УДК: 575
DOI: 10.18522/2308-9709-2025-53-9

Длинная некодирующая РНК SRA1 и ее роль в развитии синдрома поликистозных яичников

Филиппова Мария Васильевна, Деревянчук Екатерина Григорьевна

Южный федеральный университет, Россия

Реферат

Цель исследования: провести систематический обзор литературы и выяснить клинические и метаболические аспекты синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), оценить роль длинной некодирующей РНК (днРНК) SRA1 в развитии СПКЯ.

Методы: поиск и анализ публикаций за последние 25 лет для изучения клинических и метаболических аспектов СПКЯ и выявления роли днРНК SRA1 в развитии синдрома поликистозных яичников в базах данных PubMed, Google Scholar, CyberLeninka.ru.

Результаты: В данном исследовании мы выяснили что длинные некодирующие РНК играют важную роль в контроле репродуктивных функций. Было обнаружено, что SRA1 активно участвует в ядерной коактивации многих гормональных систем, включая рецептор эстрогена, рецептор андрогена, рецептор прогестерона.

Заключение: Длинная некодирующая РНК SRA1, участвует в развитии различных заболеваний у людей, в том числе и в развитии СПКЯ, поэтому изучение экспрессии и полиморфных локусов гена SRA1 ассоциированных с СПКЯ важно для дальнейшего понимания патогенеза СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, патогенез, длинные некодирующие РНК, SRA1

Long noncoding RNA SRA1 and its role in the development of polycystic ovary syndrome

Maria Vasilievna Filippova, Ekaterina Grigoryevna Derevyanchuk

Southern Federal University, Russia

The aim of this study was to conduct a systematic literature review to elucidate the clinical and metabolic aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS) and assess the role of long non-coding RNA (lncRNA) SRA1 in its development.

Methods: A search and analysis of publications from the past 25 years was conducted in PubMed, Google Scholar, and CyberLeninka.ru to examine the clinical and metabolic aspects of PCOS and identify the role of lncRNA SRA1 in its development.

Results: In this study, we elucidated the clinical and metabolic aspects of PCOS. Clinical manifestations are typically assessed using the Rotterdam criteria. We analyzed the pathogenetic mechanisms of PCOS development. This syndrome is often associated with enlarged and dysfunctional ovaries, excess androgen levels, and insulin resistance. The effects and interactions of hormones were assessed. Recently, it has been shown that long non-coding RNAs play an important role in the control of reproductive functions. SRA1 was found to be actively involved in the nuclear coactivation of many hormonal systems, including the estrogen receptor, androgen receptor, and progesterone receptor.

Conclusion: SRA1 lncRNA is involved in the development of various human diseases, including PCOS. Therefore, studying the expression and polymorphisms of the SRA1 gene is important for further understanding the pathogenesis of PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome, pathogenesis, long non-coding RNA, SRA1

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным (8 - 13%) метаболическим расстройством среди женщин репродуктивного возраста, характеризующимся гиперандрогенией, овуляторной дисфункцией и поликистозом яичников. Патогенез СПКЯ включает в себя сложное взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды, включая резистентность к инсулину (ИР) и возникающую в результате гиперинсулинемию (Chang, 2024). Этиология заболевания сочетает генетические и гормональные факторы, а также влияние образа жизни, которые способствуют его патофизиологии и связанным с ней проблемам психического здоровья. Лечение СПКЯ сопряжено с трудностями, поскольку все известные методы лечения являются лишь симптоматическими (Chen, 2024). Все больше данных указывает на то, что некодирующие РНК оказывают заметное регуляторное воздействие на биологические и патологические процессы и являются стимулирующими терапевтическими мишенями и предполагаемыми маркерами для диагностики и/или прогноза широкого спектра заболеваний (Abolghasemi, 2021). Использование некодирующих РНК в качестве потенциальных предикторов заболеваний можно объяснить несколькими причинами, в частности, их тканевой специфичностью. Понимание роли специфических некодирующих РНК в патогенезе заболевания может дать представление о молекулярных механизмах, вызывающих заболевание, и возможно привести к открытию новых терапевтических мишеней (Lin X., 2024). Известно, что длинная некодирующая РНК, активатор стероидных рецепторов РНК SRA, участвует в развитии различных заболеваний у людей (Jiang, 2020). Показано, что уровень экспрессии SRA повышен в периферической крови пациенток с СПКЯ (Li Y., 2018). Поэтому изучение экспрессии и полиморфизмов гена *SRA* важно для дальнейшего понимания патогенеза СПКЯ.

Целью данной работы было провести систематический обзор литературы и выяснить клинические и метаболические аспекты СПКЯ, оценить роль днРНК SRA в развитии СПКЯ.

Клинические и метаболические аспекты синдрома поликистозных яичников

В 1935 году Штейн и Левенталь были первыми, кто описал СПКЯ как эндокринное расстройство у женщин, ответственное за олиго-овуляторное бесплодие. В 2003 году были предложены «Роттердамские критерии» в отношении диагностики СПКЯ: 1. Олиго- или ановуляция. 2. Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении. 3. Поликистоз яичников и

исключение других этиологий (врожденная гиперплазия надпочечников, андроген-секретирующие опухоли, синдром Кушинга).

Систематическая классификация СПКЯ может позволить улучшить диагностику, лечение и управление состоянием на основе уникальных потребностей каждой женщины. Два из трех предполагаются Роттердамскими критериями: морфология поликистозных яичников, гиперандрогения и олиго- или ановуляция. В результате получаются четыре уникальных фенотипа: 1) полный, т.е. удовлетворяются все три требования; 2) присутствуют классические, т.е. ановуляция и гиперандрогения; 3) овуляторные, характеризующиеся поликистозом яичников и гиперандрогенией; и 4) неандрогенные, определяемые наличием поликистоза морфологии яичников и ановуляцией (Azziz, 2006).

СПКЯ, или эндокринный метаболический синдром (ЭМС), проявляется в виде ряда метаболических и гормональных изменений. Некоторые из этих метаболических проблем являются общими с метаболическим синдромом (МС). Как ЭМС, так и МС имеют общие черты, такие как ожирение, дислипидемия и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, и поэтому при определенных обстоятельствах могут лечиться с помощью схожих терапевтических подходов. Тем не менее, как у женщин, так и у мужчин МС не характеризуется изменениями уровня андрогенов, как в случае ЭМС. Кроме того, эти состояния, как правило, возникают в разных возрастных группах, при этом МС в основном возникает во время или после менопаузы, в то время как ЭМС проявляется в репродуктивном возрасте (Myers, 2025). Для установления диагноза СПКЯ важно исключить другие нарушения со схожей клинической картиной, такие как врожденная гиперплазия надпочечников, синдром Кушинга, андроген-секретирующие опухоли. Критерии метаболического синдрома у женщин с синдромом поликистозных яичников представлены в таблице 1 (3 из 5 имеют право на постановку этого синдрома) (ESHRE, 2004).

Таблица 1 – Критерии метаболического синдрома

Фактор риска	Критерии
1. Абдоминальное ожирение (окружность талии)	>88 см (>35 дюйма)
2. Триглицериды	≥150 мг/дл
3. HDL-C	<50 мг/дл
4. Артериальное давление	≥130/≥85

5. Натощак и 2-часовой глюкозный тест из перорального глюкозотолерантного теста	110–126 мг/дл и/или 2-часовая глюкоза 140–199 мг/дл

Первые клинические проявления СПКЯ обычно проявляются в подростковом возрасте в виде нерегулярных менструаций, чрезмерного роста волос, прыщей, увеличения веса и других проблем со здоровьем. Ожирение и СПКЯ часто являются сопутствующими расстройствами, которые могут быть двунаправленно причинно связаны. Фенотипическая гетерогенность на протяжении всей репродуктивной жизни, такая как наложение симптомов СПКЯ с регулярными колебаниями менструального цикла и метаболизма женщины во время менархе и менопаузального перехода, еще больше усложняет диагностику (Joshi, 2024). Рассматриваемый как многофакторное расстройство, СПКЯ подвержен влиянию факторов риска, состоящих из большого разнообразия генетической предрасположенности, конкретных физических состояний, таких как дисбактериоз кишечника или сахарный диабет, образа жизни, семейного анамнеза и факторов окружающей среды. СПКЯ обычно диагностируется в подростковом или взрослом возрасте. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства и валидные критерии в отношении его диагностики после менопаузы (Chang, 2024). Кроме того, СПКЯ связан с повышенным риском нескольких серьезных заболеваний, включая сахарный диабет, гипертонию, нарушения липидного обмена и метаболический синдром, что подчеркивает критическую необходимость комплексных стратегий лечения. Женщины с СПКЯ подвержены более высокому риску проблем с психическим здоровьем, включая депрессию, тревогу, биполярное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, расстройства пищевого поведения и снижение сексуального влечения. Профилактика ухудшения психического здоровья имеет решающее значение в лечении СПКЯ. Это дает женщинам возможность вести более здоровый образ жизни, потенциально предотвращая прогрессирование симптомов и последующие проблемы с психическим здоровьем (Almhmoud, 2024). Патофизиология СПКЯ включает в себя повышение секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), что приводит к гиперсекреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), и высокому соотношению ЛГ к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ). Этот дисбаланс способствует чрезмерной выработке андрогенов яичниками, препятствуя созреванию фолликулов и овуляции. В то же время, избыточное производство антимюллерова гормона (АМГ) многочисленными преантральными и малыми антральными фолликулами еще больше увеличивает активность нейронов ГнРГ. Резистентность к инсулину (ИР) и гиперинсулинемия также усиливают секрецию ГнРГ, стимулируют гранулезные клетки (ГК) к производству большего количества андрогенов и

снижают синтез в печени глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), усиливая действие андрогенов. Развитие патофизиологии является результатом сложных взаимодействий между генетическими факторами и факторами окружающей среды (Chen, 2024). Стойкий гормональный дисбаланс приводит к образованию множественных мелких антральных фолликулов и нерегулярному менструальному циклу, что в конечном итоге приводит к бесплодию у женщин. Резистентность к инсулину, сердечно-сосудистые заболевания, абдоминальное ожирение, психологические расстройства, бесплодие и рак также связаны с СПКЯ. Эти патофизиологии, связанные с СПКЯ, взаимосвязаны друг с другом. Гиперандрогения вызывает резистентность к инсулину и гипергликемию, что приводит к образованию АФК, окислительному стрессу и абдоминальному ожирению. Как следствие, также увеличиваются воспаление, выработка АФК, инсулинорезистентность и гиперандрогенемия. Абдоминальное ожирение также способствует секреции андрогенов, гиперадипонектинемии, секреции цитокинов, окислительному стрессу и гиперинсулинемии; это образует круг, в котором все эти параметры взаимозависимы, что усложняет лечение СПКЯ (рис. 1). Таким образом, СПКЯ включает в себя многокомпонентное лечение, чтобы свести к минимуму все диагностические симптомы, чтобы пациент мог вести здоровый образ жизни (Siddiqui, 2022).

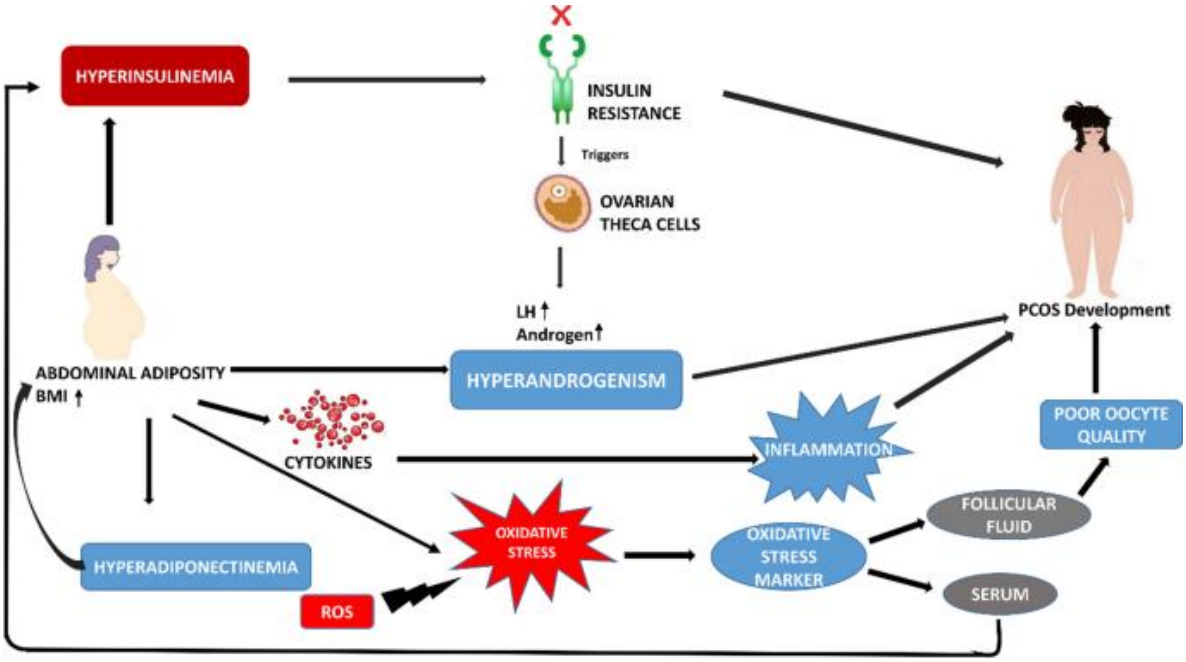

Рис. 1 – Взаимосвязь абдоминального ожирения, гиперинсулинемии, гиперандрогении, воспаления и окислительного стресса в развитии СПКЯ (Siddiqui, 2022)

Окислительный стресс связан с патофизиологией СПКЯ. Эта проблема возникает, когда активные формы кислорода (АФК) вырабатываются быстрее, чем антиоксиданты могут вывести их из организма. Эти АФК также повреждают белки, липиды и ДНК, тем самым приводя к повреждению тканей (Siddiqui, 2022). Карцинома эндометрия, вторая по распространенности форма гинекологического злокачественного новообразования. Истончение эндометрия или нерегулярная менструация у женщин с СПКЯ может привести к новообразованиям. Фактически, было показано, что прогностическая сигнатура для рака эндометрия основана на генах, участвующих в производстве стероидных гормонов. (Smolle, 2015.)

Патогенетические механизмы при синдроме поликистозных яичников

СПКЯ является гетерогенным эндокринным заболеванием, которое поражает многих женщин репродуктивного возраста во всем мире. Этот синдром часто связан с увеличенными и дисфункциональными яичниками, избыточным уровнем андрогенов, резистентностью к инсулину и т.д. Как правило, гиперандрогения снижает уровень ГСПГ, что приводит к повышению концентрации свободного тестостерона. Было замечено, что женщины с СПКЯ имеют более высокие концентрации тестостерона в плазме, который может превращаться в эстрон в жировой ткани. Повышенное изменение эстрона до эстрадиола влияет на рост фолликулов и увеличивает соотношение ЛГ и ФСГ, вызывая овуляторную дисфункцию (Sadeghi, 2022).

Прогестерон, стероидный гормон яичников, играет ключевую роль в развитии и функционировании молочной железы, а также в матке и яичниках. Действие прогестерона опосредовано через его внутриклеточный родственный рецептор, который функционирует как фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов. Растущее семейство коактиваторов ядерных рецепторов в последнее время обзавелось уникальным членом – стероидным рецепторным РНК-активатором SRA. В отличие от других коактиваторов, SRA функционирует как РНК-транскрипт, а не как белок. SRA специфически коактивирует транскрипционную активность стероидных рецепторов, глюкокортикоидный рецептор и андрогенный рецептор (Gao, 2002).

Инсулинорезистентность (ИР) — это клиническое состояние, определяемое как сниженная метаболическая реакция на действие инсулина на ткани-мишени, которые не в состоянии координировать нормальную глюкозоснижающую реакцию, включающую подавление эндогенной продукции глюкозы, подавление липолиза, поглощение клетками доступной глюкозы в плазме и синтез гликогена. ИР является важнейшим компонентом метаболического синдрома, ожирения и гиперлипидемии; фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД2); сопутствующим симптомом проявления СПКЯ. Особенно важно подчеркнуть, что инсулинорезистентный человек не может секретировать достаточное количество инсулина из β-клеток поджелудочной железы. Двумя наиболее популярными теориями развития ИР являются липоцентрический и глюкоцентрический подходы (Tello-Flores, 2021).Достижения в области секвенирования нового поколения и омических платформ, таких как метагеномика и метаболомика, позволили всесторонне идентифицировать состав микробиома кишечника и оценить функцию их метаболитов при таких заболеваниях, как СПКЯ. Микробное разнообразие измеряется в виде индексов альфа- и бета-разнообразия. Изменения в микробной флоре приводят к потере полезных микробов, также называемых дисбиозом кишечного микробиоза, которые изменяют эндокринные и нейроэндокринные функции хозяина. Было показано, что гиперандрогения способствует дисбиозу кишечного микробиома при СПКЯ с помощью различных механизмов. Тестостерон непосредственно действует как субстрат для изменения микробиома кишечника с помощью микробных ферментов и косвенно модулирует иммунную систему хозяина или активирует андрогенные рецепторы. Известно, что инсулинорезистентность участвует в патогенезе СПКЯ. Дисбаланс микробной флоры наблюдается у пациентов с СПКЯ. Было высказано предположение, что на СПКЯ может влиять кишечная флора с точки зрения усвоения энергии, массы тела и метаболизма глюкозы. Роль кишечного микробиома через другие пути должна быть дополнительно изучена, чтобы понять возникновение и прогрессирование СПКЯ. На Рисунке 2 изображен возможный механизм, с помощью которого микробиом кишечника вызывает СПКЯ (Babu, 2024).

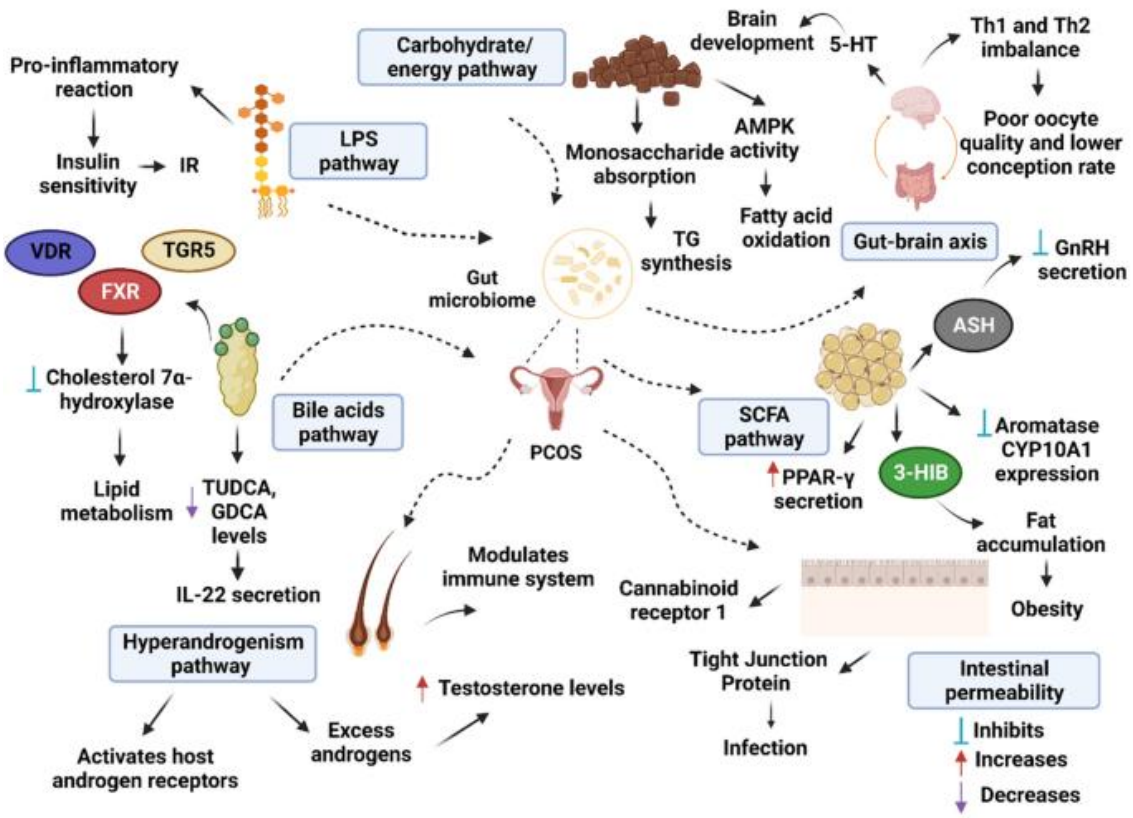

Рис. 2 - Взаимодействие ассоциированной микробиоты и СПКЯ (Babu, 2024)

Дефицит витамина D также довольно распространен при нарушениях репродуктивной системы. Степень дефицита витамина D коррелирует с тяжестью СПКЯ. Как мужской, так и женский уровень витамина D играют роль в фертильности и влияют на результаты экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Терапия витамином D снижает уровень андрогенов и АМГ в сыворотке крови у пациенток с СПКЯ, а также уменьшает толщину эндометрия. В сочетании они оказывают положительное влияние на менструальный цикл и фолликулогенез. Возможной основной причиной различных пагубных эффектов дефицита витамина D может быть связь между витамином D и глюкокортикоидной системой (Várbíró, 2022).

Гранулезные клетки (ГК) представляют собой соматические клетки, окружающие ооциты в фолликулах и необходимые для фолликулогенеза. Недавние исследования показали, что длинные некодирующие РНК (днкРНК), которые модулируют экспрессию генов с помощью нескольких механизмов, являются ключевыми регуляторами нормального развития ГК, фолликулов и яичников. Кроме того, накопленные данные свидетельствуют о том, что некодирующие РНК могут быть использованы в качестве биомаркеров для диагностики и прогнозирования заболеваний, связанных с ГК, таких как

СПКЯ и преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) и опухоль ГК. Овариальный резерв зависит в первую очередь от количества и качества ооцитов. Первоначально недостаточное или ускоренное истощение пула примордиальных фолликулов приведет к недостаточности яичников (Tu J., 2020).Новые исследования были сосредоточены на выяснении роли дисфункции ГК в аномальном развитии фолликулов, наблюдаемых у пациентов с СПКЯ. Поликистоз обычно связывают с остановкой развития антрального фолликула, что приводит к накоплению мелких фолликулов, которые не достигают полной зрелости. Считается, что нарушение фолликулярного генеза при СПКЯ связано с внутренними аномалиями в ГК, которые играют ключевую роль в развитии фолликулов и производстве гормонов. ГК отвечают за превращение андрогенов в эстрогены с помощью ароматазы, и это преобразование нарушается при СПКЯ (Lin X., 2024).В последнее время было показано, что днРНК играют важную роль в контроле репродуктивных функций. При СПКЯ были описаны во многих исследованиях многочисленные некодирующие РНК в различных биологических и патологических процессах ГК, периферической крови и яичников. Сигнатуры днРНК в фолликулах являются ключевыми для раскрытия патофизиологического механизма при СПКЯ. Больше всего исследований проводится на ГК, и эти некодирующие РНК работают через сеть РНК и некоторые другие идентифицированные сингальные пути. СПКЯ является настолько гетерогенным заболеванием, что существуют различные клинические проявления, включая гиперандрогению, ожирение и ИР. Некодирующие РНК участвуют в регуляции стероидогенеза и метаболизма (Tu M., 2021).

Длинные некодирующие РНК и их роль при синдроме поликистозных яичников

РНК являются неотъемлемой частью клеточного состава и участвуют во многих важных процессах. В то время как первоначально считалось, что РНК в основном является посредником между ДНК и белками, за исключением рибосомной РНК (рРНК) и транспортной РНК (тРНК) (Jacobs, 2012).Ядерные рецепторы (ЯР) — это транскрипционные регуляторы, участвующие в различных аспектах нормальной физиологии клеток. Их регуляция связана с аберрантной экспрессией, генными мутациями и/или эпигенетическими изменениями, которые могут быть связаны с патогенезом различных заболеваний человека, особенно рака. ЯР активируются лигандом транскрипционные факторы, участвующие в основных клеточных процессах, включая гомеостаз, метаболизм, рост, дифференцировка и развитие. Эти

рецепторы взаимодействуют со специфическими последовательностями ДНК в промоторной и энхансерной областях их гены-мишени модулируют их транскрипцию путем совместного связывания с ряд кофакторов/корегуляторов, принадлежащих к транскрипции механизм инициирования. Активатор РНК стероидных рецепторов SRA была идентифицирована как первая некодирующая РНК, способная связывать и увеличивать активность стероидных рецепторов (Cantile, 2023).В клетках животных митохондрии являются основными источниками энергии и метаболическими фабриками. Они также содержат геномы и могут производить митохондриально-специфические нуклеиновые кислоты и белки. Для поддержания гомеостаза всей клетки требуется интенсивный перекрестный диалог между митохондриями и ядром, опосредованный кодируемыми некодирующими РНК (нРНК), а также белками. ДнРНК содержат характерные структуры и участвуют в регуляции почти каждой стадии экспрессии генов, а также участвуют в различных заболеваниях, в том числе СПКЯ. В скоординированной сигнальной системе несколько некодирующих РНК, транскрибируемых в ядре, но находящихся в митохондриях, играют ключевую роль в регуляции митохондриальных функций или динамики. Активатор стероидных рецепторов РНК SRA является ключевым модулятором гормональной сигнализации и присутствует как в ядре, так и в митохондриях (Dong, 2017). SRA1 был впервые открыт Ланцом и др. в 1999 году, и он связан с путями, связанными с рецепторами стероидных гормонов. SRA1, как «молекулярный страф», сотрудничает с различными факторами транскрипции и корегуляторами для усиления или ингибирования экспрессии генов, регулируемых стероидными гормонами (Tan J., 2020).

SRA был первоначально идентифицирован с помощью двухгибридного анализа дрожжей в библиотеке В-лимфоцитов человека, в котором в качестве приманки использовался домен функции активации 1 (AF-1) рецептора прогестерона (рис. 3). SRA является межгенным и имеет основную последовательность, которая у человека составляет 687 п.о. в длину (Sheng, 2018).

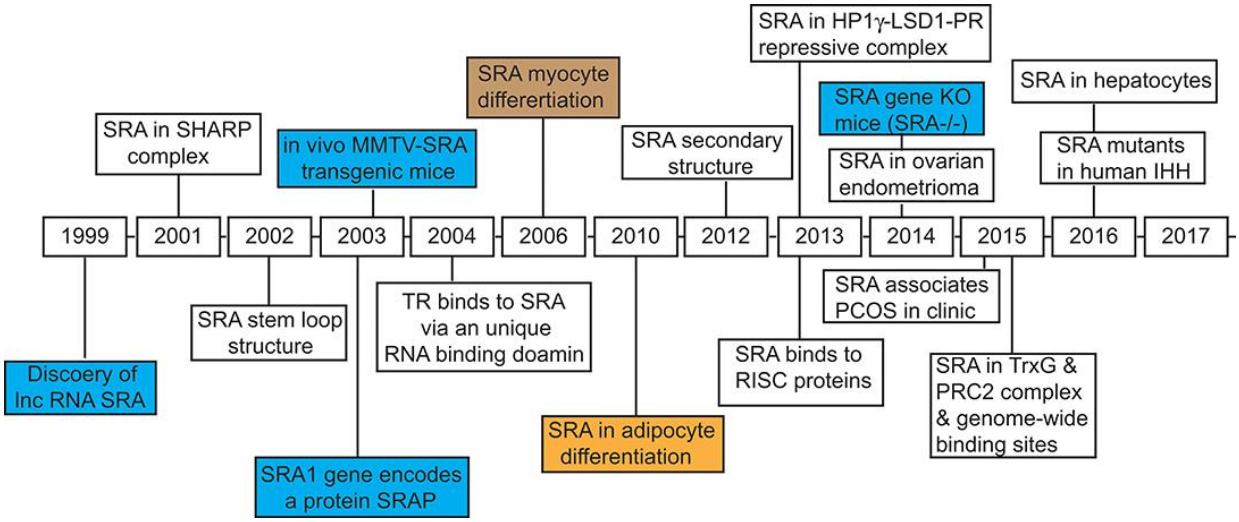

Рис. 3 - Хронология открытия активатора РНК стероидных рецепторов SRA и идентификации его биологических функций (Sheng, 2018)

Длинные нРНК (днкРНК) — это молекулы нРНК длиной более 200 нуклеотидов, которые находятся в ядре или цитоплазме. Ключевыми примерами некодирующих РНК, участвующих в сайленсинге генов, являются РНК H19 и Xist. Их взаимодействие с малыми нРНК, такими как миРНК, иллюстрирует сложную сеть механизмов регуляции хроматина и сайленсинга генов с участием различных некодирующих РНК. При СПКЯ H19 участвует в регуляции репродуктивных и метаболических аномалий, влияя на гиперандрогению и пролиферацию гранулезных клеток. Активатор РНК стероидных рецепторов SRA функционирует как молекула РНК, регулирующая транскрипционные факторы, и как коактиватор ядерных рецепторов, таких как рецепторы андрогена и эстрогена (Saftić Martinović, 2024). ДнРНК становятся новыми генетическими/эпигенетическими регуляторами, которые могут влиять практически на все физиологические функции. Более детально рассмотрели длинный некодирующий активатор стероидных рецепторов РНК SRA, включая его влияния на экспрессию генов, клеточный цикл и дифференцировку; как они связаны с физиологией и болезнями; и механизмы, лежащие в основе этих эффектов. Обратили внимание, как SRA действует как коактиватор РНК в передаче сигналов ЯР; его влияние на развитие молочных желез, дифференцировку миоцитов и адипоцитов, стероидогенез, онкогенез, стеатоз печени и функцию стволовых клеток (рис. 4). Полногеномный анализ показывает, что SRA регулирует сотни генов-мишеней в адипоцитах и связывается с тысячами геномных участков в плюрипотентных стволовых клетках человека. Недавние исследования показывают, что SRA действует как молекулярный каркас и образует сети с многочисленными корегуляторами и хроматин-модифицирующими

регуляторами как в активирующих, так и в репрессивных комплексах (Sheng, 2018).

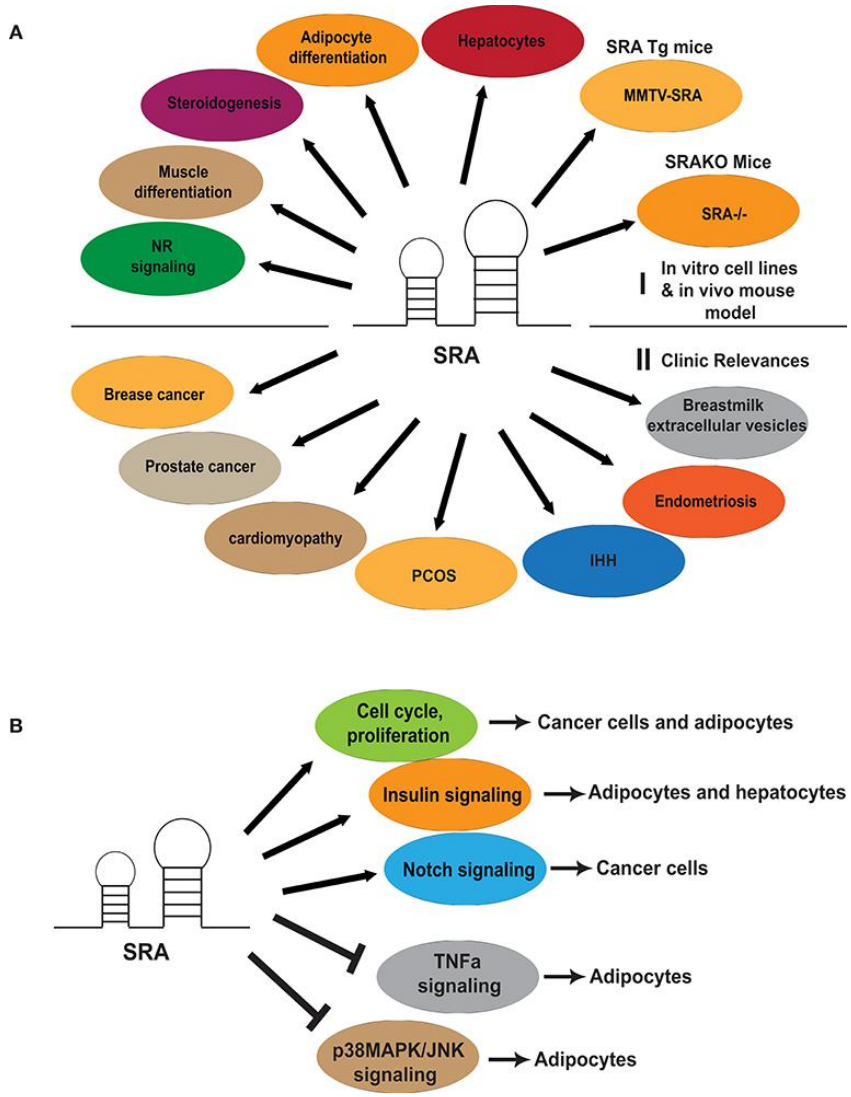

Рис. 4 - Разнообразные физиологические функции и клиническая значимость SRA и ее роль в регуляции клеточного цикла и сигнальных путей. A - набор функций SRA, связанных с регуляцией дифференцировки миоцитов и адипоцитов, стероидогенезом и функцией гепатоцитов; B - SRA регулирует клеточный цикл, пролиферацию и несколько сигнальных путей в раковых клетках и адипоцитах (Sheng, 2018)

Наблюдалась достоверная дифференциальная экспрессия днкРНК в сыворотке крови, гранулезных клетках (ГК), фолликулярной жидкости (ФЖ) и других тканях между пациентами с СПКЯ и популяцией без СПКЯ. Андрогены важны для женского размножения. Однако андрогены не могут стимулировать соответствующие мишени без андрогенных рецепторов, аномалия которых может привести к репродуктивным дефектам. Исследование показало, что экспрессия андрогенных рецепторов была повышена у женщин с СПКЯ.

Дефекты развития фолликулов наблюдались в модели нокаута гена андрогенных рецепторов, что позволяет предположить, что андрогенные рецепторы также активно участвуют в поддержании нормальной функции яичников. Аберрантная экспрессия днРНК при СПКЯ может приводить к аберрантному стероидогенезу, дисфункции адипоцитов, изменению пролиферации клеток яичников и/или апоптозу и может быть использована в качестве диагностических биомаркеров (Mu L., 2021).

Фолликулогенез является сложным процессом, который регулируется широкой молекулярной сетью, а фолликул яичников млекопитающих состоит из половых клеток, соматических клеток (как кумулюсных, так и гранулезных клеток) и фолликулярной жидкости. Идентификация некодирующих РНК в фолликулярном микроокружении и их экспрессия в различных компартментах яичника улучшит наше понимание роста и созревания ооцитов. В дополнение к некодирующим РНК в гранулезных клетках также наблюдалась значительно повышенная экспрессия длинных некодирующих РНК SRA и CTBP1-AS в лейкоцитах периферической крови пациентов с СПКЯ (Wang X. Y., 2019).Кроме того, было показано, что некодирующие РНК экспрессируются и выполняют функциональное назначение в фолликулярной фазе менструального цикла. Это позволяет предположить прямую роль некодирующих РНК в патогенезе СПКЯ. Кроме того, некодирующие РНК могут взаимодействовать с микроРНК, а некоторые некодирующие РНК могут влиять на синтез и активность микроРНК. Кроме того, считается, что существует связь между инсулинорезистентностью (ИР) и гиперандрогенией, которая напрямую связана с проблемами бесплодия при СПКЯ (рис. 5) (Nasser, 2024).

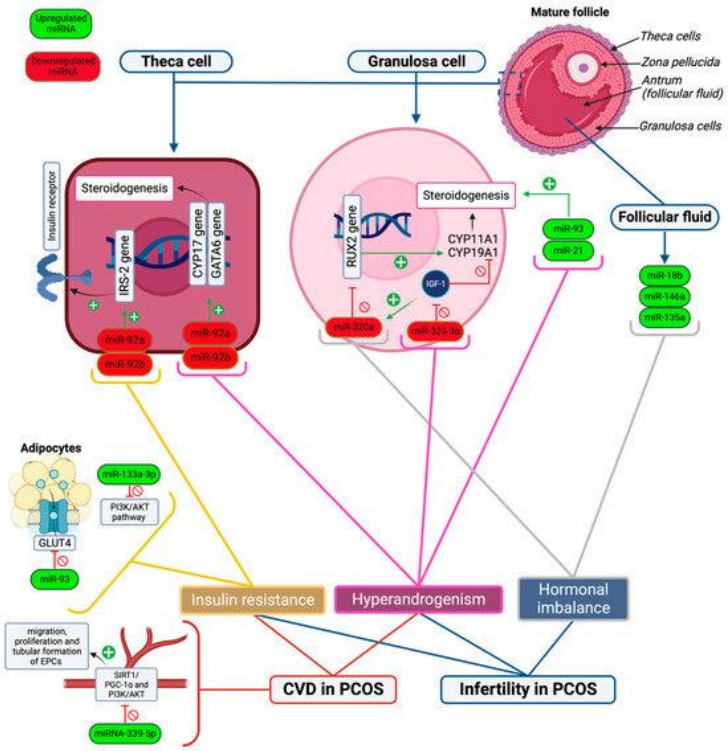

Рис. 5 - Упрощенная модель, демонстрирующая роль важных микроРНК в патогенезе осложнений СПКЯ (Nasser, 2024)

Активатор стероидных рецепторов РНК 1 SRA1 участвует в патофизиологических реакциях жировой ткани при ожирении. Было показано, что экспрессия SRA в жировой ткани повышена при избыточном весе у людей. Образцы жировой ткани были получены от лиц с различным ИМТ (Kochumon, 2021).

Недавние исследования развития жировой ткани свидетельствуют о том, что значительное количество днРНК участвуют в регуляторных сетях адипогенеза и играют ключевую роль в регуляции адипогенной приверженности и дифференцировки (рис. 6) (Wei S., 2016). Выявлена значимая положительная корреляция между экспрессией днкРНК SRA1 и ИМТ в группе СПКЯ (Liu Z., 2015).

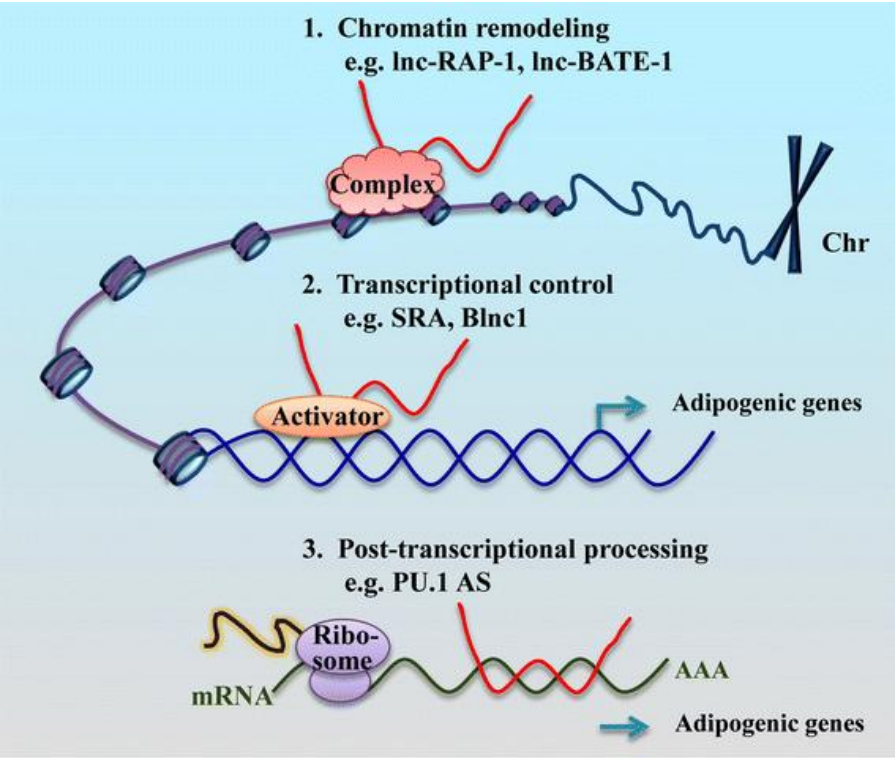

Рис. 6 - Функции некодирующих РНК в адипогенезе (Wei S., 2016)

Длинные некодирующие РНК обычно имеют длину более 200 п.н. и могут иметь либо линейную, либо кольцевую конформацию, которая не способна кодировать белки (Tamaddon, 2022). Эндометриоз является эстрогензависимым заболеванием. Было обнаружено, что соотношение некодирующих РНК SRA1 в нормальной ткани эндометрия ниже, чем при эндометриозе. Также было установлено, что при эндометриозе яичников увеличивается экспрессия SRA1 и рецептора эстрогена в окружающих тканях яичников и снижается уровень фактора роста эндотелия сосудов, что может влиять на течение и рецидив эндометриоза яичников (Yan W., 2020).

Стероидные гормоны, т.е. андрогены, эстрогены, глюкокортикоиды, минералокортикоиды и прогестины, связываются с соответствующими рецепторами стероидных гормонов (СГ). СГ являются членами семейства ядерных рецепторов (ЯР). Стероидные гормоны, как правило, ауторегулируют уровень своих рецепторов. Стероидные гормоны представляют собой небольшие гидрофобные и жирорастворимые молекулы, полученные из холестерина. Они циркулируют в крови либо свободно, либо связаны (95%) с белками-переносчиками плазмы (Klinge, 2018). Было обнаружено, что SRA активно участвует в ядерной коактивации многих гормональных систем, включая рецептор эстрогена, рецептор андрогена, рецептор прогестерона, рецептор ретиноевой кислоты, рецептор гормонов щитовидной железы,

чувствительный к дозе белок реверсивного пола (DAX1) и белок стероидогенного фактора-1 (SF1), а также факторы миогенной дифференцировки (Novikova, 2012).

Заключение

В данном исследовании мы выяснили клинические и метаболические аспекты СПКЯ. Клинические проявления принято оценивать с помощью «Роттердамских критериев». Они включают в себя три основных пункта: олиго- или ановуляция, клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении, поликистоз яичников и исключение других этиологий. Систематическая классификация СПКЯ помогает улучшать диагностику, лечение и управление состоянием на основе уникальных потребностей каждой женщины. Проанализировали патогенетические механизмы развития СПКЯ. Этот синдром часто связан с увеличенными и дисфункциональными яичниками, избыточным уровнем андрогенов, резистентностью к инсулину и т.д. Оценили влияния и взаимодействие гормонов. Патофизиология СПКЯ включает в себя повышение секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), что приводит к гиперсекреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), и высокому соотношению ЛГ к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ). Этот дисбаланс способствует чрезмерной выработке андрогенов яичниками, препятствуя созреванию фолликулов и овуляции. Развитие патофизиологии является результатом сложных взаимодействий между генетическими факторами и факторами окружающей среды. Рассматривая прогестерон и его действие опосредовано через его внутриклеточный родственный рецептор, который функционирует как фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов, заметили, что SRA специфически коактивирует транскрипционную активность стероидных рецепторов, глюкокортикоидный рецептор и андрогенный рецептор. В последнее время было показано, что длинные некодирующие РНК играют важную роль в контроле репродуктивных функций. Кроме того, было показано, что некодирующие РНК экспрессируются и выполняют функциональное назначение в фолликулярной фазе менструального цикла. Это позволяет предположить прямую роль некодирующих РНК в патогенезе СПКЯ. Было обнаружено, что SRA активно участвует в ядерной коактивации многих гормональных систем, включая рецептор эстрогена, рецептор андрогена, рецептор прогестерона. ДнРНК SRA, участвует в развитии различных заболеваний у людей, в том числе СПКЯ, поэтому изучение экспрессии и полиморфизмов гена *SRA1* важно для дальнейшего понимания патогенеза СПКЯ.

Финансирование: Работа была выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 23-15-00464..

Литература

1. Abolghasemi M., Mahjoub S. Long noncoding RNAs as a piece of polycystic ovary syndrome puzzle //Molecular Biology Reports. – 2021. – Т. 48. – №. 4. – С. 3845-3851.
2. Azziz R. et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – Т. 91. – №. 11. – С. 4237-4245.
3. Babu A. et al. Gut microbiome and polycystic ovary syndrome: interplay of associated microbial-metabolite pathways and therapeutic strategies //Reproductive Sciences. – 2024. – Т. 31. – №. 6. – С. 1508-1520.
4. Cantile M. et al. Endocrine nuclear receptors and long non-coding RNAs reciprocal regulation in cancer //International Journal of Oncology. – 2023. – Т. 64. – №. 1. – С. 7.
5. Chang K. J., Chen J. H., Chen K. H. The Pathophysiological Mechanism and Clinical Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Molecular and Cellular Review of the Literature //International journal of molecular sciences. – 2024. – Т. 25. – №. 16. – С. 9037.
6. Chen Y. et al. Genetic and epigenetic landscape for drug development in polycystic ovary syndrome //Endocrine Reviews. – 2024. – Т. 45. – №. 4. – С. 437-459.
7. Dong Y. et al. Long noncoding RNAs coordinate functions between mitochondria and the nucleus //Epigenetics & chromatin. – 2017. – Т. 10. – С. 1-11.
8. ESHRE T. R. et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome //Fertility and sterility. – 2004. – Т. 81. – №. 1. – С. 19-25.
9. Gao X., Nawaz Z. Progesterone receptors-animal models and cell signaling in breast cancer: Role of steroid receptor coactivators and corepressors of progesterone receptors in breast cancer //Breast Cancer Research. – 2002. – Т. 4. – С. 1-5.

10. Jacobs E., Mills J. D., Janitz M. The role of RNA structure in posttranscriptional regulation of gene expression //Journal of Genetics and Genomics. – 2012. – Т. 39. – №. 10. – С. 535-543.
11. Jiang B., Wang H., Xu H. Steroid receptor RNA activator affects the development of poststroke depression by regulating the peroxisome proliferator-activated receptor γ signaling pathway //Neuroreport. – 2020. – Т. 31. – №. 1. – С. 48-56.
12. Joshi A. PCOS stratification for precision diagnostics and treatment //Frontiers in cell and developmental biology. – 2024. – Т. 12. – С. 1358755.
13. Klinge C. M. Steroid hormone receptors and signal transduction processes //Principles of endocrinology and hormone action. – 2018. – С. 187-232.
14. Kochumon S. et al. Adipose tissue steroid receptor rna activator 1 (sra1) expression is associated with obesity, insulin resistance, and inflammation //Cells. – 2021. – Т. 10. – №. 10. – С. 2602.
15. Li Y. et al. Up-regulation of long noncoding RNA SRA promotes cell growth, inhibits cell apoptosis, and induces secretion of estradiol and progesterone in ovarian granular cells of mice //Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. – 2018. – Т. 24. – С. 2384.
16. Lin X. et al. Whispers of the Polycystic Ovary Syndrome Theater: Directing Role of Long Noncoding RNAs //Non-coding RNA Research. – 2024.
17. Liu Z. et al. Peripheral blood leukocyte expression level of lncRNA steroid receptor RNA activator (SRA) and its association with polycystic ovary syndrome: a case control study //Gynecological Endocrinology. – 2015. – Т. 31. – №. 5. – С. 363-368.
18. Mu L. et al. Non-coding RNAs in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis //Reproductive Biology and Endocrinology. – 2021. – Т. 19. – С. 1-18.
19. Myers S. H., Soulage C. O., Unfer V. Endocrine Metabolic Syndrome and Metabolic Syndrome: Distinct but interrelated pathologies //Gynecologic and Obstetric Investigation. – 2025. С. 1-17.
20. Nasser J. S. et al. The role of MicroRNA, long non-coding RNA and circular RNA in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome: A literature review //International journal of molecular sciences. – 2024. – Т. 25. – №. 2. – С. 903.

21. Novikova I. V., Hennelly S. P., Sanbonmatsu K. Y. Structural architecture of the human long non-coding RNA, steroid receptor RNA activator //Nucleic acids research. – 2012. – Т. 40. – №. 11. – С. 5034-5051.
22. Sadeghi H. M. et al. Polycystic ovary syndrome: a comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing //International journal of molecular sciences. – 2022. – Т. 23. – №. 2. – С. 583.
23. Saftić Martinović L. et al. Decoding the Epigenetics of Infertility: Mechanisms, Environmental Influences, and Therapeutic Strategies //Epigenomes. – 2024. – Т. 8. – №. 3. – С. 34.
24. Sheng L. et al. New insights into the long non-coding RNA SRA: physiological functions and mechanisms of action //Frontiers in Medicine. – 2018. – Т. 5. – С. 244.
25. Siddiqui S. et al. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS) //Journal of assisted reproduction and genetics. – 2022. – Т. 39. – №. 11. – С. 2439-2473.
26. Smolle M. A. et al. Long non-coding RNAs in endometrial carcinoma //International journal of molecular sciences. – 2015. – Т. 16. – №. 11. – С. 26463-26472.
27. Tamaddon M., Azimzadeh M., Tavangar S. M. microRNAs and long non-coding RNAs as biomarkers for polycystic ovary syndrome //Journal of cellular and molecular medicine. – 2022. – Т. 26. – №. 3. – С. 654-670.
28. Tan J. et al. Association between long-chain non-coding RNA SRA1 gene single-nucleotide polymorphism and polycystic ovary syndrome susceptibility //Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2020. – Т. 37. – С. 2513-2523.
29. Tello-Flores V. A. et al. Role of long non-coding RNAs and the molecular mechanisms involved in insulin resistance //International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 14. – С. 7256.
30. Tu J. et al. Long non-coding RNAs in ovarian granulosa cells //Journal of Ovarian Research. – 2020. – Т. 13. – №. 1. – С. 63.
31. Tu M. et al. Long non-coding RNAs: novel players in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome //Annals of translational medicine. – 2021. – Т. 9. – №. 2.
32. Várbíró S. et al. Effects of vitamin D on fertility, pregnancy and polycystic ovary syndrome—a review //Nutrients. – 2022. – Т. 14. – №. 8. – С. 1649.

33. Wang X. Y., Qin Y. Y. Long non-coding RNAs in biology and female reproductive disorders //Frontiers in Bioscience-Landmark. – 2019. – Т. 24. – №. 4. – С. 750-764.
34. Wei S. et al. Long noncoding RNAs in regulating adipogenesis: new RNAs shed lights on obesity //Cellular and Molecular Life Sciences. – 2016. – Т. 73. – С. 2079-2087.
35. Yan W., Hu H., Tang B. Progress in understanding the relationship between long noncoding RNA and endometriosis //European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X. – 2020. – Т. 5. – С. 100067.

Статья поступила в редакцию 18 августа 2025 г.
Поступила после доработки 24 сентября 2025 г.
Принята к печати 30 сентября 2025 г.
Received 18, August 2025
Revised September 24, 2025
Accepted September 30, 2025