

УДК 618.11-006.2-031.14+616.453-007.61]-07:575  
<https://doi.org/10.17816/JOWD69127-36>

## ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНДРОГЕННЫХ ФЕНОТИПОВ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ВРОЖДЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТАХ ГЕНА *CYP17A1*

© Е.К. Комаров<sup>1</sup>, Е.А. Михнина<sup>1,2</sup>, Н.С. Осиновская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Для цитирования: Комаров Е.К., Михнина Е.А., Осиновская Н.С. Гормональные и метаболические особенности андрогенных фенотипов синдрома поликистозных яичников и врожденной гиперплазии коры надпочечников при различных полиморфных вариантах гена *CYP17A1* // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 1. – С. 27–36. <https://doi.org/10.17816/JOWD69127-36>

Поступила: 25.11.2019

Одобрена: 24.12.2019

Принята: 10.02.2020

■ Важнейшие этапы биосинтеза половых стероидов надпочечниками и яичниками кодируются геном *CYP17A1*. Цель работы состояла в изучении гормонального и метаболического состояния женщин с гиперандрогемией в зависимости от аллельных вариантов гена *CYP17A1* (rs743572). Обследовано 106 женщин с андрогенными фенотипами А, В и С синдрома поликистозных яичников и 28 женщин с латентным вариантом неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников. Достоверных различий в частоте аллелей и генотипов *CYP17A1* между группами пациенток с синдромом поликистозных яичников фенотипов А, В и С не выявлено. Показатели индекса массы тела и инсулинорезистентности были сопоставимы у лиц с синдромом поликистозных яичников этих фенотипов. У женщин с синдромом поликистозных яичников фенотипов А, В и С, а также у лиц с латентным вариантом неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников достоверные различия в содержании эстрадиола и андрогенов в крови, а также в соотношении лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон между группами с разными аллельными вариантами гена *CYP17A1* отсутствовали. Сопоставимость метаболического и гормонального состояния лиц с синдромом поликистозных яичников различных андрогенных фенотипов независимо от полиморфного варианта гена *CYP17A1* указывает на отсутствие показаний к дифференцированной терапии пациенток этих групп. В 38,7 % случаев у женщин с синдромом поликистозных яичников повышено содержание дегидроэпиандростерон-сульфата и кортизола в крови, что указывает на надпочечниковый источник гиперандрогемии при отсутствии неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников. Представляется целесообразным при диагностике синдрома поликистозных яичников учитывать не только фенотипические особенности, но и сопутствующую надпочечниковую гиперандрогемию. В терапии пациенток этой группы наряду с общепринятыми методами возможно применение глюкокортикоидов при планировании беременности.

■ **Ключевые слова:** гиперандрогемия; синдром поликистозных яичников; латентный вариант неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников; полиморфизм *CYP17A1*.

## HORMONAL AND METABOLIC FEATURES OF THE ANDROGENIC PHENOTYPES OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND NON-CLASSIC ADRENAL HYPERPLASIA WITH VARIOUS POLYMORPHIC VARIANTS IN THE *CYP17A1* GENE

© Е.К. Komarov<sup>1</sup>, Е.А. Mikhkina<sup>1,2</sup>, N.S. Osinovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

For citation: Komarov EK, Mikhkina EA, Osinovskaya NS. Hormonal and metabolic features of the androgenic phenotypes of polycystic ovary syndrome and non-classic adrenal hyperplasia with various polymorphic variants in the *CYP17A1* gene. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(1):27-36. <https://doi.org/10.17816/JOWD69127-36>

Received: November 25, 2019

Revised: December 24, 2019

Accepted: February 10, 2020

▪ The *CYP17A1* gene encodes the most important stages of sex steroid biosynthesis by the adrenal glands and ovaries. The objective of this study was to evaluate the hormonal and metabolic status of patients with hyperandrogenia and the *CYP17A1* rs743572 gene polymorphism. We examined 106 women with polycystic ovary syndrome androgen phenotypes A, B, and C and 28 women with latent non-classic congenital adrenal hyperplasia. It was found that there were no significant differences in the frequency of *CYP17A1* alleles and genotypes between the three phenotype groups of patients with polycystic ovary syndrome. Body mass index and insulin resistance after glucose loading were comparable in individuals with these phenotypes of polycystic ovary syndrome. The *CYP17A1* gene polymorphism in patients with different polycystic ovary syndrome phenotypes and in individuals with latent non-classic congenital adrenal hyperplasia did not associate with the concentration of estradiol and androgens in the blood. Neither did LH / FSH ratio differ between groups with different allelic variants of the *CYP17A1* gene. These results show that patients with different polycystic ovary syndrome phenotypes do not require differentiated therapy. Serum levels of DHEA-S and cortisol were elevated in 38.7% of women with polycystic ovary syndrome without non-classic congenital adrenal hyperplasia, which indicates an adrenal cause of hyperandrogenia. We suppose that in the diagnosis of polycystic ovary syndrome, it is necessary to define not only phenotypes, but also a suprarenal source of androgens. The therapy of these patients may require application of corticosteroids besides the usual methods in planning of pregnancy.

▪ **Keywords:** hyperandrogenia; polycystic ovary syndrome; latent non-classic congenital adrenal hyperplasia; *CYP17A1* polymorphism.

## Введение

Наиболее частой причиной гиперандрогении (ГА) у женщин является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Его частота в мире, по данным разных авторов, составляет от 7–10 до 15–20 % среди женщин репродуктивного возраста [1]. Синдром поликистозных яичников не только служит одной из важнейших причин нарушения репродуктивной функции, но и обуславливает состояния, сопровождающиеся выраженными метаболическими нарушениями и ассоциирован с развитием инсулинорезистентности и таких заболеваний, как ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия с сопутствующими кардиоваскулярными проблемами.

В настоящее время участие генетических факторов в развитии СПКЯ не вызывает сомнений. Вероятнее всего, СПКЯ связан с полигенным типом наследования. Рассматривается роль более 241 гена-кандидата, ассоциированного с СПКЯ и участвующего в реализации метаболических процессов и биохимических реакций, определяющих активность гонадотропных гормонов, секрецию и метаболизм инсулина, формирование инсулинорезистентности, а также синтез, активность и рецепцию половых стероидов [2].

Важнейшим нарушением при СПКЯ является гиперандрогенемия (ГА). Один из ключевых ферментов синтеза андрогенов яичниками и надпочечниками — цитохром P450c17 (CYP17) — обладает двойной активностью — 17 $\alpha$ -гидроксилазы и 17,20-лиазы. Под влиянием 17 $\alpha$ -гидроксилазы прегненолон и прогестерон конвертируются в 17 $\alpha$ -гидроксиpregненолон

и 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон (17-ОПГ). Под влиянием 17,20-лиазы происходит образование из обоих предшественников дегидроэпиандростерона и 4-андростендиона (A4) [3].

Фермент P450c17 кодируется геном *CYP17A1*, который картирован на длинном плече хромосомы 10 в локусе 10q24.3 и экспрессируется в надпочечниках и яичниках. Ген *CYP17A1* полиморфен. Один из вариантов полиморфизма промоторной области обусловлен однонуклеотидной заменой (rs743572, -34T/C, A1/A2). Предполагали, что наличие аллеля A2 может обуславливать повышению уровня экспрессии гена за счет создания дополнительного сайта связывания с транскрипционным фактором Sp-1 и, таким образом, стимулировать биосинтез половых стероидов — андрогенов и эстрадиола [4]. Это не было подтверждено [5]. Тем не менее многие авторы обнаружили связь этого полиморфизма с уровнем эстрадиола и андрогенов в крови [6, 7] и развитием эстроген-зависимой патологии — рака молочной железы, эндометриоза, миомы матки [8, 9]. Наряду с этим в ряде работ роль полиморфизма гена *CYP17A1* в развитии этой патологии не установлена [6, 10–13].

Работ, посвященных исследованию ассоциации полиморфизма rs743572 гена *CYP17A1* с какими-либо клиническими проявлениями у больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников (ВГКН), мы не нашли. Роль полиморфизма гена *CYP17A1* в развитии СПКЯ изучали несколько авторов, но выводы их неоднозначны. Наблюдалось как повышение частоты отдельных аллелей и генотипов *CYP17A1* у женщин с СПКЯ [14, 15], так и отсутствие различий по сравнению с контрольной группой

пой [16–18]. При этом в ряде исследований у женщин с СПКЯ выявлена достоверная связь генотипа A2/A2 с уровнем тестостерона [15, 17] и индексом НОМА-IR [16, 17, 19]. Другие авторы связь данного генотипа с развитием СПКЯ [20], биосинтезом андрогенов [21, 22] и наличием инсулинорезистентности (ИР) [22] не обнаружили.

Такие противоречивые результаты можно объяснить различным объемом исследований, а также популяционными особенностями обследованных лиц. Так, у лиц с СПКЯ китайской популяции снижена частота ГА, гирсутизма, ожирения и ИР [23]. Кроме того, не исключено влияние на результаты неоднородности самого СПКЯ в разных исследованиях. Согласно действующим критериям диагностики группа больных СПКЯ может быть представлена четырьмя фенотипами [24], которые могут характеризоваться различными особенностями биосинтеза стероидов и чувствительности к инсулину.

Таким образом, задача исследования состояла в изучении гормонального и метаболического состояния женщин с ГА при различных полиморфных вариантах гена *CYP17A1*.

### Материалы и методы обследования

Обследовано 134 женщины с ГА в возрасте от 17 до 43 лет (средний возраст — 27 лет). Масса тела у большинства соответствовала нормальной или была избыточной; ожирение I–II степеней отмечено у 8 женщин (3,7 %, индекс массы тела (ИМТ) больше 30 и меньше 40 кг/м<sup>2</sup>), умеренный дефицит (ИМТ 18 кг/м<sup>2</sup>, от 16,8 до 18,3 кг/м<sup>2</sup>) зарегистрирован у 16 (11,3 %). Возраст менархе составил 11–17 лет, в среднем — 13 лет. Андрогенозависимая дерматопатия наблюдалась в 30,7 % случаев. Нарушение менструальной функции в виде олигоменореи наблюдалось у 43 (30,7 %) женщин. Установлено нарушение репродуктивной функции: бесплодие первичное — у 14 (9,9 %), бесплодие вторичное — у 10 (7 %), невынашивание беременности — у 40 (28,4 %). В частности, из 127 беременностей роды были только у 12 женщин (9,4 %), у большинства (96 женщин, 75,6 %) произошли самопроизвольные выкидыши раннего срока и у 2,4 % женщин (3 случая) самопроизвольные выкидыши поздних сроков беременности.

Группу контроля составили 24 здоровые фертильные женщины, обследованные в связи с бесплодным браком. Критериями включения

в эту группу были возраст 18–40 лет, отсутствие гинекологической патологии при клиническом и лабораторном обследовании, а также серьезных экстрагенитальных заболеваний. Возраст наступления менархе в среднем составлял  $12,4 \pm 0,3$  года, средняя продолжительность менструального цикла —  $29 \pm 3,8$  сут. Женщины этой группы имели 32 беременности, закончившиеся 14 срочными родами и 18 неосложненными искусственными абортами в сроки до 10 нед.

Всем женщинам проводили общеклинические обследования: выполняли клинический анализ крови, определяли содержание глюкозы, выполняли липидограмму. По показаниям производили компьютерную томографию черепа. Осуществляли ультразвуковую диагностику органов малого таза, почек и щитовидной железы. Эхографическое исследование яичников проводили на 10–13-й и 21–23-й дни менструального цикла.

Индекс массы тела рассчитывали по формуле: вес, кг/рост, м<sup>2</sup>.

Гормональное исследование выполняли в раннюю фолликулярную (2–7-й дни) и лютеиновую (20–23-й дни) фазы менструального цикла. Содержание в крови пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), эстрадиола (Е2), прогестерона, тестостерона, свободного тестостерона (св.Т), А4, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), дигидротестостерона (ДГТ), 17-ОПГ определяли иммуноферментным методом.

Инсулинорезистентность оценивали натошак по индексу НОМА-IR, рассчитанному по формуле: глюкоза натошак (моль/л) × инсулин натошак (мкМЕ/л)/22,5 [25], а индекс ИР2 по той же формуле через 2 ч после глюкозной нагрузки.

Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена *CYP17A1* и мутаций в гене *CYP21A2* проведено в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта» и в Центре лабораторной диагностики МедЛаб (Санкт-Петербург) с использованием метода полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикции фрагментов. Материалом для анализа служили образцы венозной крови, из лимфоцитов выделяли ДНК стандартным методом с некоторыми модификациями [17, 26].

Полученные результаты представлены в виде медианы и крайних (минимальной и максимальной) величин. Статистическую значимость различий между количественными показателями проверяли непараметрическим методом (критерий Манна – Уитни). Гипотезу о равенстве средних значений отвергали при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

У 28 женщин установлена неклассическая форма ВГКН, при молекулярно-генетическом исследовании выявлено носительство мутаций гена *CYP21A2* в гетерозиготном состоянии. У 106 пациенток диагностирован СПКЯ, в том числе фенотип А (ГА, ановуляция, поликистоз яичников) у 24, фенотип В (ГА и ановуляция) у 35, фенотип С (ГА, овуляция и поликистоз яичников) у 47. Индекс массы тела у женщин с СПКЯ фенотипа А составил 21,5 (17,5–34,0) кг/м<sup>2</sup>, фенотипа В — 22 (20–30) кг/м<sup>2</sup>, фенотипа С — 20,2 (16,8–30,0) кг/м<sup>2</sup>. У женщин контрольной группы индекс НОМА-IR составил 1,4 (0,5–3,4), а ИР2 — 3,4 (2,8–4,1). Индекс НОМА-IR у женщин с СПКЯ фенотипа А составил 2,4 (1,5–5,8), фенотипа В — 4,6 (0,4–11,1), фенотипа С — 2,6 (0,8–7,0) без достоверных различий между группами СПКЯ и по сравнению с показателем в контрольной группе. Показатели ИР2 в группах СПКЯ составили соответственно 13,7 (8,6–19,8), 13,7 (2,9–38,8), 18,1 (4,0–41,8) и достоверно ( $p < 0,05$ ) превышали значение в контрольной группе без значимых различий между группами СПКЯ.

При изучении гормональных особенностей у женщин с различными фенотипами СПКЯ некоторые авторы показали, что наиболее выраженные гормональные изменения, в частности увеличение соотношения ЛГ/ФСГ, повышение уровня общего и свободного Т, А4, антимюллерова гормона, наблюдались у женщин с классическим фенотипом (А) СПКЯ [27–29]. По данным А.С. Jamil (2016), у пациенток с фенотипом А СПКЯ уровень тестостерона достоверно превышал показатели не только в контрольной группе, но и у женщин других (В и С) гиперандрогенных фенотипов. Наименее выраженные изменения, приближающиеся к контрольным значениям, отмечены у женщин с неандрогенным (Д) фенотипом [28, 29].

Неоднозначны результаты исследований метаболических показателей у женщин с различными фенотипами СПКЯ. В ряде работ установлено увеличение ИМТ и окружности талии у женщин

с фенотипом А СПКЯ [27]. По данным других авторов, достоверные различия в показателях ИМТ и ИР между лицами с разными фенотипами СПКЯ отсутствовали [30]. Частота метаболических нарушений и ИР у женщин с СПКЯ ассоциирована с ГА и повышенным ИМТ ( $>25$  кг/м<sup>2</sup>).

Полученные нами результаты гормонального обследования пациенток с гиперандрогенными фенотипами СПКЯ представлены в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что у женщин с СПКЯ независимо от фенотипа наблюдаются одноплановые нарушения — достоверное понижение уровня эстрадиола в крови и достоверное повышение уровней 17-ОПГ, тестостерона, А4, ДГТ и св.Т в крови по сравнению с контрольной группой. Соотношение ЛГ/ФСГ у пациенток с СПКЯ фенотипа А достоверно превышало показатели в контрольной группе и у пациенток с фенотипом С. Достоверных различий между содержанием эстрадиола и большинства андрогенов в крови у женщин с разными фенотипами СПКЯ выявлено не было, лишь у женщин с СПКЯ фенотипа В содержание ДГТ достоверно превышало показатели в группах СПКЯ фенотипов А и С. Содержание прогестерона в группе СПКЯ фенотипа С 49,5 (33,8–62,2) нмоль/л достоверно ( $p < 0,05$ ) превышало уровень гормона в группах с фенотипом А — 2,5 (0,6–4,7) нмоль/л и В — 3,0 (0,0–6,7) нмоль/л.

При оценке частот аллелей и генотипов полиморфизма гена *CYP17A1* у обследованных пациенток установлено, что частота генотипов, включающих аллель А2 в гомо- или гетерозиготном состоянии, у женщин с СПКЯ фенотипа А составила 68 % (у 15 из 22), у женщин с фенотипом В — 62 % (у 21 из 34), у женщин с фенотипом С — 76 % (у 35 из 45) без достоверных различий между группами (табл. 2), а в группе пациенток с неклассической формой ВГКН — 71 %. По частоте аллеля А2 (52, 41 и 55,5 % соответственно) исследуемые группы также статистически достоверно не отличались. У женщин без СПКЯ частота аллеля А2, по данным различных авторов, составляет от 55,9 до 68,7 % и не отличается от показателя у женщин с СПКЯ [12, 17].

Содержание пролактина, гонадотропинов, эстрадиола и андрогенов в зависимости от полиморфизма гена *CYP17A1* у женщин с различными фенотипами СПКЯ отражено в табл. 3–5.

Из представленных данных видно, что носительство аллеля А2 гена *CYP17A1* в гетеро- или гомозиготном состоянии не ассоцииро-

Таблица 1 / Table 1

Содержание пролактина, эстрадиола и андрогенов в крови, соотношение лютеинизирующий гормон/ фолликулостимулирующий гормон у женщин с синдромом поликистозных яичников фенотипов А, В и С  
Blood serum levels of prolactin, estradiol and androgens, and LH / FSH ratio in women with different PCOS phenotypes (A, B, and C)

Группы	Гормоны								
	пролактин, мМЕ/л	ЛГ, МЕ/л / ФСГ, МЕ/л	Е2, пмоль/л	17-ОПГ, нмоль/л	Т, нмоль/л	А4, нмоль/л	ДГТ, пг/мл	св.Т, пмоль/л	ДГЭА-С, мкмоль/л
Контроль, n = 24	350,0 (134,2–742,0)	0,798 (0,3–1,8)	322,4 (187,7–459,6)	1,98 (1,2–2,8)	1,63 (0,1–3,7)	4,1 (1,0–7,9)	280 (221–391)	6,17 (1,9–6,5)	4,97 (1,89–10,0)
Фенотип А, n = 24	207,3* (117,8–323,9)	1,38*, *** (0,7–3,0)	204* (109,7–332,0)	4,08* (2,3–10,1)	4,1* (1,2–6,4)	7,4* (1,3–32,8)	388,7*, ** (186–858)	7,2 (1,2–18,7)	7,7* (1,1–9,9)
Фенотип В, n = 35	398,5 (126,4–582,8)	1,07 (0,44–4,1)	197* (123–978)	3,8* (2,3–13,1)	4,0* (0,6–10,7)	7,8* (1,4–19,6)	690*, # (168–2889)	9,9* (1,7–13,4)	7,5* (1,5–25,0)
Фенотип С, n = 47	245,6* (126,4–582,8)	1,0 (0,3–2,3)	243,8* (96–1150)	4,1* (1,5–13,8)	3,4* (1,2–7,0)	7,4* (2,8–22,8)	440,6* (149,9–2184,7)	9,6* (1,5–43,2)	8,7* (2,5–20,2)

Примечание. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ТТГ — тиреотропный гормон гипофиза; Е2 — эстрадиол; Т — тестостерон; св.Т — свободный тестостерон; А4 — андростендион; ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон-сульфат; ДГТ — дигидротестостерон; 17-ОПГ — 17-гидроксипрогестерон. \* сравнение с группой контроля,  $p < 0,05$ . \*\* сравнение между фенотипами А и В синдрома поликистозных яичников,  $p < 0,05$ . \*\*\* сравнение между фенотипами А и С синдрома поликистозных яичников,  $p < 0,05$ . # сравнение между фенотипами В и С синдрома поликистозных яичников,  $p < 0,05$ .

Таблица 2 / Table 2

Частоты аллелей и генотипов полиморфизма -34Т/С гена CYP17A1 у женщин с синдромом поликистозных яичников фенотипов А, В и С

Allele and genotype frequencies of the -34T / C polymorphism of the CYP17A1 gene in women with different PCOS phenotypes (A, B, and C) (n, number of patients; N, number of alleles)

Генотип	Фенотип А (n = 22 / N = 44)	Фенотипа В (n = 34 / N = 68)	Фенотипа С (n = 46 / N = 92)
A1/A1	7 (32 %)	13 (38 %)	11 (24 %)
A1/A2	7 (32 %)	14 (41 %)	19 (41 %)
A2/A2	8 (36 %)	7 (21 %)	16 (35 %)
Аллель			
A1	21 (47,7 %)	40 (58,8 %)	41 (44,5 %)
A2	23 (52,3 %)	28 (41,2 %)	51 (55,5 %)

Примечание. n — число человек, N — число аллелей.

Таблица 3 / Table 3

Содержание пролактина, эстрадиола и андрогенов в крови, соотношение лютеинизирующий гормон/ фолликулостимулирующий гормон у женщин с синдромом поликистозных яичников фенотипа А с различными генотипами гена CYP17A1

Blood serum levels of prolactin, estradiol and androgens, and LH / FSH ratio in women with PCOS phenotype A depending on the CYP17A1 gene polymorphism

Генотип CYP17A1	Гормоны								
	пролактин, мМЕ/л	ЛГ, МЕ/л / ФСГ, МЕ/л	Е2, пмоль/л	17-ОПГ, нмоль/л	Т, нмоль/л	А4, нмоль/л	ДГТ, пг/мл	св.Т, пмоль/л	ДГЭА-С, мкмоль/л
A1/A1, (n = 7)	387 (176–583)	1,6 (1,0–1,8)	245 (221–332)	4,5 (3,7–6,3)	4,1 (1,2–4,5)	9,5 (5,1–14,7)	381 (232–619)	8,0 (4,4–15,4)	9,7 (4,0–33,7)
A1/A2, (n = 7)	331 (181–492)	1,1 (0,7–3,0)	189 (166–314)	3,4 (2,3–7,1)	4,0 (1,9–6,4)	9,9 (1,3–23,7)	521 (261–858)	13,6 (5,7–18,7)	7,0 (1,1–32,8)
A2/A2, (n = 8)	272 (174–495)	1,4 (0,96–2,0)	127 (110–219)	3,1 (2,7–10,2)	3,2 (1,8–4,7)	6,8 (5,1–32,8)	381 (186–783)	6,4 (1,2–17,9)	7,8 (3,5–10,5)

Примечание. См. обозначения к табл. 1.

Таблица 4 / Table 4

Содержание пролактина, эстрадиола и андрогенов в крови, соотношение лютеинизирующий гормон/ фолликулостимулирующий гормон у женщин с синдромом поликистозных яичников фенотипа В с различными генотипами гена *CYP17A1*

Blood serum levels of prolactin, estradiol and androgens, and LH / FSH ratio in women with PCOS phenotype B depending on the *CYP17A1* gene polymorphism

Генотип <i>CYP17A1</i>	Гормоны								
	пролактин, мМЕ/л	ЛГ, МЕ/л / ФСГ, МЕ/л	E2, пмоль/л	17-ОПГ, нмоль/л	T, нмоль/л	A4, нмоль/л	ДГТ, пг/мл	св.Т, пмоль/л	ДГЭА-С, мкмоль/л
A1/A1, (n = 13)	259 (126–638)	1,2 (0,6–4,1)	353 (123–978)	3,3 (2,3–8,3)	2,9 (0,6–7,2)	9,4 (3,1–14,6)	605 (169–1280)	7,6 (1,7–60,0)	8,4 (4,5–10,9)
A1/A2, (n = 14)	320 (153–688)	1,3 (0,7–3,9)	160 (141–338)	4,5 (2,6–8,4)	5,8 (1,3–10,7)	7,9 (1,4–19,6)	881 (294–2889)	17 (3–56)	7,9 (2,0–25,0)
A2/A2, (n = 7)	252 (167–546)	0,9 (0,44–1,0)	229 (159–300)	3,6 (2,7–13,1)	5,3 (1,5–5,8)	7,5 (3,7–8,9)	577 (280–756)	11,2 (6,2–25,2)	6,9 (1,5–20,3)

Примечание. См. обозначения к табл. 1.

Таблица 5 / Table 5

Содержание пролактина, эстрадиола и андрогенов в крови, соотношение лютеинизирующий гормон/ фолликулостимулирующий гормон у женщин с синдромом поликистозных яичников фенотипа С с различными генотипами гена *CYP17A1*

Blood serum levels of prolactin, estradiol and androgens, and LH / FSH ratio in women with PCOS phenotype C depending on the *CYP17A1* gene polymorphism

Генотип <i>CYP17A1</i>	Гормоны								
	пролактин, мМЕ/л	ЛГ, МЕ/л / ФСГ, МЕ/л	E2, пмоль/л	17-ОПГ, нмоль/л	T, нмоль/л	A4, нмоль/л	ДГТ, пг/мл	св.Т, пмоль/л	ДГЭА-С, мкмоль/л
A1/A1, (n = 11)	366,5 (134–742)	1,5 (0,4–2,3)*	153 (118–396)	3,8 (2,2–11,3)	4,4 (1,3–7,0)	7,6 (2,9–17,2)	406 (240–972)	9,6 (1,7–43,2)	8,7 (3,4–11,8)
A1/A2, (n = 19)	284,5 (140–553)	0,6 (0,3–2,0)	277 (96–1150)	3,8 (1,5–8,0)	3,5 (1,3–7,0)	7,4 (3,5–22,8)	477 (150–2185)	11,1 (1,5–23,5)	9,7 (3,3–20,2)
A2/A2, (n = 16)	350 (137–697)	1,0 (0,4–1,8)	154 (75–478)	3,6 (1,5–13,8)	3,0 (1,2–4,6)	7,2 (2,8–10,6)	411 (216–1164)	8,1 (1,8–31,0)	7,9 (2,5–14,0)

Примечание. См. обозначения к табл. 1.

Таблица 6 / Table 6

Частоты аллелей и генотипов полиморфизма -34T/C гена *CYP17A1* у женщин с синдромом поликистозных яичников с повышенным содержанием надпочечникового андрогена дегидроэпиандростерон-сульфата и без такового

Allele and genotype frequencies of the -34T/C polymorphism of the *CYP17A1* gene in women with PCOS with and without elevating blood serum DHEA-S level (n, number of patients; N, number of alleles)

Генотип	ДГЭА-С <sup>↑</sup> (n = 24 / N = 48)	ДГЭА-С, норма (n = 78 / N = 156)
A1/A1	8 (33,3 %)	23 (29,5 %)
A1/A2	11 (45,9 %)	29 (37 %)
A2/A2	5 (20,8 %)	26 (33,5 %)
Аллель		
A1	27 (56,0 %)	75 (48,0 %)
A2	21 (44,0 %)	81 (52,0 %)

Примечание. n — число человек, N — число аллелей. ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон-сульфат.

вано с повышенным содержанием андрогенов и эстрадиола в крови у женщин с различными фенотипами СПКЯ.

Возможно, отдельные генотипы (rs743572) гена *CYP17A1* могут быть ассоциированы с уровнем 17 $\alpha$ -гидроксилазы, о котором можно судить по соотношению 17-ОПГ/прогестерон, а также уровнем 17,20-лиазы, который характеризуется соотношением 4A/17-ОПГ. При оценке активности 17,20-лиазы у обследованных женщин с СПКЯ установлено, что у пациенток с генотипом A1/A1 гена *CYP17A1* показатель 4A/17-ОПГ составил 1,8 (0,4–6,6), у пациенток с генотипом A1/A2 — 1,5 (0,2–4,4), у пациенток с генотипом A2/A2 — 2,0 (0,4–9,2). Таким образом, присутствие аллеля A2 в гене *CYP17A1* в гетеро- или гомозиготном состоянии не ассоциировано с изменением одного из важнейших этапов синтеза половых стероидов.

Обращает на себя внимание достоверное повышение содержания надпочечникового

Таблица 7 / Table 7

Содержание пролактина, эстрадиола, андрогенов, кортизола в крови и соотношение лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон у женщин с синдромом поликистозных яичников в зависимости от уровня дегидроэпиандростерон-сульфата в крови

Blood serum levels of prolactin, estradiol, androgens, and cortisol, and LH / FSH ratio in women with PCOS depending on the blood serum level of DHEA-S

Группы	Гормоны									
	пролактин, мМЕ/л	ЛГ, МЕ/л / ФСГ, МЕ/л	Е2, пмоль/л	17-ОПГ, нмоль/л	Т, нмоль/л	А4, нмоль/л	ДГТ, пг/мл	св.Т, пмоль/л	ДГЭА-С, мкмоль/л	К, нмоль/л
Контроль (n = 24)	350* (134,2–742,0)	0,8 (0,3–1,8)	322,4 (187,7–459,6)	1,98 (1,2–2,8)	1,63 (0,1–3,7)	4,1 (1,0–7,9)	280 (221–391)	6,2 (1,9–6,5)	4,97 (1,89–10,0)	243,7 (143,3–746,8)
СПКЯ, с уровнем ДГЭА-С выше 10,1 (n = 24)	323,8 (139,4–742,0)	0,8 (0,5–2,3)	210 (96–478)	3,7* (1,5–11,3)	3,8* (0,9–7,2)	7,9* (1,4–14,8)	500* (199–2185)	12,1* (1,7–29,3)	12,6*,** (10,5–33,7)	540*,** (143–960)
СПКЯ с уровнем ДГЭА-С менее 10,1 (n = 52)	331* (126,4–697,0)	1,0* (0,3–4,1)	217,7* (115–1150)	4,1* (2,2–13,8)	3,5* (0,6–10,7)	7,8* (1,3–23,7)	471,9* (157,9–993,0)	9,8* (1,2–43,2)	6,4* (1,1–10,0)	349* (105,0–531,3)

Примечание. См. обозначения к табл. 1. СПКЯ — синдром поликистозных яичников; К — кортизол. \* сравнение с контрольной группой,  $p < 0,05$ . \*\* сравнение групп с нормальным и повышенным уровнем ДГЭА-С в крови,  $p < 0,05$ .

вого андрогена ДГЭА-С у женщин с СПКЯ, что обусловлено превышением референсных значений (10,1 мкмоль/л) у 4 (28,6 %) женщин с фенотипом А, у 7 (25,9 %) женщин с фенотипом В и у 13 (40,6 %) женщин с фенотипом С. По данным других авторов, повышенный уровень ДГЭА-С при СПКЯ зарегистрирован у 39,6 % женщин с классическим фенотипом и у 29,1 % с овulatoryным фенотипом [31]. Было проведено сравнение частоты аллелей и генотипов (rs743572) в группах женщин с СПКЯ (фенотипы А, В, С) с повышенным содержанием ДГЭА-С и с нормальным уровнем ДГЭА-С (табл. 6).

Частота генотипов, включающих аллель А2 в гетеро- или гомозиготном состоянии у женщин с СПКЯ и надпочечниковым компонентом ГА (66,7 %), достоверно не отличалась от таковой без повышения ДГЭА-С (70,5 %).

В табл. 7 приведены результаты обследования 24 женщин с СПКЯ и надпочечниковой ГА.

Из табл. 7 видно, что достоверных различий в содержании андрогенов в крови у женщин с нормальным и высоким уровнями ДГЭА-С не наблюдалось. Мутаций гена *CYP21A2*, а также избыточной продукции 17-ОПГ в этой группе не обнаружено, что практически исключает наличие у пациенток ВГКН. Установлено, что для женщин с СПКЯ и повышенным уровнем ДГЭА-С характерна избыточная реакция андро-

генов на стимуляцию адренкортикотропным гормоном [32]. У обследованных нами женщин повышенный уровень ДГЭА-С сочетался с достоверно повышенным уровнем кортизола, что соответствует представлению о системном реактивном нарушении продукции андрогенов у женщин с СПКЯ и повышенным уровнем ДГЭА-С [32].

У женщин с нормальным уровнем ДГЭА-С содержание глюкозы в крови натощак составило 5,0 (3,8–6,3) ммоль/л, через 2 ч после нагрузки глюкозой — 5,6 (4,1–8,5) ммоль/л, уровень инсулина в крови после приема глюкозы равнялся 40,5 (3,3–213,0) мкМЕ/л, а показатель ИР2 — 14,8 (0,5–41,8). Все вышеперечисленные показатели были достоверно выше, чем в группе женщин с увеличенным содержанием ДГЭА-С (4,7 (3,5–5,4) ммоль/л), 5,1 (3,6–7,5) ммоль/л, 28,2 (5,5–72,3) мкМЕ/л, 5,7 (1,8–13,4) соответственно), что указывает на преобладание метаболических нарушений у пациенток этой группы.

При молекулярно-генетическом обследовании у 28 женщин идентифицированы мутации в гене *CYP21A2*, в том числе у 20 женщин в сочетании с генотипами *CYP17A1* А1/А2 и А2/А2. Результаты гормонального обследования пациенток этих групп приведены в табл. 8.

Из табл. 8 видно, что достоверных различий в содержании андрогенов в крови у женщин

Таблица 8 / Table 8

Содержание пролактина, эстрадиола, андрогенов и кортизола в крови, соотношение лютеинизирующий гормон/фолликулостимулирующий гормон у женщин с мутациями гена *CYP21A2* при различных вариантах полиморфизма гена *CYP17A1*

Blood serum levels of prolactin, estradiol, androgens, and cortisol, and LH / FSH ratio in women with a mutation in the *CYP21A2* gene, depending on the *CYP17A1* gene polymorphism

Группы	Гормоны									
	пролактин, мМЕ/л	ЛГ, МЕ/л / ФСГ, МЕ/л	Е2, пмоль/л	17 ОНР, нмоль/л	Т, нмоль/л	А4, нмоль/л	ДГТ, пг/мл	св.Т, пмоль/л	ДГЭА-С, мкмоль/л	К, нмоль/л
Мутация <i>CYP21A2</i> + <i>CYP17A1/A1</i> (n = 8)	300,3 (203,6–427,7)	0,9 (0,4–2,0)	169 (122,0–274,5)	5,9 (2,1–17,2)	7,4 (6,8–8,9)	6,4 (4,8–18,1)	531,6 (308,3–865,0)	10,4 (6,6–30,5)	15,0 (3,3–21,0)	444,3 (229,6–560,1)
Мутация <i>CYP21A2</i> + <i>CYP17A1/A2</i> и <i>A2/A2</i> ; (n = 20)	264,5 (147,7–456,6)	0,7 (0,2–2,0)	170,6 (99,7–274,5)	4,4 (2,7–9,8)	7,0 (2,2–14,3)	9,5 (5,1–24,5)	484,6 (151,3–1461)	12,4 (1,5–39,5)	14,4 (3,3–49,6)	451 (340–480)

Примечание. См. обозначения к табл. 1. К — кортизол.

обеих групп не отмечено. Эти данные свидетельствуют, что генотипы A1/A2 и A2/A2 гена *CYP17A1* у женщин с мутацией в гене *CYP21A2* в гетерозиготном состоянии не ассоциированы с увеличенным содержанием андрогенов и эстрадиола в крови.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют, что у женщин с СПКЯ достоверные различия в содержании эстрадиола и андрогенов в крови, а также в соотношении ЛГ/ФСГ между группами пациенток с фенотипами А, В и С отсутствуют. Показатели ИМТ, НОМА-IR и IP2 сопоставимы у женщин с СПКЯ этих фенотипов. Полиморфизм гена *CYP17A1* (rs743572) не ассоциирован с избыточным содержанием эстрадиола и андрогенов в крови у пациенток с СПКЯ фенотипов А, В и С, а также у женщин — носителей мутаций в гене *CYP21A2*. Сопоставимость метаболического и гормонального состояния пациенток с СПКЯ при различных андрогенных фенотипах независимо от носительства аллеля A2 гена *CYP17A1* указывает на отсутствие показаний к дифференцированному подходу к их терапии. В 38,7 % случаев у женщин с СПКЯ повышено содержание ДГЭА-С и кортизола в крови, как проявление сопутствующей надпочечниковой ГА при отсутствии у них неклассической формы ВГКН. У пациенток этой группы менее выражены метаболические нарушения. Представляется целесообразным при диагностике СПКЯ учитывать не только фенотипические особенности, но и наличие сопутствующей

щей надпочечниковой ГА. В терапии пациенток этой группы наряду с общепринятыми методами возможно применение глюкокортикоидов при планировании беременности.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках темы фундаментальных научных исследований 2019–2021 гг. (АААА-А19-119021290033-1).

## Литература

1. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1-13. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S37559>.
2. Joseph S, Barai RS, Bhujbalrao R, Idicula-Thomas S. PCOSKB: a knowledge base on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with polycystic ovary syndrome. *Nucleic Acids Res.* 2016;44(D1):D1032-1035. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1146>.
3. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev.* 2004;25(6):947-970. <https://doi.org/10.1210/er.2003-0030>.
4. Carey AH, Waterworth D, Patel K, et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene *CYP17*. *Hum Mol Genet.* 1994;3(10):1873-1876. <https://doi.org/10.1093/hmg/3.10.1873>.
5. Nedelcheva KV, Haraldsen EK, Anderson KB, et al. *CYP17* and breast cancer risk: the polymorphism in the 5' flanking area of the gene does not influence binding to Sp-1. *Cancer Res.* 1999;59(12):2825-2828.



6. Haiman CA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. The relationship between a polymorphism in CYP17 with plasma hormone levels and breast cancer. *Cancer Res.* 1999;59(5):1015-1020.
7. Small CM, Marcus M, Sherman SL, et al. CYP17 genotype predicts serum hormone levels among pre-menopausal women. *Hum Reprod.* 2005;20(8):2162-2167. <https://doi.org/10.1093/humrep/dei054>.
8. Feigelson HS, Coetzee GA, Kolonel LN, et al. A polymorphism in the CYP17 gene increases the risk of breast cancer. *Cancer Res.* 1997;57(6):1063-1065.
9. Bozdag G, Alp A, Saribas Z, et al. CYP17 and CYP2C19 gene polymorphisms in patients with endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2010;20(2):286-290. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2009.11.007>.
10. Berstein LM, Imyanitov EN, Gamajunova VB, et al. CYP17 genetic polymorphism in endometrial cancer: are only steroids involved? *Cancer Lett.* 2002;180(1):47-53. [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(02\)00019-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(02)00019-8).
11. Travis RC, Churchman M, Edwards SA, et al. No association of polymorphisms in CYP17, CYP19, and HSD17-B1 with plasma estradiol concentrations in 1,090 British women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(12):2282-2284.
12. Asghar T, Yoshida S, Nakago S, et al. Lack of association between endometriosis and the CYP17 MspA1 polymorphism in UK and Japanese populations. *Gynecol Endocrinol.* 2005;20(2):59-63. <https://doi.org/10.1080/09513590400020856>.
13. Chen HY, Pang LH, Yang DM, et al. Association study between CYP17 gene polymorphism and endometriosis risk: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(4):497-504. <https://doi.org/10.1111/jog.12622>.
14. Marszalek B, Laciński M, Babych N, et al. Investigations on the genetic polymorphism in the region of CYP17 gene encoding 5'-UTR in patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2001;15(2):123-128. <https://doi.org/10.1080/gye.15.2.123.128>.
15. Pusalkar M, Meherji P, Gokral J, et al. CYP11A1 and CYP17 promoter polymorphisms associate with hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009;92(2):653-659. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.016>.
16. Echiburú B, Pérez-Bravo F, Maliqueo M, et al. Polymorphism T→C (-34 base pairs) of gene CYP17 promoter in women with polycystic ovary syndrome is associated with increased body weight and insulin resistance: a preliminary study. *Metabolism.* 2008;57(12):1765-1771. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.08.002>.
17. Li L, Gu ZP, Bo QM, et al. Association of CYP17A1 gene -34T/C polymorphism with polycystic ovary syndrome in Han Chinese population. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(1):40-43. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.947948>.
18. Беглова А.Ю., Елгина С.И., Артымук Н.В., Гордеева Л.А. Полиморфизм генов цитохромов у женщин с синдромом поликистозных яичников // *Фундаментальная и клиническая медицина.* – 2019. – Т. 4. – № 3. – С. 8–14. [Beglova AYU, Yelgina SI, Artyemuk NV, Gordeeva LA. Polymorphisms of cytochrome genes in women with polycystic ovary syndrome. *Fundamental and clinical medicine.* 2019;4(3):8-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-8-14>.
19. Pérez MS, Cerrone GE, Benencia H, et al. [Polymorphism in CYP11alpha and CYP17 genes and the etiology of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome. (In Spanish)]. *Medicina (B Aires).* 2008;68(2):129-134.
20. Kaur R, Kaur T, Kaur A. Genetic association study from North India to analyze association of CYP19A1 and CYP17A1 with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(6):1123-1129. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1162-0>.
21. Li Y, Liu F, Luo S, et al. Polymorphism T→C of gene CYP17 promoter and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis. *Gene.* 2012;495(1):16-22. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2011.12.048>.
22. Banerjee U, Dasgupta A, Khan A, et al. A cross-sectional study to assess any possible linkage of C/T polymorphism in CYP17A1 gene with insulin resistance in non-obese women with polycystic ovarian syndrome. *Indian J Med Res.* 2016;143(6):739-747. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.191990>.
23. Zhang HY, Guo CX, Zhu FF, et al. Clinical characteristics, metabolic features, and phenotype of Chinese women with polycysticovary syndrome: a large-scale case-control study. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(3):525-531. <https://doi.org/10.1007/s00404-012-2568-z>.
24. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>.
25. Da Silva RC, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. Insulin resistance, beta-cell function, and glucose tolerance in Brazilian adolescents with obesity or risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2007;21(2):84-92. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.11.006>.
26. Осиновская Н.С. Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН) как дефицит 21-гидроксилазы: современное представление и генетическая диагностика // *Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике: сборник.* – Вып. 9. – Новосибирск: Альфа-Виста, 2006. – С. 84–108. [Osinovskaya NS. Vrozhdannaya giperplaziya kory nadpochechnikov (VGKN) kak defitsit 21-gidroksilazy: sovremennoye predstavleniye i geneticheskaya diagnostika. In: *Molekulyarno-biologicheskiye tekhnologii v meditsinskoj praktike: sbornik.* Issue 9. Novosibirsk: Al'fa-Vista; 2006. P. 84-108. (In Russ.)]
27. Чернуха Г.Е., Блинова И.В., Купрашвили М.И. Эндокринно-метаболические характеристики больных с различными

- фенотипами синдрома поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 2. – С. 70–76. [Chernukha GE, Blinova IV, Kuprashvili MI. Endocrine and metabolic characteristics of patients with different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;(2):70-76. (In Russ.)]
28. Гафарова Е.А. Клинико-лабораторные проявления СПКЯ в зависимости от фенотипических особенностей и уровня витамина D в крови // Практическая медицина. – 2016. – № 1. – С. 80–84. [Gafarova EA. Clinical and laboratory manifestations of PCOS depending on phenotypic characteristics and vitamin D blood level. *Practical medicine*. 2016;(1):80-84. (In Russ.)]
29. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. Comparison of clinical and hormonal characteristics among four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(2):447-456. <https://doi.org/10.1007/s00404-015-3889-5>.
30. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. A case-control observation study of insulin resistance and metabolic syndrome among the four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *Reprod Health*. 2015;12(7). <https://doi.org/10.1186/1742-4755-12-7>.
31. Carmina E, Lobo RA. Prevalence and metabolic characteristics of adrenal androgen excess in hyperandrogenic women with different phenotypes. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(2):111-116. <https://doi.org/10.1007/BF03347408>.
32. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:213-225. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.06.003>.

#### ■ Информация об авторах (Information about the authors)

Евгений Константинович Комаров — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник акушерского отделения патологии беременности I. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** evg\_komarov@mail.ru.

Елена Андреевна Михнина — д-р мед. наук, врач — акушер-гинеколог консультативно-диагностического отделения. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург; профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии. ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург. **E-mail:** emikhnnina@yandex.ru.

Наталья Сергеевна Осиновская — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории пренатальной диагностики врожденных и наследственных болезней. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-7831-9327>. SPIN-код: 3190-2307. **E-mail:** natosinovskaya@mail.ru.

*Evgeny K. Komarov* — MD, PhD, DSci (Medicine), Leading Researcher. The Obstetric Department of Pregnancy Pathology I, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** evg\_komarov@mail.ru.

*Elena A. Mikhnnina* — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor. The Consultative and Diagnostic Department, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia; the Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** emikhnnina@yandex.ru.

*Natalia S. Osinovskaya* — PhD, Senior Researcher. The Laboratory for Prenatal Diagnosis of Congenital and Hereditary Diseases, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7831-9327>. SPIN-code: 3190-2307. **E-mail:** natosinovskaya@mail.ru.