell-only syndrome: *Urological Science*/ Cheng Y.S., Chung C.L., Chen C.F. [et al.], 2017. – Т. 28. – №. 1. – S. 42-49. [E'lektronnyj resurs]. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879522616300252> (data obrashheniya: 2.05.2017).
8. Expressions of miR-15a and its target gene HSPA1B in the spermatozoa of patients with varicocele: *Reproduction* / Ji Z., Lu R., Mou L. [et al.], 2014. – Т. 147. – №. 5. – S. 693-701. [E'lektronnyj resurs]. URL:

- <http://www.reproduction-online.org/content/147/5/693.short> (data obrashheniya: 4.04.2017).
9. Genome-wide microRNA expression profiling in idiopathic non-obstructive azoospermia: significant up-regulation of miR-141, miR-429 and miR-7-1-3p: *Human Reproduction* / Wu W., Qin Y., Li Z. [et al.], 2013. – Т. 28. – №. 7. – S. 1827-1836. [E'lektronnyj resurs]. URL: <https://academic.oup.com/humrep/article/28/7/1827/611473/Genome-wide-microRNA-expression-profiling-in> (data obrashheniya 2.03.2017).
  10. Ghorbian S. Micro-RNAs, next-generation molecular markers in male infertility field // *Translational andrology and urology*. – 2012. – Т. 1. – №. 4. – S. 245-246. [E'lektronnyj resurs]. URL: <http://tau.amegroups.com/article/view/1201> (data obrashheniya: 8.03.2017).
  11. Gupta G.S. *Proteomics of spermatogenesis*. – Springer Science & Business Media, 2006.
  12. Integrated analysis miRNA and mRNA profiling in patients with severe oligozoospermia reveals miR-34c-3p downregulates PLCXD3 expression: *Oncotarget* / Li Z., Zheng Z., Ruan J. [et al.], 2016. – Т. 7. – №. 33. – S. 52781. [E'lektronnyj resurs]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5288148/> (data obrashheniya: 4.05.2017).
  13. Mammalian E-type cyclins control chromosome pairing, telomere stability and CDK2 localization in male meiosis: *PLoS Genet* / Martinerie L., Manterola M., Chung S.S. [et al.], 2014. – Т. 10. – №. 2. – S. e1004165. [E'lektronnyj resurs]. URL: <http://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1004165> (data 5.05.2017).
  14. Microarray analysis of microRNA expression patterns in the semen of infertile men with semen abnormalities: *Molecular medicine reports* / Liu T., Cheng W., Gao Y. – 2012. – Т. 6. – №. 3. – S. 535-542. [E'lektronnyj resurs]. URL: <https://www.spandidos-publications.com/mmr/6/3/535?text=fulltext> (data obrashheniya: 4.05.2017).
  15. MicroRNA expression profiles in testicular biopsies of patients with impaired spermatogenesis *Andrology* / Noveski P., Popovska-Jankovic K., Kubelka-Sabit K. [et al.], 2016. – Т. 4. – №. 6. – S. 1020-1027. [E'lektronnyj resurs]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/andr.12246/full> (data 11.04.2017).
  16. MicroRNA expression profiles in human testicular tissues of infertile men with different histopathologic patterns : *Fertility and sterility*/ Abu-Halima M., Backes C., Leidinger P [et al.], 2014. – Т. 101. – №. 1. – S. 78-86. e2. [E'lektronnyj resurs]. URL: [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(13\)03059-8/fulltext](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(13)03059-8/fulltext) (data obrashheniya: 11.03.2017).
  17. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*/ Cimmino A., Calin G.A., Fabbri M. [et al.], 2005. – Т. 102. – №. 39. – S. 13944-



13949. [E'lektronnyj resurs]. URL:  
<http://www.pnas.org/content/102/39/13944.short> (data obrashheniya: 30.02.2017).
18. MiR-15a/miR-16 induces mitochondrial dependent apoptosis in breast cancer cells by suppressing oncogene BMI1: *Life Sciences / Patel N., Garikapati K. R., Ramaiah M. J. [et al.]*, 2016. – Т. 164. – С. 60-70. [E'lektronnyj resurs]. URL:  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320516304994> (data obrashheniya 11.04.2017).
19. Mitochondria-related miR-151a-5p reduces cellular ATP production by targeting CYTB in asthenozoospermia: *Scientific reports / Zhou R., Wang R., Qin Y. [et al.]*, 2015. – Т. 5. – С. 17743. [E'lektronnyj resurs]. URL:  
<https://www.nature.com/articles/srep17743> (data obrashheniya 4.03.2017).
20. Mp76-20 Human Sperm Mirna Profile In Patients With Normozoospermia And Teratozoospermia: *The Journal of Urology / Herati A., Mielnik. A., Schlegel P. [et al.]*, 2015. – Т. 193. – №. 4. – С. e991. [E'lektronnyj resurs]. URL: [http://www.jurology.com/article/S0022-5347\(15\)03262-0/abstract](http://www.jurology.com/article/S0022-5347(15)03262-0/abstract) (data obrashheniya: 4.05.2017).
21. Panel of five microRNAs as potential biomarkers for the diagnosis and assessment of male infertility: *Fertility and sterility / Abu-Halima M., Hammadeh M., Backes C. [et al.]*, 2014. – Т. 102. – №. 4. – С. 989-997. e1 [E'lektronnyj resurs]. URL: [http://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(14\)00596-2/fulltext](http://www.fertstert.org/article/S0015-0282(14)00596-2/fulltext) (data obrashheniya: 11.03.2017).
22. Possible germ cell-Sertoli cell interactions are critical for establishing appropriate expression levels for the Sertoli cell-specific MicroRNA, miR-202-5p, in human testis: *Basic and clinical andrology / Dabaja A.A., Mielnik A., Robinson B.D. [et al.]*, 2015. – Т. 25. – №. 1. – С. 2. [E'lektronnyj resurs]. URL:  
<https://bacandrology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12610-015-0018-z> (data obrashheniya: 4.05.2017).
23. Reduced microRNA-188-3p expression contributes to apoptosis of spermatogenic cells in patients with azoospermia: *Cell proliferation / Song W. Y., Meng H., Wang X. G., [et al.]*, 2016. MLA. [E'lektronnyj resurs]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cpr.12297/full> (data obrashheniya 12.05.2017).
24. Regulation of Apoptosis by miR-122 in Pterygium via Targeting Bcl-wmiR-122 Regulates Apoptosis in Pterygium : *Investigative Ophthalmology & Visual Science / Cui Y.H., Li H.Y., Gao Z.X. [et al.]*, 2016. – Т. 57. – №. 8. – С. 3723-3730. [E'lektronnyj resurs]. URL:  
<http://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2535253> (data obrashheniya 2.03.2017).
25. Seminal miRNA Relationship with Apoptotic Markers and Oxidative Stress in Infertile Men with Varicocele: *BioMed Research International / Mostafa T., Rashed L. A., Nabil N. I. [et al.]*, 2016. – Т. 2016. [E'lektronnyj resurs].

URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/4302754/abs/> (data obrashheniya 12.04.2017).