



## МЕТАБОЛОМИКА АНДРОГЕНОВ, ПРОГЕСТИНОВ И ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ ПО ДАННЫМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

© Н.В. Ворохобина<sup>1</sup>, Л.И. Великанова<sup>1</sup>, О.Б. Главнова<sup>2</sup>, Е.В. Малеваная<sup>1</sup>, Р.К. Галахова<sup>1</sup>, И.Ю. Матезиус<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Ворохобина Н.В., Великанова Л.И., Главнова О.Б., Малеваная Е.В., Галахова Р.К., Матезиус И.Ю. Метабомика андрогенов, прогестинов и глюкокортикоидов у женщин с синдромом поликистозных яичников по данным газовой хромато-масс-спектрометрии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 5. – С. 27–38. <https://doi.org/10.17816/JOWD69527-38>

Поступила: 28.07.2020

Одобрена: 09.09.2020

Принята: 12.10.2020

■ **Актуальность.** Синдром поликистозных яичников является распространенным заболеванием. В зависимости от диагностических критериев заболевание наблюдается у 10–20 % женщин репродуктивного возраста и составляет 70–80 % всех форм синдрома гиперандрогении. Синдром поликистозных яичников — гетерогенное заболевание с многофакторной этиологией, характеризующееся различными клиническими, эндокринными и метаболическими нарушениями. В связи с этим актуальны уточнение особенностей биосинтеза и метаболизма стероидных гормонов, активности ферментов стероидогенеза, поиск новых лабораторных критериев для ранней диагностики и своевременного начала лечения.

**Цель** — изучить метабомику андрогенов, прогестинов и глюкокортикоидов по данным газовой хромато-масс-спектрометрии у женщин с синдромом поликистозных яичников с нормальной массой тела и ожирением.

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 53 женщины репродуктивного возраста с диагнозом «синдром поликистозных яичников». В первую группу включены 30 женщин в возрасте от 22 до 29 лет с нормальной массой тела. Вторую группу составили 23 пациентки с ожирением в возрасте от 25 до 33 лет со средним индексом массы тела  $35,3 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>. В группу контроля вошли 25 здоровых женщин в возрасте  $26 \pm 0,6$  года с нормальным индексом массы тела без клинических и биохимических признаков гиперандрогении. Методами иммуноанализа в сыворотке крови определяли уровни лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, свободного тестостерона, 17-гидроксипрогестерона и глобулина, связывающего половые гормоны. Проводили пробу на толерантность к глюкозе с определением уровней глюкозы и инсулина до и после нагрузки с 75 г глюкозы. Методом газовой хромато-масс-спектрометрии с оптимизацией регламента пробоподготовки исследовали стероидные профили мочи. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программной системы STATISTICA for WINDOWS (версия 10). Основные количественные характеристики больных представлены в виде медианы (Me), 25-го перцентиля и 75-го перцентиля ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ). Для сравнения результатов, полученных в исследуемых группах, применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически значимым считали критерий достоверности  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** В статье приведен анализ метабомики андрогенов, глюкокортикоидных гормонов и прогестинов у женщин с синдромом поликистозных яичников в сравнении с соответствующими показателями у женщин контрольной группы. У больных синдромом поликистозных яичников без ожирения выявлено увеличение экскреции с мочой метаболитов андростендиона, дегидроэпиандростерона и его метаболитов, 17-гидроксипрегненолона и прегнантриола, 5-ен-прегненов, а у женщин с синдромом поликистозных яичников и ожирением была повышена экскреция с мочой андростерона и метаболитов дегидроэпиандростерона (16-о-андростендиола и андростендиола-17 $\beta$ ) по сравнению с показателями в группе контроля. Снижение соотношений суммы тетрагидропроизводных кортизола и кортизона к 11-о-прегнантриолу, прегнантриолу и 17-гидроксипрегненолону в сравнении с группой контроля обнаружено у пациенток с синдромом поликистозных яичников без ожирения, что является признаками недостаточности фермента 21-гидроксилазы. У женщин с синдромом поликистозных яичников и ожирением отмечены четыре признака увеличения активности фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, а у больных синдромом поликистозных яичников с нормальным индексом массы тела — три признака, что указывает на различную степень активности 5 $\alpha$ -редуктазы у больных синдромом поликистозных яичников в зависимости от индекса массы тела.

**Заключение.** Одновременное количественное определение метаболитов андрогенов, прогестинов, 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -метаболитов андростендиона и глюкокортикоидов при исследовании стероидных профилей мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии открывает новые возможности для диагностики синдрома поликистозных яичников.

▪ **Ключевые слова:** газовая хромато-масс-спектрометрия; метаболомика; стероидные гормоны; синдром поликистозных яичников; синдром гиперандрогении; ожирение.

## GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY-BASED METABOLIC PROFILING OF ANDROGENS, PROGESTINS AND GLUCOCORTICOIDS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

© N.V. Vorokhobina<sup>1</sup>, L.I. Velikanova<sup>1</sup>, O.B. Glavnova<sup>2</sup>, E.V. Malevanaya<sup>1</sup>, R.K. Galakhova<sup>1</sup>, I.Yu. Matezius<sup>1</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Vorokhobina NV, Velikanova LI, Glavnova OB, Malevanaya EV, Galakhova RK, Matezius IYu. Gas chromatography-mass spectrometry-based metabolic profiling of androgens, progestins and glucocorticoids in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(5):27-38. <https://doi.org/10.17816/JOWD69527-38>

Received: July 28, 2020

Revised: September 9, 2020

Accepted: October 12, 2020

▪ **Hypothesis/aims of study.** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common disease. Depending on the diagnostic criteria, the disease is seen in 10-20% of women of reproductive age and accounts for 70-80% of all forms of hyperandrogenic syndrome. PCOS is a heterogeneous condition of multifactorial etiology characterized by various clinical, endocrine and metabolic disorders. Therefore, it is important to clarify the specific features of steroid hormone biosynthesis and metabolism and steroidogenesis enzyme activity, as well as to search for new laboratory criteria for early diagnosis and prompt treatment. The aim of this study was to perform metabolic profiling of androgens, progestins and glucocorticoids using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) in obese and non-obese women with PCOS.

**Study design, materials and methods.** We examined 53 women of reproductive age diagnosed with PCOS. The first group included 30 women aged 22 to 29 years with normal body weight. The second group comprised 23 obese patients aged 25 to 33 years with an average body mass index (BMI) of  $35.3 \pm 0.4$  kg/m<sup>2</sup>. The control group consisted of 25 healthy women aged  $26 \pm 0.6$  years having a normal BMI without clinical and biochemical signs of hyperandrogenism. Immunoassay methods were used to determine the serum levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, free testosterone, 17-hydroxyprogesterone, and sex hormone-binding globulin. A glucose tolerance test was performed to determine glucose and insulin levels before and after load. Urine steroid profiles were studied by GC-MS with the optimization of the sample preparation schedule. Statistical data processing was performed using the STATISTICA for WINDOWS software system (version 10). The main quantitative characteristics of the patients are presented as the median (Me), the 25<sup>th</sup> percentile and the 75<sup>th</sup> percentile (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>). To compare the results obtained in the study groups, the nonparametric Mann-Whitney test was used. The 95% confidence interval was considered statistically significant.

**Results.** The article presents a metabolomics analysis of androgens, glucocorticoid hormones and progestins in women with PCOS compared to the control group. It was revealed that non-obese patients with PCOS had increased urinary excretion of androstenedione metabolites, dehydroepiandrosterone and its metabolites, 17-hydroxypregnanolone, pregnantriol, and 5-ene-pregnenes, while obese patients with PCOS had increased that of androsterone and dehydroepiandrosterone metabolites (16-oxo-androstenediol and androstenediol-17 $\beta$ ) compared to the control group findings. Decreased ratios of cortisol and cortisone tetrahydro metabolite amount to the levels of 11-oxo-pregnanetriol, pregnanetriol and 17-hydroxypregnenolone, when compared to the control group, was obtained in non-obese patients with PCOS, which indicates 21-hydroxylase deficiency. In obese patients with PCOS, four signs of increased 5 $\alpha$ -reductase activity were obtained, and in PCOS patients with a normal BMI, three signs were obtained, which indicates varying 5 $\alpha$ -reductase activity in PCOS patients depending on the BMI.

**Conclusion.** Quantitative evaluation of androgen and progestin metabolites, as well as 5 $\alpha$ - and 5 $\beta$ -metabolites of androstenedione and glucocorticoids in the study of urine steroid profiles by GC-MS method opens new opportunities for PCOS diagnostics.

▪ **Keywords:** gas chromatography-mass spectrometry; metabolomics; steroid hormones; polycystic ovary syndrome; hyperandrogenism; obesity.

## Введение

Вопросы диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) являются актуальными для гинекологической эндокринологии. В зависимости от диагностических критериев СПКЯ наблюдается у 10–20 % женщин репродуктивного возраста, на него приходится 70–80 % всех форм синдрома гиперандрогения [1, 2]. Женщины с СПКЯ составляют около половины всех пациенток с эндокринным бесплодием [3]. Средний возраст менархе при СПКЯ не отличается от популяционного (12–13 лет). Заболевание чаще всего начинается в раннем репродуктивном возрасте. У 50 % женщин нарушения менструального цикла отмечаются в период менархе и проявляются опсоменореей, первичной (редко) или вторичной аменореей, дисфункциональными маточными кровотечениями [4, 5]. Следует отметить, что у ряда больных СПКЯ сохраняется овуляторный менструальный цикл и возможно наступление беременности. Бесплодие наблюдается у 70–75 % женщин. Исследования R. Hartet et al. (2015) показали, что бесплодие у пациенток с СПКЯ встречается в 10 раз чаще, чем в общей популяции [6]. У женщин с СПКЯ в позднем репродуктивном периоде нередко развиваются сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, гиперплазия эндометрия [7, 8]. Риск развития рака эндометрия среди пациенток с хронической ановуляцией и СПКЯ в среднем в 3 раза выше, чем у здоровых женщин [9]. Синдром поликистозных яичников представляет мультифакторное заболевание, зависящее от различных эндогенных и экзогенных факторов [10]. Степень гормональных и метаболических нарушений, а также клиническая картина заболевания зависят от фенотипа СПКЯ.

В настоящее время для диагностики СПКЯ используют пересмотренные в 2012 г. критерии Национального института здоровья США (NIH), критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE), принятые в Роттердаме в 2003 г., критерии Общества по гиперандрогениям и СПКЯ (AE-PCOS Society) от 2006 г. Диагноз СПКЯ устанавливают при наличии двух из трех следующих признаков: олиго- или ановуляция, клиническая или биохимическая гиперандрогения или их сочетание, ультразвуковые признаки поликистозной морфологии яичников. В соответствии с данными Международного симпозиума 2007 г. Европейского общества репродукции и эмбриологии человека, Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE) в связи с разнородностью клинической картины выделены четыре основных фенотипа СПКЯ: фенотип А — классический (гиперандрогения, ановуляция, поликистозные яичники), фенотип В — ановуляторный (гиперандрогения, ановуляция), фенотип С — овуляторный (гиперандрогения, поликистозные яичники), фенотип D — неандрогенный (поликистозные яичники, ановуляция) [11–13]. По данным исследований, посвященных изучению распространенности фенотипов СПКЯ у женщин репродуктивного возраста, фенотип А встречается у 44–65 % женщин, фенотип В — у 8–33 %, фенотип С — у 3–29 %, фенотип D — у 23 % [14, 15]. Фенотипы А и В связаны с нарушениями менструального цикла, инсулинорезистентностью, ожирением, дислипидемией и повышенным риском возникновения метаболического синдрома. В исследовании E.M. Neves метаболический синдром выявлен у 71 % с фенотипом А и в 67,4 % у женщин с фенотипом В [16].

Ожирение играет важную роль в патогенезе СПКЯ. Избыточная масса тела и ожирение отмечаются у 22–65 % женщин и являются главными факторами риска метаболических нарушений, развития нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии [17, 18]. По данным ряда авторов, НТГ встречается у 30–40 % женщин с СПКЯ, сахарный диабет 2-го типа — у 10 % [19]. В настоящее время жировую ткань рассматривают как важнейший эндокринный орган, продуцирующий стероидные гормоны и вырабатывающий различные биологически активные вещества. В жировой ткани обнаружены следующие ферменты: ароматаза, функция которой заключается в конверсии андрогенов в эстрогены; 5 $\alpha$ -редуктаза, превращающая тестостерон в более активный андроген дигидротестостерон. Жировая ткань также продуцирует ряд гидроксистероиддегидрогеназ, таких как фермент 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа (11 $\beta$ -ГСДГ) 1-го типа, катализирующий превращение функционально малоактивного кортизона в самый активный глюкокортикоидный гормон кортизол, и фермент 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа, преобразующий андростендион в тестостерон и эстрон в эстрадиол. При ожирении соотношение эстрогена к эстрадиолу меняется в сторону эстрогена, что приводит к нарушению

Ожирение играет важную роль в патогенезе СПКЯ. Избыточная масса тела и ожирение отмечаются у 22–65 % женщин и являются главными факторами риска метаболических нарушений, развития нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), сахарного диабета 2-го типа, дислипидемии [17, 18]. По данным ряда авторов, НТГ встречается у 30–40 % женщин с СПКЯ, сахарный диабет 2-го типа — у 10 % [19]. В настоящее время жировую ткань рассматривают как важнейший эндокринный орган, продуцирующий стероидные гормоны и вырабатывающий различные биологически активные вещества. В жировой ткани обнаружены следующие ферменты: ароматаза, функция которой заключается в конверсии андрогенов в эстрогены; 5 $\alpha$ -редуктаза, превращающая тестостерон в более активный андроген дигидротестостерон. Жировая ткань также продуцирует ряд гидроксистероиддегидрогеназ, таких как фермент 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа (11 $\beta$ -ГСДГ) 1-го типа, катализирующий превращение функционально малоактивного кортизона в самый активный глюкокортикоидный гормон кортизол, и фермент 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа, преобразующий андростендион в тестостерон и эстрон в эстрадиол. При ожирении соотношение эстрогена к эстрадиолу меняется в сторону эстрогена, что приводит к нарушению

нормального функционирования механизма положительной обратной связи, необходимой для овуляции. Стимулирующее влияние ЛГ на яичники обуславливает гиперплазию клеток теки и стромы, повышенный синтез андрогенов. Относительно низкий уровень фолликуло-стимулирующего гормона (ФСГ) способствует снижению овариальной ароматазы, клетки гранулезы теряют способность ароматизировать андрогены в эстрогены, прежде всего тестостерон в эстрадиол. Это вызывает накопление тестостерона и дефицит эстрадиола, пиковая секреция которого необходима для овуляторного выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ) и нормальной овуляции [20].

Отсутствие пиковой циклической секреции эстрадиола приводит к ановуляции. Взаимосвязь ожирения и гиперандрогении опосредована инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Впервые взаимосвязь между нарушением углеводного обмена и гиперандрогенией была описана в 1921 г. С. Achard и J. Thiers, появился термин «диабет бородатых женщин». G.A. Burgen et al. установили, что женщины с СПКЯ имеют как базальную, так и стимулированную глюкозой гиперинсулинемию, предполагая наличие инсулинорезистентности [21, 22]. Влияние инсулина на яичниковый стероидогенез реализуется как через собственные рецепторы, так и опосредованно, через рецепторы инсулиноподобного фактора роста-1. Инсулин способен стимулировать овариальную ЛГ-зависимую и надпочечниковую АКТГ-зависимую активность цитохрома р450с17α [23]. Инсулин также может подавлять продукцию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), что приводит к повышению уровня свободных андрогенов в крови. По данным ряда авторов, инсулинорезистентность при СПКЯ встречается у 40–70 % больных, причем как у пациенток с ожирением, так и у женщин с нормальной массой тела [24].

Для диагностики различных форм синдрома гиперандрогении бывает недостаточно традиционных тестов, необходимы новые высокоспецифичные и высокочувствительные современные методы диагностики. Особенно это важно для дифференциальной диагностики между СПКЯ и неклассическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников. В последние годы для исследования метаболизма стероидных гормонов используют методы хроматографии. Получены единичные данные по стероидным профилям мочи (СПМ), выполненным с помощью метода

газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) у больных СПКЯ с ожирением: увеличение экскреции с мочой прегненов, метаболитов дегидроэпиандростерона и андростендиона, 5α- и 5β-метаболитов глюкокортикоидов, снижение активности фермента 11β-гидроксистероид-дегидрогеназы 1-го типа, приводящее к накоплению неактивных глюкокортикоидов [25, 26]. Yuqing Deng, Yifei Zhang обследовали 1044 женщины с СПКЯ, из которых 350 были с нормальной массой тела, 312 — с избыточной массой тела и 382 — с ожирением [27]. Сравнительный анализ показал, что у женщин с нормальной массой тела наблюдались признаки недостаточности фермента 21-гидроксилазы в отличие от женщин с избыточной массой тела и ожирением, что подтверждает нарушения стероидогенеза как яичникового, так и надпочечникового генеза у пациенток в различных группах. В исследованиях последних лет представлены диагностические признаки дефекта 21-гидроксилазы, такие как повышение экскреции с мочой 17-ОН-прегненолона (17P) и его метаболита — прегнантриола (P3), а также увеличение метаболитов 21-дезоксикортизола: тетрагидро-21-дезоксикортизола (21-deoxy-TNF) и 11-охо-прегнантриола (11-охо-P3) у женщин с СПКЯ и ожирением [28].

### Материалы и методы

Обследовано 53 женщины репродуктивного возраста с диагнозом СПКЯ. В первую группу были включены 30 женщин в возрасте от 22 до 29 лет (средний возраст —  $25 \pm 0,4$  года) с нормальной массой тела (НМТ) и индексом массы тела (ИМТ)  $22,5 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>. Вторую группу составили 23 пациентки с ожирением в возрасте от 25 до 33 лет (средний возраст —  $28 \pm 0,9$  года) с ИМТ от 32,7 до 38,4 кг/м<sup>2</sup> (средний ИМТ —  $35,3 \pm 0,4$ ). В группу контроля (ГК) вошли 25 здоровых женщин в возрасте от 23 до 30 лет (средний возраст —  $26 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup>) с ИМТ от 21–24 кг/м<sup>2</sup> (средний ИМТ —  $22 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>) без клинических и лабораторных признаков гиперандрогении. Диагноз СПКЯ устанавливали при наличии двух из трех следующих признаков: олиго-, ановуляция, клиническая или биохимическая гиперандрогения, ультразвуковые признаки поликистозной морфологии яичников. Методами иммуноанализа определяли в сыворотке крови уровни ЛГ, ФСГ, свободного тестостерона (св.Т), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) и ГСПГ. Проводили пробу на толерантность к глюкозе с определением

уровней глюкозы и инсулина (ИНС) в сыворотке крови натощак и через 2 ч после приема 75 г глюкозы. Методом ГХ-МС с оптимизацией регламента пробоподготовки исследовали СПМ. Выбран вариант жидкостной экстракции, установлены оптимальные количества дериватирующих агентов (метоксиамина и триметилсилилимидазола) и подобраны условия хроматографического анализа [41]. Всего идентифицировано 69 стероидов. СПМ получены на газовом хромато-масс-спектрометре SHIMADZU GCMS-QP2020. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программной системы STATISTICA for WINDOWS (версия 10). Основные количественные характеристики больных представлены в виде медианы (Me), 25-го перцентиля и 75-го перцентиля ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ). Для сравнения результатов, полученных в исследуемых группах, применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически значимым считали критерий достоверности ( $p$ ) < 0,05.

### Результаты исследования

У всех обследованных больных СПКЯ были повышены уровни ЛГ, 17-ОНП и св.Т, снижен уровень ГСПГ в сыворотке крови, повыше-

но соотношение ЛГ/ФСГ в сравнении с показателями в ГК. Следует отметить, что уровень св.Т был выше, а уровни 17-ОНП и ГСПГ были ниже у больных СПКЯ с ожирением в сравнении с больными СПКЯ с НМТ. Уровни ЛГ, ФСГ в сыворотке крови и соотношение ЛГ/ФСГ не отличались в группах больных СПКЯ с НМТ и ожирением ( $p > 0,05$ ). У пациентов с СПКЯ и ожирением выявлено увеличение уровней ИНС натощак и после пробы на толерантность к глюкозе в сравнении с показателями в ГК и показателями больных СПКЯ с НМТ (табл. 1). Получены отрицательные корреляционные связи ГСПГ с уровнями ИНС-1 и ИНС-2.

По данным ГХ-МС у больных СПКЯ с НМТ выявлено увеличение экскреции с мочой дегидроэпиандростерона (DHEA), метаболитов DHEA-17 $\beta$  (dA2-17 $\beta$ ), 16 $\beta$ -ОН-DHEA, андростендиола (dA3) и метаболитов андростендиона: андростерона (An), этиохоланолона (Et), 11-ОН-An в сравнении с показателями в ГК (рис. 1). У пациентов с СПКЯ и ожирением в сравнении с пациентами из ГК была увеличена экскреция с мочой An, dA2-17 $\beta$  и 16-охо-dA2.

У всех пациентов с СПКЯ была увеличена экскреция с мочой тетрагидрокортизо-

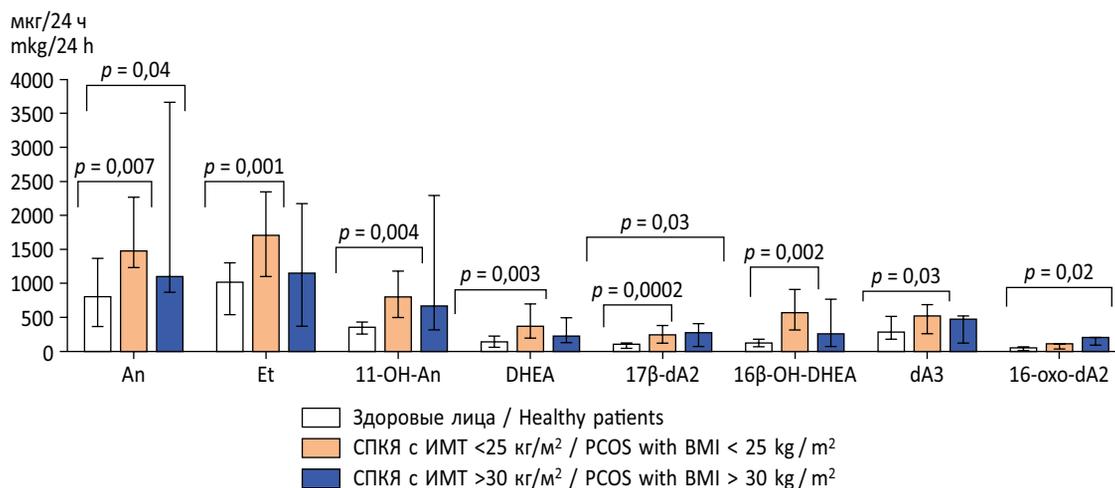
Таблица 1 / Table 1

Содержание гормонов в сыворотке крови у больных синдромом поликистозных яичников с нормальным весом и ожирением по данным методов иммуноанализа

Serum hormone levels in normal weight and obese patients with polycystic ovary syndrome (data obtained using immunoassay)

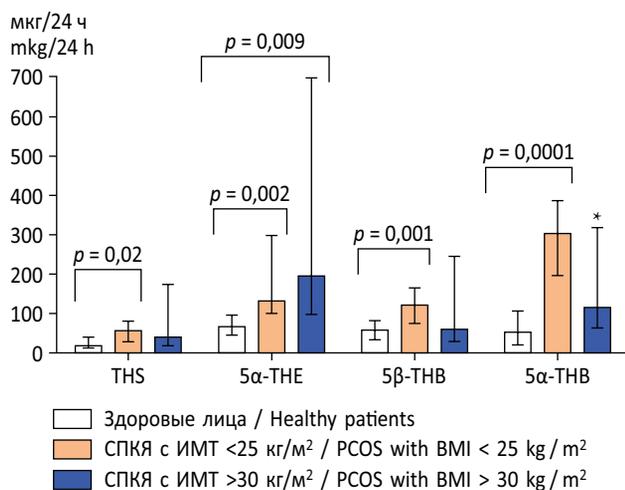
Показатель	Me ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ )		
	группа контроля $n = 25$	пациенты с СПКЯ с ИМТ <25 кг/м <sup>2</sup> $n = 30$	пациенты с СПКЯ с ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup> $n = 23$
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л	5,6 (4,8–7,3)	9,0 (5,2–12,7) $p = 0,004$	9,7 (6,1–17,5) $p = 0,009$
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л	5,8 (3,6–6,4)	6,1 (4,6–7,1)	5,8 (5,4–7,0)
Соотношение лютеинизирующий гормон/ фолликулостимулирующий гормон	1,1 (0,9–1,3)	1,4 (1,1–2,3) $p = 0,02$	1,7 (1,0–2,9) $p = 0,04$
17-Гидроксипрогестерон, нг/мл	0,7 (0,4–0,8)	2,2 (1,9–3,3) $p < 0,0001$	1,2 (0,8–1,4) $p = 0,003$
Свободный тестостерон, пг/мл	1,0 (0,7–2,0)	4,3 (2,8–8,0) $p < 0,0001$	7,2 (2,6–14,8) $p < 0,0001$
Инсулин натощак, мкЕд/мл	5,5 (4,0–7,5)	5,1 (4,8–7,1)	15,5 (14,9–25) $p = 0,0005$
Инсулин после ПТГ, мкЕд/мл	13,5 (9,9–15,0)	22,6 (17,6–32,5)	75,2 (72,3–146) $p < 0,0001$
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	66 (50–86)	40 (31–64) $p = 0,003$	19 (14–23) $p < 0,0001$

Примечание:  $p$  — достоверность различий показателей пациентов с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) по сравнению с группой контроля (ГК); ИМТ — индекс массы тела; ПТГ — проба на толерантность к глюкозе.



**Рис. 1.** Экскреция с мочой андрогенов у пациентов с синдромом поликистозных яичников с нормальным весом и ожирением по данным газовой хромато-масс-спектрометрии: СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ИМТ — индекс массы тела; An — андростерон; Et — этиохоланолон; DHEA — дегидроэпиандростерон; dA2 — андростендиол; dA3 — андростентриол

**Fig. 1.** Urinary excretion of androgens in normal weight and obese patients with polycystic ovary syndrome (data obtained using gas chromatography-mass spectrometry). PCOS, polycystic ovary syndrome; BMI, body mass index; An, androsterone; Et, etiocholanolone; DHEA, dehydroepiandrosterone; dA2, androstenediol; dA3, androstetriol



**Рис. 2.** Экскреция с мочой тетрагидрометаболитов глюкокортикоидов у пациентов с синдромом поликистозных яичников с нормальным весом и ожирением по данным газовой хромато-масс-спектрометрии: СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ИМТ — индекс массы тела; THS — тетрагидро-11-дезоксикортизол; THE — тетрагидрокортизон; TNB — тетрагидрокортикостерон

**Fig. 2.** Urinary excretion of glucocorticoid tetrahydro metabolites in normal weight and obese patients with polycystic ovary syndrome (data obtained using gas chromatography-mass spectrometry). PCOS, polycystic ovary syndrome; BMI, body mass index; THS, tetrahydro-11-deoxycortisol; THE, tetrahydrocortisone; TNB, tetrahydrocorticosterone

на (THE) (рис. 2), снижено соотношение тетрагидрокортизола (THF) к THE (табл. 2). Соотношение  $(\text{THF}+5\alpha\text{-THF}+\alpha\text{-cortol}+\beta\text{-cortol})/(\text{THE}+5\alpha\text{-THE}+\alpha\text{-cortolon}+\beta\text{-cortolon})$  было уменьшено только у пациентов с СПКЯ и ожирением (см. табл. 2). Полученные данные указывают на снижение активности  $11\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы 1-го типа, что приводит к увеличению экскреции с мочой неактивных глюкокортикоидов.

У больных СПКЯ с НМТ была увеличена экскреция с мочой метаболитов  $17\beta$ -OH-прогестерона:  $17\beta$ , P3, 11-охо-P3, 5-ен-прегненов — dP2, 16-OH-dP2, dP3 в сравнении с показателями в ГК (рис. 3). Выявлены признаки снижения активности  $21$ -гидроксилазы: уменьшение соотношений  $(\text{THF}+5\alpha\text{-THF}+\text{THE})/P3$ ,  $(\text{THF}+5\alpha\text{-THF}+\text{THE})/11\text{-охо-P3}$  и  $(\text{THF}+5\alpha\text{-THF}+\text{THE})/17\beta$  в сравнении с данными в ГК. Экскреция с мочой 11-охо-P3 была выше, а соотношения  $(\text{THF}+\text{allo-THF}+\text{THE})/11\text{-охо-P3}$  и  $(\text{THF}+\text{allo-THF}+\text{THE})/P3$  ниже у больных СПКЯ с НМТ в сравнении с показателями больных СПКЯ с ожирением (см. табл. 2). Уменьшение соотношений  $(\text{THF}+5\alpha\text{-THF}+\text{THE})/DHEA$  и  $(\text{THF}+5\alpha\text{-THF}+\text{THE})/dP3$  может указывать на снижение активности  $3\beta$ -гидроксистероид-дегидрогеназы. У пациентов с СПКЯ и ожирением данные показатели не отличались от показателей в ГК (см. табл. 2).

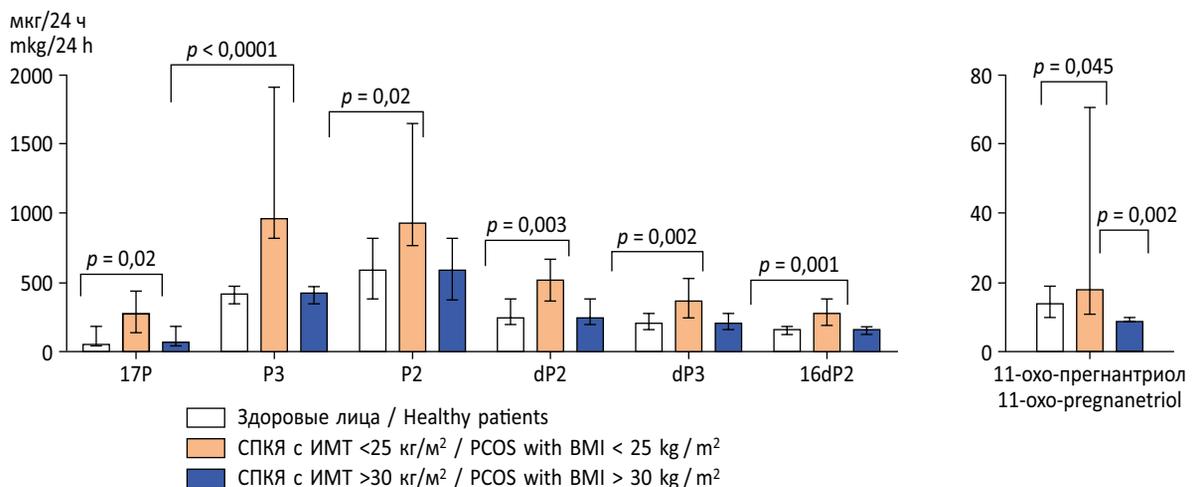
Таблица 2 / Table 2

Нарушения метаболизма стероидов у пациентов с синдромом поликистозных яичников с нормальным весом и ожирением по данным газовой хромато-масс-спектрометрии

Impaired steroid metabolism in normal weight and obese patients with polycystic ovary syndrome (data obtained using gas chromatography-mass spectrometry)

Соотношения продукт – субстрат	Me (Q <sub>25</sub> –Q <sub>75</sub> )		
	группа контроля n = 25	пациенты с СПКЯ с ИМТ < 25 кг/м <sup>2</sup> n = 30	пациенты с СПКЯ с ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> n = 23
Признаки активности 21-гидроксилазы			
(ТНЕ+ТНФ+allo-ТНФ)/P3	5,3 (3,6–7,4)	2,3 (1,3–2,9)***	4,7 (3,5–7,4)
(ТНЕ+ТНФ+allo-ТНФ)/11-охо-P3	162 (129–203)	79 (39–204)*	306 (159–1190)
(ТНЕ+ТНФ+allo-ТНФ)/17P	29,6 (12,4–59,1)	10,9 (6,4–14,9)*	18,5 (14,7–37,5)
Признаки активности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы			
(ТНЕ+ТНФ+allo-ТНФ)/DHEA	17,7 (14,5–34,8)	4,9 (2,9–17,0)**	12,4 (5,6–27,9)
(ТНЕ+ТНФ+5α-ТНФ)/dP3	10,9 (8,5–13,1)	6,7 (5,1–8,8)*	11,8 (7,7–16,6)
Признаки активности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы			
(5β-ТНФ+5α-ТНФ+кортолы)/(5β-ТНЕ+5α-ТНЕ+кортолоны)	0,51 (0,47–0,60)	0,47 (0,32–0,56)	0,44 (0,30–0,56)*
5β-ТНФ/5β-ТНЕ	0,36 (0,34–0,45)	0,28 (0,23–0,35)**	0,29 (0,22–0,35)*
Признаки активности 5α-редуктазы			
An/Et	1,1 (0,7–1,3)	1,0 (0,7–1,3)	1,5 (1,4–2,4)**
11-ОН-An/11-ОН-Et	1,4 (1,2–1,5)	2,1 (1,3–3,3)*	4,5 (1,6–6,7)**
5α-ТНФ/5β-ТНФ	0,7 (0,5–1,0)	1,1 (0,9–1,6)**	1,3 (1,1–1,6)**
5α-ТНВ/5β-ТНВ	1,0 (0,7–1,5)	2,2 (1,6–3,3)**	1,8 (1,5–2,7)*

Примечание: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,0001$  — достоверность различий по сравнению с группой контроля. ТНЕ — тетрагидрокортизон; ТНФ — тетрагидрокортизол; ТНВ — тетрагидрокортикостерон; P3 — прегнантриол; 17P — 17-гидроксипрегнанолон; DHEA — дегидроэпиандростерон; dP3 — прегнентриол; dP2 — прегнендиол; An — андростерон; Et — этиохоланолон; СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ИМТ — индекс массы тела.



**Рис. 3.** Экскреция с мочой метаболитов 17-гидроксипрогестерона и 5-ене-прегненов у пациентов с синдромом поликистозных яичников с нормальным весом и ожирением по данным газовой хромато-масс-спектрометрии: СПКЯ — синдром поликистозных яичников; ИМТ — индекс массы тела; 17P — 17-гидроксипрегнанолон; P3 — прегнантриол; P2 — прегнандиол; dP2 — прегнендиол; dP3 — прегнентриол

**Fig. 3.** Urinary excretion of 17-hydroxyprogesterone metabolites and 5-ene-pregnenes in normal weight and obese patients with polycystic ovary syndrome (data obtained using gas chromatography-mass spectrometry). PCOS, polycystic ovary syndrome; BMI, body mass index; 17P, 17-hydroxyprogesterone; P3, pregnanetriol; P2, pregnanediol; dP2, pregnenediol; dP3, pregnenetriol

У всех больных СПКЯ обнаружено повышение соотношений 11-ОН-Ап/11-ОН-Ет, 5 $\alpha$ -ТНВ/5 $\beta$ -ТНВ и 5 $\alpha$ -ТНФ/5 $\beta$ -ТНФ в сравнении с показателями в ГК, что свидетельствует об увеличении активности 5 $\alpha$ -редуктазы. Соотношение Ап/Ет было увеличено только у пациентов с СПКЯ и ожирением в сравнении с пациентами из ГК и пациентами с СПКЯ и нормальным весом, что указывает на большую активность 5 $\alpha$ -редуктазы у пациентов с СПКЯ и ожирением (см. табл. 2). У больных СПКЯ и ожирением гирсутизм легкой и средней степеней тяжести наблюдался у 12 женщин (52,2 %), акне легкой и средней степеней отмечено у 5 женщин (21,7 %). У пациентов с СПКЯ и нормальным весом гирсутизм легкой степени выявлен у 9 человек (30 %), акне легкой степени зарегистрированы у 8 человек (26,7 %). У пациентов с СПКЯ и ожирением наблюдались более выраженные признаки андрогенной дермопатии, что подтверждает большую активность фермента 5 $\alpha$ -редуктазы у данной группы больных.

### Обсуждение результатов

Синдром поликистозных яичников — гетерогенное заболевание с многофакторной этиологией, характеризующееся различными клиническими, эндокринными и метаболическими нарушениями. Он занимает ведущее место в структуре гиперандрогении у женщин, становится частой причиной нарушений менструального цикла, хронической ановуляции, бесплодия [29]. Несмотря на то что яичники служат основным источником выработки андрогенов при синдроме СПКЯ, у 20–30 % пациентов повышены уровни надпочечниковых андрогенов, таких как дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат [30]. У более половины пациенток с СПКЯ повышен уровень 17-ОНП, являющийся маркером нарушения надпочечникового стероидогенеза при врожденной дисфункции коры надпочечников. Установлено, что у большого количества женщин с СПКЯ отмечается смешанный характер избыточной выработки андрогенов. Результаты исследования СПМ методом ГХ-МС позволяют изучить метаболику стероидных гормонов и выявить отличия в их метаболизме при разных формах СПКЯ.

При анализе полученных результатов мы выявили, что у пациентов с СПКЯ и нормальной массой тела увеличена экскреция с мочой метаболитов андростендиона, ДНЕА, 17-ОНП,

5-ен-прегненов, отмечались признаки недостаточности 21-гидроксилазы. У больных СПКЯ с ожирением была повышена экскреция с мочой метаболитов ДНЕА и одного метаболита Ап.

Одним из важнейших ферментов стероидогенеза является фермент 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа, который необходим для превращения  $\Delta$ 5-стероидов (прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и дегидроэпиандростерона) в соответствующие им  $\Delta$ 4-стероиды (прогестерон, 17-гидроксипрогестерон и андростендион). В нашем исследовании по данным ГХ-МС у пациенток с СПКЯ и нормальной массой тела установлено увеличение экскреции с мочой дегидроэпиандростерона и прегнентриола, снижение соотношений суммы тетрагидропроизводных кортизола и кортизона к данным стероидам в сравнении с показателями в ГК, что свидетельствует о недостаточности 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы. Наши данные совпадают с данными ряда авторов [31].

В результате влияния избытка андрогенов у женщин могут наблюдаться различные степени выраженности клинические проявления, такие как акне, гирсутизм, алопеция. За проявления андрогенной дермопатии отвечает фермент 5 $\alpha$ -редуктаза, превращающий тестостерон в дерме и других андрогензависимых тканях в наиболее активный андроген — дигидротестостерон. Существует две изоформы 5 $\alpha$ -редуктазы: 5 $\alpha$ -редуктаза 1-го и 2-го типов (SRD5A1, SRD5A2). 5 $\alpha$ -Редуктаза 1-го типа экспрессируется в волосистой части головы, печени, яичниках, матке, почках и головном мозге, а 5 $\alpha$ -редуктаза 2-го типа — в печени и в меньшей степени в волосистой части головы и коже [32]. При высокой активности фермента 5 $\alpha$ -редуктазы 1-го типа у женщин отмечают выраженные признаки гиперандрогенной дермопатии в отсутствие других проявлений гиперандрогении. Сравнение результатов обследования девочек от года до трех лет группы контроля и рожденных от матерей с СПКЯ показало, что у последних повышена активность 5 $\alpha$ -редуктазы. Эти данные подтверждают генетическую предрасположенность к появлению гиперандрогении, что в дальнейшем может привести к развитию СПКЯ [33].

Нами выявлены признаки повышения активности 5 $\alpha$ -редуктазы по соотношению экскреции с мочой 5 $\alpha$ -метаболитов и 5 $\beta$ -метаболитов глюкокортикоидов и андрогенов у всех пациенток с СПКЯ, но степень активности данного

фермента отличалась у женщин разных групп. У пациентов с СПКЯ и ожирением отмечены четыре признака увеличения активности 5 $\alpha$ -редуктазы, а у больных СПКЯ с нормальным ИМТ — три признака, что указывает на различную степень активности 5 $\alpha$ -редуктазы у больных СПКЯ в зависимости от ИМТ. Клинические признаки андрогенной дермопатии были более выражены у женщин с СПКЯ и ожирением, что проявлялось в более выраженном гирсутизме и акне, располагающихся на лице, спине и груди.

Ожирение рассматривают как один из клинических вариантов СПКЯ. В висцеральной и подкожной жировой ткани выявлено большое количество ферментов стероидогенеза. Преимущественно в висцеральной жировой ткани содержится фермент 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (11 $\beta$ HSD1), катализирующий превращение биологически малоактивного кортизона в наиболее активный глюкокортикоидный гормон — кортизол. Дисфункция жировой ткани, вызванная андрогенами, является важной особенностью СПКЯ. Ранее установлено, что у женщин с СПКЯ и ожирением увеличена экскреция с мочой 5 $\alpha$ -тетрагидрокортизона и кортолонов, наблюдаются признаки снижения активности 11 $\beta$ HSD1 [34, 35]. В нашем исследовании схожие данные получены и у пациенток с нормальной массой тела, но у больных СПКЯ и ожирением было отмечено больше признаков снижения активности 11 $\beta$ HSD1.

Повышенная активность 5 $\alpha$ -редуктазы или снижение активности 11 $\beta$ HSD1 усиливают метаболизм кортизола, в результате компенсаторно увеличивается секреция АКГТ и стимуляция стероидогенеза надпочечников, что также подтверждает смешанный характер гиперандрогемии у женщин с СПКЯ. Известно, что существует прямая зависимость между степенью развития абдоминально-висцеральной жировой ткани и выраженностью инсулинорезистентности. В нашем исследовании показана наибольшая информативность для диагностики СПКЯ у пациентов с ожирением, связанная с повышением уровня инсулина в сыворотке крови натошак, НТГ, снижением уровня ГСПП в сыворотке крови.

Использование ГХ-МС для оценки стероидных профилей мочи открывает новые возможности для диагностики и дифференциальной диагностики различных проявлений СПКЯ.

## Выводы

1. По данным ГХ-МС у больных СПКЯ без ожирения выявлено увеличение экскреции с мочой метаболитов андростендиона, дегидроэпиандростерона и его метаболитов, 17-гидроксипрегненолона, прегнантриола и 11-охо-прегнантриола, 5-ен-прегненов, отмечены признаки недостаточности 21-гидроксилазы и 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы, что свидетельствует о смешанном генезе гиперандрогении, а у женщин с СПКЯ и ожирением была повышена экскреция с мочой метаболитов дегидроэпиандростерона и одного метаболита андростендиона.
2. У пациентов с СПКЯ и ожирением зарегистрированы четыре признака увеличения активности 5 $\alpha$ -редуктазы, а у больных СПКЯ с нормальным ИМТ — три признака, что указывает на различную степень активности 5 $\alpha$ -редуктазы у больных СПКЯ в зависимости от ИМТ.
3. Увеличение экскреции с мочой 5 $\alpha$ -тетрагидрокортизона и кортолонов, признаки снижения активности 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа наблюдались у больных СПКЯ независимо от ИМТ, что свидетельствует о функциональном гиперкортизолизме.

## Литература

1. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5):270-284. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>.
2. March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25(2):544-551. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep399>.
3. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Кушлинский Н.Е. Синдром поликистозных яичников. — М.: МИА, 2004. — 190 с. [Manukhin IB, Gevorkyan MA, Kushlinskiy NE. Sindrom polikistoznykh yaichnikov. Moscow: MIA; 2004. 190 p. (In Russ.)]
4. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *VJOG.* 2006;113(10):1148-1159. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00990.x>.
5. Соболева Е.Л., Потин В.В., Тарасова М.А. Гирсутизм: пособие для врачей. — СПб., 2007. — 49 с. [Soboleva EL, PotinVV, Tarasova MA. Girsutism: posobie dlya vrachey. Saint Petersburg; 2007. 49 p. (In Russ.)]
6. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage.

- J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):911-919. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3886>.
7. Trimble CL, Method M, Leitao M, et al. Management of endometrial precancers. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1160-1175. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31826bb121>.
  8. Papadakis G, Kandaraki E, Papalou O, et al. Is cardiovascular risk in women with PCOS a real risk? Current insights. *Minerva Endocrinol.* 2017;42(4):340-355. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.17.02609-8>.
  9. Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2012;27(5):1327-1331. <https://doi.org/10.1093/humrep/des042>.
  10. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: Update on diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2014;127(10):912-919. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.04.017>.
  11. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, et al. The polycystic ovary syndrome: An update on metabolic and hormonal mechanisms. *J Med Life.* 2015;8(2):142-145.
  12. 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>.
  13. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3<sup>rd</sup> PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28-38. e25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024>.
  14. Moran C, Arriaga M, Rodriguez G, Moran S. Obesity differentially affects phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:317241. <https://doi.org/10.1155/2012/317241>.
  15. Panidis D, Tziomalos K, Misichronis G, et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: A prospective study. *Hum Reprod.* 2012;27(2):541-549. <https://doi.org/10.1093/humrep/der418>.
  16. Neves EM, Fonseca AM, Bagnoli VR, et al. Polycystic ovary syndrome: Correlation between phenotypes and metabolic syndrome. *J Steroids Horm Sci.* 2014;5(2):132. <https://doi.org/10.4172/2157-7536.1000132>.
  17. Goverde AJ, van Koert AJ, Eijkemans MJ, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus. *Hum Reprod.* 2009;24(3):710-717. <https://doi.org/10.1093/humrep/den433>.
  18. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Erratum. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2019;34(2):388. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey363>.
  19. Ehrmann DA. Metabolic dysfunction in PCOS: Relationship to obstructive sleep apnea. *Steroids.* 2012;77(4):290-294. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2011.12.001>.
  20. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol.* 1993;39(1):1-16. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1993.tb01744.x>.
  21. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50(1):113-116. <https://doi.org/10.1210/jcem-50-1-113>.
  22. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0318>.
  23. Qin KN, Rosenfield RL. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;145(1-2):111-121. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(98\)00177-4](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(98)00177-4).
  24. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: A unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril.* 2008;89(5):1039-1048. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.091>.
  25. Ворохобина Н.В., Татарина М.В., Великанова Л.И., и др. Особенности метаболизма стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста с различными формами гиперандрогении // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8. – № 3. – С. 42–49. [Vorokhobina NV, Tatarinova MV, Velikanova LI, et al. Features of steroid hormone metabolism in fertile age females with various forms of hyperandrogenism. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2016;8(3):42-49. (In Russ.)]
  26. Gambineri A, Vicennati V, Genghini S, et al. Genetic variation in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 predicts adrenal hyperandrogenism among lean women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2295-2302. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2222>.
  27. Yuying D, Yifei Z, Shengxian L, et al. Steroid hormone profiling in obese and non obese women with polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 2017;7(1):14156. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14534-2>.
  28. Матюшко М.В. Нарушения метаболизма стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперандрогенией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2018. – 23 с. [Matyushko MV. Narusheniya metabolizma steroidnykh gormonov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s ozhireniem i giperandrogeniey. [dissertation] Saint Petersburg; 2018. 23 p. (In Russ.)]
  29. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: Update on diagnosis and treatment. *Am J Med.* 2014;127(10):912-919. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.04.017>.
  30. 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>.

31. Dhayat NA, Marti N, Kollmann Z, et al. Urinary steroid profiling in women hints at a diagnostic signature of the polycystic ovary syndrome: A pilot study considering neglected steroid metabolites. *PLoS One*. 2018;13(10):e0203903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203903>.
32. Fassnacht M, Schlenz N, Schneider SB, et al. Beyond adrenal and ovarian androgen generation: Increased peripheral 5 alpha-reductase activity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2760-2766. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021875>.
33. Torchen LC, Idkowiak J, Fogel NR, et al. Evidence for Increased 5 $\alpha$ -reductase activity during early childhood in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2069-2075. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3926>.
34. Dhayat NA, Marti N, Kollmann Z, et al. Urinary steroid profiling in women hints at a diagnostic signature of the polycystic ovary syndrome: A pilot study considering neglected steroid metabolites. *PLoS One*. 2018;13(10):e0203903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203903>.
35. Gambineri A, Vicennati V, Genghini S, et al. Genetic variation in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 predicts adrenal hyperandrogenism among lean women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(6):2295-2302. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2222>.

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

**Наталья Владимировна Ворохобина** — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>. SPIN-код: 4062-6409. **E-mail:** natalya.vorokhobina@szgmu.ru.

**Людмила Иосифовна Великанова** — д-р биол. наук, профессор, заведующая научно-исследовательской лабораторией хроматографии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-9352-4035>. **E-mail:** velikanova46@gmail.com.

**Ольга Борисовна Главнова** — врач-эндокринолог. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0001-6087-252X>. **E-mail:** o.glavnova@mail.ru.

**Natalya V. Vorokhobina** — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Head of the Department of Endocrinology named after academician V.G. Baranov. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>. SPIN-code: 4062-6409. **E-mail:** natalya.vorokhobina@szgmu.ru.

**Lyudmila I. Velikanova** — PhD, DSci (Biology), Professor, Head of the Research Laboratory of Chromatography. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9352-4035>. **E-mail:** velikanova46@gmail.com.

**Olga B. Glavnova** — MD. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0001-6087-252X>. **E-mail:** o.glavnova@mail.ru.

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

*Екатерина Валерьевна Малеваная* — канд. хим. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хроматографии. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-0880-0814>. **E-mail:** obedkovaev@gmail.com.

*Равиля Камильевна Галахова* — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-3599-3199>. SPIN-код: 1865-2310. РИНЦ Author ID: 882213. **E-mail:** rgalakhova@gmail.com.

*Ирина Юрьевна Матезиус* — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова. ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-8694-9756>. SPIN-код: 7421-1610. РИНЦ Author ID: 755269. **E-mail:** imatezius@rambler.ru.

*Ekaterina V. Malevanaya* — PhD, Senior Researcher. The Research Laboratory of Chromatography. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-0880-0814>. **E-mail:** obedkovaev@gmail.com.

*Ravilya K. Galakhova* — MD, PhD, Associate Professor. The Department of Endocrinology named after academician V.G. Baranov. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-3599-3199>. SPIN-code: 1865-2310. RSCI Author ID: 882213. **E-mail:** rgalakhova@gmail.com.

*Irina Yu. Matezius* — MD, PhD, Associate Professor. The Department of Endocrinology named after academician V.G. Baranov. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-8694-9756>. SPIN-code: 7421-1610. RSCI Author ID: 755269. **E-mail:** imatezius@rambler.ru.