

**УДК: 575**

**DOI: 10.18522/2308-9709-2025-51-16**

**Идентификация транскриптов микроРНК в гранулезных клетках кумулюса при синдроме поликистозных яичников**

Гутникова Л.В., Шкурят Т.П.

*Южный федеральный университет, 344090 Ростов-на-Дону, Россия  
Академия биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ЮФУ*

**Реферат**

Дисфункция гранулезных клеток является основным патологическим признаком синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). В полногеномном транскриптомном профилировании были исследованы биологические образцы гранулезных клеток кумулюса, полученные во время пункции фолликулов при процедурах ЭКО от 5 женщин с СПКЯ и 5 женщин контрольной группы. Секвенирование РНК проводилось на платформе MiSeq (Illumina). Микро РНК с результатами анализа  $\log_2$  fold change ( $\log_2$  FC)  $>2$  оценивали как микроРНК с повышенной экспрессией при СПКЯ по сравнению с контролем, микроРНК с  $\log_2$  (FC)  $<-2$  были определены как микроРНК с пониженной экспрессией. Обнаружено 29 микроРНК с повышенной экспрессией и 17 микроРНК с пониженной экспрессией.

На основе проведенных исследований транскриптомного профиля и анализа данных литературы мы выделяем следующие микро РНК, которые могут быть вовлечены в развитие СПКЯ, а в дальнейшем могут быть эффективными мишенями для диагностики и лечения СПКЯ: miR-508-3p; hsa-miR-508-5p; hsa-miR-509-5p; hsa-miR-509-3p; hsa-miR-424-3p; miR-133a-3p; miR-let-7d-3p; hsa-let-7d-3p; hsa-miR-92a-3p; hsa-miR-483-5p.

## **IDENTIFICATION OF miRNA TRANSCRIPTS IN CUMULUS GRANULOSA CELLS IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

Gutnikova L.V., Shkurat T.P.

*Southern Federal University, 344090 Rostov-on-Don, Russia*

*D.I. Ivanovsky Academy of Biology and Biotechnology, SFedU*

### **Abstract**

Granulosa cell dysfunction is the main pathological feature of polycystic ovary syndrome (PCOS). Whole-genome transcriptome profiling was performed on biological samples of cumulus granulosa cells obtained during follicle puncture during IVF procedure from 5 women with PCOS and 5 women in the control group. RNA sequencing was performed on the Miseq platform (Illumina). MicroRNAs with  $\log_2$  fold change ( $\log_2$  FC)  $>2$  were assessed as microRNAs with increased expression in PCOS compared to controls. MicroRNAs with  $\log_2$  (FC)  $<-2$  were defined as microRNAs with decreased expression. 29 microRNAs with increased expression and 17 microRNAs with decreased expression were detected.

Based on the conducted studies and analysis of literature data, we identify the following micro RNAs that may be involved in the development of PCOS, and in the future may be effective targets for the diagnosis and treatment of PCOS: miR-508-3p; hsa-miR-508-5p; hsa-miR-509-5p; hsa-miR-509-3p hsa-miR-424-3p miR-133a-3p miR-let-7d-3p hsa-let-7d-3p; hsa-miR-92a-3p; hsa-miR-483-5p.

## **Введение**

Синдром поликистоза яичников (СПКЯ) - это сложное, многофакторное эндокринное заболевание, которым страдают ~10% всех женщин репродуктивного возраста. По данным Национального института здоровья (США), СПКЯ диагностируют у 10% женщин, по Роттердамским критериям — до 18% (Maqbool, M., 2019). При СПКЯ наблюдается множество мелких антральных фолликулов в яичниках, которые не развиваются в более крупные доминантные фолликулы, что может приводить к бесплодию (Даниелян Р., Гзгзян А., 2017; Лукьянова, Д., Смольнова, Т., 2017). В яичниках женщин с СПКЯ наблюдается повышенная пролиферация гранулезных клеток в мелких фолликулах. Таким образом, вполне вероятно, что аномальная пролиферация гранулезных клеток яичников играет важную роль в патогенезе СПКЯ. Однако лежащий в основе этого механизм остаётся в значительной степени неясным. Апоптоз гранулезных клеток вызывает атрезию яичников и в итоге может привести к синдрому поликистозных яичников. Таким образом, дисфункция гранулезных клеток является основным патологическим признаком синдрома поликистозных яичников. В последние годы появляется все больше доказательств того, что в клетках гранулезы, клетках теки, жировой ткани, фолликулярной жидкости у женщин с СПКЯ обнаруживается аномальная экспрессия микроРНК, которая играет важную роль в возникновении и развитии СПКЯ (Ali e.a., 2023; 2024). МикроРНК (miRNAs) играют важную роль в регуляции метаболических и гормональных процессов, в том числе в созревании яйцеклеток и фолликулогенезе в женской репродуктивной системе. Выявление микроРНК, участвующих в развитии СПКЯ, может дать новое представление о выявлении, диагностике, лечении и прогнозировании этого заболевания.

Целью данной работы было изучение транскриптомного профиля микроРНК в гранулезных клетках кумулюса при синдроме поликистозных яичников.

## Материал и методы

В полногеномном транскриптомном профилировании были использованы биологические образцы 5 женщин с СПКЯ и 5 женщин контрольной группы в возрасте от 28 до 34 лет: Все женщины были здоровы и включены в программу экстракорпорального оплодотворения по фактору мужского бесплодия. В таблице 1 представлена характеристика женщин контрольной группы и с СПКЯ.

Таблица 1

Характеристика женщин контрольной группы и с СПКЯ.

| Клинические параметры        | Контроль<br>n=5 | СПКЯ<br>n=5     | p      |
|------------------------------|-----------------|-----------------|--------|
| Возраст                      | 31 (28-32)      | 32 (29-34)      | >0,05  |
| ИМТ                          | 22 (21-22)      | 27 (21-30)      | <0,01  |
| ФСГ (МЕ/л)                   | 6,8 (6,3-8,4)   | 5,9 (5,2-7,1)   | <0,01  |
| ЛГ(МЕ/л)                     | 6,1 (4,4 -8,7)  | 7,2 (4,2-10,6)  | >0,05  |
| Прогестерон (нмоль/л)        | 1,3 (1,1-2,3)   | 1,4 (0,9-3,1)   | >0,05  |
| Тестостерон, общий (нмоль/л) | 1,6 (0,8 - 1,8) | 2,4 (0,9 - 3,7) | <0,05  |
| АМГ (нг/мл)                  | 2,2 (1,4-3,2)   | 7,6 (6,1- 12,2) | <0,01  |
| Антральные фолликулы         | 12 (10-16)      | 26 (16-32)      | <0,001 |
| Ооциты                       | 8 (6-10)        | 9 (6-14)        | <0,01  |

\*Гормональный фон у женщин был исследован перед подготовкой к ЭКО в фолликулярную фазу.

Для всех пациенток во время овариальной стимуляции использовали короткий протокол с антагонистами гонадотропинрелизинг гормона (Цетротид, Zentaris GmbH, Германия). Контролируемую гиперстимуляцию яичников вызывали введением рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона человека (Гонал- ф Merck Serono, Италия) и человеческого

менопаузального гонадотропина (Мериоферт, IBSA, Швейцария) в индивидуальных дозах гонадотропина. Объектами исследования были образцы гранулезных клеток кумулюса, полученные во время пункции фолликулов во время процедуры ЭКО в Центре репродукции человека и ЭКО (Ростов-на-Дону). Библиотеки для секвенирования микроРНК были подготовлены с использованием набора для подготовки библиотеки РНК NEBNext Small для Illumina. Секвенирование РНК проводилось на платформе Miseq (Illumina). Контроль качества секвенирования проводился с использованием программ FastQC (<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>), удаление адаптеров проводили при помощи программы cutadapt (<https://cutadapt.readthedocs.io/en/stable/>). Было выполнено картирование и подсчет количества прочтений с использованием программы STAR 2.7.9a с параметром outFilterMismatchNmax. Далее для сборки транскриптов и оценки их уровня экспрессии использовался Cufflinks (<https://cole-trapnell-lab.github.io/cufflinks>). Экспрессию генов определяли количественно с использованием РПКМ (reads per kilobase per million mapped reads). На основании количества прочтений был установлен относительный уровень экспрессии микроРНК. Анализ дифференциальной экспрессии генов (DEGs) проводили с использованием пакета DESeq v.1.39.0 в R (Anders, Huber, 2010). Оценивали изменение экспрессии генов в гранулезных клетках у женщин с СПКЯ. Микро РНК с результатами анализа  $\log_2$  fold change ( $\log_2$  FC)  $>2$  оценивали как микроРНК с повышенной экспрессией при СПКЯ по сравнению с контролем. микроРНК с  $\log_2$  (FC)  $<-2$  были определены как микроРНК с пониженной экспрессией. Считали, что гены с более чем 15 ридами в результатах секвенирования экспрессируются, в то время как гены с менее чем 15 считываниями - не экспрессируются., Гены, кодирующие микроРНК, были классифицированы с использованием соответствующих идентификаторов miRBase (таблица 2,3).

## Результаты исследований.

Гранулёзные клетки играют важную роль в развитии ооцитов и поддержании микроокружения ооцитов, выделяя стероидные гормоны и гормоны роста. Кроме того, гранулёзные клетки являются основным местом синтеза эстрогена и обеспечивают эндокринную передачу сигналов другим тканям. Ранее нами был определен транскриптомный профиль зрелых miRNA гранулёзных клеток здоровых женщин в кумулюсе, который был представлен в основном следующими молекулами: hsa-miR-320b; hsa-miR-320c; hsa-miR-21-5p; hsa-miR-193b-3p; hsa-miR-1307-3p; hsa-miR-10395-5p; hsa-miR-320a-3p; hsa-miR-127-3p; hsa-miR-210-3p; hsa-let-7a-5p; hsa-let-7b-5p; hsa-miR-99a-5p (Гутникова Л., Бутенко Е., 2025). На сегодняшний день существует ограниченное количество исследований, посвященных роли микроРНК у пациентов с СПКЯ, в которых показано, что микроРНК при СПКЯ экспрессируются иначе в гранулёзных клетках, чем у здоровых пациентов (Liu, S., 2015; Planas Bonell, S. 2016; Ноу, Y., 2019). В таблице 2 представлен транскриптомный профиль miRNA с повышенной экспрессией в гранулёзных клетках кумулюса у женщин с СПКЯ. В таблице 3 представлены микро РНК экспрессия которых была значительно понижена в гранулёзных клетках женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой.

Как видно из представленных результатов в таблицах 2,3 изучив транскриптомный профиль 2653 микро РНК в гранулёзных клетках кумулюса женщин с СПКЯ и контрольной группы мы выявили в общей сложности 46 и микроРНК, которые дифференциально экспрессируются в клетках гранулёзной ткани при СПКЯ, в том числе обнаружено 29 микроРНК с повышенной экспрессией и 17 микроРНК с пониженной экспрессией.

Ранее в работе китайских ученых было показано, повышение экспрессии в кумулёсных клетках, полученных в процедурах ЭКО у женщин с СПКЯ в следующих микро РНК: hsa-miR-513a3p; hsa-miR-513c; hsa-miR-509-

5p; hsa-miR-508-3p; hsa-miR-508-5p; hsa-miR-514; hsa-miR-151-3p; hsa-miR-144; hsa-miR-510; hsa-miR-509-3p, (Liu, S., e.a, 2015).

Таблица 2

Микро РНК с повышенной экспрессией в гранулезных клетках кумулюса у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой

| ID (miRBase)    | Контроль<br>tpm | СПКЯ<br>Tpm | foldchange | log <sub>2</sub> FC |
|-----------------|-----------------|-------------|------------|---------------------|
| hsa-miR-508-5p  | 1,4             | 159,1       | 115,       | 6,8                 |
| hsa-miR-92b-3p  | 2,7             | 169,2       | 61,2       | <b>5,9</b>          |
| hsa-miR-424-3p  | 44,3            | 2135,1      | 48,2       | <b>5,6</b>          |
| hsa-miR-4516    | 1,4             | 59,3        | 42,9       | <b>5,4</b>          |
| hsa-miR-3609    | 4,2             | 175,7       | 42,3       | <b>5,4</b>          |
| hsa-miR-26a-5p  | 13,8            | 441,7       | 31,9       | <b>4,9</b>          |
| hsa-let-7d-3p   | 2,71            | 79,5        | 28,8       | <b>4,8</b>          |
| hsa-miR-509-5p  | 1,4             | 36,2        | 26,1       | <b>4,7</b>          |
| hsa-miR-654-5p  | 1,4             | 31,8        | 23,0       | <b>4,5</b>          |
| hsa-miR-222-3p  | 6,9             | 157,6       | 22,8       | <b>4,5</b>          |
| hsa-miR-92a-3p  | 94,0            | 2082,3      | 22,1       | <b>4,5</b>          |
| hsa-miR-30e-3p  | 11,1            | 140,9       | 12,7       | <b>3,7</b>          |
| hsa-let-7e-5p   | 33,2            | 352,8       | 10,6       | <b>3,4</b>          |
| hsa-miR-182-5p  | 8,3             | 78,8        | 9,5        | <b>3,2</b>          |
| hsa-miR-509-3p  | 105,1           | 994,2       | 9,5        | <b>3,2</b>          |
| hsa-miR-30d-5p  | 128,6           | 1211,1      | 9,4        | <b>3,2</b>          |
| hsa-miR-195-3p  | 11,1            | 103,4       | 9,3        | <b>3,2</b>          |
| hsa-miR-508-3p  | 280,7           | 1953,6      | 6,9        | <b>2,8</b>          |
| hsa-miR-128-3p  | 31,8            | 208,9       | 6,6        | <b>2,7</b>          |
| hsa-miR-671-3p  | 19,4            | 126,5       | 6,5        | <b>2,7</b>          |
| hsa-miR-506-3p  | 42,8            | 278,4       | 6,5        | <b>2,6</b>          |
| hsa-let-7i-5p   | 117,6           | 622,5       | 5,3        | <b>2,4</b>          |
| hsa-let-7g-5p   | 160,4           | 769,        | 4,8        | <b>2,3</b>          |
| hsa-miR-615-3p  | 38,7            | 180,0       | 4,6        | <b>2,2</b>          |
| hsa-miR-92b-5p  | 9,7             | 44,8        | 4,6        | <b>2,2</b>          |
| hsa-miR-30a-5p  | 85,7            | 380,3       | 4,4        | <b>2,1</b>          |
| hsa-let-7d-5p   | 13,8            | 60,0        | 4,3        | <b>2,1</b>          |
| hsa-miR-125a-5p | 569,8           | 2430,8      | 4,2        | <b>2,8</b>          |

|               |        |         |     |            |
|---------------|--------|---------|-----|------------|
| hsa-miR-21-5p | 2893,4 | 12126,7 | 4,2 | <b>2,1</b> |
|---------------|--------|---------|-----|------------|

Для микро РНК **miR-508-3p**; **hsa-miR-508-5p**; **hsa-miR-509-5p**; **hsa-miR-509-3p** в наших исследованиях также показано увеличение экспрессии в гранулезных клетках кумулюса у женщин с СПКЯ.

Роль других микро РНК экспрессия которых была повышена в транскриптомном профиле гранулезных клеток у женщин с СПКЯ в нашем исследовании ранее обсуждалась в других работах и было показано, что:

**hsa-miR-92a-3p**, модулируют биологические процессы, связанные с имплантацией и ранним развитием эмбриона (Segura-Benítez M. , et al., 2023);

**hsa- miR-92a-3p** повышал экспрессию на 24,5% в группе образцов в использованной культуральной среде в которой культивировались эмбрионы, имплантация которых произошла неудачно по сравнению с успешно имплантированными эмбрионами (Badovská, Z., 2025);

**hsa-miR-92a-3p**, **hsa-let-7b-5p**, **hsa-miR-30a-5p**, **hsa-miR-24-3p**, **hsa-miR-21-5p** и **hsa-let-7a-5p** выделяют как основные регуляторы биологических процессов (Segura-Benítez M. , et al., 2023);

**miR-let-7d-3p** была важной miRNA, высокоэкспрессируемой в гранулезных клетках при СПКЯ, и ингибировала пролиферацию клеток, нацеливаясь на ген толл-рецептора 4- *TLR4*. (Wu, et al., 2021);

**has-mir--155** использовалась в качестве биомаркера для мониторинга эффективности антиандрогенной терапии у пациентов с гиперандрогенией и СПКЯ (Heidarzadehpilehrood, R., e.a., 2022);

**miR-133a-3p** уровень экспрессии при СПКЯ был выше этой miRNA, чем у здоровых людей. Она ингибирует сигнальный путь PI3K/АКТ (PKB), который играет важную роль в действии инсулина (Yang, X., 2022);

**hsa-miR-19b** увеличивает пролиферативную способность гранулематозных клеток, воздействуя на инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) при СПКЯ (Hou, Y., 2019).

**hsa-miR-509-3p** ингибирует MAP3K8 и его уровни экспрессии выше при СПКЯ, продукция эстрадиола увеличивается при СПКЯ. Notch3 и MAPK3 являются мишенями hsa-miR-509-3p. Сигнальные пути Notch и MAPK являются ключевыми путями для развития клеток, дифференциации и пролиферации (Planas Bonell, S., 2016; Xu, B., e.a, 2015);

**hsa-miR-424-3p**, была значительно повышена в висцеральной жировой ткани у пациентов с ожирением по сравнению с контролем (Kuryłowicz A., 2018);

**hsa-miR-424** подавляет пролиферацию и способствует апоптозу клеток гранулезы яичников человека, напрямую воздействуя на экспрессию генов *Apelin* и *APJ* (Du, J., e.a, 2020);

**miR-513b, miR-509-3p и miR-423-3p** в нескольких исследованиях показали значительное повышение уровня экспрессии этих miRNA в клетках женщин с СПКЯ (Jiang, L., e.a, 2020; Mu, L., e.a, 2021).

Мы отметили ингибирование экспрессии в 17 генах микро РНК гранулезных клеток женщин с СПКЯ (таблица 3) и только одна из них была отмечена в других исследованиях – это **hsa-miR-483-5p**. В этих исследованиях было показано, что при СПКЯ уровень hsa-miR-483-5p в кортексе яичников снижается, и она может препятствовать росту клеток и вызывать остановку клеточного цикла, взаимодействуя с инсулинзависимым фактором роста (Shi, L., 2015). Снижение экспрессии в гранулезных клетках у женщин с СПКЯ по данным литературы было отмечено для следующих микроРНК hsa-miR-513-3p; hsa-miR-720; hsa-miR-615-3p; hsa-miR-127-3p; hsa-miR-455-3p; hsa-miR-342-3p; hsa-miR-654-3p (Liu, S.,e.a, 2015). Дефицит эстрогена является характерным признаком СПКЯ, и было обнаружено, что снижение экспрессии miR-320a в клетках яичников у пациентов с СПКЯ влияет на стероидогенез за счёт модуляции CYP11A1 и CYP19A1 miR-320a путём прямого воздействия на остеогенный фактор транскрипции RUNX2 (Zhang, C., e.a.,2017).

Таблица 3

miRNA с пониженной экспрессией в гранулезных клетках кумулюса у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой

| ID (miRBase)     | Контроль tpm | СПКЯ<br>Tpm | log <sub>2</sub> FC |
|------------------|--------------|-------------|---------------------|
| hsa-miR-193b-5p  | 421,835513   | 66,5188186  | -2,6648461          |
| hsa-miR-181b-5p  | 96,814708    | 15,1836434  | -2,6727082          |
| hsa-miR-30c-2-3p | 37,3428159   | 5,7842451   | -2,6906301          |
| hsa-miR-132-5p   | 114,794582   | 17,3527353  | -2,7258196          |
| hsa-miR-941      | 132,774457   | 19,5218272  | -2,7658176          |
| hsa-miR-7974     | 69,1533629   | 10,1224289  | -2,7722439          |
| hsa-miR-186-5p   | 55,3226903   | 7,95333701  | -2,7982391          |
| hsa-miR-127-5p   | 23,5121434   | 2,89212255  | -3,0232055          |
| hsa-miR-339-3p   | 188,097147   | 22,4139497  | -3,0690092          |
| hsa-miR-181a-5p  | 674,936821   | 78,0873088  | -3,1115925          |
| hsa-miR-149-5p   | 721,961108   | 82,4254926  | -3,1307586          |
| hsa-miR-345-5p   | 20,7460089   | 2,16909191  | -3,2576707          |
| hsa-miR-132-3p   | 271,081182   | 26,0291029  | -3,3805275          |
| hsa-miR-675-5p   | 71,9194974   | 6,50727573  | -3,4662573          |
| hsa-miR-424-5p   | 35,9597487   | 2,89212255  | -3,6361823          |
| hsa-miR-210-3p   | 1508,92638   | 86,7636765  | -4,1202874          |
| hsa-miR-134-5p   | 199,161685   | 10,8454596  | -4,198777           |
| hsa-miR-185-5p   | 100,96391    | 5,06121446  | -4,3182123          |
| hsa-miR-483-5p   | 236,504501   | 10,1224289  | -4,5462402          |
| hsa-miR-12136    | 17,9798743   | 0,72303064  | -4,6361823          |
| hsa-miR-193b-3p  | 1842,24559   | 32,5363787  | -5,8232679          |

## Заключение

Исследование транскриптомного профиля, который включал 2653 микроРНК, в гранулезных клетках кумулюса женщин с СПКЯ и контрольной группы, полученных во время процедур ЭКО, выявило в общей сложности 46 микроРНК, которые дифференциально экспрессировались в клетках гранулёзной ткани при СПКЯ. В том числе обнаружено 29 микроРНК с повышенной экспрессией и 17 микроРНК с пониженной экспрессией. На

основе проведенного исследования и анализа данных литературы мы выделяем следующие микро РНК, которые наиболее вероятно могут быть вовлечены в развитие СПКЯ, а в дальнейшем могут быть эффективными мишенями для диагностики и лечения СПКЯ: Это miR-508-3p; hsa-miR-508-5p; hsa-miR-509-5p; hsa-miR-509-3p; hsa-miR-424-3p; miR-133a-3p; miR-let-7d-3p; hsa-let-7d-3p; hsa-miR-92a-3p; hsa-miR-483-5p.

У данного исследования есть ограничения. Размер выборки невелик, поэтому необходимы дальнейшие исследования с привлечением дополнительных образцов.

### **Финансирование.**

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

### **Список литературы**

1. Гутникова Л. В., Бутенко Е. В., Транскриптомный профиль микро РНК в кумулюсных гранулезных клетках человека // «Живые и биокосные системы». – 2025. – № 51; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-51/article-15>.
2. Даниелян Р. М., Гзгзян А. М. Лечение бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников методами вспомогательных репродуктивных технологий // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – №. 5. – С. 37-45.
3. Лукьянова Д. М., Смольнова Т. Ю. Роль симпатико-тонической реактивности организма и факторов роста в патогенезе синдрома поликистозных яичников // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 23. – №. 2. – С. 96-100.
4. Ali, R. M., Lomteva, S. V., Aleksandrova, A. A., Sagamonova, K. Y., Sagamonov, A. S., Ammar, M. N., & Shkurat, T. P. Differential expression of CYP19A1 and lncRNA-CTBP1-AS in the granulosa cells of women with

- polycystic ovary syndrome //Научные результаты биомедицинских исследований. – 2024. – Т. 10. – №. 2. – С. 292-302. (
5. Ali, R. M., Lomteva, S. V., Aleksandrova, A. A., Gutnikova, L. V., Bugrimova, E. S., Sagamonova, K. Y., ... & Shkurat, T. P. (2023). Effect of polymorphisms CYP17 (rs743572), SOD2 (rs4880) and CAT (rs1001179) on hormonal profile and redox status of blood serum and follicular fluid in patients with polycystic ovary syndrome. *Gene Reports*, 33, 101817.
  6. Anders, S., & Huber, W. (2010). Differential expression analysis for sequence count data. *Nature Precedings*, 1-1.
  7. Badovská, Z., Dubayová, K., Smolko, L., Toporcerová, S., Lukáčová, I., Šeršeň, D., ... & Rabajdová, M. (2025). New approaches in the analysis of spent embryo culture media in the IVF process. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 1-12.
  8. Barceló, M., Mata, A., Bassas, L., & Larriba, S. (2018). Exosomal microRNAs in seminal plasma are markers of the origin of azoospermia and can predict the presence of sperm in testicular tissue. *Human Reproduction*, 33(6), 1087-1098.
  9. Du, J., Lin, X., Wu, R., Gao, Z., Du, Y., Liao, Y., & Quan, S. (2020). miR-424 suppresses proliferation and promotes apoptosis of human ovarian granulosa cells by targeting Apelin and APJ expression. *American Journal of Translational Research*, 12(7), 3660.
  10. Heidarzadehpilehrood, R., Pirhoushiaran, M., Osman, M. B., Ling, K. H., & Hamid, H. A. (2022). Identification of common hub genes and miRNAs between blood and granulosa cells in polycystic ovary syndrome. *Clinical Cancer Investigation Journal*, 11(1-2022), 1-11.
  11. Hou, Y., Wang, Y., Xu, S., Qi, G., & Wu, X. (2019). Bioinformatics identification of microRNAs involved in polycystic ovary syndrome based on microarray data. *Molecular medicine reports*, 20(1), 281-291.

12. Jiang, L., Huang, H., Qian, Y., Li, Y., Chen, X., Di, N., & Yang, D. (2020). miR-130b regulates gap junctional intercellular communication through connexin 43 in granulosa cells from patients with polycystic ovary syndrome. *Molecular human reproduction*, 26(8), 576-584.
13. Kuryłowicz A., Wicik Z., Owczarz M., Jonas M., Kotlarek M., Świerniak M., Lisik W., Jonas M., Noszczyk B., and Puzianowska-Kuźnicka M., NGS reveals molecular pathways affected by obesity and weight loss-related changes in miRNA levels in adipose tissue, *International Journal of Molecular Sciences*. (2018) **19**, no. 1.
14. Liu, S., Zhang, X., Shi, C., Lin, J., Chen, G., Wu, B., ... & Wang, J. (2015). Altered microRNAs expression profiling in cumulus cells from patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of translational medicine*, 13, 1-9.
15. Maqbool, M., Gani, I., & Geer, M. I. (2019). Polycystic ovarian syndrome-a multifaceted disease: a review. *Int J Pharm Sci Res*, 10(3), 1072-79.
16. Mu, L., Sun, X., Tu, M., & Zhang, D. (2021). Non-coding RNAs in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 19, 1-18.
17. Planas Bonell, S. (2016). The role of MiRNA in the aetiology of polycystic ovarian syndrome. [https://ddd.uab.cat/pub/tfg/2016/185161/TFG\\_sabinaplanasbonell.pdf](https://ddd.uab.cat/pub/tfg/2016/185161/TFG_sabinaplanasbonell.pdf)
18. Segura-Benítez M. ., Bas-Rivas, A., Juárez-Barber, E., Carbajo-García, M. C., Faus, A., De Los Santos, M. J., ... & Ferrero, H. Human blastocysts uptake extracellular vesicles secreted by endometrial cells containing miRNAs related to implantation // *Human Reproduction*. – 2023. – Т. 38. – №. 8. – С. 1547-1559.
19. Shi, L., Liu, S., Zhao, W., & Shi, J. (2015). miR-483–5p and miR-486–5p are down-regulated in cumulus cells of metaphase II oocytes from women with polycystic ovary syndrome. *Reproductive biomedicine online*, 31(4), 565-572.

20. Vartanyan, E. V., Tsaturova, K. A., Devyatova, E. A., Mikhaylyukova, A. S., Levin, V. A., Sagamonova, K. Y., ... & Ionova, R. M. (2019). preparation for the in vitro fertilization treatment of infertility in diminished ovarian reserve-pre-IVF TIDOR. *Obstetrics and Gynecology*, (8), 134-143.
21. Wu, W., Duan, C., Lv, H., Song, J., Cai, W., Fu, K., & Xu, J. (2021). MiR-let-7d-3p inhibits granulosa cell proliferation by targeting TLR4 in polycystic ovary syndrome. *Reproductive Toxicology*, 106, 61-68.
22. Xu, B., Zhang, Y. W., Tong, X. H., & Liu, Y. S. (2015). Characterization of microRNA profile in human cumulus granulosa cells: Identification of microRNAs that regulate Notch signaling and are associated with PCOS. *Molecular and cellular endocrinology*, 404, 26-36.
23. Yang, X., Wang, K., Lang, J., Guo, D., Gao, H., Qiu, Y., ... & Wen, Z. (2022). Up-regulation of miR-133a-3p promotes ovary insulin resistance on granulosa cells of obese PCOS patients via inhibiting PI3K/AKT signaling. *BMC Women's Health*, 22(1), 412.
24. Zhang, C. L., Wang, H., Yan, C. Y., Gao, X. F., & Ling, X. J. (2017). Deregulation of RUNX2 by miR-320a deficiency impairs steroidogenesis in cumulus granulosa cells from polycystic ovary syndrome (PCOS) patients. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482(4), 1469-1476.

Статья поступила в редакцию 24 марта 2025 г.

Принята к печати 31 марта 2025 г.

Received 24, March, 2025

Accepted 31, March, 2025