

Потенциальная роль эпигенетических факторов в развитии функциональной гипоталамической аменореи

© Д.М. Ермакова, Ф.С. Рахмонова✉, Н.В. Долгушина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) – состояние, возникающее в результате нарушения работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси у женщин репродуктивного возраста под воздействием факторов внешней среды, многие из которых широко известны. При этом остаются неизученными факторы, обуславливающие индивидуальную предрасположенность к развитию этого заболевания, а также определяющие длительность и тяжесть его течения. Эпигенетические модификации, изменяющие активность работы генов без изменения структуры ДНК, рассматриваются как наиболее перспективные маркеры многих заболеваний, в том числе вовлекающих систему гипоталамус-гипофиз. Патогенетическая роль некодирующих РНК, одного из ключевых эпигенетических регуляторов в генезе этих заболеваний, активно изучается. Более того, исследуется возможность применения некодирующих РНК при ряде заболеваний в качестве терапевтического агента. Целью обзора стала систематизация данных литературы о потенциальной роли микроРНК как одного из наиболее активно изучаемых эпигенетических регуляторов в патогенезе ФГА. Описаны основные виды эпигенетических модификаций и актуальные данные об их роли в развитии заболеваний, вовлекающих систему гипоталамус-гипофиз, а также ассоциированных с ФГА состояний. Изучение роли эпигенетических регуляторов, изменяющих свою активность под действием внешних факторов, в развитии ФГА крайне перспективно. Более того, необходимы дальнейшие исследования, направленные на понимание возможности применения эпигенетических регуляторов в качестве терапевтических агентов у пациенток с таким заболеванием с целью повышения эффективности их лечения и минимизации негативных последствий заболевания для репродуктивного и соматического здоровья.

Ключевые слова: функциональная гипоталамическая аменорея, эпигеном, эпигенетические модификации, микроРНК

Для цитирования: Ермакова Д.М., Рахмонова Ф.С., Долгушина Н.В. Потенциальная роль эпигенетических факторов в развитии функциональной гипоталамической аменореи. *Гинекология*. 2026;28(1):43–47. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203566

REVIEW

The potential role of epigenetic factors in the development of functional hypothalamic amenorrhea: A review

© Daria M. Ermakova, Farzona S. Rakhmonova✉, Nataliya V. Dolgushina

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Functional hypothalamic amenorrhea (FHA) is a condition that occurs as a result of a malfunction of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in women of reproductive age due to effects of environmental factors, many of which are widely known. However, the factors that determine the individual predisposition to this condition, as well as the duration and severity of its course, remain unexplored. Epigenetic modifications that alter gene activity without altering DNA structure are among the most promising markers of many diseases, including those involving the hypothalamus-pituitary system. The pathogenetic role of one of the key epigenetic regulators in the genesis of these diseases – non-coding RNAs – is actively being studied. Also, the potential of using non-coding RNAs as therapeutic agents in some conditions is being investigated. The purpose of the review was to systematize the literature data on the potential role of microRNAs as one of the most actively studied epigenetic regulators in the pathogenesis of FHA. The main types of epigenetic modifications and current data on their role in the development of diseases involving the hypothalamus-pituitary system, as well as conditions associated with FHA, are described. The study of epigenetic regulators whose activity is altered by external factors in FHA development is highly promising. Moreover, further studies are needed to evaluate the potential of epigenetic regulators as therapeutic agents in patients with FHA to improve treatment effectiveness and minimize the adverse consequences of the disease on reproductive and somatic health.

Keywords: functional hypothalamic amenorrhea, epigenome, epigenetic modifications, microRNA

For citation: Ermakova DM, Rakhmonova FS, Dolgushina NV. The potential role of epigenetic factors in the development of functional hypothalamic amenorrhea: A review. *Gynecology*. 2026;28(1):43–47. DOI: 10.26442/20795696.2026.1.203566

Введение

Функциональная гипоталамическая аменорея (ФГА) – потенциально обратимое нарушение работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси (ГГЯО) у пациенток репродуктивного возраста, характеризующееся нарушением пульсирующего режима секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и, как следствие, гонадотропных и стероидных гормонов [1]. Клинически ФГА проявляется олиго-/аменореей вследствие стойкой ановуляции, и заинтересованные в беременности пациентки сталкиваются с трудностями ее достижения [1]. Характерная для ФГА длительная гипоэстрогения в репродуктивном возрасте имеет много негативных последствий для здоровья женщины – от изменения тургора кожи до

снижения минеральной плотности костной ткани [2] и повышения риска сердечно-сосудистых заболеваний на фоне эндотелиальной дисфункции и дислипидемии [3]. Пациентки с ФГА предъявляют жалобы, характерные для сексуальной дисфункции, а также на нарушение когнитивных способностей [3]. Кроме того, среди таких пациенток обнаружена высокая распространенность дисфункциональных установок и психических расстройств (наиболее часто встречается депрессия и расстройство пищевого поведения), при этом предполагается их взаимное потенцирование с ФГА [4].

Основными провоцирующими факторами ФГА считают энергетический дисбаланс алиментарного генеза или возникший в результате избыточных физических нагрузок, а

также воздействие чрезмерных по силе и/или длительности стрессоров [1]. Показано, что значительный вклад в регуляцию ГГЯО при краткосрочных и долгосрочных изменениях энергетического баланса вносит система, состоящая из активаторов А, В и фоллистатин [5]. Однако помимо подробно изучаемых причин, связанных с образом жизни и приводящих к комплексу гормональных, нейроэндокринных и метаболических изменений (в том числе к изменению продукции орексигенных и анорексигенных молекул), у пациентов с ФГА предполагается наличие генетических и эпигенетических факторов повышенной восприимчивости ГГЯО к неблагоприятному воздействию внешних факторов [6].

Эпигенетические модификации: дефиниция и виды

В середине прошлого столетия начался постепенный переход от теории абсолютного контроля функционирования организма генетическим кодом индивида к оценке влияния дополнительных регуляторов, определяющих экспрессию генов [7]. В настоящий момент геном, рассматриваемый как основа поддержания стабильности организма, неразрывно связан с эпигенетическими факторами, которые, согласно определению R. Holliday (1990 г.), представляют собой «механизмы временного и пространственного контроля генной активности в сложных организмах» [8]. Эпигеном способен изменяться под воздействием внешних факторов, к примеру ксенобиотиков, стрессоров, изменения питания, которые в сумме называют экспозомом [9]. Важно, что приобретенные эпигенетические изменения могут не только сохраняться на длительный период, но также оказывать влияние на состояние здоровья последующих поколений [10].

Основные эпигенетические модификации:

- 1) метилирование ДНК;
- 2) изменения состояния хроматина, в том числе связанные с модификацией гистонов;
- 3) трехмерная организация генома;
- 4) РНК-опосредованная регуляция генов [9].

Также активно изучаются такие механизмы, как инактивация X-хромосомы, генный импринтинг, мозаичный эффект положения гена, парамутации, моноаллельная экспрессия и др. [7].

Что касается гистоновых белков, то их основная роль заключается в поддержании структурной стабильности хромосом [9]. Хотя гистоны сами по себе в целом достаточно консервативны, в некоторых случаях они способны изменяться под влиянием факторов внешней среды [9]. Основные модификации гистонов, регулирующие скорость транскрипции генов: ацетилирование, фосфорилирование, метилирование, убиквитинирование, сумоилирование и глутатионилирование [11]. До настоящего времени изучение посттрансляционных модификаций было в большей степени направлено на процессы ацетилирования (стимулирующего транскрипцию) и метилирования (способного как стимулировать, так и ингибировать транскрипцию) [11].

Метилирование ДНК представляет собой опосредованный ДНК-метилтрансферазами процесс модификации молекулы ДНК без изменения последовательности нуклеотидов в ней [9]. Известна значимость метилирования в регуляции многих клеточных механизмов, в частности процессов репликации, транскрипции, репарации ДНК, рекомбинации и транспозиции генов [7]. Метилирование способствует определению пути клеточной дифференцировки и препятствует экспрессии экзогенных (вирусных и других) последовательностей ДНК [7]. При этом метилтрансфераза DNMT1 поддерживает стабильность существующих паттернов метилирования ДНК, а DNMT3A и DNMT3B

способствуют установлению новых паттернов под воздействием экспозома [12]. Известно, что метилирование ДНК может оказывать непосредственное воздействие на сборку факторов транскрипции, а также участвовать в модуляции структуры хроматина [11].

Метилирование ДНК и модификации гистонов влияют на трехмерную организацию генома [7]. Если два локуса хроматинового волокна находятся в непосредственной близости, существует более высокая вероятность их физического взаимодействия, при этом для перестройки паттернов экспрессии генов требуются высокодинамичные изменения конформации генов [13]. Различные районы генома разделены на отдельные самовзаимодействующие домены, называемые топологически ассоциированными, играющими важную роль в локальной регуляции транскрипции генов [13]. Изменение границ этих доменов приводит к обширным генетическим перестройкам, однако некоторые участки топологически ассоциированных доменов, вероятно, формируются специализированными или тканеспецифичными факторами транскрипции [13].

Некодирующие РНК и микроРНК, в частности, подавляют экспрессию целевого гена путем ингибирования трансляции и увеличения деградации матричных РНК и рассматриваются как одни из ключевых эпигенетических регуляторов, влияющих на многие биологические процессы, в том числе на развитие и пролиферацию клеток, апоптоз, синаптическую пластичность и энергетический метаболизм [14, 15]. Предполагается, что микроРНК модулируют активность приблизительно 30% генов, кодирующих белки [15].

Роль эпигенетических факторов в генезе ФГА

Активно изучается вклад эпигенетических механизмов (продукции хроматина, метилирования ДНК, экспрессии некодирующих РНК), влияющих на активность генов, в развитии различных заболеваний или состояний, затрагивающих активность гипоталамо-гипофизарной системы [14]. ГГЯО – пример динамически изменяющейся системы, функция которой определяется изменениями в онтогенетических и временных паттернах экспрессии генов [16]. В настоящее время исследователями изучается роль различных дистальных регуляторных элементов в регуляции активности ГГЯО [16].

Так, показано, что модификации хроматина участвуют в динамической регуляции и спецификации экспрессии ГнРГ в дифференцированных нейронах гипоталамуса [17], поддержание его перmissive состояния играет решающую роль в осуществлении правильного функционирования системы гипоталамус-гипофиз [11].

По результатам исследования A. Vorçoi и соавт. (2020 г.), нарушение регуляции гипоталамо-гипофизарной оси, опосредованное изменением метилирования гена *NR3C1*, ассоциировано с увеличением риска развития депрессии [18], что также подтверждено данными систематического обзора M. Billah и соавт. (2025 г.) [19]. Кроме того, изменения уровня метилирования этого гена и гена *FKBP5* ассоциированы с развитием посттравматического стрессового расстройства [20].

Кроме того, по данным метаанализов S. Voisin и соавт. (2024 г.) и J. Chambers и соавт. (2025 г.), модификация физической активности приводит к изменению метилирования генов, участвующих в регуляции мышечного метаболизма и митохондриального функционирования, обмена липидов и углеводов [21, 22].

Накапливается все больше данных о роли самих микроРНК во всех этапах развития нервной системы, а их дисрегуляции – в возникновении аномалий развития нервной системы, психиатрических и нейродегенеративных заболе-

Таблица 1. Взаимосвязь микроРНК и ассоциированных с ФГА процессов
Table 1. Relationship of microRNAs and functional hypothalamic amenorrhea associated processes

| Семейство микро-РНК | Связанные эффекты | | | | | | | | | | | | | Объект (исследуемая ткань) | Источник информации | |
|---------------------|-----------------------------------|------------------|-------------|------------------|----------------|-----------|-----------------|------------|-------------------|------------------|-------------------|---------------------------------------|--------------------------|----------------------------|---|--|
| | Миграция и развитие нейронов ГнРГ | Экспрессия GNRH1 | Синтез ГнРГ | Экспрессия LHCSR | Экспрессия LHB | Синтез ЛГ | Экспрессия FSHB | Синтез ФСГ | Синтез эстрадиола | Экспрессия KISS1 | Уровень кинлетина | Время наступления полового созревания | Метаболический гомеостаз | | | Нейрогенез / синаптическая пластичность / пороговый уровень восприимчивости к стрессу |
| miR-1 | | | | | | | | | | | | | ↑ | | Мыши (мышечные клетки) | F. de Toledo и соавт. (2016 г.) [27] |
| miR-7 | | | | | ↑ | ↑ | | ↑ | ↑ | | | | | ↑ | Мыши (гипоталамус, гипофиз, яичники), крысы (гипоталамус) | K. Ahmed и соавт. (2017 г.) [28], C. Wang и соавт. (2019 г.) [29], L. Li и соавт. (2022 г.) [30] |
| miR-9 | ↑ | | | | | | | | | | | | | ↓ | Человек (кровь), крысы (клеточная культура нейронов гиппокампа), мыши (обонятельный эпителий эмбрионов мышей) | X. Xian и соавт. (2022 г.) [31], G. Garaffo и соавт. (2015 г.) [32] |
| miR-21 | | | | | | ↓ | ↓ | | | | | | | | Крысы (гипофиз, кровь) | D. Nan и соавт. (2017 г.) [33] |
| miR-26 | | | | | | | | | | | | | ↑ | ↑ | Человек (клетки печени), мыши (клетки печени), крысы (гипокамп) | X. Fu и соавт. (2015 г.) [34], H. Xu и соавт. (2020 г.) [35], Y. Li и соавт. (2021 г.) [36] |
| miR-29 | | ↓ | | | ↑ | ↑ | | | | | | ↓ | | | Мыши (нейроны гипоталамуса, гипофиз, кровь) | X. Li и соавт. (2019 г.) [37], Y. Guo и соавт. (2021 г.) [38] |
| miR-103 | | | | | | | | | | | | | ↓ | | Человек (клетки печени), мыши (клетки печени) | M. Trajkovski и соавт. (2011 г.) [39] |
| miR-105 | | | | | | | | | | ↑ | | | | | Свиньи (гранулезные клетки яичников) | Z. Fabová и соавт. (2024 г.) [40] |
| miR-107 | | | | | | | | | | | | | ↓ | | Человек (клетки печени), мыши (клетки печени) | M. Trajkovski и соавт. (2011 г.) [39] |
| miR-125 | | | | | | | | | | | | | ↑ | | Мыши (клетки крови и печени) | Liu R. и соавт. (2020 г.) [41] |
| miR-137 | | | | | ↓ | | | | ↓ | ↓ | | | | | Человек (эмбриональные клетки почек), крысы (гипоталамус, кровь) | M. Avendaño и соавт. (2024 г.) [42] |
| miR-144 | | | | | | | | | | | | | | ↓ | Мыши (кровь) | Y. van der Zee и соавт. (2022 г.) [43] |
| miR-146 | | | | | | | | | | | | | | ↓ | Крысы (гипокамп) | C. Fan и соавт. (2022 г.) [44] |
| miR-186 | | | | | | ↓ | ↓ | | | | | | | | Крысы (аденогипофиз) | D. Nan и соавт. (2018 г.) [45] |
| miR-199 | | | | | | | | | ↓ | | | ↓ | | | Мыши (гипоталамус) | X. Li и соавт. (2020 г.) [46] |
| miR-200 | ↑ | | ↑ | | ↑ | | | | | | | | | | Мыши (гипофиз, кровь, обонятельный эпителий эмбрионов) | H. Nasuwa и соавт. (2013 г.) [47], G. Garaffo и соавт. (2015 г.) [32] |
| miR-325 | | | | | ↓ | | | | ↓ | ↓ | | | | | Человек (эмбриональные клетки почек), крысы (гипоталамус, кровь) | M. Avendaño и соавт. (2024 г.) [42] |
| miR-361 | | | | | | ↓ | ↓ | | | | | | | | Свиньи (гипофиз, кровь) | R. Ye и соавт. (2017 г.) [48] |
| miR-375 | | | ↑ | | | | | | | | | | | | Человек (клеточная линия нейронов ГнРГ) | H. Li и соавт. (2021 г.) [49] |
| miR-429 | | | ↑ | | ↑ | | | | | | | | | | Мыши (гипофиз, кровь) | H. Nasuwa и соавт. (2013 г.) [47] |
| miR-433 | | | | | | ↓ | ↓ | | | | | | | | Крысы (гипофиз, кровь) | D. Nan и соавт. (2017 г.) [33] |
| miR-488 | | | | | | ↓ | ↓ | | | | | | | | Крупный рогатый скот (аденогипофиз) | H. Wang и соавт. (2021 г.) [50] |
| miR-505 | | | | | | | | | | | | ↓ | | | Мыши (гипоталамус) | Y. Zhou и соавт. (2019 г.) [51] |
| miR-513 | | | | ↓ | | | | | | | | | | | Яичники женщин (гранулезные клетки) | B. Troppmann и соавт. (2014 г.) [52] |
| miR-592 | | | | ↓ | | | | | | | | | | | Женщины (кровь, культура гранулезных клеток яичников) | J. Song и соавт. (2015 г.) [53] |
| miR-664 | | | ↓ | | ↓ | | ↓ | | | | | | | | Крысы (гипоталамус) | M. Ju и соавт. (2019 г.) [54] |
| oaR-let-7 | | | | | | | | | | ↓ | | | | | Овцы (яичники) | T. Dai и соавт. (2025 г.) [55] |

Примечание. ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ↑ – прямая связь, ↓ – обратная связь.

ваний [23], наиболее изученные из которых – болезни Паркинсона, Альцгеймера, Хантингтона, боковой амиотрофической и рассеянный склероз, для которых применение микроРНК рассматривается как новый перспективный терапевтический метод [24].

Также микроРНК рассматриваются как потенциальный биомаркер эндокринных нарушений [25], показана взаимосвязь микроРНК с регуляторными молекулами [26]. При этом в ряде исследований изучена взаимосвязь микроРНК и состояний, ассоциированных с ФГА (табл. 1).

Заключение

Исследование роли эпигенетических механизмов, запускаемых неблагоприятными внешними воздействиями, в развитии нарушений со стороны гипоталамо-гипофизарной системы, и ФГА в частности, крайне перспективно с диагностической точки зрения. Кроме того, более точное понимание этих механизмов может способствовать разработке принципиально новых подходов к лечению пациенток с ФГА для повышения клинической эффективности их лечения и сохранения соматического и репродуктивного здоровья.

Раскрытие конфликта интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Д.М. Ермакова – концептуализация, исследование, формальный анализ, написание – первоначальный вариант, написание – рецензирование и редактирование; Ф.С. Рахмонова – исследование, формальный анализ, написание – первоначальный вариант; Н.В. Долгушина – концептуализация, методология, написание – рецензирование и редактирование.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. D.M. Ermakova – conceptualization, investigation, formal analysis, writing – original draft, writing – review & editing; F.S. Rakhmonova – investigation, formal analysis, writing – original draft; N.V. Dolgushina – conceptualization, methodology, writing – review & editing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/References

1. Roberts RE, Farahani L, Webber L, Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820945854. DOI:10.1177/2042018820945854
2. Behary P, Cominos AN. Bone Perspectives in Functional Hypothalamic Amenorrhoea: An Update and Future Avenues. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:923791. DOI:10.3389/fendo.2022.923791
3. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, et al. Functional hypothalamic amenorrhoea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(11):1049-56. DOI:10.1007/s40618-014-0169-3
4. Bonazza F, Politi G, Leone D, et al. Psychological factors in functional hypothalamic amenorrhoea: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:981491. DOI:10.3389/fendo.2023.981491
5. Perakakis N, Upadhyay J, Ghaly W, et al. Regulation of the activins-follistatins-inhibins axis by energy status: Impact on reproductive function. *Metabolism.* 2018;85:240-9. DOI:10.1016/j.metabol.2018.05.003
6. Young J. Does Genetic Susceptibility of the Gonadotropic Axis Explain the Variable Impact of Stressors Causing Functional Hypothalamic Amenorrhoea? *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):e1473-5. DOI:10.1210/clinem/dgaa677
7. Шуко А.Г., Веселов А.А., Юрьева Т.Н., и др. Эпигенетика и способы ее реализации. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2017;37(4):26-36 [Shchuko AG, Veselov AA, Yurieva TN, et al. Epigenetics and methods of its realization. *Sibirskii Nauchnyi Meditsinskii Zhurnal.* 2017;37(4):26-36 (in Russian)].
8. Holliday R. Mechanisms for the control of gene activity during development. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 1990;65(4):431-71. DOI:10.1111/j.1469-185x.1990.tb01233.x
9. Klibaner-Schiff E, Simonin EM, Akdis CA, et al. Environmental exposures influence multigenerational epigenetic transmission. *Clin Epigenetics.* 2024;16(1):145. DOI:10.1186/s13148-024-01762-3
10. Neumann A, Sammallahti S, Cosin-Tomas M, et al. Epigenetic timing effects on child developmental outcomes: a longitudinal meta-regression of findings from the Pregnancy And Childhood Epigenetics Consortium. *Genome Med.* 2025;17(1):39. DOI:10.1186/s13073-025-01451-7
11. Kurian JR, Terasawa E. Epigenetic control of gonadotropin releasing hormone neurons. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:61. DOI:10.3389/fendo.2013.00061
12. Gao L, Emperle M, Guo Y, et al. Comprehensive structure-function characterization of DNMT3B and DNMT3A reveals distinctive de novo DNA methylation mechanisms. *Nat Commun.* 2020;11(1):3355. DOI:10.1038/s41467-020-17109-4
13. Papadogkonas G, Papamatheakis DA, Spilianakis C. 3D Genome Organization as an Epigenetic Determinant of Transcription Regulation in T Cells. *Front Immunol.* 2022;13:921375. DOI:10.3389/fimmu.2022.921375
14. Fontana L, Garzia E, Marfia G, et al. Epigenetics of functional hypothalamic amenorrhoea. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:953431. DOI:10.3389/fendo.2022.953431
15. Dergal A, Djelloul M, Trouslard J, Mounien L. An Emerging Role of microRNA in the Effect of the Endocrine Disruptors. *Front Neurosci.* 2016;10:318. DOI:10.3389/fnins.2016.00318
16. Refael T, Melamed P. Enhancing Gonadotrope Gene Expression Through Regulatory lncRNAs. *Endocrinology.* 2021;162(8):bqab116. DOI:10.1210/endo/bqab116
17. Iyer AK, Brayman MJ, Mellon PL. Dynamic chromatin modifications control GnRH gene expression during neuronal differentiation and protein kinase C signal transduction. *Mol Endocrinol.* 2011;25(3):460-73. DOI:10.1210/me.2010-0403
18. Borçoi AR, Mendes SO, Gasparini Dos Santos J, et al. Risk factors for depression in adults: NR3C1 DNA methylation and lifestyle association. *J Psychiatr Res.* 2020;121:24-30. DOI:10.1016/j.jpsychires.2019.10.011
19. Billah MM, Guo C, Mizuno K, et al. DNA methylation studies in mouse models of depression: a systematic review. *Epigenomics.* 2025;17(12):837-49. DOI:10.1080/17501911.2025.2525750
20. Miller O, Shakespeare-Finch J, Bruenig D, Mehta D. DNA methylation of NR3C1 and FKBP5 is associated with posttraumatic stress disorder, posttraumatic growth, and resilience. *Psychol Trauma.* 2020;12(7):750-5. DOI:10.1037/tra0000574
21. Voisin S, Seale K, Jacques M, et al. Exercise is associated with younger methylome and transcriptome profiles in human skeletal muscle. *Aging Cell.* 2024;23(1):e13859. DOI:10.1111/ace1.13859
22. Chambers J, Roscoe CMP, Chidley C, et al. Molecular Effects of Physical Activity and Body Composition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2025;22(4):637. DOI:10.3390/ijerph22040637
23. Ding R, Su D, Zhao Q, et al. The role of microRNAs in depression. *Front Pharmacol.* 2023;14:1129186. DOI:10.3389/fphar.2023.1129186
24. de Souza PC, Warren Bezerra TP, de Oliveira ILR, et al. MicroRNAs in neuroplasticity: a comprehensive review of mechanisms and therapeutic strategies for neurodegenerative diseases. *Neuroscience.* 2025;585:97-106. DOI:10.1016/j.neuroscience.2025.08.034
25. Eiras MC, Pinheiro DP, Romcy KAM, et al. Polycystic Ovary Syndrome: the Epigenetics Behind the Disease. *Reprod Sci.* 2022;29(3):680-94. DOI:10.1007/s43032-021-00516-3
26. Li X, Qiu J, Liu H, et al. MicroRNA-33a negatively regulates myoblast proliferation by targeting IGF1, follistatin and cyclin D1. *Biosci Rep.* 2020;40(6):BSR20191327. DOI:10.1042/BSR20191327
27. de Toledo F, de Mendonça M, Martins AR, et al. MyomiRs as Markers of Insulin Resistance and Decreased Myogenesis in Skeletal Muscle of Diet-Induced Obese Mice. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:76. DOI:10.3389/fendo.2016.00076
28. Ahmed K, LaPierre MP, Gasser E, et al. Loss of microRNA-7a2 induces hypogonadotropic hypogonadism and infertility. *J Clin Invest.* 2017;127(3):1061-74. DOI:10.1172/JCI90031

29. Wang CJ, Guo HX, Han DX, et al. Pituitary tissue-specific miR-7a-5p regulates FSH expression in rat anterior adenohypophyseal cells. *PeerJ*. 2019;7:e6458. DOI:10.7717/peerj.6458
30. Li L, Zhang J, Lu C, et al. MicroRNA-7a2 Contributes to Estrogen Synthesis and Is Modulated by FSH via the JNK Signaling Pathway in Ovarian Granulosa Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(15):8565. DOI:10.3390/ijms23158565
31. Xian X, Cai LL, Li Y, et al. Neuron secrete exosomes containing miR-9-5p to promote polarization of M1 microglia in depression. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):122. DOI:10.1186/s12951-022-01332-w
32. Garaffo G, Conte D, Provero P, et al. The *Dlx5* and *Foxg1* transcription factors, linked via miRNA-9 and -200, are required for the development of the olfactory and GnRH system. *Mol Cell Neurosci*. 2015;68:103-19. DOI:10.1016/j.mcn.2015.04.007
33. Han DX, Sun XL, Xu MQ, et al. Roles of differential expression of microRNA-21-3p and microRNA-433 in FSH regulation in rat anterior pituitary cells. *Oncotarget*. 2017;8(22):36553-65. DOI:10.18632/oncotarget.16615
34. Fu X, Dong B, Tian Y, et al. MicroRNA-26a regulates insulin sensitivity and metabolism of glucose and lipids. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2497-509. DOI:10.1172/JCI75438
35. Xu H, Du X, Xu J, et al. Pancreatic β cell microRNA-26a alleviates type 2 diabetes by improving peripheral insulin sensitivity and preserving β cell function. *PLoS Biol*. 2020;18(2):e3000603. DOI:10.1371/journal.pbio.3000603
36. Li Y, Fan C, Wang L, et al. MicroRNA-26a-3p rescues depression-like behaviors in male rats via preventing hippocampal neuronal anomalies. *J Clin Invest*. 2021;131(16):853. DOI:10.1172/JCI148853
37. Li X, Xiao J, Fan Y, et al. miR-29 family regulates the puberty onset mediated by a novel *Gnrh1* transcription factor *TBX21*. *J Endocrinol*. 2019;242(3):185-97. DOI:10.1530/JOE-19-0082
38. Guo Y, Wu Y, Shi J, et al. miR-29a/b1 Regulates the Luteinizing Hormone Secretion and Affects Mouse Ovation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:636220. DOI:10.3389/fendo.2021.636220
39. Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity. *Nature*. 2011;474(7353):649-53. DOI:10.1038/nature10112
40. Fabová Z, Loncová B, Harrath AH, Sirotkin AV. Does the miR-105-1-Kisspeptin Axis Promote Ovarian Cell Functions? *Reprod Sci*. 2024;31(8):2293-308. DOI:10.1007/s43032-024-01554-3
41. Liu R, Wang M, Li E, et al. Dysregulation of microRNA-125a contributes to obesity-associated insulin resistance and dysregulates lipid metabolism in mice. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2020;1865(5):158640. DOI:10.1016/j.bbalip.2020.158640
42. Avendaño MS, Perdices-Lopez C, Guerrero-Ruiz Y, et al. The evolutionary conserved miR-137/325 tandem mediates obesity-induced hypogonadism and metabolic comorbidities by repressing hypothalamic kisspeptin. *Metabolism*. 2024;157:155932. DOI:10.1016/j.metabol.2024.155932
43. van der Zee YY, Eijssens LMT, Mews P, et al. Blood miR-144-3p: a novel diagnostic and therapeutic tool for depression. *Mol Psychiatry*. 2022;27(11):4536-49. DOI:10.1038/s41380-022-01712-6
44. Fan C, Li Y, Lan T, et al. Microglia secrete miR-146a-5p-containing exosomes to regulate neurogenesis in depression. *Mol Ther*. 2022;30(3):1300-14. DOI:10.1016/j.ymthe.2021.11.006
45. Han DX, Xiao Y, Wang CJ, et al. Regulation of FSH expression by differentially expressed miR-186-5p in rat anterior adenohypophyseal cells. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194300. DOI:10.1371/journal.pone.0194300
46. Li X, Xiao J, Li K, Zhou Y. MiR-199-3p modulates the onset of puberty in rodents probably by regulating the expression of *Kiss1* via the p38 MAPK pathway. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;518:110994. DOI:10.1016/j.mce.2020.110994
47. Hasuwa H, Ueda J, Ikawa M, Okabe M. miR-200b and miR-429 function in mouse ovulation and are essential for female fertility. *Science*. 2013;341(6141):71-3. DOI:10.1126/science.1237999
48. Ye RS, Li M, Li CY, et al. miR-361-3p regulates FSH by targeting *FSHB* in a porcine anterior pituitary cell model. *Reproduction*. 2017;153(3):341-9. DOI:10.1530/REP-16-0373
49. Li H, Li X, Zhang D, et al. MiR-375 potentially enhances GnRH expression by targeting *Sp1* in GT1-7 cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2021;57(4):438-47. DOI:10.1007/s11626-020-00447-4
50. Wang HQ, Wang WH, Chen CZ, et al. Regulation of FSH Synthesis by Differentially Expressed miR-488 in Anterior Adenohypophyseal Cells. *Animals (Basel)*. 2021;11(11):3262. DOI:10.3390/ani11113262
51. Zhou Y, Tong L, Wang M, et al. miR-505-3p is a repressor of puberty onset in female mice. *J Endocrinol*. 2019;240(3):379-92. DOI:10.1530/JOE-18-0533
52. Troppmann B, Kossack N, Nordhoff V, et al. MicroRNA miR-513a-3p acts as a co-regulator of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene expression in human granulosa cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;390(1-2):65-72. DOI:10.1016/j.mce.2014.04.003
53. Song J, Luo S, Li SW. miRNA-592 is downregulated and may target *LHCGR* in polycystic ovary syndrome patients. *Reprod Biol*. 2015;15(4):229-37. DOI:10.1016/j.repbio.2015.10.005
54. Ju M, Yang L, Zhu J, et al. MiR-664-2 impacts pubertal development in a precocious-puberty rat model through targeting the *NMDA* receptor-1. *Biol Reprod*. 2019;100(6):1536-48. DOI:10.1093/biolre/iox044
55. Dai T, Wei S, Li X, et al. A novel mechanism of kisspeptin regulating ovarian granulosa cell function via down-regulating *let-7b* to activate *ERK/PI3K-Akt* pathway in Tan sheep. *Domest Anim Endocrinol*. 2025;92:106947. DOI:10.1016/j.domaniend.2025.106947

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рахмонова Фарзона Сабуровна** – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: f_rakhmonova@oparina4.ru

Ермакова Дарья Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

Долгушина Наталия Витальевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова»

✉ **Farzona S. Rakhmonova** – Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: f_rakhmonova@oparina4.ru; ORCID: 0009-0000-6615-9426

Daria M. Ermakova – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0002-8558-4687

Nataliya V. Dolgushina – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. ORCID: 0000-0003-1116-138X

Статья поступила в редакцию / Submitted: 16.10.2025
Поступила после рецензирования / Revised: 19.01.2026
Принята к печати / Accepted for publication: 20.02.2026



OMNIDOCTOR.RU