



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.711>

Экспрессия и биологическая роль YU1 в репродуктивной системе человека

А.А. Айдинян¹, П.Ю. Бушланов¹, М.В. Алейникова¹,

Н.Н. Димитров¹, С.Г. Налбандян¹, А.Н. Маковская², А.О. Артемьева³, Д.А. Граф⁴,
Ю.Н. Кодесникова⁵, Л.В. Чикмарева⁶, А.О. Трякина⁷, М.Е. Кириллова⁷, И.А. Горохов⁸

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени

И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41;

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3;

⁴ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации; Россия, 454141 Челябинск, ул. Воровского, д. 64;

⁵ФГБОУ ВО «Ижевский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 426034 Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281;

⁶ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации; Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49;

⁷ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁸ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»;

Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9

Для контактов: Алина Артуровна Айдинян, e-mail: alina.2001.03@yandex.ru

Резюме

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

Транскрипционный фактор Yin Yang 1 (YY1) представляет собой многофункциональный регулятор экспрессии генов, участвующий в широком спектре физиологических и патологических процессов. В последние годы все большее внимание уделяется его роли в репродуктивной системе человека, однако данные остаются разрозненными и требуют систематизации. Настоящий обзор обобщает современные экспериментальные и клинические сведения об экспрессии и биологической функции YY1 в женской и мужской репродуктивной системе. В женской репродуктивной системе YY1 участвует в регуляции фолликулогенеза и созревания ооцита, раннего эмбрионального развития, имплантации и процессов плацентации. Показано его влияние на инвазивные и иммуномодулирующие свойства трофобласта, а также на формирование маточно-плацентарного интерфейса. Нарушения экспрессии YY1 ассоциированы с такими гестационными осложнениями, как привычное невынашивание беременности и преэклампсия. Отдельный раздел обзора посвящен роли YY1 в патогенезе гинекологических злокачественных новообразований, включая рак яичников, рак шейки матки и рак эндометрия, где YY1 вовлечен в регуляцию опухолевого роста, инвазии, стволовых свойств опухолевых клеток и чувствительности к противоопухолевой терапии. В мужской репродуктивной системе YY1 играет ключевую роль в сперматогенезе, поддержании функции сперматогониальных стволовых клеток и мейотическом делении. Кроме того, показано его участие в молекулярных механизмах прогрессирования рака предстательной железы и формировании устойчивости опухолевых клеток к апоптозу и лекарственному воздействию. YY1 является важным узловым регулятором репродуктивных процессов в норме и патологии. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов его действия может способствовать разработке новых диагностических маркеров и таргетных терапевтических подходов в репродуктологии и онкогинекологии.

Ключевые слова: транскрипционный фактор YY1, репродуктивная система, фолликулогенез, сперматогенез, эмбриональное развитие, имплантация, плацентация, гестационные осложнения, гинекологические злокачественные новообразования, рак предстательной железы

Для цитирования: Айдинян А.А.,

Бушланов П.Ю., Алейникова М.В., Димитров Н.Н., Налбандян С.Г., Маковская А.Н., Артемьева А.О., Граф Д.А., Кодесникова Ю.Н., Чикмарева Л.В., Трякина А.О., Кириллова М.Е., Горохов И.А. Экспрессия и биологическая роль YY1 в репродуктивной системе человека. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;[принятая рукопись].

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.711>.

YY1 expression and biological role in the human reproductive system

Alina A. Aidinyan¹, Pavel Yu. Bushlanov¹, Marina V. Aleinikova¹,

Nikolay N. Dimitrov¹, Sofia G. Nalbandyan¹, Alina N. Makovskaya², Anna O. Artemyeva³,
Danil A. Graf⁴, Yuliana N. Kodesnikova⁵, Liliana V. Chikmareva⁶, Aleksandra O. Tryakina⁷,
Margarita E. Kirillova⁷, Ilya A. Gorokhov⁸

¹Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia;

²Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg 191015, Russia

³Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
3 Lenin Str., Ufa 450008, Russia;

⁴South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
64 Vorovsky Str., Chelyabinsk 454141, Russia;

⁵Izhevsk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
281 Kommunarov Str., Izhevsk, 426034, Russia;

⁶Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
Russia, 420012 Kazan, Butlerova Street, 49;

⁷Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian
Federation; 1 Ostrovityanova Str., Moscow 117513, Russia;

⁸Saint Petersburg State University; Russia, 199034 Saint Petersburg, Universitetskaya
Embankment, 7/9

Corresponding author: Alina A. Aidinyan, e-mail: alina.2001.03@yandex.ru

Abstract

The transcription factor Yin Yang 1 (YY1) is a multifunctional regulator of gene expression involved in a wide range of physiological and pathological processes. In recent years, increasing attention has been paid to its role in the human reproductive system; however, available data remain fragmented and require systematic analysis. This review summarizes current experimental and clinical evidence regarding YY1 expression and biological functions in both the female and male reproductive systems. In the female reproductive system, YY1 is involved in regulating folliculogenesis and oocyte maturation, early embryonic development, implantation, and placentation. Its role in modulating trophoblast invasiveness and immune properties, as well as in the formation of the maternal-placental interface, has been demonstrated. Dysregulation of YY1 expression is associated with gestational complications such as recurrent pregnancy loss and preeclampsia. A separate section of the review addresses the role of YY1 in the pathogenesis of gynecological malignancies, including ovarian, cervical, and endometrial cancers, where YY1 contributes to the regulation of tumor growth, invasion, cancer stem cell-related properties, as well as sensitivity to anticancer therapy. In the male reproductive system, YY1 plays a key role in spermatogenesis, maintenance of spermatogonial stem

cell function, and meiotic progression. In addition, YY1 has been reported to play a role in the molecular mechanisms underlying prostate cancer progression and the development of resistance to apoptosis and pharmacological treatments. Overall, YY1 represents a central regulatory node in reproductive processes in both physiological and pathological conditions. Further investigation assessing YY1-related molecular mechanisms may facilitate development of novel diagnostic markers and targeted therapeutic strategies in reproductive medicine and oncogynecology.

Keywords: YY1 transcription factor, reproductive system, folliculogenesis, spermatogenesis, embryonic development, implantation, placentation, gestational complications, gynecological malignancies, prostate cancer

For citation: Aidinyan A.A., Bushlanov P.Yu., Aleinikova M.V., Dimitrov N.N., Nalbandyan S.G., Makovskaya A.N., Artemyeva A.O., Graf D.A., Kodesnikova Yu.N., Chikmareva L.V., Tryakina A.O., Kirillova M.E., Gorokhov I.A. YY1 expression and biological role in the human reproductive system. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.711>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Транскрипционный фактор YY1 известен как универсальный регулятор транскрипции, контролирующей клеточную пролиферацию, дифференцировку и эпигенетические процессы в различных тканях организма.	The transcription factor YY1 is known as a universal regulator of transcription that controls cell proliferation, differentiation, and epigenetic processes in various tissues of the body.
Ранее показано, что YY1 экспрессируется в репродуктивных органах и участвует в регуляции эмбрионального развития, функций трофобласта и гаметогенеза, преимущественно на основании экспериментальных моделей.	Previous studies revealed that YY1 is expressed in reproductive organs being involved in regulation of embryonic development, trophoblast function, and gametogenesis, mainly evidenced in experimental models.
Нарушения экспрессии YY1 ассоциированы с гестационными осложнениями и онкологическими заболеваниями репродуктивной системы, однако его физиологическая роль и молекулярные механизмы действия остаются изученными фрагментарно.	Altered YY1 expression has been associated with gestational complications and oncological diseases of the reproductive system; however, its physiological role and underlying molecular mechanisms remain understudied.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
В статье обобщены данные о тканеспецифической экспрессии YY1 в органах женской и мужской репродуктивной системы человека, включая яичники, плаценту, яички и предстательную железу.	This article summarizes data on YY1 tissue-specific expression in organs of the female and male reproductive system, including the ovaries, placenta, testes, and prostate.
Показана роль YY1 в регуляции фолликулогенеза, сперматогенеза, имплантации и плацентации, а также его участие в патогенезе преэклампсии, привычного невынашивания беременности и репродуктивных опухолей.	YY1 is highlighted to regulate folliculogenesis, spermatogenesis, implantation, and placentation, as well as to be involved in the pathogenesis of preeclampsia, recurrent pregnancy loss, and reproductive malignancies.
Продемонстрирована связь YY1 с инвазивными, иммунорегуляторными и эпигенетическими механизмами, что обосновывает его потенциальную клиническую значимость как молекулярной мишени.	The association between YY1 and invasive, immunoregulatory, and epigenetic mechanisms is demonstrated, supporting its potential clinical relevance as a molecular target.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Систематизация данных о YY1 позволяет рассматривать его как потенциальный молекулярный маркер нарушений имплантации, плацентации и гаметогенеза, что может улучшить раннюю диагностику репродуктивных расстройств.	Systematizing data regarding YY1 allows to consider it as a potential molecular marker of implantation, placentation, and gametogenic disorders, which may improve early diagnosis of reproductive abnormalities.
Выявление связи YY1 с гестационными осложнениями и репродуктивными опухолями создает предпосылки для разработки прогностических панелей и стратификации пациентов по риску неблагоприятных исходов.	The identified links between YY1, gestational complications, and reproductive tumors provide a basis for developing prognostic panels and patient risk stratification.
Понимание регуляторных путей YY1 может способствовать появлению таргетных терапевтических подходов, направленных на модуляцию его активности в репродуктологии и онкогинекологии.	A better understanding of YY1-related regulatory pathways may facilitate development of targeted therapeutic strategies aimed at modulating its activity in reproductive medicine and oncogynecology.

Введение / Introduction

Ген *Yin Yang 1 (YY1)* представляет собой один из универсальных регуляторов транскрипции человека и привлекает устойчивое внимание исследователей в связи с его многоуровневым участием в контроле экспрессии генов. Он локализован в области 14q32.2 и структурно организован в виде 5 консервативных экзонов. По данным функционально-геномных исследований, активность *YY1* прямо или опосредованно связана с регуляцией значительной части транскрипта, что отражает его системообразующую роль в клеточной регуляции [1, 2].

Одной из ключевых особенностей *YY1* является его функциональная двойственность. В зависимости от эпигенетического статуса промоторной области и пространственной организации хроматина данный фактор может либо усиливать, либо подавлять транскрипцию целевых генов. Экспериментальные структурные исследования показали, что С-концевой участок *YY1* содержит 4 домена цинкового пальца, обеспечивающие высокоспецифичное взаимодействие с регуляторными последовательностями ДНК. Такое связывание отличается асимметричным характером и варьирует в зависимости от положения относительно сайта начала транскрипции, что, вероятно, определяет направленность и эффективность транскрипционного ответа [3, 4].

С точки зрения белковой архитектуры, *YY1* относится к группе внутренне неупорядоченных белков, что объясняет его способность формировать динамичные комплексы с большим числом молекулярных партнеров. Именно эта структурная гибкость лежит в основе участия *YY1* в разнообразных биологических процессах, включая регуляцию аутофагии, контроль ангиогенеза, модуляцию дифференцировки клеток иммунной системы, поддержание митохондриальной функции и механизмы опухолевой прогрессии [5–11].

Клиническая значимость YY1 подтверждается накопленными данными о его патогенных вариантах. Мутации и делеции гена *YY1* выявлены у пациентов со спорадическими эндокринными опухолями, в частности инсулиномами, причем их частота варьирует в зависимости от популяционной принадлежности [12, 13]. Кроме того, нарушения функции YY1 лежат в основе редкого наследственного синдрома, известного как синдром YY1 (синдром Габриэлэ-де-Фриза), характеризующегося сочетанием нейрокогнитивных нарушений, задержки развития и дисморфических признаков [14, 15]. Эти наблюдения подчеркивают, что даже частичная утрата функции YY1 приводит к системным нарушениям регуляции развития.

В последние годы накоплены убедительные доказательства участия YY1 в процессах гестации и патогенезе заболеваний женской репродуктивной системы. В предыдущих исследованиях было показано, что YY1 оказывает прямое влияние на инвазивный потенциал трофобласта человека, регулируя транскрипционную активность промоторов гена плазмацитомного варианта транслокации 1 (англ. plasmacytoma variant translocation 1, PVT1) и матриксной металлопротеиназы 2 (англ. matrix metalloproteinase 2, MMP2), что позволяет рассматривать данный фактор как один из ключевых регуляторов, вовлеченных в патогенез привычного невынашивания беременности (англ. recurrent spontaneous abortion, RSA) [16, 17].

На **рисунке 1** представлены ключевые молекулярные взаимодействия и функции YY1.

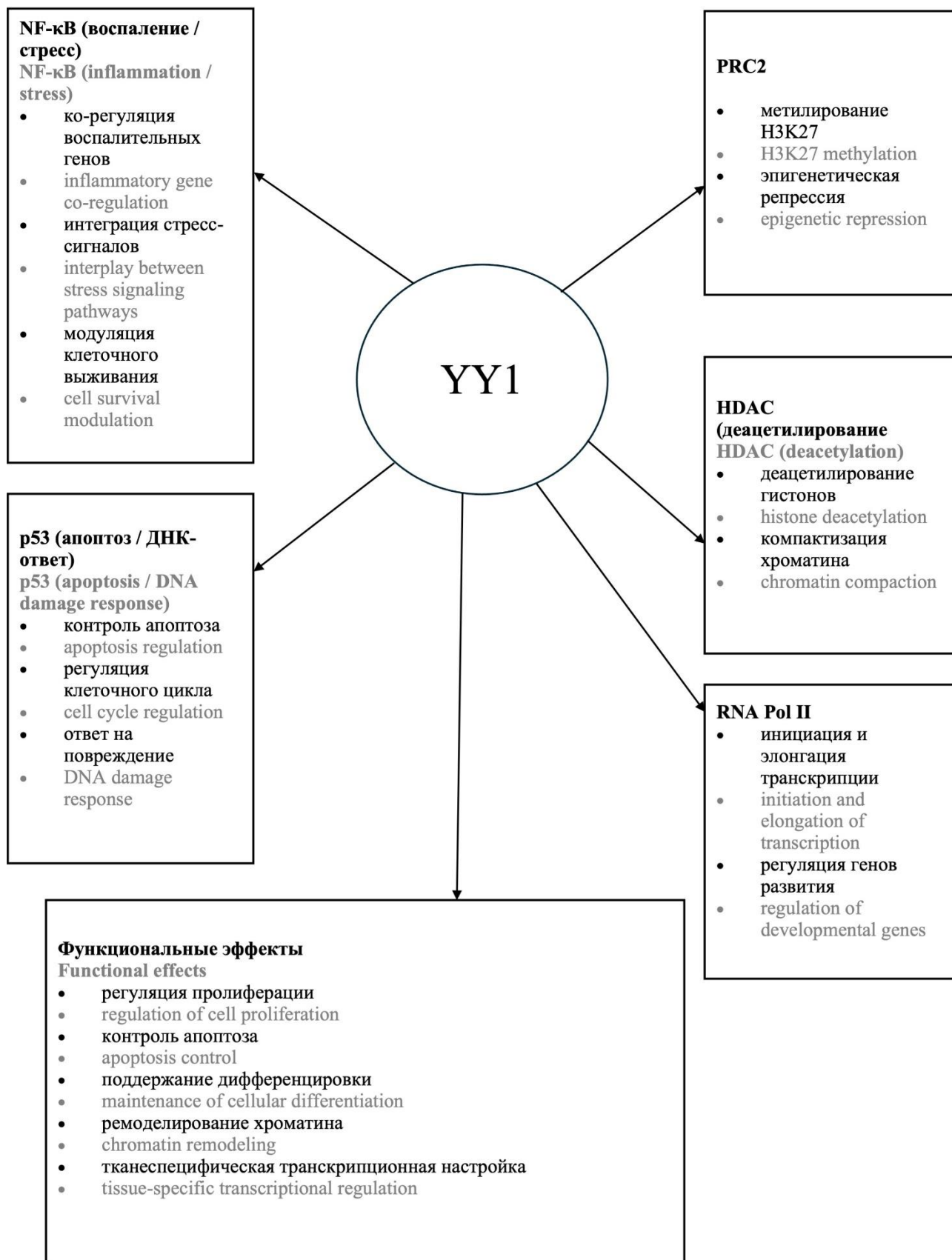


Рисунок 1. YY1: ключевые молекулярные взаимодействия и функции.

Примечание: YY1 – транскрипционный фактор Yin Yang 1; NF-κB – ядерный фактор каппа В; p53 – опухолевый белок p53; PRC2 – репрессивный комплекс Polycomb 2; HDAC – гистондеацетилаза; RNA Pol II – РНК-полимераза II; H3K27 – лизин 27 гистона H3; EMT – эпителиально-мезенхимальный переход; AR – андрогенный рецептор.

Figure 1. YY1: key molecular interactions and downstream functional effects.

Note: YY1 – transcription factor Yin Yang 1; NF- κ B – nuclear factor kappa B; p53 – tumor protein p53; PRC2 – Polycomb repressive complex 2; HDAC – histone deacetylase; RNA Pol II – RNA polymerase II; H3K27 – histone H3 lysine 27; EMT – epithelial-mesenchymal transition; AR – androgen receptor.

Цель: систематизация и критический анализ данных современной литературы, посвященных особенностям экспрессии YY1 и его предполагаемым функциям в женской репродуктивной системе.

Роль YY1 в женской репродуктивной системе / YY1 role in the female reproductive system

Экспрессия YY1 в органах женской репродуктивной системы / YY1 expression in the organs of the female reproductive system

Факт присутствия транскрипционного фактора YY1 в ооцитах модельного организма *Xenopus* (шпорцевая лягушка) был установлен еще в конце XX века [18]. Однако на протяжении последующих лет данные о распределении и биологической роли YY1 в тканях женской репродуктивной системы оставались ограниченными и не носили системного характера. Существенный вклад в понимание данной проблемы был внесен лишь в начале второго десятилетия XXI века.

Одним из первых исследований, в котором была детально охарактеризована экспрессия YY1 в ооцитах млекопитающих, стала работа G.J. Griffith и соавт., опубликованная в 2011 г. Авторы продемонстрировали, что в ооцитах мыши YY1 локализуется в тех же клеточных компартментах, что и универсальный маркер ооцитов – Y-box-связывающий белок 2 (англ. Y-box-binding protein 2, YBX2). Для этого использовался метод иммунофлуоресцентного окрашивания, позволивший визуализировать пространственное совпадение сигналов обоих белков.

Функциональная значимость YY1 была подтверждена с использованием генетической модели условного нокаута (англ. conditional knockout, cKO) гена *YY1*. Самки мышей с селективной инактивацией данного гена (*YY1 cKO*) оказались неспособны к воспроизводству потомства, что свидетельствует о незаменимой роли YY1 в процессах оогенеза и поддержании женской фертильности [19].

В последующем М. Ну с соавт. с использованием количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени (англ. quantitative polymerase chain reaction, qPCR), вестерн-блоттинга и иммуногистохимического анализа продемонстрировали повышенную экспрессию YY1 в клетках гранулезы яичников у пациенток с синдромом поликистозных

яичников (СПКЯ), что позволяет рассматривать YY1 как потенциального участника патогенетических механизмов данного эндокринного расстройства [20].

Данные о роли YY1 в плацентарной ткани появились относительно недавно. Впервые экспрессию YY1 в трофобластах человека описали F.J. Tian с соавт. в 2016 г. [16]. Авторы, применяя комплекс молекулярно-биологических и морфологических методов (qPCR, вестерн-блоттинг, иммунофлуоресценцию и иммуногистохимию), выявили статистически значимое снижение уровня экспрессии YY1 в трофобластах у пациенток с RSA. Спустя 5 лет группа Y. Yin с соавт. из Китая подтвердила наличие экспрессии YY1 в плаценте человека и расширила представления о его возможной роли в регуляции плацентарных функций [21].

Экспрессия YY1 также была описана в других отделах репродуктивного тракта у животных. Так, в исследовании, выполненном в Японии, продемонстрировано наличие YY1 в яйцеводе курицы [22]. Позднее R. Li с соавт. с помощью гибридизации *in situ* и иммуногистохимического окрашивания показали экспрессию мРНК и белка YY1 в тканях матки мыши [23]. В клиническом контексте заслуживают внимания данные о сниженной экспрессии YY1 в эндометрии пациенток с преэклампсией (ПЭ), что указывает на возможную вовлеченность данного транскрипционного фактора в патогенез гестационных осложнений [24]. Вместе с тем сведения об экспрессии YY1 в яйцеводе человека в настоящее время отсутствуют.

Дополнительную информацию о тканеспецифическом распределении YY1 предоставляет база данных Human Protein Atlas [25]. Согласно этим данным, умеренный уровень экспрессии мРНК YY1 определяется в шейке матки, теле матки, яйцеводах и яичниках, тогда как во влагалище регистрируется низкий уровень транскрипции. На уровне белка высокая экспрессия достоверно подтверждена только в ткани яичников; умеренная экспрессия выявляется во влагалище, шейке матки, матке и яйцеводах.

Роль YY1 в развитии ооцита / YY1 role in oocyte development

Современные экспериментальные данные свидетельствуют о ключевой роли транскрипционного фактора YY1 в процессах фолликулогенеза и поддержании нормальной функции яичников, в том числе в обеспечении межклеточного взаимодействия между ооцитом и окружающими его клетками гранулезы. Показано, что нарушение экспрессии YY1 у мышей приводит к развитию бесплодия, дисрегуляции секреции репродуктивных гормонов и расстройству эстрального цикла. Эти изменения, в частности, связывают с нарушением транскрипционной регуляции генов фактора дифференцировки роста 9 (англ. growth differentiation factor 9, *GDF9*), костного морфогенетического белка 15 (англ. bone morphogenetic protein 15, *BMP15*), а также ряда ооцит-специфических регуляторных молекул, критически важных для созревания фолликула и ооцита [19].

Роль YY1 в оогенезе подтверждается и данными, полученными на других модельных организмах. Так, в экспериментальных исследованиях на свиньях было показано, что добавление фактора-1, производного стромальных клеток (англ. stromal cell-derived factor 1, SDF1), в систему *in vitro* созревания ооцитов сопровождалось увеличением доли зрелых ооцитов, повышением частоты дробления эмбрионов и ростом числа сформированных бластоцист. Указанные эффекты ассоциировались с повышенной экспрессией диоксигеназы метилцитозина транслокации t(10;11) 1 (англ. ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase 1, TET1) и YY1, что указывает на их возможное участие в эпигенетической регуляции ранних этапов эмбрионального развития [26]. У *Drosophila melanogaster* (плодовая мушка) ортолог YY1 – белок Pho (Pleiohomeotic) – регулирует экспрессию компонентов суперсемейства трансформирующего фактора роста β (англ. transforming growth factor β , TGF- β), играющих важную роль в формировании и развитии ранних фолликулов, что косвенно подтверждает эволюционную консервативность функций YY1 в оогенезе [27].

Как универсальный регулятор транскрипции, YY1 вовлечен в контроль клеточного гомеостаза в клетках гранулезы. Установлено, что YY1 способен связываться с элементом ответа на стресс эндоплазматического ретикулума (англ. endoplasmic reticulum stress response element, ERSE) в промоторной области гена *GRP78* (англ. glucose-regulated protein 78; ген, кодирующий белок, регулируемый глюкозой), кодирующего шаперон, участвующий в ответе на стресс эндоплазматического ретикулума [28]. При этом посредством PARP1-опосредованного поли(АДФ-рибозилирования) (poly(ADP-ribose) polymerase 1-mediated poly(ADP-ribosylation), PARylation) YY1 усиливает его связывание с промотором *GRP78*, что способствует активации транскрипции данного гена в клетках гранулезы в период инициации фолликулярного роста [29].

Кроме того, YY1 принимает участие в регуляции чувствительности фолликула к гонадотропной стимуляции. Показано, что YY1 способен усиливать транскрипционную активность гена рецептора фолликулостимулирующего гормона (англ. follicle-stimulating hormone receptor, *FSHR*) посредством прямого взаимодействия с его базальным промотором, что было продемонстрировано в экспериментальных моделях на овцах [30]. В яичниках мышей YY1 также участвует в эпигенетической регуляции, стимулируя экспрессию длинной некодирующей РНК специфической транскрипт X-инактивированной X-хромосомы (англ. X-inactive specific transcript, *Xist*) за счет связывания с ее промоторной областью [31]. Интересно, что подавление экспрессии YY1 в клетках гранулезы приводило к усилению их пролиферации, снижению уровня апоптоза и увеличению продукции эстрогенов, что подчеркивает сложный и контекст-зависимый характер его регуляторных эффектов [20].

Особое внимание в последние годы уделяется роли YY1 в патогенезе СПКЯ. Повышенная экспрессия YY1 выявлена как в ткани яичников и клетках гранулезы экспериментальных моделей СПКЯ у мышей, так и в гранулезных клетках пациенток с данным заболеванием [20]. Более того, показано, что YY1 участвует в формировании гиперандрогении у женщин с СПКЯ, взаимодействуя с рядом длинных некодирующих РНК и матричных РНК (мРНК), вовлеченных в регуляцию стероидогенеза и клеточного метаболизма [32]. Эти данные позволяют рассматривать YY1 как один из потенциальных молекулярных узлов, участвующих в развитии и прогрессировании СПКЯ.

Роль YY1 в эмбриональном развитии и имплантации / YY1 role in embryonic development and implantation

YY1 относится к числу универсальных транскрипционных регуляторов, обеспечивающих координированную экспрессию генов, критически важных для ранних этапов эмбриогенеза. Экспрессия YY1 выявляется в эмбрионах в периимплантационный период, что указывает на его функциональную значимость уже на доклинических стадиях развития. В экспериментальных моделях на мышах показано, что YY1 необходим для поддержания стабильности и правильной внутриклеточной локализации ключевых факторов плюрипотентности – октамер-связывающего транскрипционного фактора 4 (англ. octamer-binding transcription factor 4, OCT4) и SRY-связывающий транскрипционный фактор 2 (англ. SRY-box transcription factor 2, SOX2), которые играют центральную роль в регуляции предимплантационного развития и поддержании свойств эмбриональных стволовых клеток *in vitro* [33].

Функциональное истощение YY1 сопровождается выраженными нарушениями раннего эмбрионального развития. Так, подавление экспрессии YY1 приводило к задержке перехода от стадии морулы к стадии бластоцисты как у человека, так и у мыши [34, 35]. В исследованиях человеческих предимплантационных эмбрионов показано, что YY1 связан с регуляцией транскрипционной активности РНК-полимеразы II и программой раннего эмбрионального развития [34]. Кроме того, YY1 принимает непосредственное участие в активации зиготического генома и в динамическом перепрограммировании триметилирования лизина 4 гистона H3 (англ. histone H3 lysine 4 trimethylation, H3K4me3) в ранних эмбрионах человека, что подчеркивает его роль в эпигенетической регуляции начальных этапов онтогенеза [34].

Отдельного внимания заслуживает участие YY1 в процессах инактивации X-хромосомы. Показано, что YY1 способен связываться с 5'-регуляторной областью гена *Xist* в клетках свиньи. Снижение экспрессии YY1 в эмбрионах данного вида сопровождалось уменьшением уровня транскриптов специфической транскрипт X-инактивированной X-

хромосомы (англ. X-inactive specific transcript, *Xist*), и соответственно, увеличением экспрессии X-сцепленных генов на стадиях 4-клеточного эмбриона и бластоцисты. Примечательно, что нокдаун *YY1*, вопреки ожиданиям, приводил к повышению эффективности развития эмбрионов свиньи как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*, что указывает на видоспецифические особенности регуляторных функций *YY1* и необходимость их интерпретации с учетом биологического контекста [36].

Критическая значимость *YY1* для эмбриогенеза подтверждается данными генетических моделей: у мышей гомозиготное носительство мутантного аллеля *YY1* приводило к эмбриональной летальности, что свидетельствует о незаменимой роли данного транскрипционного фактора в раннем развитии организма [37]. Помимо эмбриональных эффектов, *YY1* участвует и в материнских механизмах обеспечения имплантации. В частности, показано, что *YY1* взаимодействует с проксимальной промоторной областью гена тРНК-сплайсинг-лигазы (англ. RNA 2',3'-cyclic phosphate and 5'-OH ligase, *RTCB*) в эндометрии матки мыши, играя важную роль в процессах децидуализации и успешной имплантации эмбриона [23].

Совокупность представленных данных подчеркивает, что *YY1* является ключевым регулятором раннего эмбрионального развития и имплантации, обеспечивая как эмбрион-специфические, так и материнские молекулярные механизмы, необходимые для установления и поддержания беременности.

Роль *YY1* в регуляции функций трофобласта и процессов плацентации / *YY1* role in regulating trophoblast function and placentation processes

На ранних этапах формирования плаценты человека трофобласт дифференцируется на ворсинчатые и вневорсинчатые популяции. Вневорсинчатые трофобласты (англ. extravillous trophoblasts, EVT) формируются из цитотрофобластов в результате эпителиально-мезенхимального перехода и приобретают способность к направленной миграции и инвазии в децидуальную ткань матки. Адекватная инвазивная активность EVT является ключевым условием ремоделирования спиральных артерий и формирования полноценного маточно-плацентарного кровотока. Нарушения миграции и инвазии EVT ассоциированы с развитием RSA, задержки роста плода и ПЭ [38–40]. Эти процессы регулируются сложной сетью сигналов, действующих в пространственно-временном континууме на границе мать–плод, и реализуются как за счет аутокринных, так и паракринных механизмов [41].

Экспрессия *YY1* выявлена в цитотрофобластах (англ. cytotrophoblast, CTB) и EVT человека, при этом у пациенток с RSA отмечается достоверное снижение уровня данного транскрипционного фактора [16, 17, 42]. Показано, что *YY1* выступает в качестве транскрипционного активатора *MMP2*, связываясь с ее промоторной областью и усиливая

экспрессию гена, что, в свою очередь, способствует миграции и инвазивному росту EVT [16]. Дополнительно установлено, что YY1 регулирует транскрипцию гена плазмацитомного варианта транслокации 1 (англ. plasmacytoma variant translocation 1, *PVT1*), влияя на инвазивные и адгезивные свойства трофобластов за счет модуляции аутофагии по сигнальному пути mTOR (англ. mechanistic target of rapamycin; механистическая мишень рапамицина) [17].

Важная роль YY1 показана и в организации цитоскелета трофобластов. Так, связывание YY1 с промоторной областью гена интегриновой субъединицы $\alpha 3$ (англ. integrin subunit alpha 3, *ITGA3*) приводит к изменению экспрессии данного адгезионного белка и, как следствие, влияет на инвазивный потенциал трофобластов человека [43]. Помимо регуляции клеточной миграции, YY1 участвует в формировании иммунологической толерантности на маточно-плацентарной границе. Установлено, что YY1 регулирует экспрессию PD-L1 (англ. programmed death-ligand 1; лиганд программируемой клеточной смерти 1) в трофобластах человека, связываясь с промотором гена *CD274*, а также способствует дифференцировке регуляторных Т-клеток (англ. regulatory T cells, Treg), что подчеркивает его значимость для поддержания иммунного баланса на ранних сроках беременности [42].

Роль YY1 в патогенезе ПЭ подтверждается и данными о межклеточной коммуникации с участием экзосом. Показано, что экзосомальная miR-181a-5p (англ. microRNA-181a-5p; микроРНК-181a-5p), секретлируемая тучными клетками, посредством регуляции оси YY1/MMP-9 модулирует жизнеспособность, миграцию и инвазивную активность трофобластов человека, вовлеченных в развитие ПЭ [44]. Снижение экспрессии YY1 также выявлено в тканях плаценты и эндометрия у пациенток с трофобластическими эндотелиальными нарушениями, ассоциированными с ПЭ [21, 24]. Влияние сигнального каскада lncRNA-ATB (англ. long non-coding RNA activated by transforming growth factor beta; длинная некодирующая РНК, активируемая трансформирующим фактором роста β)/miR-651-3p/YY1 на взаимодействие трофобласта и эндотелиальных клеток было продемонстрировано в исследованиях на тканях человека, что дополнительно подтверждает участие YY1 в формировании сосудистых нарушений при ПЭ [21].

Экспериментальные данные на животных моделях также указывают на участие YY1 в иммуновоспалительных механизмах плацентации. В частности, у крыс показано, что YY1 регулирует баланс Treg/Th17 (англ. T helper 17 cells; Т-хелперы 17-го типа)-клеток посредством активации сигнального пути PI3K/АКТ (англ. phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B; фосфоинозитид-3-киназа/протеинкиназа В), оказывая влияние на развитие ПЭ [24]. На уровне эпигенетической регуляции YY1 взаимодействует с гистондеацетилазами HDAC3 (англ. histone deacetylase 3) и HDAC1 (англ. histone deacetylase 1), связываясь с CpG (англ.

cytosine–phosphate–guanine; динуклеотид цитозин–фосфат–гуанин)-метилованными участками промотора гена *PHLDA2* (англ. pleckstrin homology-like domain family A member 2) – импринтированного гена, участвующего в контроле роста плаценты у коз [45]. Кроме того, S. Mahadevan с соавт. показали, что белок NLRP7 (англ. nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family, pyrin domain containing 7; рецептор семейства домена связывания нуклеотидов и олигомеризации-подобных рецепторов с пириновым доменом 7), содержащий пириновый домен семейства NLR (англ. nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family; рецептор семейства домена связывания нуклеотидов и олигомеризации-подобных рецепторов), регулирует дифференцировку трофобластов путем взаимодействия с YY1 и модификации CpG-метилирования в эмбриональных стволовых клетках человека [46].

Так, YY1 выступает многоуровневым регулятором процессов плацентации, интегрируя транскрипционные, эпигенетические и иммунологические механизмы, нарушения которых лежат в основе ключевых гестационных осложнений.

Роль YY1 в развитии злокачественных новообразований женской репродуктивной системы / YY1 role in developing malignant neoplasms of the female reproductive system

В последние десятилетия накоплено значительное количество данных, свидетельствующих об участии транскрипционного фактора YY1 в канцерогенезе. YY1 способен как активировать, так и подавлять экспрессию генов, вовлеченных в процессы клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза и инвазии, что обуславливает его двойственную – онкогенную или опухоль-супрессивную роль в зависимости от тканевого и молекулярного контекста. Нарушение экспрессии YY1 выявлено при различных злокачественных новообразованиях (ЗНО) и в ряде случаев коррелирует с клинико-патологическими характеристиками опухолей и прогнозом заболевания. Вместе с тем направление и клиническая значимость этих изменений существенно варьируют в зависимости от типа опухоли [47].

Гинекологические ЗНО представляют собой гетерогенную группу опухолей, среди которых наибольшее клиническое значение имеют рак шейки матки (РШМ), рак эндометрия (РЭ) и рак яичников (РЯ). РШМ остается наиболее распространенной формой гинекологического рака и единственной опухолью данной локализации с четко установленным этиологическим фактором – персистирующей инфекцией вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого онкогенного риска. РЭ, как правило, диагностируется у женщин постменопаузального возраста и благодаря раннему появлению клинических симптомов чаще выявляется на начальных стадиях, что обуславливает относительно благоприятный прогноз. В противоположность этому РЯ, несмотря на более низкую заболеваемость, характеризуется

высокой степенью злокачественности, поздней диагностикой и, как следствие, наихудшими показателями выживаемости. В совокупности гинекологические опухоли представляют серьезную угрозу репродуктивному и соматическому здоровью женщин, существенно снижая качество и продолжительность жизни.

В последние годы внимание исследователей все чаще привлекает роль YY1 в молекулярных механизмах развития и прогрессирования гинекологических опухолей. Показано, что функциональные взаимодействия между YY1 и ключевыми регуляторами стволовости и клеточной идентичности, в частности SOX2, оказывают определяющее влияние на экспрессию таких онкогенных факторов, как BMI1 (англ. B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog; гомолог участка интеграции вируса Mo-MLV при В-лимфоме 1) и OCT4 (англ. octamer-binding transcription factor 4; октамер-связывающий транскрипционный фактор 4). Прямая или обратная регуляторная связь между YY1 и SOX2 формирует характерные паттерны экспрессии BMI1 и OCT4, что позволяет классифицировать опухоли с различными молекулярными сигнатурами на 4 группы в зависимости от соотношения уровней YY1/SOX2 и BMI1/OCT4 [48]. Примечательно, что РШМ, РЭ и РЯ в рамках данной классификации относятся к подтипу, характеризующемуся низкой экспрессией YY1 и одновременно высокой экспрессией SOX2, BMI1 и OCT4 ($YY1^{low}/SOX2^{high}/BMI1^{high}/OCT4^{high}$), что может отражать особенности поддержания опухолевой стволовости и агрессивного фенотипа данных новообразований.

YY1 представляет собой важный компонент регуляторных сетей, определяющих молекулярный профиль и биологическое поведение гинекологических злокачественных опухолей, что делает его потенциальной мишенью для дальнейших фундаментальных и клинически ориентированных исследований.

Рак шейки матки / Cervical cancer

Рак шейки матки занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости женщин и в настоящее время рассматривается как третье по распространенности гинекологическое ЗНО. Этиология данного заболевания четко ассоциирована с персистирующей инфекцией ВПЧ высокого онкогенного риска, прежде всего генотипов 16 и 18. Ключевым этапом канцерогенеза при РШМ является нарушение регуляции экспрессии вирусных онкобелков E6 и E7, обеспечивающих инактивацию опухолевых супрессоров p53 и pRb (англ. retinoblastoma protein; ретинобластомный белок).

Показано, что транскрипционный фактор YY1 способен непосредственно регулировать экспрессию онкогенов E6 и E7 за счет связывания с длинной контрольной областью (англ. long control region, LCR) генома ВПЧ. Повышенный уровень экспрессии YY1 выявлен в клетках РШМ, инфицированных ВПЧ-16 и ВПЧ-18, что позволяет рассматривать данный фактор в

качестве потенциального молекулярного маркера злокачественной трансформации эпителия шейки матки, а также возможной терапевтической мишени [49].

Клинико-молекулярные исследования показали наличие положительной корреляции между уровнем экспрессии YY1 и онкобелка E6 ВПЧ-16, тогда как между экспрессией YY1 и уровнем E-кадгерина в клетках РШМ выявлена обратная зависимость. Эти данные указывают на участие YY1 в процессах эпителиально-мезенхимального перехода и инвазивного роста опухоли [50]. Экспериментальные модели также подтверждают функциональную значимость YY1: снижение его экспрессии в ВПЧ-18-позитивных клетках линии HeLa сопровождалось активацией p53 и усилением апоптотической гибели опухолевых клеток [51].

Регуляция YY1 при РШМ во многом осуществляется с участием некодирующих РНК. Так, W.Y. Zhou с соавт. показали, что miR-181 подавляет рост клеток РШМ *in vitro* и *in vivo* посредством модуляции экспрессии YY1, что подчеркивает его роль как ключевого узла в регуляторных сетях опухолевого роста [52]. Дополнительно установлено, что YY1 совместно с онкобелком E7 ВПЧ индуцирует экспрессию FANCI-2 (англ. fanconi anemia complementation group I protein 2; компонент пути репарации ДНК анемии Фанкони) – компонента системы репарации ДНК, тем самым способствуя прогрессированию опухолевого процесса [53].

Влияние YY1 на инвазивные свойства клеток РШМ подтверждается данными о его участии в регуляции экспрессии урокиназы – активатора плазминогена (англ. plasminogen activator, urokinase-type, PLAU). Y. Gao с соавт. продемонстрировали, что YY1, связываясь с базальным промотором гена *PLAU*, усиливает миграцию и инвазию опухолевых клеток, что ассоциировано с повышенным метастатическим потенциалом [54].

Помимо участия в канцерогенезе, YY1 рассматривается и в контексте противоопухолевой терапии как потенциальная мишень, подавление которой способно повышать чувствительность опухолевых клеток к лечению. На модели рака шейки матки показано, что триоксид мышьяка (arsenic trioxide, АТО) снижает экспрессию YY1 и индуцирует апоптоз в клетках HeLa; при этом экспериментальный нокдаун YY1 дополнительно усиливает цитотоксический эффект АТО, что указывает на перспективность комбинированных стратегий, направленных на ингибирование YY1-зависимых транскрипционных программ [51, 55]. Вместе с тем в литературе описаны и другие подходы к модуляции активности YY1, находящиеся на доклинической стадии: в частности, применение доноров оксида азота (например, DETA/NONOate) приводит к S-нитрозилированию YY1 и подавлению его ДНК-связывающей активности, что сопровождается дерепрессией проапоптотических генов и повышением чувствительности опухолевых клеток к апоптоз-индуцирующим воздействиям [56]. Отдельное направление связано с блокированием белок-белковых взаимодействий YY1, критичных для эпигенетической репрессии: показано, что

синтетические пептиды, нарушающие взаимодействие YY1 с EZH2 (англ. enhancer of zeste homolog 2; энхансер гомолога 2 комплекса zeste) – компонентом PRC2 (англ. polycomb repressive complex 2; репрессирующий комплекс Polycomb 2), снижают жизнеспособность опухолевых клеток и ингибируют рост опухоли в ксенографт-моделях, что формирует доказательную основу концепции «разобщения» YY1-опосредованных онкопротеиновых комплексов [57]. Кроме того, описан микро-пептид YY1BM, способный ингибировать взаимодействие YY1 с андрогеновым рецептором (AR) и тем самым подавлять AR-зависимую транскрипцию (с последующим влиянием на апоптоз и адаптацию опухолевых клеток к стрессу), что демонстрирует принципиальную реализуемость фармакологического вмешательства в YY1-зависимые комплексы и расширяет спектр потенциальных терапевтических уязвимостей [58]. В совокупности эти данные позволяют рассматривать YY1 не только как маркер опухолевой прогрессии, но и как функционально значимую мишень, для которой уже предложены доклинические стратегии прямой/косвенной модуляции активности; однако для клинической трансляции ключевыми остаются вопросы селективности, доставки и риска системного воздействия на физиологические функции YY1 [59].

Рак яичников / Ovarian cancer

Рак яичников относится к числу наиболее клинически значимых гинекологических ЗНО и характеризуется высокой летальностью, поздней диагностикой и ограниченной эффективностью стандартных терапевтических подходов. Несмотря на относительно невысокую заболеваемость по сравнению с другими опухолями женской репродуктивной системы, именно РЯ остается ведущей причиной смертности среди гинекологических онкологических заболеваний во всем мире. В последние годы значительное внимание уделяется молекулярным механизмам, лежащим в основе агрессивного течения данного заболевания, в том числе роли транскрипционного фактора YY1.

Ряд исследований продемонстрировал, что уровень экспрессии YY1 в ткани опухоли яичников существенно повышен по сравнению с нормальной тканью и достоверно ассоциирован с неблагоприятным прогнозом, а также снижением общей и безрецидивной выживаемости пациенток [60, 61]. Эти данные указывают на потенциальную онкогенную функцию YY1 в контексте РЯ. В частности, показано, что рибосомальный белок L35a (англ. ribosomal protein L35a, RPL35A) способствует прогрессированию опухоли, усиливая связывание YY1 с промоторной областью гена CCCTC-связывающего фактора (англ. CCCTC-binding factor, *CTCF*), что приводит к активации сигнальных каскадов, поддерживающих опухолевый рост и выживаемость клеток [62].

Важную роль в регуляции экспрессии YY1 играют микроРНК. Так, В. Xia с соавт. продемонстрировали, что miR-381, подавляя экспрессию YY1, ингибирует пролиферацию,

миграцию и инвазию клеток РЯ, что подтверждает участие YY1 в формировании злокачественного фенотипа [63]. Кроме того, установлено, что YY1 способен опосредованно снижать уровень miR-99a, активируя транскрипцию гистондеацетилазы 5 (англ. histone deacetylase 5, HDAC5), которая функционирует как регулятор промоторной активности miR-99a. Повышение деацетилирования в данной области приводит к угнетению экспрессии miR-99a и, как следствие, способствует прогрессированию опухолевого процесса в яичниках [64].

Отдельного внимания заслуживает роль YY1 в формировании чувствительности опухоли к противоопухолевой терапии. Таксаны, являющиеся микротрубочковыми стабилизаторами, традиционно используются в качестве препаратов первой линии химиотерапии РЯ. Показано, что высокая транскрипционная активность YY1 повышает чувствительность клеток РЯ к таксанам. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что пациентки с так называемой «высокой активностью гена YY1», получавшие таксан-содержащие схемы лечения, характеризовались более благоприятным прогнозом по сравнению с пациентками с низкой активностью данного фактора [61]. Эти данные подчеркивают потенциальную прогностическую и предиктивную значимость YY1 при выборе терапевтической тактики.

Дополнительные экспериментальные данные указывают на возможность фармакологической модуляции активности YY1. Анизомидин – антибиотик, продуцируемый *Streptomyces griseus* (стрептомицет серый) [65], продемонстрировал способность подавлять свойства опухолевых стволовых клеток при РЯ [66]. Молекулярно-биологические исследования показали, что анизомидин активирует транскрипцию ключевых генов пути биосинтеза липоевой кислоты, включая дигидролипоамиддегидрогеназу (англ. dihydrolipoamide dehydrogenase, DLD), ферредоксин 1 (англ. ferredoxin 1, FDX1), β -субъединицу пируватдегидрогеназы E1 (англ. pyruvate dehydrogenase E1 subunit beta, PDHB) и дигидролипоамид-S-ацетилтрансферазу (англ. dihydrolipoamide S-acetyltransferase, DLAT). Активация данного метаболического каскада сопровождается накоплением цитотоксических метаболитов и реализуется, по крайней мере частично, за счет подавления экспрессии и функциональной активности YY1 [60].

В совокупности представленные данные указывают на многоаспектную роль YY1 в патогенезе РЯ – от регуляции опухолевого роста и инвазии до формирования лекарственной чувствительности, что делает данный транскрипционный фактор перспективной мишенью для дальнейших фундаментальных исследований и разработки персонализированных терапевтических подходов.

Для систематизации представленных данных основные функции YY1 в физиологических и патологических условиях суммированы в **таблице 1**.

Таблица 1. Сравнительная характеристика функций YY1 в физиологических и патологических условиях.

Table 1. Comparative characteristics of YY1 functions in physiological and pathological conditions.

Аспект / Aspect	Норма / Physiology	Патология / Pathology
Транскрипционная регуляция Transcriptional regulation	Контекст-зависимая активация или репрессия генов развития Context-dependent activation or repression of developmental genes	Дисрегуляция транскрипционных программ Dysregulation of transcriptional programs
Эпигенетический контроль Epigenetic control	Кооперация с PRC2 и HDAC для поддержания тканеспецифической экспрессии Cooperation with PRC2 and HDAC to maintain tissue-specific expression	Эпигенетическая нестабильность, подавление генов-супрессоров Epigenetic instability and suppression of tumor suppressor genes
Клеточный цикл Cell cycle regulation	Контроль пролиферации и дифференцировки Regulation of proliferation and differentiation	Гиперпролиферация, потеря дифференцировки Hyperproliferation and loss of differentiation
Апоптоз Apoptosis	Баланс выживания и программируемой гибели клеток Balance between cell survival and programmed cell death	Снижение апоптоза опухолевых клеток Reduced apoptosis of tumor cells
Воспалительные сигналы Inflammatory signaling	Регуляция NF-κB-зависимых генов в физиологическом ответе Regulation of NF-κB-dependent genes in physiological response	Хроническая активация воспалительных каскадов Chronic activation of inflammatory pathways
Фолликулогенез и гаметогенез Folliculogenesis and gametogenesis	Регуляция дифференцировки клеток гранулезы и сперматогенеза Regulation of granulosa cell differentiation and spermatogenesis	Нарушение гаметогенеза, репродуктивная дисфункция Impaired gametogenesis and reproductive dysfunction
Имплантация и плацентация Implantation and placentation	Контроль транскрипционных программ трофобласта Regulation of trophoblast transcriptional programs	Нарушение инвазии трофобласта, преэклампсия Impaired trophoblast invasion and preeclampsia
Онкогенез Oncogenesis	Поддержание геномной стабильности Maintenance of genomic stability	EMT, ангиогенез, лекарственная резистентность EMT, angiogenesis, and therapy resistance

Примечание: YY1 – транскрипционный фактор Yin Yang 1; NF-κB – ядерный фактор каппа В; PRC2 – репрессивный комплекс Polycomb 2; HDAC – гистондеацетилаза; EMT – эпителиально-мезенхимальный переход.

Note: YY1 – Yin Yang 1 transcription factor; NF-κB – nuclear factor kappa B; PRC2 – Polycomb repressive complex 2; HDAC – histone deacetylase; EMT – epithelial–mesenchymal transition.

Роль YY1 в мужской репродуктивной системе / YY1 role in the male reproductive system

Экспрессия YY1 в мужской репродуктивной системе / YY1 expression in the male reproductive system

Сведения о функциях транскрипционного фактора YY1 в мужской репродуктивной системе человека в настоящее время остаются ограниченными, что существенно затрудняет формирование целостного представления о его биологической роли. Тем не менее доступные данные свидетельствуют о выраженной тканеспецифичности экспрессии YY1 в органах мужского репродуктивного тракта.

Анализ протеомных и транскриптомных профилей, представленных в базе данных Human Protein Atlas [25], указывает на то, что наибольшая концентрация белка YY1 характерна для ткани яичек, тогда как в придатке яичка и семенных пузырьках уровень белковой экспрессии оценивается как умеренный. В предстательной железе содержание YY1, напротив, минимально. Сходная тенденция прослеживается и при анализе экспрессии мРНК: относительное повышение транскриптов YY1 отмечается в придатке яичка, тогда как в предстательной железе и семенных пузырьках их количество остается низким.

Несмотря на ограниченные данные по мужской репродуктивной системе человека, исследования на моделях грызунов существенно расширяют наше понимание роли YY1. В 2009 г. S. Wu с соавт. впервые сообщили о присутствии YY1 в мужском репродуктивном тракте мыши. Иммуногистохимическое исследование показало интенсивную экспрессию YY1 в пахитеновых сперматоцитах, более слабую – в зиготенных сперматоцитах, но отсутствие экспрессии в лептотеновых сперматоцитах и постмейотических клетках [67]. Спустя 7 лет другое исследование, проведенное в Корее, подтвердило высокую локализацию YY1 в сперматогониальных стволовых клетках мыши [68].

Роль YY1 в сперматогенезе / YY1 role in spermatogenesis

YY1 выполняет ключевую роль в сперматогенезе и развитии мужских половых желез. У цыплят он был обнаружен в сперматогониях и клетках Сертоли эмбриональных яичек, в то время как у взрослых животных, включая человека, YY1 локализуется в клетках Сертоли и сперматогенных клетках, но не в зрелых сперматозоидах [67–69]. В клетках Сертоли YY1 регулирует экспрессию генов, участвующих в развитии мужских половых желез, семенных канальцев, а также таких важных регуляторов, как ингибин-βA и рецептор андрогена, которые играют ключевую роль в поддержании сперматогенной активности [70].

Кроме того, у мышей истощение YY1 приводило к дегенерации сперматоцитов, образованию одновалентных клеток, гибели пахитеновых клеток и увеличению анеуплоидии,

что связано с нарушением хроматинового ремоделирования и увеличением числа мейотических двухцепочечных разрывов [67]. Эти данные подтверждают, что YY1 критически важен для нормального хромосомного поведения и поддержания гомеостаза клеток сперматогенеза.

YY1 также был локализован в сперматогониальных стволовых клетках и сыграл важную роль в их формировании и поддержании структурной стабильности. Он участвует в процессах импринтинга и сохранении генной активности в этих клетках. Взаимодействие YY1 с транскрипционным фактором CP2 (англ. transcription factor CCAAT-binding protein 2, TFCP2) было показано как важный механизм регуляции специфической экспрессии генов во время сперматогониального мейоза. Ритмические изменения локализации YY1 и TFCP2 на разных стадиях мейоза подтверждают их совместную роль в сперматогенезе [68].

YY1 при раке предстательной железы / YY1 in prostate cancer

YY1 также играет значимую роль в развитии рака предстательной железы. Было установлено, что белок YY1 взаимодействует с рецептором андрогена, что влияет на регуляцию генов, связанных с ростом и прогрессией опухоли предстательной железы [70]. Кроме того, в клетках рака предстательной железы выявлена связь между высоким уровнем экспрессии YY1 и ухудшением клинических исходов заболевания [71]. В таких случаях YY1 может функционировать как онкогенный фактор, активируя транскрипцию генов, участвующих в поддержании опухолевой трансформации.

Интересно, что YY1 также связан с устойчивостью опухолевых клеток предстательной железы к апоптозу, индуцируемому Fas-лигандом (англ. FasL) и TRAIL (англ. tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; TNF-связанный лиганд, индуцирующий апоптоз), а также с иммунологической устойчивостью и сопротивлением химиотерапевтическим агентам [72–73]. Это подчеркивает возможную роль YY1 как мишени для новых терапевтических подходов, направленных на преодоление химиорезистентности и улучшение прогноза при раке предстательной железы.

Таким образом, YY1 является важным регулятором как нормальных репродуктивных процессов, так и патогенеза заболеваний мужской репродуктивной системы, включая рак предстательной железы.

Заключение / Conclusion

Современные данные экспериментальных и клинических исследований позволяют рассматривать транскрипционный фактор YY1 как универсальный регулятор, вовлеченный в функционирование как женской, так и мужской репродуктивной системы. Вместе с тем критический анализ литературы показывает выраженную асимметрию в глубине изучения его биологической роли: наибольшее внимание уделено участию YY1 в патологических

состояниях, тогда как его значение в рамках нормальной физиологии репродукции остается освещенным значительно менее полно.

В контексте женской репродуктивной системы YY1 связывают с контролем ключевых этапов репродуктивного цикла, включая рост и созревание ооцитов, ранние стадии эмбриогенеза, имплантацию и формирование плаценты. Несмотря на это, существующие публикации в основном носят описательный характер и не дают исчерпывающего представления о молекулярных каскадах, через которые YY1 реализует свои регуляторные функции. В частности, недостаточно изучены механизмы его контекст-зависимого взаимодействия с ко-регуляторными белками, компонентами эпигенетической регуляции и некодирующими РНК, а также динамика этих взаимодействий в различные фазы репродуктивного цикла и беременности.

Схожие пробелы в знаниях характерны и для исследований мужской репродуктивной системы. Хотя экспериментальные модели убедительно свидетельствуют о важной роли YY1 в сперматогенезе, поддержании пула сперматогониальных стволовых клеток и регуляции мейотических процессов, фундаментальные аспекты его участия в физиологии яичек и механизмах андрогензависимой регуляции до настоящего времени остаются фрагментарно изученными.

Указанные обстоятельства подчеркивают необходимость проведения комплексных междисциплинарных исследований, направленных на детальное раскрытие молекулярных механизмов действия YY1 в репродуктивной системе. Особый интерес представляет изучение его взаимодействий с хроматином, белковыми партнерами и регуляторными РНК на различных уровнях организации репродуктивных тканей. Расширение таких знаний создаст основу не только для углубления фундаментальных представлений о биологии репродукции, но и для оценки потенциала YY1 в качестве диагностического маркера и перспективной терапевтической мишени при нарушениях репродуктивной функции у мужчин и женщин.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 23.12.2025. В доработанном виде: 05.03.2026. Принята к печати: 16.03.2026. Опубликована онлайн: 10.04.2026.	Received: 23.12.2025. Revision received: 05.03.2026. Accepted: 16.03.2026. Published online: 10.04.2026.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных.	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note

Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература / References:

1. Martins Peçanha F.L., Jaafar R., Werneck-de-Castro J.P. et al. The transcription factor YY1 is essential for normal DNA repair and cell cycle in human and mouse β -cells. *Diabetes*. 2022;71(8):1694–705. <https://doi.org/10.2337/db21-0908>.
2. Huang N.E., Lin C.H., Lin Y.S., Yu W.C. Modulation of YY1 activity by SAP30. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;306(1):267–75. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00966-5](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00966-5).
3. Khachigian L.M. The Yin and Yang of YY1 in tumor growth and suppression. *Int J Cancer*. 2018;143(3):460–465. <https://doi.org/10.1002/ijc.31255>.
4. Houbaviy H.B., Usheva A., Shenk T. et al. Cocrystal structure of YY1 bound to the adeno-associated virus P5 initiator. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(24):13577–82. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13577>.
5. Donald H., Blane A., Buthelezi S. et al. Assessing the dynamics and macromolecular interactions of the intrinsically disordered protein YY1. *Biosci Rep*. 2023;43(10):BSR20231295. <https://doi.org/10.1042/BSR20231295>.
6. Feng L., Ma Y., Sun J. et al. YY1–MIR372–SQSTM1 regulatory axis in autophagy. *Autophagy*. 2014;10(8):1442–53. <https://doi.org/10.4161/auto.29486>.
7. Wang X., Fan W., Li N. et al. YY1 lactylation in microglia promotes angiogenesis through transcription activation-mediated upregulation of FGF2. *Genome Biol*. 2023;24(1):87. <https://doi.org/10.1186/s13059-023-02931-y>.
8. Kleiman E., Jia H., Loguercio S. et al. YY1 plays an essential role at all stages of B-cell differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(27):E3911–E3920. <https://doi.org/10.1073/pnas.1606297113>.
9. Hwang S.S., Jang S.W., Kim M.K. et al. YY1 inhibits differentiation and function of regulatory T cells by blocking Foxp3 expression and activity. *Nat Commun*. 2016;7:10789. <https://doi.org/10.1038/ncomms10789>.

10. Chen F., Zhou J., Li Y. et al. YY1 regulates skeletal muscle regeneration through controlling metabolic reprogramming of satellite cells. *EMBO J.* 2019;38(10):e99727. <https://doi.org/10.15252/embj.201899727>.
11. Meliala I.T.S., Hosea R., Kasim V., Wu S. The biological implications of Yin Yang 1 in the hallmarks of cancer. *Theranostics.* 2020;10(9):4183–200. <https://doi.org/10.7150/thno.43481>.
12. Lichtenauer U.D., Di Dalmazi G., Slater E.P. et al. Frequency and clinical correlates of somatic Yin Yang 1 mutations in sporadic insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):E776–E782. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1100>.
13. Cao Y., Gao Z., Li L. et al. Whole exome sequencing of insulinoma reveals recurrent T372R mutations in YY1. *Nat Commun.* 2013;4:2810. <https://doi.org/10.1038/ncomms3810>.
14. Figiel M., Łakomska J., Dziedzicka-Wasylewska M., Górecki A. The effect of D380Y pathogenic mutation in human Yin Yang 1 on the protein's structure and function. *Acta Biochim Pol.* 2020;67(1):73–7. https://doi.org/10.18388/abp.2020_2911.
15. Zurkirchen L., Varum S., Giger S. et al. Yin Yang 1 sustains biosynthetic demands during brain development in a stage-specific manner. *Nat Commun.* 2019;10(1):2192. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09823-5>.
16. Tian F.J., Cheng Y.X., Li X.C. et al. The YY1/MMP2 axis promotes trophoblast invasion at the maternal–fetal interface. *J Pathol.* 2016;239(1):36–47. <https://doi.org/10.1002/path.4694>.
17. Yang D., Ding J., Wang Y. et al. YY1–PVT1 affects trophoblast invasion and adhesion by regulating mTOR pathway-mediated autophagy. *J Cell Physiol.* 2020;235(10):6637–46. <https://doi.org/10.1002/jcp.29560>.
18. Ficzyz A., Eskiw C., Meyer D. et al. Expression, activity, and subcellular localization of the Yin Yang 1 transcription factor in *Xenopus* oocytes and embryos. *J Biol Chem.* 2001;276(25):22819–25. <https://doi.org/10.1074/jbc.M011188200>.
19. Griffith G.J., Trask M.C., Hiller J. et al. Yin Yang 1 is required in the mammalian oocyte for follicle expansion. *Biol Reprod.* 2011;84(4):654–63. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.110.087213>.
20. Hu M., Gao T., Du Y. MiR-98-3p regulates ovarian granulosa cell proliferation and apoptosis in polycystic ovary syndrome by targeting YY1. *Med Mol Morphol.* 2022;55(1):47–59. <https://doi.org/10.1007/s00795-021-00307-4>.
21. Yin Y., Zhang J., Yu H. et al. Effect of lncRNA-ATB/miR-651-3p/Yin Yang 1 pathway on trophoblast–endothelial cell interaction networks. *J Cell Mol Med.* 2021;25(12):5391–403. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16550>.
22. Morshed M., Ando M., Yamamoto J. et al. YY1 binds to regulatory element of chicken lysozyme and ovalbumin promoters. *Cytotechnology.* 2006;52(3):159–70. <https://doi.org/10.1007/s10616-006-9017-4>.

23. Li R., Song X.T., Guo S.W. et al. YY1 and RTCB in mouse uterine decidualization and embryo implantation. *Reproduction*. 2021;162(6):461–72. <https://doi.org/10.1530/REP-21-0281>.
24. Li H., Yu L., Ding Y. et al. Yin Yang 1 impacts upon preeclampsia by regulating Treg/Th17 cells and PI3K/AKT pathway. *J Immunotoxicol*. 2023;20(1):2228420. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2023.2228420>.
25. Uhlén M., Fagerberg L., Hallström B.M. et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347(6220):1260419. <https://doi.org/10.1126/science.1260419>.
26. Zhao H., Dong Y., Zhang Y. et al. Supplementation of SDF1 during pig oocyte in vitro maturation improves subsequent embryo development. *Molecules*. 2022;27(20):6830. <https://doi.org/10.3390/molecules27206830>.
27. Bunker C.A., Kingston R.E. Transcriptional repression by Drosophila and mammalian Polycomb group proteins in transfected mammalian cells. *Mol Cell Biol*. 1994;14(3):1721–32. <https://doi.org/10.1128/mcb.14.3.1721-1732.1994>.
28. Roy B., Lee A.S. The mammalian endoplasmic reticulum stress response element consists of an evolutionarily conserved tripartite structure and interacts with a novel stress-inducible complex. *Nucleic Acids Res*. 1999;27(6):1437–43. <https://doi.org/10.1093/nar/27.6.1437>.
29. Chen W., E Q., Sun B. et al. PARP1-catalyzed PARylation of YY1 mediates endoplasmic reticulum stress in granulosa cells to determine primordial follicle activation. *Cell Death Dis*. 2023;14(8):524. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05984-w>.
30. Du X., Guo J., Cao Q.Y. et al. A haplotype variant of Hu sheep follicle-stimulating hormone receptor promoter region decreases transcriptional activity. *Anim Genet*. 2019;50(4):407–11. <https://doi.org/10.1111/age.12794>.
31. Zhou M., Liu X., Qiukai E. et al. Long non-coding RNA Xist regulates oocyte loss via suppressing miR-23b-3p/miR-29a-3p maturation and upregulating STX17 in perinatal mouse ovaries. *Cell Death Dis*. 2021;12(6):540. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-03831-4>.
32. Jin L., Yang Q., Zhou C. et al. Profiles for long non-coding RNAs in ovarian granulosa cells from women with PCOS with or without hyperandrogenism. *Reprod Biomed Online*. 2018;37(5):613–23. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.08.005>.
33. Wallingford M.C., Hiller J., Zhang K., Mager J. YY1 is required for posttranscriptional stability of SOX2 and OCT4 proteins. *Cell Reprogram*. 2017;19(4):263–9. <https://doi.org/10.1089/cell.2017.0002>.
34. Wang T., Peng J., Fan J. et al. Single-cell multi-omics profiling of human preimplantation embryos identifies cytoskeletal defects during embryonic arrest. *Nat Cell Biol*. 2024;26(2):263–77. <https://doi.org/10.1038/s41556-023-01328-0>.

35. Sakamoto M., Abe S., Miki Y. et al. Dynamic nucleosome remodeling mediated by YY1 underlies early mouse development. *Genes Dev.* 2023;37(13–14):590–604. <https://doi.org/10.1101/gad.350376.122>.
36. Dong Y., Wu X., Peng X. et al. Knockdown of YY1 inhibits XIST expression and enhances cloned pig embryo development. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14572. <https://doi.org/10.3390/ijms232314572>.
37. Donohoe M.E., Zhang X., McGinnis L. et al. Targeted disruption of mouse Yin Yang 1 transcription factor results in peri-implantation lethality. *Mol Cell Biol.* 1999;19(10):7237–44. <https://doi.org/10.1128/MCB.19.10.7237>.
38. Staun-Ram E., Shalev E. Human trophoblast function during the implantation process. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005;3:56. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-3-56>.
39. Zhang X.Y., Qin X.Y., Shen H.H. et al. IL-27 deficiency inhibits proliferation and invasion of trophoblasts via the SFRP2/Wnt/ β -catenin pathway in fetal growth restriction. *Int J Med Sci.* 2023;20(3):392–405. <https://doi.org/10.7150/ijms.80684>.
40. Jiang L., Long A., Tan L. et al. Elevated microRNA-520g in pre-eclampsia inhibits migration and invasion of trophoblasts. *Placenta.* 2017;51:70–5. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.02.001>.
41. Ding J., Zhang Y., Cai X. et al. Extracellular vesicles derived from M1 macrophages deliver miR-146a-5p and miR-146b-5p to suppress trophoblast migration and invasion by targeting TRAF6 in recurrent spontaneous abortion. *Theranostics.* 2021;11(12):5813–30. <https://doi.org/10.7150/thno.58731>.
42. Zhang Y., Wang H., Qiu P. et al. Decidual macrophages derived NO downregulates PD-L1 in trophoblasts leading to decreased Treg cells in recurrent miscarriage. *Front Immunol.* 2023;14:1180154. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1180154>.
43. Wang Y., Yang D., Zhu R. et al. YY1/ITGA3 pathway may affect trophoblastic cells migration and invasion ability. *J Reprod Immunol.* 2022;153:103666. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103666>.
44. Wang Y., Chen A. Mast cell-derived exosomal miR-181a-5p modulated trophoblast cell viability, migration, and invasion via YY1/MMP-9 axis. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(7):e24549. <https://doi.org/10.1002/jcla.24549>.
45. Wang R., Su L., Yu S. et al. Inhibition of PHLDA2 transcription by DNA methylation and YY1 in goat placenta. *Gene.* 2020;739:144512. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144512>.
46. Mahadevan S., Wen S., Wan Y.W. et al. NLRP7 affects trophoblast lineage differentiation, binds to overexpressed YY1 and alters CpG methylation. *Hum Mol Genet.* 2014;23(3):706–16. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt457>.
47. Arribas J., Castellví J., Marcos R. et al. Expression of YY1 in differentiated thyroid cancer. *Endocr Pathol.* 2015;26(2):111–8. <https://doi.org/10.1007/s12022-015-9359-6>.

48. Kaufhold S., Garbán H., Bonavida B. Yin Yang 1 is associated with cancer stem cell transcription factors (SOX2, OCT4, BMI1) and clinical implication. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;35:84. <https://doi.org/10.1186/s13046-016-0359-2>.
49. Baritaki S., Sifakis S., Huerta-Yepez S. et al. Overexpression of VEGF and TGF-beta1 mRNA in Pap smears correlates with progression of cervical intraepithelial neoplasia to cancer: implication of YY1 in cervical tumorigenesis and HPV infection. *Int J Oncol.* 2007;31(1):69–79.
50. Wang W., Yue Z., Tian Z. et al. Expression of Yin Yang 1 in cervical cancer and its correlation with E-cadherin expression and HPV16 E6. *PLoS One.* 2018;13(2):e0193340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193340>.
51. He G., Wang Q., Zhou Y. et al. YY1 is a novel potential therapeutic target for the treatment of HPV infection-induced cervical cancer by arsenic trioxide. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(6):1097–104. <https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e31821d2525>.
52. Zhou W.Y., Chen J.C., Jiao T.T. et al. MicroRNA-181 targets Yin Yang 1 expression and inhibits cervical cancer progression. *Mol Med Rep.* 2015;11(6):4541–6. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3324>.
53. Liu H., Xu J., Yang Y. et al. Oncogenic HPV promotes the expression of the long noncoding RNA Inc-FANCI-2 through E7 and YY1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(3):e2014195118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014195118>.
54. Gao Y., Ma X., Lu H. et al. PLAU is associated with cell migration and invasion and is regulated by transcription factor YY1 in cervical cancer. *Oncol Rep.* 2023;49(2):25. <https://doi.org/10.3892/or.2022.8462>.
55. Wang H., Gao P., Zheng J. Arsenic trioxide inhibits cell proliferation and human papillomavirus oncogene expression in cervical cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;451(4):556–61. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.08.014>.
56. Hongo F., Garban H., Huerta-Yepez S. et al. Inhibition of the transcription factor Yin Yang 1 activity by S-nitrosation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;336(2):692–701. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.08.150>.
57. Yi C., Li G., Wang W. et al. Disruption of YY1-EZH2 interaction using synthetic peptides inhibits breast cancer development. *Cancers (Basel).* 2021;13(10):2402. <https://doi.org/10.3390/cancers13102402>.
58. Wu S., Zhang L., Deng J. et al. A novel micropeptide encoded by Y-Linked LINC00278 links cigarette smoking and AR signaling in male esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 2020;80(13):2790–803. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-3440>.

59. Hosea R., Hillary S., Wu S., Kasim V. Targeting transcription Factor YY1 for cancer treatment: current strategies and future directions. *Cancers (Basel)*. 2023;15(13):3506. <https://doi.org/10.3390/cancers15133506>.
60. Nie X., Chen H., Xiong Y. et al. Anisomycin has a potential toxicity of promoting cuproptosis in human ovarian cancer stem cells by attenuating YY1/lipoic acid pathway activation. *J Cancer*. 2022;13(14):3503–14. <https://doi.org/10.7150/jca.77445>.
61. Matsumura N., Huang Z., Baba T. et al. Yin Yang 1 modulates taxane response in epithelial ovarian cancer. *Mol Cancer Res*. 2009;7(2):210–20. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-08-0255>.
62. Wu H., Xia L., Sun L. et al. RPL35A drives ovarian cancer progression by promoting the binding of YY1 to CTCF promoter. *J Cell Mol Med*. 2024;28(6):e18115. <https://doi.org/10.1111/jcmm.18115>.
63. Xia B., Li H., Yang S. et al. MiR-381 inhibits epithelial ovarian cancer malignancy via YY1 suppression. *Tumour Biol*. 2016;37(7):9157–67. <https://doi.org/10.1007/s13277-016-4805-8>.
64. Qian S., Wang W., Li M. Transcriptional factor Yin Yang 1 facilitates the stemness of ovarian cancer via suppressing miR-99a activity through enhancing its deacetylation level. *Biomed Pharmacother*. 2020;126:110085. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110085>.
65. Tang Z., Xing F., Chen D. et al. In vivo toxicological evaluation of Anisomycin. *Toxicol Lett*. 2012;208(1):1–11. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.10.001>.
66. Ye W., Ni Z., Yicheng S. et al. Anisomycin inhibits angiogenesis in ovarian cancer by attenuating the molecular sponge effect of the lncRNA-Meg3/miR-421/PDGFR α axis. *Int J Oncol*. 2019;55(6):1296–312. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4887>.
67. Wu S., Hu Y.C., Liu H., Shi Y. Loss of YY1 impacts the heterochromatic state and meiotic double-strand breaks during mouse spermatogenesis. *Mol Cell Biol*. 2009;29(23):6245–56. <https://doi.org/10.1128/MCB.00679-09>.
68. Kim J.S., Chae J.H., Cheon Y.P., Kim C.G. Reciprocal localization of transcription factors YY1 and CP2c in spermatogonial stem cells and their putative roles during spermatogenesis. *Acta Histochem*. 2016;118(7):685–92. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2016.08.005>.
69. Chen L., Qiao L., Guo Y. et al. Localization and regulatory function of Yin Yang 1 (YY1) in chicken testis. *Mol Genet Genomics*. 2022;297(1):113–23. <https://doi.org/10.1007/s00438-021-01840-8>.
70. Deng Z., Wan M., Cao P. et al. Yin Yang 1 regulates the transcriptional activity of androgen receptor. *Oncogene*. 2009;28(42):3746–57. <https://doi.org/10.1038/onc.2009.231>.

71. Liu Q., Liang Z., Li L. et al. YY1 in prostate cancer: multidimensional oncogenic mechanisms and emerging therapeutic vulnerabilities. *J Mol Histol.* 2026;57(1):31. <https://doi.org/10.1007/s10735-025-10683-1>.
72. Huerta-Yepez S., Vega M., Garban H., Bonavida B. Involvement of the TNF-alpha autocrine-paracrine loop, via NF-kappaB and YY1, in the regulation of tumor cell resistance to Fas-induced apoptosis. *Clin Immunol.* 2006;120(3):297–309. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2006.03.015>.
73. Kelleher Z.T., Matsumoto A., Stamler J.S., Marshall H.E. NOS2 regulation of NF-kappaB by S-nitrosylation of p65. *J Biol Chem.* 2007;282(42):30667–72. <https://doi.org/10.1074/jbc.M705929200>.

Сведения об авторах / About the authors:

Айдинян Алина Артуровна / Alina A. Aidinyan. E-mail: alina.2001.03@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7610-5055>.

Бушланов Павел Юрьевич / Pavel Yu. Bushlanov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9585-1476>.

Алейникова Марина Витальевна / Marina V. Aleinikova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0120-8919>.

Димитров Николай Николаевич / Nikolay N. Dimitrov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9740-3059>.

Налбандян София Григорьевна / Sofia G. Nalbandyan. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7749-9527>.

Маковская Алина Нурлановна / Alina N. Makovskaya, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5065-4073>.

Артемьева Анна Олеговна / Anna O. Artemyeva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3763-4776>.

Граф Данил Алексеевич / Danil A. Graf, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9030-757X>.

Кодесникова Юлиана Николаевна / Yuliana N. Kodesnikova, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-4506-3331>.

Чикмарева Лилиана Владимировна / Liliana V. Chikmareva, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7838-3975>.

Трякина Александра Олеговна / Aleksandra O. Tryakina, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9164-9459>

Кириллова Маргарита Ефимовна / Margarita E. Kirillova, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2748-5640>

Горохов Илья Андреевич / Ilya A. Gorokhov. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6875-136X>.