

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ,
ВЛИЯЮЩИЕ НА ГОРМОНАЛЬНЫЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: РОЛЬ ИНАКТИВАЦИИ X-ХРОМОСОМЫ
И CGG ПОВТОРОВ В ГЕНЕ FMR1**

**Азизова К.В.¹, Волкова А.Р.¹, Халимов Ю.Ш.¹, Дора С.В.¹ Ермолинская Т.С.¹
Назаров В.Д.¹, Банина Д.Ю.¹, Лапин С.В.¹, Мазинг А.В.¹, Блинова Т.В.¹**

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: rika94@ya.ru

Современные методы диагностики и лечения патологий женской репродуктивной системы основаны на достижениях фундаментальных наук, связанных с исследованием молекулярно-генетических механизмов, которые оказывают влияние на овариальный резерв. Целью настоящего исследования представлялось определить уровень инактивации X-хромосомы и количество тринуклеотидных повторов в гене FMR1 у женщин с различными метаболическими и гормональными показателями. В исследование были включены 47 женщин в возрасте от 21 до 44 лет. Среди исследуемых у 6 пациентов была обнаружена неслучайная инактивация X-хромосомы, у 14 – умеренный сдвиг инактивации, у 27 процент инактивации соответствовал нормальным значениям. По результатам были зафиксированы значимые различия по уровню пролактина в группах с различным уровнем инактивации X-хромосомы. Также были выявлены отрицательная корреляционная связь между количеством тринуклеотидных CGG повторов в гене FMR1 и уровнем андростендиона ($r = -0,391$; $p = 0,03$) и отрицательная корреляционная связь между количеством тринуклеотидных CGG повторов в гене FMR1 и уровнем адипонектина ($r = -0,450$; $p = 0,01$). Таким образом, современные исследования в области эпигенетики в перспективе могут предложить новые методы сохранения фертильности у женщин с неслучайной инактивацией X-хромосомы.

Ключевые слова: ожирение, овариальный резерв, адипоцитокينات, инактивация x-хромосомы, ген fmr1.

**GENETIC AND EPIGENETIC FACTORS INFLUENCING
THE HORMONAL AND METABOLIC PROFILE OF WOMEN OF REPRODUCTIVE
AGE: THE ROLE OF X-CHROMOSOME INACTIVATION AND CGG REPEATS
IN THE FMR1 GENE**

**Azizova K.V.¹, Volkova A.R.¹, Khalimov Y.S.¹, Dora S.V.¹, Ermolinskaya T.S.¹,
Nazarov V.D.¹, Lapin S.V.¹, Mazing A.V.¹, Blinova T.V.¹**

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Ministry of Health of Russia,
Saint Petersburg, e-mail: rika94@ya.ru

Modern diagnostic and treatment methods for female reproductive system pathologies are based on advances in fundamental sciences related to the study of molecular-genetic mechanisms that influence ovarian reserve. The aim of this study was to determine the level of X-chromosome inactivation and the number of trinucleotide repeats in the FMR1 gene in women with different metabolic and hormonal parameters. The study included 47 women aged 21 to 44 years. Among the participants, six patients exhibited non-random X-chromosome inactivation, 14 showed a moderate shift in inactivation, and 27 had inactivation percentages within the normal range. The results revealed significant differences in prolactin levels among groups with different levels of X-chromosome inactivation. Additionally, a negative correlation was identified between the number of CGG trinucleotide repeats in the FMR1 gene and androstenedione levels ($r = -0.391$; $p = 0.03$), as well as between the number of CGG trinucleotide repeats in the FMR1 gene and adiponectin levels ($r = -0.450$; $p = 0.01$). Thus, modern research in the fields of epigenetics may offer new approaches to preserving fertility in women with non-random X-chromosome inactivation in the future.

Keywords: obesity, ovarian reserve, adipocytokines, x-chromosome inactivation, fmr1 gene.

Введение

Современные методы диагностики и лечения патологий женской репродуктивной системы основаны на достижениях фундаментальных наук, связанных с исследованием молекулярно-генетических механизмов, которые оказывают влияние на овариальный резерв [1–3].

Этот показатель играет ключевую роль в женской фертильности, а его преждевременное снижение может стать причиной трудностей с зачатием и раннего наступления менопаузы [4]. Репродуктивные нарушения обусловлены генетическими, аутоиммунными и эпигенетическими факторами, включая неслучайную инактивацию X-хромосомы [5].

Инактивация X-хромосомы представляет собой эпигенетический процесс, при котором у женщин одна из двух X-хромосом становится неактивной. Это необходимо для дозовой компенсации генов, отвечающих за синтез половых гормонов, и предотвращения их избыточной экспрессии. В нормальных условиях инактивация происходит случайным образом в каждой клетке, но в некоторых случаях наблюдается неслучайная инактивация, когда преимущественно инактивируется одна и та же X-хромосома [6, 7].

Неслучайная инактивация может приводить к нарушению синтеза половых гормонов, включая прогестерон, эстрогены, пролактин и андрогены, что связано с различными нарушениями в работе женской репродуктивной системы, такими как преждевременная недостаточность яичников, синдром поликистозных яичников, привычное невынашивание беременности, бедный ответ на стимуляцию овуляции, бесплодие [8]. Соотношение инактивации X-хромосом в диапазоне от 50:50 до 79:21 считается случайным, тогда как значения от 80:20 до 100:0 указывают на смещенную (или неслучайную) инактивацию. Причиной последней могут быть генетические изменения в структуре X-хромосомы или патогенные варианты гена XIST [6]. Некоторые исследователи выделяют диапазон умеренного сдвига инактивации, определяя его как 65–80%. Однако в литературе описано недостаточно исследований, изучающих влияние промежуточных изменений инактивации X-хромосом на гормональный профиль пациентов [9].

X-хромосома содержит важные гены, играющие ключевую роль в регуляции функции яичников, включая *FMR1*, *BMP15*, *FOXL2* и *FIGLA*. В последнее время активно изучается влияние гена *FMR1* (Fragile X Messenger Ribonucleoprotein 1) на фолликулогенез, что открывает новые перспективы для понимания механизмов, регулирующих репродуктивную функцию у женщин [10]. Ген ломкой X-хромосомы (*FMR1*) расположен в дистальной части длинного плеча X-хромосомы человека и содержит повторяющиеся триплеты CGG в своем 5'-нетранслируемом участке [11]. Согласно критериям, установленным ACMG (American College of Medical Genetics' Standards and Guidelines), количество повторов CGG может быть

классифицировано как нормальное (от 5 до 44), промежуточное (от 45 до 54), премутация (от 55 до 199) и полная мутация (более 200) [12]. Полная мутация гена *FMR1* приводит к инактивации гена и отсутствию синтеза белка FMRP (РНК-связывающего белка), который участвует в регуляции трансляции, транспортировке мРНК, что приводит к нарушениям в работе синапсов и развитию синдрома ломкой X-хромосомы [13]. Премутация *FMR1* встречается чаще и связана с синдромом тремор/атаксии у мужчин, а также с преждевременной недостаточностью яичников (FXPOI – первичная овариальная недостаточность, ассоциированная с синдромом ломкой X-хромосомы) и снижением овариального резерва (FXDOR – снижение овариального резерва, ассоциированное с синдромом ломкой X-хромосомы) [12].

Патогенез FXPOI и FXDOR остается неясным. Предполагается, что избыточные транскрипты *FMR1* обладают мРНК-токсичностью, а длинные повторы CGG иницируют RAN (Repeat associated non-AUG)-трансляцию (при которой трансляция начинается без стандартного старт-кодона AUG), приводящую к образованию токсичных FMRP [14, 15].

Кроме того, у носительниц премутации повышена чувствительность клеток яичников к оксидативному стрессу, что ускоряет гибель этих клеток [16]. Клетки гранулезы могут иметь сниженное количество рецепторов фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), что ухудшает их реакцию на ФСГ и приводит к его повышению [13].

Исследование влияния неслучайной инактивации X-хромосомы и предэкспансии гена *FMR1* на женскую репродуктивную систему является крайне актуальным в свете возрастающей распространенности репродуктивных расстройств и генетических заболеваний. Понимание механизмов, стоящих за этими генетическими изменениями, может раскрыть их роль в патогенезе заболеваний, связанных с нарушением фертильности, а также повлиять на возможность ранней диагностики и разработки индивидуализированных подходов к лечению. Помимо прочего, работа в данном направлении может способствовать улучшению методов планирования семьи и профилактики генетических заболеваний, что является важной задачей современного общества.

Цель исследования - определить уровень инактивации X-хромосомы и количество тринуклеотидных повторов в гене *FMR1* у женщин с различными метаболическими и гормональными показателями.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования: одноцентровое одномоментное сравнительное исследование.

В исследование были включены 47 женщин в возрасте от 21 до 44 лет, наблюдавшихся в клинике ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Критерии включения: женщины репродуктивного возраста, подписавшие информированное согласие. Критерии

исключения: наличие новообразований любой локализации, беременность, лактация, ранняя/хирургическая менопауза, синдром поликистозных яичников, любые хронические заболевания в стадии декомпенсации, оперативные вмешательства на органах малого таза, химио- или лучевая терапия в анамнезе, прием комбинированных оральных контрацептивов в течение последних 6 месяцев. Выборка формировалась случайным способом на основании медицинского осмотра, включавшего сбор анамнеза, определение антропометрических и лабораторных показателей в соответствии с заданными критериями.

Всем участникам было проведено исследование сыворотки крови на следующие показатели: антимюллеров гормон (АМГ) на 3–5-й день менструального цикла, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), эстрадиол, пролактин – методом иммунохемилюминесцентного анализа (Beckman Coulter, США); лептин – методом иммуноферментного анализа (Diagnostics Biochem Canada), адипонектин – методом иммуноферментного анализа (RayBio США), андростендион – методом иммунохемилюминесцентного анализа (Elisa Kit, Китай). За референсные показатели были приняты следующие значения: АМГ – 0,07–3,39 нг/мл, ФСГ – 3,5–12,5 мМЕ/мл, ЛГ – 2,4–12,6 мМЕ/мл, эстрадиол – 68–1269 пмоль/л, лептин – 1,1–27,6 нг/мл, адипонектин – 18–39 мкг/мл, пролактин – 126,0–574,5 мЕд/л, андростендион – 1,06–12,0 нмоль/л. Снижение овариального резерва определялось по следующим критериям: общее количество антральных фолликулов <10, концентрация АМГ <1,2 нг/мл, концентрация ФСГ >10 мМЕ/мл, концентрация эстрадиола ≥ 294 пмоль/л [17,18].

Всем пациентам проводили определение неслучайной инактивации X-хромосомы и определение количества тринуклеотидных повторов в гене *FMR1*. Исследование количества CGG-повторов в гене *FMR1* выполняли с использованием фрагментного анализа на генетическом анализаторе НАНОФОР («Синтол», Россия) в соответствии с инструкцией производителя прибора. Перед проведением фрагментного анализа регион с вариабельным числом CGG-повторов был амплифицирован с использованием фланкирующих праймеров, меченных флюоресцентной меткой, и химерных праймеров, позволяющих идентифицировать протяженные предэкспансии и экспансии. Расчет количества CGG-повторов производили с учетом размера праймеров и регионов, прилегающих к CGG-повторам. Праймеры и условия реакции могут быть высланы по запросу.

Оценку уровня инактивации X-хромосомы проводили с помощью метода метилчувствительной количественной флуоресцентной ПЦР генов AR и RP1 с использованием фермента Нра II и последующего фрагментного анализа. Расчет полученных результатов проводили в соответствии с работой Allen и соавторов, 1992 [19].

Статистический анализ проводили с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные признаки были представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартное отклонение (при нормальном распределении значений признака) или в виде медианы (25-й; 75-й перцентили) при распределении, отличающемся от нормального. Межгрупповое сравнение значений количественных признаков проводили с применением t-критерия Стьюдента и U-теста Манна–Уитни соответственно. Сравнение частотных показателей в независимых выборках выполнено с помощью критерия Пирсона χ^2 , а при числе наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы <5 – с помощью точного критерия Фишера. Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Обследованы 47 женщин репродуктивного возраста. Средний возраст пациентов составил $31,15 \pm 5,82$ года.

Среди исследуемых у 6 пациентов была обнаружена неслучайная инактивация X-хромосомы, у 14 – умеренный сдвиг инактивации и у 27 процент инактивации соответствовал нормальным значениям. По результатам исследования пациенты были разделены на три группы: со случайной инактивацией X-хромосомы, с умеренным сдвигом (более 65%) и группа пациентов с неслучайной инактивацией (более 80%). Значимых различий по возрасту и индексу массы тела в группах пациентов зафиксировано не было. Средний возраст в группе со случайной инактивацией составил $30,7 \pm 6,24$ года, в группе с умеренным сдвигом – $32,8 \pm 4,88$ года, в группе с неслучайной инактивацией – $28,67 \pm 5,05$ года. В ходе проведения статистического анализа не было обнаружено корреляционной связи между концентрацией АМГ и ФСГ с уровнем инактивации X-хромосомы. Однако были зафиксированы значимые различия по уровню пролактина в группах с различным уровнем инактивации X-хромосомы. Результаты анализа представлены в *таблице 1*.

Таблица 1

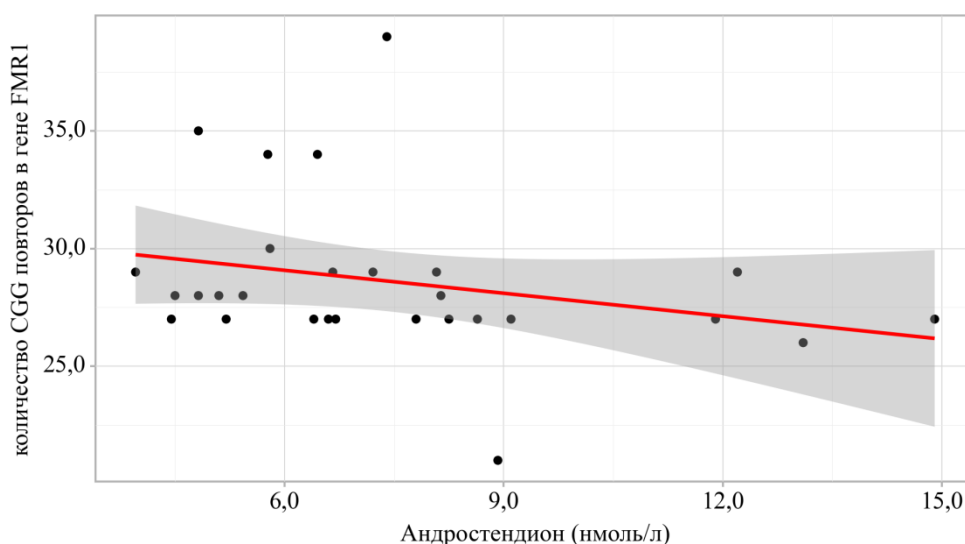
Гормональные показатели женщин с различным уровнем инактивации X-хромосомы

Показатели	Группы по инактивации			p
	Группа 1 (случайная инактивация)	Группа 2 (умеренный сдвиг)	Группа 3 (неслучайная инактивация)	
Пролактин, мЕд/л, Me [IQR]	250,50 [220,50; 309,36]	212,50 [170,00; 230,82]	323,16 [269,00; 450,00]	0,013 p ₂₋₃ =0,017

Эстрадиол, пмоль/л, Ме [IQR]	136,00 [94,00; 187,50]	156,00 [103,50; 204,50]	115,00 [107,25; 125,75]	0,618
АМГ, нг/мл Ме [IQR]	1,41 [0,90; 2,50]	2,73 [0,86; 4,05]	1,66 [1,60; 1,70]	0,560
ФСГ, мМЕ/мл, Ме [IQR]	6,90 [5,45; 7,65]	6,35 [5,50; 7,22]	5,50 [5,00; 5,90]	0,429
Андростендион, нмоль/л, Ме [IQR]	6,70 [5,79; 8,20]	6,90 [4,82; 8,29]	6,66 [5,43; 8,64]	0,882

Примечание: составлено авторами.

Женщинам со сниженным овариальным резервом (АМГ<1,2 нг/мл) проводили оценку количества тринуклеотидных повторов в гене *FMR1*, для расчета брали аллель с максимальным числом повторов. Случаев предэкспансии гена *FMR1* выявлено не было. Однако в ходе оценки корреляционных взаимосвязей была подтверждена отрицательная корреляционная связь между количеством тринуклеотидных CGG повторов в гене *FMR1* и уровнем андростендиона ($r = -0,391$; $p = 0,03$) (рис. 1). Данный анализ подтверждает гипотезу о том, что при увеличении предэкспансии на 1 единицу следует ожидать уменьшения концентрации андростендиона на 0,22 нмоль/л.



*Рис. 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня андростендиона от количества CGG повторов в гене *FMR1* (составлено авторами)*

Часть пациентов имели избыточную массу тела и ожирение – 45,7% (n=21). Пациенты были распределены на три группы в зависимости от индекса массы тела: группу «а» составили

женщины с нормальной массой тела, группу «б» – с избыточной массой тела, группу «в» – пациенты с ожирением. Распределение показателей адипоцитокинов – лептина и адипонектина – и количества тринуклеотидных повторов в гене *FMR1* у пациентов с различным индексом массы тела представлено в таблице 2. Значимых различий по количеству CGG повторов в группах обследованных женщин зафиксировано не было, однако результаты анализа показали наличие отрицательной корреляционной связи между количеством тринуклеотидных CGG повторов в гене *FMR1* и уровнем адипонектина ($r = -0,450$; $p = 0,01$) (рис. 2).

Таблица 2

Адипоцитокины и количество CGG повторов в гене *FMR1* в группах с различным индексом массы тела

Показатели	Группа «а»	Группа «б»	Группа «в»	р
Группа по ИМТ	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение	
количество CGG повторов в гене <i>FMR1</i> , Ме [IQR]	28,50 [27,00; 29,00]	29,00 [27,00; 30,00]	28,00 [27,00; 29,00]	0,647
Лептин, Ме [IQR]	10,21 [6,88; 15,65]	38,71 [31,50; 51,70]	60,64 [34,82; 99,60]	<0,001* $p_{1-2} = 0,006$ $p_{1-3} = 0,002$
Адипонектин (пг/мл), Ме [IQR]	1591,21 [1469,58; 2418,85]	1348,76 [826,44; 1476,68]	798,97 [429,36; 841,88]	0,010* $p_{1-3} = 0,007$

Примечание: составлено авторами.

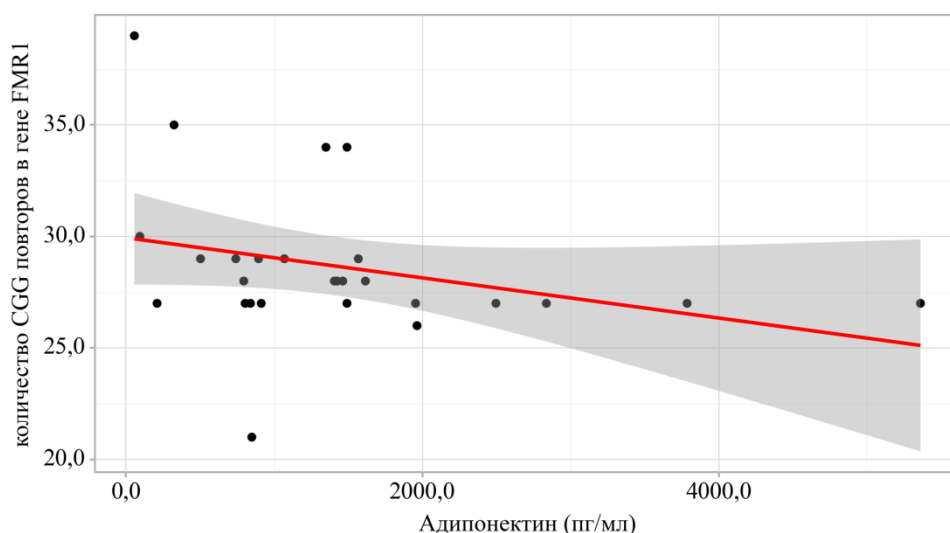


Рис. 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня адипонектина от предэкспансии гена FMR1 (составлено авторами)

В данном исследовании женщины не имели диагноза синдрома ломкой X-хромосомы, однако выявлена корреляция между числом повторов CGG в FMR1 и уровнем адипонектина. Таким образом, результаты, полученные в ходе данного исследования, могут доказывать ассоциацию увеличения количества тринуклеотидных повторов, находящихся даже в пределах референсного диапазона, со снижением уровня протективного адипоцитокина – адипонектина. Вероятно, подобные результаты в будущем позволят расширить наши представления о формировании различных нарушений метаболического профиля. Патогенетически возможные механизмы могут включать митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и расстройства сигнальных путей инсулинового ответа, обусловленные аномальной экспрессией FMRP [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

В научной литературе были описаны результаты исследования уровня адипоцитокинов у мужчин с синдромом ломкой X-хромосомы. В соответствии с ними было показано, что у данной группы пациентов уровень адипонектина был ниже по сравнению с группой здоровых лиц [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Стоит отметить, что подобные исследования с участием женщин не проводились. Эти данные подчеркивают важность дальнейших исследований, направленных на изучение роли FMR1 в регуляции метаболизма и возможных терапевтических стратегий для носителей премутации.

В отношении влияния предэкспансии на гормональный профиль, в частности на андрогены, также имеются некоторые данные. В настоящем исследовании была выявлена обратная связь между количеством CGG повторов и уровнем андростендиона, что может быть обусловлено снижением текальной активности и уменьшением его синтеза, а также

гиперметилированием промотора гена *FMR1* и снижением экспрессии FMRP, ответственного за стероидогенез. Исследования показывают, что у женщин с предэкспансией FMR1 часто повышены уровни андростендиона и тестостерона [Ошибка! Источник ссылки не найден., Ошибка! Источник ссылки не найден.].

С увеличением интереса к исследованию репродуктивного здоровья возрастает внимание к факторам, которые могут влиять на его состояние. Однако истинные причины патофизиологических изменений до сих пор недостаточно исследованы, а текущие методы диагностики часто оказываются не вполне эффективными. Молекулярно-генетические особенности обследуемых могут стать надежными индикаторами прогноза фертильности, позволяя более детально выявлять причины бесплодия.

Встречаемость неслучайной инактивации в популяции составляет 1,5–7% [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Известно, что неслучайная инактивация X-хромосомы выявляется у каждой второй пациентки с фенотипом гиперандрогении, избыточная экспрессия андрогенов оказывает влияние на функцию яичников и приводит к различным нарушениям репродуктивной функции [8]. В данной работе обнаружена связь между неслучайной инактивацией X-хромосомы и уровнем пролактина, однако корреляция с андрогенами не была выявлена. Это может указывать на поэтапное развитие гиперандрогении, поскольку известно, что гиперпролактинемия способна повышать уровень мужских половых гормонов у женщин [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

На сегодняшний день остается недостаточно изученным вопрос о том, каким образом смещение инактивации X-хромосомы от случайной к неслучайной влияет на гормональные показатели у женщин без явной патологии. Неравномерная инактивация генов, регулирующих уровень пролактина, которые находятся на X-хромосоме, вероятно, является основным механизмом, влияющим на уровень этого гормона и других гормональных нарушений. Будущие исследования помогут определить, является ли неслучайная инактивация фактором риска гиперпролактинемии, приводящей к гормональному дисбалансу и развитию снижения репродуктивной функции.

Современными и актуальными темами исследований являются ген FMR1, а также механизмы и процессы, ассоциированные с его активностью. Ген FMR1 экспрессируется во многих тканях, включая ооциты и клетки гранулезы [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Важно отметить, что женщины с премутацией FMR1 имеют повышенный риск метаболических нарушений, включая ожирение, оксидативный стресс, нарушение энергетического обмена, гормональный дисбаланс [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Кроме того, премутация связана с повышенным риском преждевременной недостаточности яичников и снижением

овариального резерва, что подтверждается исследованиями, показывающими повышение уровня ФСГ у женщин с премутацией [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

Таким образом, можно предполагать стадийность развития гиперандрогении, формирование которой обусловлено сочетанием генетических и эпигенетических факторов. Это вполне может объяснять полученные в данном исследовании результаты изолированного влияния количества CGG повторов на концентрацию андростендиона.

Заключение

Формирование и поддержание репродуктивной функции основывается на широком спектре процессов, происходящих в организме женщины. Помимо аутоиммунных, гинекологических и системных заболеваний, ятрогенных вмешательств (операций), химиотерапии и воздействия окружающей среды, значительную роль в снижении фертильности играют молекулярно-генетические факторы. Современные исследования в области эпигенетики и клеточной терапии в перспективе могут предложить новые методы сохранения фертильности у женщин с неслучайной инактивацией X-хромосомы.

Список литературы

1. Зенкина ВГ, Солодкова ОА. Молекулярно-генетические механизмы организации и развития яичников. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(2):133-142. doi:10.20538/1682-0363-2018-2-133-142.
2. Ковалев ВВ, Мельникова НВ. Современные возможности прогнозирования восстановления фертильности при преждевременном снижении овариального резерва в рамках программ вспомогательных репродуктивных технологий. *Уральский медицинский журнал*. 2018;13:28-32. doi:10.25694/URMJ.2018.13.43.
3. Белова ИС, Перминова СГ, Савостина ГВ. Молекулярно-генетические предикторы развития непрогнозируемого «бедного» ответа на овариальную стимуляцию в программе экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2024;12(4):34-42. doi:10.33029/2303-9698-2024-12-4-34-42
4. Moiseeva AV, Kudryavtseva VA, Nikolenko VN, Gevorgyan MM, Unanyan AL, Bakhmet AA, et al. Genetic determination of the ovarian reserve: a literature review. *J Ovarian Res*. 2021;14(1):1. doi:10.1186/s13048-021-00850-9
5. Позднякова АА. Преждевременная недостаточность яичников: от диагностики к профилактике и лечению последствий заболевания. *Главный врач Юга России*. 2020;4(74):24-26. URL: <http://akvarel2002.ru/assets/files/GV74-www.pdf>.

6. Шевченко АИ. Феномен инактивации X-хромосомы и заболевания человека. *Гены и клетки*. 2016;2:61-69. doi:10.23868/gc120579.
7. Galupa R, Heard E. X-Chromosome inactivation: a crossroads between chromosome architecture and gene regulation. *Annu Rev Genet*. 2018;52:535-566. doi:10.1146/annurev-genet-120116-024611.
8. Чернуха ГЕ, Блинова ИВ, Немова ЮИ, Руденко ВВ. Роль неслучайной инактивации X-хромосомы и полиморфизма андрогенового рецептора при синдроме поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2012;6. URL: <https://aig-journal.ru/articles/Rol-nesluchainoi-inaktivacii-X-hromosomy-i-polimorfizma-androgenovogo-receptora-pri-sindrome-polikistoznyh-yaichnikov.html>.
9. Fadra N, Schultz-Rogers LE, Chanana P, Cousin MA, Macke EL, Ferrer A, *et al*. Identification of skewed X chromosome inactivation using exome and transcriptome sequencing in patients with suspected rare genetic disease. *BMC Genomics*. 2024;25:10240. doi:10.1186/s12864-024-10240-2.
10. Rehnitz J, Youness B, Nguyen XP, Dietrich JE, Roesner S, Messmer B, *et al*. FMR1 expression in human granulosa cells and variable ovarian response: control by epigenetic mechanisms. *Mol Hum Reprod*. 2021;27(2):gaab001. doi:10.1093/molehr/gaab001.
11. Tang R, Yu Q. The significance of FMR1 CGG repeats in Chinese women with premature ovarian insufficiency and diminished ovarian reserve. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020;18(1):1. doi:10.1186/s12958-020-00645-5.
12. Le Poulennec T, Dubreuil S, Grynberg M, Chabbert-Buffet N, Sermondade N, Fourati S, *et al*. Ovarian reserve in patients with FMR1 gene premutation and the role of fertility preservation. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2024;85(4):269-275. doi:10.1016/j.ando.2024.04.004.
13. Fyke W, Velinov M. FMR1 and autism, an intriguing connection revisited. *Genes (Basel)*. 2021;12(8):1218. doi:10.3390/genes12081218.
14. Tutak K, Broniarek I, Zielezinski A, Niewiadomska D, Skrzypczak T, Baud A, *et al*. Insufficiency of 40S ribosomal proteins, RPS26 and RPS25, negatively affects biosynthesis of polyglycine-containing proteins in fragile-X associated conditions. *eLife*. 2025;14:e98631. doi:10.7554/eLife.98631.2.
15. Rodriguez CM, Wright SE, Kears MG, Haenfler JM, Flores BN, Liu Y, *et al*. A native function for RAN translation and CGG repeats in regulating fragile X protein synthesis. *Nat Neurosci*. 2020;23(3):386-397. doi:10.1038/s41593-020-0590-1.
16. Zhang X, Zhang L, Xiang W. The impact of mitochondrial dysfunction on ovarian aging. *J Transl Med*. 2025;23:62. doi:10.1186/s12967-025-06223-w.

17. Lin L, Chen G, Liu Y. Value of estrogen pretreatment in patients with diminished ovarian reserve and elevated FSH on a GnRH antagonist regimen: a retrospective controlled study. *J Ovarian Res.* 2024;17:1415. doi:10.1186/s13048-024-01415-2.
18. Coelho Neto MA, Ludwin A, Borrell A, Benacerraf B, Dewailly D, da Silva Costa F, *et al.* Counting ovarian antral follicles by ultrasound: a practical guide. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51:10-20. doi:10.1002/uog.18945.
19. Allen RC, Zoghbi HY, Moseley AB, Rosenblatt HM, Belmont JW. Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. *Am J Hum Genet.* 1992;51(6):1229-1239.
20. Lisik MZ, Gutmajster E, Sieroń AL. Plasma levels of leptin and adiponectin in fragile X syndrome. *Neuroimmunomodulation.* 2016;23(4):239-243. doi:10.1159/000452336.
21. Бурдули АГ, Кициловская НА, Сухова ЮВ, Ведихина ИА, Иванец ТЮ, Чаговец ВВ, *et al.* Андростендион как потенциальный предиктор овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий. *Гинекология.* 2020;22(1):38-44. doi:10.26442/20795696.2020.1.200010.
22. Гависова АА, Шевцова МА, Киндышева СВ. Уровень андрогенов в крови и фолликулярной жидкости у женщин с бесплодием и сниженным овариальным резервом в программах ВРТ. *Вестник Российского государственного медицинского университета.* 2022;4:27-34. doi:10.24075/vrgmu.2022.041.
23. Sui Y, Chen Q, Sun X. Association of skewed X chromosome inactivation and idiopathic recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2015;31(2):140-148. doi:10.1016/j.rbmo.2015.05.007.
24. Иванов ВС, Смирнов ВВ, Иванов СН. Влияние различных патогенетических механизмов синдрома гиперпролактинемии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у женщин пременопаузального возраста. *Крымский терапевтический журнал.* 2024;3:65-70. URL: https://crimjtj.ru/Journal.files/2024-3/CrimeanTherJournal-N3_2024_and_Cover.pdf.
25. Рштуни СД, Зарецкая НВ, Кузнецова МВ, Марченко ЛА. Особенности наследования тринуклеотидных CGG повторов в гене FMR1 от женщин с преждевременной недостаточностью яичников: серия случаев. *Акушерство и гинекология.* 2023;3:91-98. doi:10.18565/aig.2022.285
26. Gruber N, Naham LM, Raanani H, Cohen Y, Gabis L, Berkenstadt M, *et al.* Female fragile X premutation carriers are at increased risk for metabolic syndrome from early adulthood. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32:1010-1018. doi:10.1016/j.numecd.2021.11.018.

27. Yrigollen CM, Durbin-Johnson B, Gane L, Nelson DL, Hagerman R, Hagerman PJ, *et al.* AGG interruptions within the maternal FMR1 gene reduce the risk of offspring with fragile X syndrome. *Genet Med.* 2012;14:729. doi:10.1038/gim.2012.34.