

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-3-8-14>

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОХРОМОВ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

БЕГЛОВА А.Ю.^{1*}, ЕЛГИНА С.И.¹, АРТЫМУК Н.В.¹, ГОРДЕЕВА Л.А.²

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучение полиморфизма генов *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1* у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) репродуктивного возраста в сравнении с женщинами без СПКЯ.

Материалы и методы. В исследование включено 188 женщин репродуктивного возраста. I группу составили 94 женщины с СПКЯ; II группу – 94 женщины без СПКЯ. Всем пациенткам проведен молекулярно-генетический анализ полиморфизмов генов *VNTR* пентануклеотидного ((ttta)n) полиморфизма в позиции -528 промоторного региона гена *CYP11A1* и *CYP17A1*(-34T>C (MspA1), rs743572) и *CYP19A1* (с.-39+15658 C>T, C40824T, rs2470152) с использованием тест-системы ООО «СибДНК» (г. Новосибирск), с последующей статистической обработкой данных.

Результаты. Распределение частот генотипов генов *CYP11A1* (ttta)n, *CYP17A1* rs743572 и

CYP19A1 rs2470152 в группах женщин с СПКЯ и у здоровых женщин статистически значимо не отличалось ($p>0,05$). Однако для полиморфизма *CYP11A1* (ttta)n наблюдалась тенденция к накоплению аллелей с большим количеством (ttta)n-повторов у женщин с СПКЯ, чем у здоровых женщин. Типичны были VNTR генотипы с 6/6, 6/8 и 8/8 пентануклеотидными повторами.

Заключение. Полиморфизм исследованных генов цитохромов не играл ключевой роли в развитии СПКЯ в обследованной группе женщин. Наше исследование может быть полезным для проведения последующих мета-анализов, которые могут позволить раскрыть представление о патогенезе заболевания.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, бесплодие, генетический полиморфизм, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1*.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

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.

ORIGINAL RESEARCH

POLYMORPHISMS OF CYTOCHROME GENES IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

ANZHELIKA YU. BEGLOVA^{1*}, SVETLANA I. YELGINA¹, NATALIA V. ARTYMUК¹, LYUDMILA A. GORDEEVA²

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

²Federal Research Center of Coal and Coal Chemistry of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (18, Sovetskiy Prospekt, Kemerovo, 650000), Russian Federation

Abstract

Aim. To study the polymorphisms of *CYP11A1*, *CYP17A1*, and *CYP19A1* genes in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) of reproductive age in comparison with women without PCOS.

Materials and Methods. We consecutively recruited 94 women with polycystic ovary syndrome of reproductive age and 94 age-matched healthy women. All patients were subjected to molecular genetic analysis of pentanucleotide ((tttta)n) polymorphism at -528 position within the promoter region of the *CYP11A1* gene, rs743572 polymorphism within the *CYP17A1* gene, and rs2470152 polymorphism within the *CYP19A1* gene. We further compared the frequencies of respective genotypes and alleles between the groups.

Results. Genotype distribution of the indicated polymorphisms did not differ significantly between the groups. However, for *CYP11A1* (tttta)n polymorphism, a trend to the accumulation of the alleles with a large number of (tttta)n-repeats was observed in women with polycystic ovary syndrome as compared to healthy women. The most common were VNTR genotypes with 6/6, 6/8 and 8/8 pentanucleotide repeats.

Conclusion. The studied polymorphisms of cytochrome genes did not affect the risk of PCOS in the examined group of women. Our study may be useful for the further meta-analyses related to the genetic predisposition to PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, infertility, genetic polymorphism, *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1*.

◀ English

Conflict of Interest: the authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

For citation:

Anzhelika Yu. Beglova, Svetlana I. Yelgina, Natalia V. Artymuk, Lyudmila A. Gordeeva. Polymorphisms of cytochrome genes in women with polycystic ovary syndrome. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (3): 8-14.

Введение

По имеющимся данным, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным заболеванием, относится к одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии и характеризуется широким индивидуальным разнообразием клинических проявлений [1]. СПКЯ – гетерогенная группа нарушений с широкой клинической и биохимической вариабельностью, при котором хроническая ановуляция является следствием нарушения механизма обратной связи в гипоталамо-гипофизарной системе. Данный полиэндокринный синдром сопровождается нарушениями функции яичников и других желез внутренней секреции [2, 3]. Его можно обнаружить у каждой десятой женщины репродуктивного возраста в популяции, а по некоторым оценкам – у каждой пятой. Частота СПКЯ составляет от 6,0 % до 20,0 % [4]. Активно изучаются механизмы развития СПКЯ на уровне гипоталамо-гипофизарного комплекса, яичников, надпочечников, жировой ткани. Доказана связь СПКЯ с бесплодием. Однако механизмы, посредством которых СПКЯ влияет на репродуктивную функцию, остаются предметом дискуссий. Предполагается, что при СПКЯ нарушаются секреция гонадотропного гормона

и стероидов, процессы фолликулогенеза, что приводит к дефекту овуляции, нарушению развития эндометрия, снижению секреции эстрадиола в гранулезе. Наряду с репродуктивными нарушениями СПКЯ ассоциирован с инсулинорезистентностью, нарушением углеводного обмена, психического статуса, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на длительную историю изучения детали причин, патогенеза и патофизиологии заболевания до конца не ясны, не завершен поиск единого фундаментального механизма, позволяющего объяснить истинную природу заболевания.

СПКЯ – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как наследственными факторами, так и факторами внешней среды. Вклад генетических факторов в этиологию СПКЯ составляет 79,0 %, а окружающей среды, образа жизни и индивидуальной истории болезни – 21,0 % [3]. Генетическая теория развития СПКЯ является актуальной, современной и активно изучается при развитии заболевания [5, 6].

В тека-клетках яичников у женщин с СПКЯ происходит секреция всех стероидогенных предшественников биосинтеза андрогенов. Процесс ароматизации андрогенов до эстрогенов обеспечивается ферментом P450 arom - ароматазой. Ароматаза – ключевой фермент,

ответственный за биосинтез эстрогена. Система цитохрома играет ключевую роль в функционировании яичников, фолликулогенезе, росте и развитии фолликула. Стартовым этапом стероидогенеза является превращение холестерина в прегненолон, который катализируется ферментом отщепления боковой цепи холестерина или P450_{ssc}. P450_{c17}α катализирует синтез 17-гидроксипрегненолона и 17-ОН прогестерона из прегненолона и прогестерона соответственно, а затем производит конверсию этих стероидов в дегидроэпиандростерон и андростендион. P450_{c17} α является основным звеном в биосинтезе андрогенов в яичниках и надпочечниках [7].

Считается, что ряд полиморфизмов генов, связанных с ферментным комплексом цитохрома P 450 (CYP), играет ведущую роль в патогенезе СПКЯ. Можно предположить, что снижение ароматазной активности проявляется синдромом поликистозных яичников [8]. Ген *CYP11A1* (ген фермента отщепления боковой цепи P450_{ssc}) кодирует ферменты P450_{ssc} и рассматривается как ген-кандидат СПКЯ. Усиление активности *CYP11A* лежит в основе повышенной продукции андрогенов [9]. Ген *CYP17* кодирует фермент P450_{c17} α, который обладает как 12 α-гидроксилазной, так и 17, 20-лиазной активностью. Ген *CYP19* кодирует ароматазу (P450_{arom}), с помощью которой происходит конверсия C 19-стероидов (андрогенов) в C 18-стероиды (эстрогены). Предполагается, что при изменении в структуре гена снижается ароматазная активность в клетках гранулезы и формируется относительный избыток андрогенов, блокирующий развитие фолликулов [10, 11].

Генетическая теория СПКЯ играет важную роль в патогенезе заболевания и выявлении генетических маркеров патологии. Исследования полиморфизмов генов потенциально способны пролить свет на генетические аспекты этиологии СПКЯ.

Цель исследования

Изучить полиморфизм генов *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1* у женщин с СПКЯ репродуктивного возраста в сравнении с женщинами без СПКЯ.

Материалы и методы

Исследование проводилось с информированного согласия женщин на базе ГАУЗ КО «Кемеровская городская клиническая поликли-

ника № 5» г. Кемерово, одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Дизайн исследования: ретроспективное аналитическое исследование «случай-контроль». В исследовании приняли участие 94 пациентки с СПКЯ – основная группа; группу сравнения составили 94 здоровых женщины без СПКЯ. Критерии включения в основную группу: женщины репродуктивного возраста с диагнозом СПКЯ, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из основной группы: женщины моложе 18 и старше 35 лет; отсутствие согласия на участие в исследовании; женщины, принимающие гормональную терапию, комбинированные оральные контрацептивы. Критерии включения в группу сравнения: здоровые женщины репродуктивного возраста без СПКЯ, не имеющие бесплодия, тяжелых соматических заболеваний, либо соматическая патология находится в стадии компенсации. Критерии исключения из группы сравнения: женщины моложе 18 и старше 35 лет; женщины репродуктивного возраста, имеющие бесплодие, тяжелую соматическую патологию в стадии декомпенсации; отказ от участия в исследовании; женщины, принимающие гормональную терапию, комбинированные оральные контрацептивы.

Диагноз СПКЯ устанавливался на основании критериев клинического протокола «СПКЯ в репродуктивном возрасте. Современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2015 г.) [12]. Анализ состояния здоровья женщин репродуктивного возраста проведен на основании обращаемости и диспансеризации.

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом (Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T.). Образцы ДНК хранили при температуре -20°C.

Для молекулярно-генетического анализа SNP-полиморфизмов генов VNTR пентану-

клеотидного ((tttta)n) полиморфизма в позиции -528 промоторного региона гена *CYP11A*, *CYP17A1* (-34T>C, MspA1, rs743572) и *CYP19A1* (с.-39+15658 C>T, rs2470152) использовали тест-системы ООО «СибДНК» (г. Новосибирск).

Пентануклеотидный ((tttta)n) полиморфизм гена *CYP11A* определяли с помощью электрофоретического разделения продуктов амплификации в 8% ПААГ. VNTR аллели в гене *CYP11A1* обозначали следующим образом: аллель 4 – содержал четыре tandemных (tttta)n повтора; аллель 6 – шесть tandemных (tttta)n повторов; аллель 8 – восемь tandemных (tttta)n повторов; аллель 9 – девять tandemных (tttta)n повторов; аллель 10 – десять tandemных (tttta)n повторов.

Реакцию амплификации проводили на термоциклере «Терцик» (НПФ «ДНК-Технология», Россия) при следующих условиях: денатурация (95°C – 3 мин.), 32 цикла в режиме 92°C-10 сек, 68°C – 10 сек, 72°C – 10 сек, заключительный синтез (72°C – 3 мин). Общий объем реакционной смеси составил 15 мкл. Визуализацию продуктов амплификации осуществляли с помощью видеосистемы для документирования гелей «GelDoc XR+ System» (Bio-Rad, США).

Типирование полиморфизма гена *CYP17A1* (rs743572) осуществляли с помощью метода асимметричной Real-time ПЦР с использованием флуоресцентно-меченого олигонуклеотидного зонда, комплементарного исследуемому участку ДНК. Общий объем реакционной смеси составил 20 мкл. Реакцию амплификации проводили в следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 96°C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96°C, – 8 сек, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60°C – 35 сек (каждый шаг сопровождался регистрацией флуоресцентного сигнала в диапазонах, соответствующим интервалам флуоресценции флуорофоров).

Типирование полиморфизма гена *CYP19A1* (rs2470152) проводили методом TaqMan Real-time ПЦР. Реакцию амплификации проводили в следующих условиях: начальная денатурация (96°C – 3 мин.); затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96°C, – 8 сек, отжиг праймеров при 58°C – 40 сек и последующую элонгацию при 72°C – 8 сек. Общий объем реакционной смеси был 20 мкл. Амплификацию проводили с помощью термоциклера CFX96 (Bio-Rad, США).

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1, IBM SPSS Statistics 20.0. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее арифметическое (M) и стандартное отклонения (SD) в формате M (SD).

Сравнение двух независимых групп, имеющих нормальное распределение, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. В этом случае и при использовании других критериев нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0,05$.

Соответствие частот генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов равновесию Харди-Вайнберга проверяли по критерию χ^2 . Парное сравнение частот аллелей и генотипов исследуемых генов проводили с помощью критерия χ^2 и двустороннего точного теста Фишера (при $n < 5$).

Результаты

Основными причинами обращения пациентов с СПКЯ было бесплодие (первичное – у 41 женщины (43,6 %), вторичное – у 11 женщин (11,7 %); нарушение менструального цикла – олиго/аменорея было у 28 женщин (29,7 %); нарушение менструального цикла – олиго/аменорея и первичное бесплодие – 14 женщин (14,8 %).

Средний возраст женщин в исследованных группах не имел статистически значимых отличий (28,2 (2,3) против 28,6 (1,7), $p=0,92$). На следующем этапе исследования изучали влияние генетического фактора на риск развития СПКЯ.

Анализ распределения частот генотипов генов *CYP17A1* (rs743572) и *CYP19A1* (rs2470152) в группах женщин с СПКЯ и у здоровых женщин на их соответствие равновесию Харди-Вайнберга показал, что наблюдаемые частоты генотипов изучаемых полиморфных вариантов генов в обеих группах соответствовали их ожидаемым частотам ($P_{HWE} > 0,05$, **таблица 1**).

Сопоставление частот аллелей и генотипов генов *CYP17A1* -34T>C (rs743572) и *CYP19A1* с.-39+15658 C>T (rs2470152) у женщин изучаемых групп не выявило каких-либо статистических отличий между ними ($p > 0,05$).

Согласно данным литературы, аллель A2 (-34C) в гене *CYP17A1* обладает усиленной скоростью транскрипции, поэтому предполагает-

Таблица 1.

Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов *CYP17A1* rs743572 и *CYP19A1* rs2470152 у женщин изучаемых групп.

Table 1.

Distribution of alleles and genotypes within the *CYP17A1* rs743572 and *CYP19A1* rs2470152 polymorphisms in women with and without polycystic ovary syndrome.

Ген и полиморфизм Генотип и аллели <i>Gene and polymorphism Genotypes and alleles</i>	Женщины <i>Women</i>		P
	С СПКЯ <i>With polycystic ovary syndrome (n, %)</i>	Здоровые <i>Healthy (n, %)</i>	
<i>CYP17A1</i> rs743572			
T/T	31 (33,0)	38 (39,2)	0,41
T/C	43 (45,7)	45 (46,4)	
C/C	20 (21,3)	14 (14,4)	
C	105 (55,9)	121 (62,4)	0,20
T	83 (44,1)	73 (37,2)	
<i>P_{HWE}</i>	0,48	0,91	
<i>CYP19A1</i> rs2470152			
C/C	41 (43,6)	38 (39,2)	0,36
T/C	44 (46,8)	43 (44,3)	
T/T	9 (0,096)	16 (16,5)	
C	126 (67,0)	119 (61,3)	0,25
T	62 (33,0)	75 (38,7)	
<i>P_{HWE}</i>	0,57	0,52	

P_{HWE} – уровень значимости при равновесии Харди-Вайнберга
P_{HWE} is a P value for Hardy-Weinberg equilibrium

ся, что у его носителей может наблюдаться повышение активности фермента 17-альфа-гидроксилазы и, соответственно, усиливаться синтез стероидов. Анализ литературы показал, что связь между полиморфизмом гена *CYP17A1* -34T>C (rs743572) и СПКЯ далеко не однозначна. Так, одни исследователи указывают на связь полиморфизма – 34T>C гена *CYP17A1* с СПКЯ [Kaur R. и соавторы (2018)], тогда как другие, напротив, считают, что аллель A2 (-34C) играет незначительную роль в развитии СПКЯ, но может оказывать влияние на гиперандрогенный фенотип [13 – 17].

Отдельные медико-генетические исследования указывают на наличие ассоциации между полиморфизмом гена *CYP19A1* с.-39+15658 C>T (rs2470152) и риском СПКЯ [18]. N. Gharañi была предложена гипотеза, согласно которой при изменении в структуре гена, кодирующего P450 aom, снижается ароматазная активность в клетках гранулезы [19]. Предполагается, что ген *CYP19A1* является одним из ключевых факторов, ответственных за этиопатогенез СПКЯ, особенно в подростковом возрасте. Это может быть связано с активностью фермента ароматазы. Полиморфизм гена *CYP19A1* с.-39+15658 C>T (rs2470152) оказывает влияние на активность фермента ароматазы, катализирующего превращение тестостерона и андростендиона в эстрадиол и эстрон. Предполагается, что избыток андрогенов у девочек может способствовать менархе в более раннем возрасте [20]. С другой стороны, имеются работы, не подтверждающие связь полиморфизма rs2470152 гена *CYP19A1* с развитием СПКЯ у женщин отдель-

ных этносов [21,22]. Исходя из данных литературы и собственного исследования, можно предположить, что полиморфные локусы генов *CYP17A1* rs743572 и *CYP19A1* rs2470152 не являются основными факторами риска СПКЯ у обследуемых нами женщин, но они могут оказывать влияние на клиническую картину СПКЯ, поэтому требуется продолжение исследования.

Установлено, что полиморфизм промоторной области гена *CYP11A1* включает разное количество пентануклеотидных повторов (tttta)n, начиная с позиции -528. Как выяснилось, повышенная продукция андрогенов коррелирует с большим количеством (tttta)n-повторов у женщин и ассоциирована с риском СПКЯ [9]. Поэтому далее мы изучали распределение частот генотипов полиморфизма гена *CYP11A1* (tttta)n в двух группах – у женщин с СПКЯ и у здоровых женщин (таблица 2).

Сопоставление частот генотипов гена *CYP11A1* (tttta)n у женщин изучаемых групп показало отсутствие статистически значимых отличий между ними ($P>0,05$). Следует отметить, что наиболее часто выявляемым генотипом у женщин в двух группах был генотип 4/4 (45,7% в СПКЯ и 51,5% у здоровых женщин, соответственно). В то же время наблюдалась тенденция к накоплению у женщин с СПКЯ аллелей с большим количеством (tttta)n-повторов, чем у здоровых женщин. Типичны были VNTR генотипы с 6/6, 6/8 и 8/8 пентануклеотидными повторами. Возможно, данное количество обследуемых женщин не позволило нам выявить какой-либо четкой закономерности связи поли-

Генотип Genotype	Женщины Women		P
	С СПКЯ With polycystic ovary syndrome (n, %)	Здоровые Healthy (n, %)	
4/4	43 (45,7%)	50 (53,1%)	Генотип сравнения Reference
4/6	23 (24,5%)	26 (27,6%)	0,86
4/8	10 (10,6%)	7 (7,4%)	0,43
4/9	1 (1,1%)	-	0,46
4/10	1 (1,1%)	-	0,46
6/6	7 (7,4%)	4 (4,2%)	0,34
6/8	6 (6,4%)	5 (5,3%)	0,75
8/8	3 (3,2%)	2 (2,1%)	0,66

Таблица 2.

Распределение частот генотипов микросателлитного полиморфизма CYP11A1 ((tttta)n) в изучаемых группах.

Table 2.

Genotype distribution of microsatellite polymorphism ((tttta)n) within the CYP11A1 gene in women with and without polycystic ovary syndrome.

морфизма гена CYP11A1 (tttta)n с СПКЯ, поэтому необходимо продолжить исследование.

Заключение

Проведенное нами исследование не выявило ассоциации между полиморфными локусами генов CYP11A1 (tttta)n, CYP17A1 rs743572 и CYP19A1 rs2470152 и развитием СПКЯ. Из проведенного исследования следует, что данные полиморфизмы роли не играют, но это не исключает в целом генетическую причину и

возможность влияния других полиморфизмов. Наше исследование может быть полезным для проведения последующих мета-анализов, которые могут позволить раскрыть представление о патогенезе заболевания.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Funding

There was no funding for this project.

Литература / References:

- Nazarenko TA, Mishieva NG: Infertility and age: ways to solve the problem. 2nd ed. Moscow: Medpress-inform, 2014. Russian (Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2014:216-220).
- Lizneva D, Suturina L, Walker W. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2016;106(1):6-15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
- Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *J Womens Health*. 2015;24(4):299-307. DOI: 10.1089/jwh.2014.5000
- Joseph S, Barai RS, Bhujbalrao R, Idicula-Thomas S. A Knowledgebase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Nucleic Acids Res*. 2015;44(D1): d1032-d1035. DOI: 10.1093/nar/gkv1146
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57
- Найдукова А.А., Каприна Е.К., Донников А.Е., Чернуха Г.Е. Генетические аспекты формирования синдрома поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2016;(3):16-22. DOI: 10.18565/aig.2016.3.16-22. [Naidukova AA, Kaprina EC, Donnikov AE, Chernukha KE. Genetic aspects of the formation of polycystic ovary syndrome. Scientific and practical journal. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2016;(3):16-22. (In Russ.)]
- Ibanez L, Oberfield ShE, Witchel SF, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, Dabadghao P, Darendeliler F, Elbarbary NS, Gambineri A, Garcia Rudaz C, Hoeger KM, López-Bermejo A, Ong K, Peña AS, Reinehr T, Santoro N, Tena-Sempere M, Tao R, Yildiz BO, Alkhayyat H, Deeb A, Joel D, Horikawa R, de Zenger F, Lee PA. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371-395. DOI: 10.1159/000479371
- Day FR, Hinds DA, Tung JY, Stolk L, Styrkarsdottir U, Saxena R, Bjornnes A, Broer L, Dunger DB, Halldorsson BV, Lawlor DA, Laval G, Mathieson I, McCardle WL, Louwers Y, Meun C, Ring S, Scott RA, Sulem P, Uitterlinden AG, Wareham NJ, Thorsteinsdottir U, Welt C, Stefansson K, Laven JSE, Ong KK, Perry JRB. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat Commun*. 2015;6:8464. DOI: 10.1038/ncomms 9464
- Reddy K, Ranjith, Deepika MLN, Supriya K, Prasanna K Latha, Lakshmana SS, Jahan P. CYP11A1 microsatellite (tttta)n polymorphism in PCOS women from South India. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31:857-863. DOI: 10.1007/s10815-014-0236-x
- 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. DOI: 10.1007/s10815-018-1162-0
- Дубровина С.О. Синдром поликистозных яичников: современный обзор. *Гинекология*. 2016;18(5):14-17. [Dubrovina SO. Polycystic Ovary Syndrome: A Modern Review. *Ginekologiya*. 2016;18(5):14-17. (In Russ.)]
- Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu). *Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya)*. Moscow; 2015. Accessed August 25, 2019. Russian (Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). М.; 2015.) https://kuzdrav.ru/special/guideline/cragmz.php?PAGEN_1=3

13. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ, International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 2018;89(3):251-268. DOI: org/10.1111/cen.13795
14. Akgul S, Derman O, Alikasifoglu M, Aktaş D. CYP1A1 polymorphism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet*. 2011; 112:8-10. DOI: 10.1016/j.ijgo.2010.07.032
15. Chua AK, Azziz R, Goodarzi MO. Association study of CYP17 and HSD11B1 in polycystic ovary syndrome utilizing comprehensive gene coverage. *Mol Hum Reprod*. 2012;18(6):320-324.
16. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Zapanti ED, Spina GG, Filandra FA, Tsianateli TC, Bergiele AT, Kouli CR. Polymorphism T → C (-34 bp) of gene CYP17 promoter in Greek patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1999;71(3):431-435. DOI: 10.1016/s0015-0282(98)00512-3
17. Echiburú B, Pérez-Bravo F, Maliqueo M, Sánchez F, Crisosto N, Sir-Petermann T. 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; 57:1765-1771.
18. Park J, Lee E, Ramakrishna S, Cha D, Baek K. Association study for single nucleotide polymorphisms in the CYP17A1 gene and polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Med*. 2008; 22:249-254.
19. Unsal T, Konac E, Yesilkaya E, Yilmaz A, Bideci A, Ilke OH, Cinnaz P, Menevse A. Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP1A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(4):205-216.
20. Jin JL, Sun J, Ge HJ, Cao YX, Wu XK, Liang FJ, Sun HX, Ke L, Yi L, Wu ZW, Wang Y. Association between CYP19 gene SNP rs2414096 polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chinese women. *BMC Med Genet*. 2009; 10:139. DOI: 10.1186/1471-2350-10-139.
21. Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, McCarthy M, Franks S, Williamson R. Association of the steroid synthesis gene CYP 11A with PCOS and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet*. 1997;6(3):397-402. DOI: 10.1093/hmg/6.3.397
22. Jin JL, Sun J, Ge HJ, Cao YX, Wu XK, Liang FJ, Sun HX, Ke L, Yi L, Wu ZW, Wang Y. Association between CYP19 gene SNP rs2414096 Polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chinese. *BMC Med Genet*. 2009;10. DOI: 10.1186/1471-2350-10-139.

Сведения об авторах

Беглова Анжелика Юрьевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г. А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: организация и участие в проведении исследований, оформление статьи.
ORCID: 0000-0001-5574-4275

Елгина Светлана Ивановна, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г. А. Ушаковой, доцент, доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: организация и участие в проведении исследований, консультативная помощь, оформление статьи.
ORCID: 0000-0002-6966-2081

Артмук Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г. А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: организация и участие в проведении исследований, консультативная помощь, оформление статьи.
ORCID: 0000-0001-7014-6492

Гордеева Людмила Александровна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммуногенетики Института экологии человека ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии СО РАН», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: участие в проведении исследований
ORCID: 0000-0002-2050-1342

Корреспонденцию адресовать:

Беглова Анжелика Юрьевна
22а, ул. Ворошилова, г. Кемерово, 650056
E-mail: angelik-1986@mail.ru

Статья поступила: 05.07.2019 г.

Принята в печать: 31.08.2019 г.

Authors

Dr. Anzhelika Yu. Beglova, MD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-5574-4275

Prof. Svetlana I. Yelgina, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-6966-2081

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, DSc, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-7014-6492

Dr. Lyudmila A. Gordееva, MD, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Immunogenetics, Institute of Human Ecology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the experiments.
ORCID: 0000-0002-2050-1342

Corresponding author:

Dr. Anzhelika Y. Beglova
22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation
E-mail: angelik-1986@mail.ru

Received: 05.07.2019

Accepted: 31.08.2019