

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ УЧАСТВУЮЩИХ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Азизова Г.Д.

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр акушерства и гинекологии

АННОТАЦИЯ

В данной обзорной статье обобщено влияние полиморфизма генов, участвующих в стероидогенезе, регуляции инсулина и гонадотропинов при развитии СПКЯ. Было доказано, что не все гены влияют на стероидогенез у женщин с СПКЯ: CYP11A, CYP17, CYP19, 17-HSD, SHBG, AR, RXR, KISS1, VDR. Кроме того, было продемонстрировано, что гены LHCGR, INSR, FSHR и GnRHR влияют на активность и контроль гонадотропинов у женщин с СПКЯ. Ожирение и метаболические последствия связаны с генами FTO, VEGF, ACE и PPARG показывает, что у пациенток с СПКЯ и ожирением были более высокие уровни интерлейкина-1, PPARG, FTO и VEGF по сравнению со здоровыми женщинами. Однако исследования показали, что СПКЯ имеет генетическую основу и что ни один отдельный ген не может полностью объяснить заболевание. В результате генетические маркеры, изученные до настоящего времени, могут помочь в диагностике синдрома и его фенотипов, что позволит более раннее вовлечение в сопутствующие заболевания и более персонализированный уход.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, стероидогенез яичников, гонадотропины, гены-кандидаты, полиморфизм

THE ROLE OF POLYMORPHISM OF SOME CANDIDATE GENES INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Azizova G.D.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
for Obstetrics and Gynecology

ABSTRACT

This review article summarizes the impact of polymorphism of genes involved in steroidogenesis, regulation of insulin and gonadotropins in the development of PCOS.

Not all genes have been shown to influence steroidogenesis in women with PCOS: CYP11A, CYP17, CYP19, 17-HSD, SHBG, AR, RXR, KISS1, VDR. In addition, the LHCGR, INSR, FSHR, and GnRHR genes have been shown to influence gonadotropin activity and control in women with PCOS. Obesity and metabolic consequences are associated with the FTO, VEGF, ACE and PPARG genes show that patients with PCOS and obesity had higher levels of interleukin-1, PPARG, FTO and VEGF compared to healthy women. However, studies have shown that PCOS has a genetic basis and that no single gene can fully explain the disease. As a result, the genetic markers studied to date may aid in the diagnosis of the syndrome and its phenotypes, allowing earlier involvement in comorbidities and more personalized care.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, ovarian steroidogenesis, gonadotropins, candidate genes, polymorphism

TUXUMDON POLIKISTOZ SINDROMI PATOGENEZIDA ISHTIROK ETADIGAN BA'ZI NOMZOD GENLARNING POLIMORFIZMINING ROLI

Azizova G.D.

Respublika Ixtisoslashtirilgan Akusherlik va Ginekologiya
Ilmiy-amaliy Tibbiyot Markazi

ANNOTATSIYA

Ushbu sharh maqolasida TPS rivojlanishida steroidogenezda ishtirok etuvchi genlar polimorfizmi, insulin va gonadotropinlarni tartibga solish ta'siri umumlashtiriladi. TPS bilan kasallangan ayollarda steroidogenezga barcha genlar ta'sir ko'rsatmagan: CYP11A, CYP17, CYP19, 17-HSD, SHBG, AR, RXR, KISS1, VDR. Bundan tashqari, LHCGR, INSR, FSHR va GnRHR genlari TPS-li ayollarda gonadotropin faolligi va nazoratiga ta'sir ko'rsatishi ko'rsatilgan. Semirib ketish va metabolik oqibatlar FTO, VEGF, ACE va PPARG genlari bilan bog'liq TPS va semirib ketgan bemorlarda sog'lom ayollarga nisbatan interleykin-1, PPARG, FTO va VEGF darajasi yuqori ekanligini ko'rsatadi. Biroq, tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, TPS genetik asosga ega va hech bir gen kasallikni to'liq tushuntira olmaydi. Natijada, hozirgi kunga qadar o'rganilgan genetik belgilar sindrom va uning fenotiplarini tashxislashda yordam berishi mumkin, bu esa birgalikda kasalliklarga erta jalb qilish va ko'proq shaxsiylashtirilgan parvarish qilish imkonini beradi.

Kalit so'zlar: polikistik tuxumdon sindromi, giperandrogenizm, tuxumdonlar steroidogenezi, gonadotropinlar, nomzod genlar, polimorfizm

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенной эндокринопатией, о которой впервые сообщили в 1935 году Stein I. F. и Leventhal M. L. [1]. По оценкам ВОЗ, доля СПКЯ, поражающих женщин репродуктивного возраста во всем мире, составляет 116 миллионов (3,6%) [2]. Во всем мире распространенность СПКЯ варьируется от 2,2% до 26%. Основываясь на диагностических критериях Национального института здравоохранения США (NIH) 1990 года, уровень распространенности в Соединенных Штатах, Европе, Азии и Австралии составляет от 5 до 9% и примерно от 4 до 21%, при применении критерии Роттердама от 2003 года у женщин репродуктивного возраста с клинически выраженным СПКЯ [3].

СПКЯ характеризуется клинической или биохимической гиперандрогенией, овуляторной дисфункцией, поликистозной морфологией яичников, которое определяют при помощи УЗИ [2]. Клиническими проявлениями СПКЯ является нарушение менструального цикла, гирсутизм, алопеция, гиперинсулинемия, нарушения углеводного и липидного обменов, ожирение, инсулинорезистентность, которая в свою очередь может привести к сахарному диабету II типа, гипертонии, дислипидемии и сердечно-сосудистым расстройствам [3].

Изменение, наблюдаемое в пути биосинтеза стероидов, повышает уровень андрогенов у женщин с СПКЯ [4]. Большинство ферментов, участвующих в биосинтезе стероидных гормонов надпочечников и стероидных гормонов, подразделяются на два основных класса белков: гемосодержащие белки цитохрома P450 и гидроксистероиддегидрогеназы. Ферменты P450, участвующие в биосинтезе стероидных гормонов, представляют собой мембраносвязанные белки, связанные с мембранами митохондрий CYP11A, CYP11B1 и CYP11B2, или эндоплазматический ретикулум (микросомальный) CYP17, CYP19 и CYP21. Исследования показали, что гиперандрогения, гиперсекреция лютеинизирующего гормона (ЛГ), гиперинсулинемия в основном связаны с патофизиологией СПКЯ [5]. В этой обзорной статье объясняются основные гены, участвующие в стероидогенезе и регуляции гонадотропинов при развитии СПКЯ.

Исследователи изучают СПКЯ на протяжении многих лет и выдвинули множество гипотез о развитии и его характерных особенностях, но этиология синдрома до сих пор неясна. Патогенез СПКЯ связан в первую очередь с дефектами тека-клеток наряду с нейроэндокринной дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, приводящей к гиперандрогении [2]. Исследования показали значительное увеличение частоты и амплитуды

высвобождения ЛГ, отражающее увеличение секреции ГнРГ при сниженной секреции ФСГ, что указывает на наличие дефектов гипоталамуса при СПКЯ [1]. Повышенное соотношение ЛГ/ФСГ обычно наблюдается у женщин с овуляцией и морфологией поликистозных яичников. Избыточная гипоталамическая секреция ГнРГ у пациентов с СПКЯ демонстрирует пониженную чувствительность к ингибированию эстрадиолом и прогестероном [6]. Пульсирующее высвобождение гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) из гипоталамуса часто приводит к гиперандрогении и поликистозу яичников через гиперсекрецию лютеинизирующего гормона, указывающего на дефекты гипоталамуса. Низкие уровни глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и надпочечниковые андрогены, также могут приводить к гиперандрогении, которая в основном наблюдается при СПКЯ.

Стероидогенез и гиперандрогения. Яичник является основным местом стероидогенеза, где дифференцировка тека-клеток и гранулезных клеток играет жизненно важную роль в развитии и созревании фолликулов. У нормально овулирующей женщины внутренняя оболочка фолликула яичника и пучковая зона коры надпочечников вносят значительный вклад в секрецию андростендиона, а гранулезные клетки влияют на превращение андростендиона в эстрадиол под действием ароматазы. Кроме того, ферменты, участвующие в образовании андростендиона и эстрадиола, регулируются ЛГ, ФСГ и адренкортикотропным гормоном (АКТГ) в яичниках и надпочечниках [7]. Превращение холестерина-предшественника в биологически активные стероидные гормоны известно как стероидогенез. Стероидогенные ферменты, которые включают несколько ферментов цитохрома P450 (CYP), гидроксистероиддегидрогеназы (ГСД) и стероидредуктазы, осуществляют биосинтез различных стероидных гормонов, таких как андрогены и эстрогены [8]. Предварительным этапом, который формирует предшественники для других стероидных гормонов, является превращение холестерина в прегненолон с помощью CYP11A (расщепление боковой цепи холестерина) и прегненолона в прогестерон с помощью 3-гидроксистероиддегидрогеназы (3-ГСД) [8]. Под влиянием высокого импульсного высвобождения ЛГ тека клетки повышают стероидогенную активность и активируют StAR, P450_{scc}, 3-HSD и CYP17, которые продуцируют андростендион, что дополнительно усиливается повышением уровня инсулина, обычно наблюдаемого у женщин с СПКЯ [9]. Инсулинрезистентность приводит к снижению уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в результате которого увеличивается выработка андрогенов [10]. Под влиянием ФСГ гипофиза андростендион превращается в эстроген ароматазой, присутствующей в гранулезных клетках

[9]. Кроме того, у женщин с СПКЯ снижается активность ароматазы, а развитие фолликулов нарушается и приостанавливается из-за относительного снижения секреции ФСГ, что приводит к избыточному накоплению андрогенов и гиперандрогении [10]. Таким образом, гиперандрогения, по-видимому, играет решающую роль в патогенезе СПКЯ, которая приводит к репродуктивным и метаболическим нарушениям.

Особое значение в этиопатогенезе СПКЯ отводится генетической предрасположенности. Риск развития заболевания повышается на 30–50 % у пациенток с семейным анамнезом СПКЯ [39]. Предрасположенность к развитию СПКЯ возможна не только по женской линии, но и по мужской, когда у мужчин-родственников может наблюдаться раннее облысение, снижение концентрации полового стероидсвязывающего глобулина (ПССГ) и инсулинорезистентность (ИР). На сегодняшний день в нескольких генетических исследованиях было идентифицировано почти 100 генов предрасположенности к СПКЯ. Наследуемые тенденции уже давно признаны для патогенезов СПКЯ, и недавно полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) при СПКЯ дает новые подсказки для понимания генетических компонентов и путей в физиологии СПКЯ. Полиморфизмы в генах, участвующих в метаболических или регуляторных путях синтеза стероидных гормонов, действия гонадотропина и путей передачи сигналов инсулина, были исследованы как гены предрасположенности к СПКЯ, однако точная роль этих генов предрасположенности еще не определена [11]. Исследование ассоциации генов-кандидатов является наиболее часто используемым подходом среди современных генетических исследований заболеваний человека. Для изучения генетической основы СПКЯ был проведен ряд исследований генов-кандидатов при СПКЯ. Основные гены-кандидаты на СПКЯ можно разделить на следующие четыре различные группы: (1) гены, участвующие в биосинтезе и действии андрогенов; (2) гены, связанные с метаболизмом; (3) гены, коррелирующие с воспалительными цитокинами; и (4) другие гены-кандидаты.

Гены, участвующие в биосинтезе и активности андрогена

СПКЯ зачастую протекает с развитием гиперандрогении (ГА). Гиперандрогенные состояния характеризуются патологическими нарушениями, обусловленными чрезмерным влиянием андрогенов. Гены, связанные со стероидогенезом, такие как CYP17A1, CYP19, CYP21, HSD17B5 и HSD17B6, считаются важными кандидатами на СПКЯ. Аналогично, половые гормоны и их рецепторы, такие как AR (рецептор андрогена), SHBG (глобулин, связывающий половые гормоны), FSH (фолликулостимулирующий гормон), FSHR (ген рецептора ФСГ)

и LHCGR (рецептор лютеинизирующего гормона (ЛГ)) также рассматриваются как убедительные гены-кандидаты для СПКЯ из-за их фундаментальной роли в фолликулогенезе [12].

Ген CYP17 (P450c17), расположенный на хромосоме 10q24.3 [33], катализирует две оксидазные реакции смешанного действия с использованием оксидоредуктазы цитохрома P450 и микросомальной системы переноса электронов. Активность 17-гидроксилиазы и 17-лиазы фермента P450c17 катализирует превращение прегненолона в 17-гидроксипрегненолон и прогестерона в 17-гидроксипрогестерон с последующим расщеплением связи 17-20 с образованием стероидов C19 дегидроэпиандростерона и андростендиона [34]. Экспрессия CYP17 наблюдается во всех стероидогенных тканях; однако в надпочечниках и плаценте сообщается о некоторых видовых различиях в экспрессии фермента. В яичниках экспрессия CYP17 ограничена тека клетками, которые являются местом выработки андрогенов [34]. Было показано, что фермент P450c17 обладает повышенной активностью и экспрессией в тека-клетках яичников женщин с СПКЯ, наряду с повышенной трансактивацией промотора CYP17 [35]. Сообщалось о многочисленных мутациях в гене CYP17, и многие исследования объяснили полиморфизм в этом гене [36]. Исследования показали, что полиморфизм в области 5'UTR, который включает в себя замену одной пары оснований (Т-С) в положении а-34 в промоторной области, регулирует экспрессию CYP17 и уровни андрогенов, создавая дополнительный сайт связывания фактора транскрипции Sp1 [36]. Однако в предыдущих исследованиях, проведенных у британских, американских, корейских, китайских, тайских и индийских женщин с СПКЯ и турецких подростков, этот полиморфизм не был признан значимым фактором риска развития СПКЯ [14]. Несмотря на то, что ген CYP17, по-видимому, не является геном-кандидатом для патофизиологии СПКЯ, он играет доминирующую роль в развитии гиперандрогенного фенотипа и резистентности к инсулину у женщин с СПКЯ [13]. Поэтому необходимы более подробные исследования, чтобы понять точный механизм и роль гена в этиологии СПКЯ.

Ген CYP19 (P450arom), расположенный на хромосоме 15q21.1 [37], кодирует ароматазу (P450arom), с помощью которой происходит конверсия C 19-стероидов (андрогенов) в C 18-стероиды (эстрогены). При мутации в структуре гена снижается ароматазная активность в клетках гранулезы и формируется относительный избыток андрогенов, блокирующий развитие фолликулов [38]. Во многих исследованиях сообщалось о дефиците активности ароматазы у пациентов с гиперандрогенией [38]. Кроме того, наблюдается значительное снижение активности P450arom (независимо от ИМТ у женщин с

СПКЯ) как у худых, так и у тучных женщин с СПКЯ [39]. Исследования показали, что снижение экспрессии CYP19A1 путем гиперметиличирования промоторной области снижает общую активность фермента ароматазы у женщин с СПКЯ [40]. Ген CYP19 rs2414096 показал значительную связь со сниженной активностью ароматазы, повышенным отношением эстрадиола к тестостерону (E2/ T), гиперандрогенным фенотипом и развитием СПКЯ у африканцев, американцев, кавказцев [15], китайцев [16], иранцев [17], индийцев [18], иракцев [19], египтян [20]. Однако связь CYP19 rs2414096 не была обнаружена статистически значимой у японских женщин с СПКЯ [15]. Кроме того, полиморфизм тетра-нуклеотидного повтора (TTTA)_n в гене CYP19 с короткими аллелями ингибирует активность ароматазы, что приводит к гиперандрогении и ее ассоциации с повышенным уровнем тестостерона, сообщалось о высоких соотношениях ЛГ:ФСГ у женщин с СПКЯ [21, 22, 23]. В исследованиях сообщалось о повышении уровня тестостерона в фолликулярной жидкости у женщин с СПКЯ, значительно снижающем экспрессию фермента ароматазы в лютеинизированных гранулезных клетках [41]. Таким образом, различные исследования показали значительную связь фермента ароматазы с гиперандрогенией, а биосинтез андрогенов представляет ключевую роль CYP19, как восприимчивого гена в развитии СПКЯ.

Ген CYP21 (P450c21) расположен на хромосоме 6p21.3 [42]. Фермент 21-гидроксилаза катализирует гидроксилирование С-21стероидов, превращая прогестерон и 17-гидроксипрогестерон в 11-дезоксикортикостерон и 11-дезоксикортизол [42]. Основной сайт экспрессии CYP21 находится только в коре надпочечников, которая жизненно важна для синтеза специфических для надпочечников стероидов, глюкокортикоидов, кортизола и кортикостерона, а также минералокортикоидов, альдостерона [43]. Экспрессия фермента P450c21 не обнаруживается в почках, печени, яичках или яичниках [43]. В исследованиях сообщалось о повышенной частоте гетерозиготности по мутации гена CYP21 у женщин с симптоматической гиперандрогенией, преждевременным половым созреванием и СПКЯ-подобным фенотипом [44]. Кроме того, было обнаружено, что частота гетерозиготности по мутациям CYP21 значительно выше у испанских женщин с гирсутизмом, у американских и греческих детей с преждевременным половым созреванием и у американских девочек-подростков с гиперандрогенией [45]. В целом, ген CYP21 и его мутации, по-видимому, не играют существенной роли в предрасположенности к СПКЯ; однако он может играть незначительную роль, которую решат дальнейшие исследования.

Ген рецептора лютеинизирующего гормона / хориогонадотропина (LHCGR), отображенный на хромосоме 2p16.3 [49], представляет собой

рецептор, связанный с G-белком, экспрессируемый преимущественно в гранулезных клетках преовуляторных фолликулов и отвечает за овуляцию в ответ на всплеск ЛГ в середине цикла. Инактивирующие мутации LHCGR вызывают повышение уровня ЛГ, нарушения менструального цикла и бесплодие у женщин, в то время как активирующие мутации вызывают гиперандрогению [50]. Недавнее исследование GWAS выявило, что область 2p16.3, содержащая локусы LHCGR, ассоциирована с СПКЯ в популяциях ханьцев, китайцев и европейцев [50]. Вариант LHCGR rs13405728 показал связь с СПКЯ у ханьских китайцев. Однако это не смогло объяснить ассоциацию в европейской и кавказской популяции [51,52,53], что указывает на то, что расовый / этнический фон способствует развитию СПКЯ. S312N, соседний SNP в экзоне 10 (rs2293275) гена LHCGR, индуцирующий аминокислотную замену в сардинской популяции, был связан с СПКЯ [26]. Данные, полученные в результате геномного исследования LHCGR, описывают расовый / этнический фон. Следовательно, необходимы независимые этнические исследования, чтобы исключить связь между вариантами рецепторов гонадотропина и повышенным риском СПКЯ.

Генрецептора фолликулостимулирующего гормона (FSHR), расположенный на хромосоме 2p21, представляет собой рецептор, связанный с G-белком, экспрессируемый в гранулезных клетках аналогично LHCGR [54]. Ген ФСГ стимулирует оогенез, развитие фолликулов и гаметогенез, что приводит к созреванию фолликулов и пролиферации гранулезных клеток при связывании с ФСГ [55]. Инактивирующая мутация в гене FSHR приводит к гипогонадотропному гипогонадизму и вызывает остановку развития фолликулов на преантральной стадии. Исследование GWAS сообщило об ассоциации гена FSHR с СПКЯ в популяции ханьцев и европейцев [11, 50]. Были изучены взаимосвязь между генами FSHR rs6165 (Thr307Ala) и rs6166 (Asn680Ser) и СПКЯ [14,27]. Однако результаты мета-анализа показали, что SNP rs6166 (Asn680Ser) ассоциирован у женщин с СПКЯ, в то время как SNP rs6165 (Thr307Ala) не выявил какой-либо связи с СПКЯ [56]. Другой полиморфизм, rs2268361, показал связь с СПКЯ в китайской популяции [11], но не в голландской [57]. Связь между генотипом вариантов FSHR и СПКЯ и как именно он способствует развитию СПКЯ, неясна. Следовательно, генетические варианты гена FSHR, изученные независимо от расовых различий, могут рассматриваться как фактор риска СПКЯ.

Гены, связанные с метаболизмом

СПКЯ характеризуется нарушением обмена веществ, которое тесно связано с ИР, ожирением, диабетом 2 типа и метаболическим синдромом. Следовательно, гены влияющие на ИР, такие как INS (ген инсулина),

INSR (рецептор инсулина), IRS1 (субстрат 1 рецептора инсулина), IRS2, IGF, PPAR- γ и CAPN10, являются возможными кандидатами на СПКЯ. Кроме того, гены, связанные с ожирением и T2D, такие как FTO (ген, связанный с жиром и ожирением) и TCF7L2, также считаются важными генами-кандидатами.

Ген рецептора инсулина (INSR) расположен на короткой хромосоме 19 [46], которая играет важную роль в метаболизме инсулина. Синдром HAIR-AN состоит из гиперандрогении, инсулинрезистентности и черного акантоза. Это редкое заболевание, которое является подгруппой СПКЯ, так как при СПКЯ тоже отмечается инсулинрезистентность (ИР). ИР может стимулировать гиперсекрецию ЛГ в гипофизе, повышенную выработку тестостерона в тека клетках и активность P450_{scc} в гранулезной оболочке, а также нарушает созревание фолликулов, что приводит к СПКЯ [46]. Полиморфизм C/T SNP в His1058 в экзоне 17 гена INSR был в значительной степени ассоциирован с СПКЯ у кавказских и китайских женщин [24]. Однако в корейской популяции этот полиморфизм не смог подтвердить связь [25]. С другой стороны, новый полиморфизм T / C в Cys1008 в экзоне 17 был связан со снижением чувствительности к инсулину у китайских женщин с СПКЯ [47]. Другие SNP, включающие rs225673 в интроне 11 и rs8107575, rs2245648, rs2245649, rs2963, rs2245655 и rs2962 вокруг экзона 9 в гене INSR, показали связь с СПКЯ. Однако влияние на экспрессию генов или ее связь с лежащими в основе генетическими вариациями все еще не раскрыто. Результаты мета-анализов не показали существенной связи между SNP rs1799817 или rs2059806 с развитием СПКЯ. Тем не менее, SNP rs2059807 можно рассматривать как потенциальный фактор риска развития СПКЯ [48]. Следовательно, все эти исследования до сих пор предполагают связь генетического варианта в экзоне 17 INSR с патофизиологией СПКЯ, а ген INSR, являющийся ключевым компонентом сигнального пути инсулина, может быть вероятным геном-кандидатом для СПКЯ.

Ген гамма-рецептор, активирующий пролиферацию пероксисом (PPARG), представляет собой активируемый лигандом фактор транскрипции, расположенный на хромосоме 3p24.2-p25 [58]. Этот ген влияет на дифференцировку адипоцитов, чувствительность к инсулину, регулирует энергетический, жировой и углеводный обмен. PPARG имеет много однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), наиболее изученным из которых является PPARG Pro12Ala [59]. Исследования показали связь полиморфизма Pro12Ala с абдоминальным ожирением у корейских женщин, с СПКЯ и с метаболической дисфункцией, поскольку PPARG играет важную роль в метаболизме жировой ткани [28]. По литературным данным носители аллеля Ala

имеют значительно высокие показатели ИМТ, окружность талии, соотношение талии и бедер и кожных складок, чем не носители в когорте СПКЯ [59]. Мета анализ, проведенный в европейской и азиатской популяции, показал положительную связь между полиморфизмом Pro12Ala и ИМТ [29]. Кроме того, в некоторых исследованиях было обнаружено низкие уровни инсулина и глюкозы натощак в популяции у кавказцев [30,31,32] и более низкий показатель гирсутизма у женщин с СПКЯ, несущих аллель Pro12Ala G [59]; однако другие не обнаружили связи между глюкозой натощак и инсулином или изменениями НОМА-IR у женщин с СПКЯ, несущих аллель Pro12Ala G [60,61]. Несмотря на то, что были проведены значительные исследования полиморфизма Pro12Ala в различных этнических популяциях женщин с СПКЯ, большинство результатов были противоречивыми.

Выводы: Синдром поликистозных яичников остается сложным эндокринным заболеванием, характеризующимся главным образом избыточной выработкой андрогенов, что приводит к метаболическим и гинекологическим проблемам у женщин. Тот факт, что 70% женщин с диагнозом СПКЯ становятся бесплодными, делает эту проблему актуальной. С ростом бесплодия и СПКЯ как существенной причины у женщин, раннее выявление и лечение играют решающую роль в улучшении качества жизни. В результате в данной обзорной статье ученые попытались изучить некоторые уникальные полиморфизмы генов-кандидатов, которые могут быть использованы при диагностике и скрининге СПКЯ. Хотя избыток андрогенов является основной причиной патогенеза СПКЯ, путь дисфункции головного мозга, который охватывает ось гипоталамус-гипофиз-яичники, также может быть причиной СПКЯ. Это трудно определить из-за ингибирования в петлях обратной связи, включающих гипоталамус, гипофиз и яичники, и его следует исследовать дополнительно, чтобы определить этиопатогенез СПКЯ. Ожирение играет важную роль в этиологии СПКЯ, и большинство людей с этим заболеванием имеют избыточный вес или страдают ожирением; тем не менее, эти заболевания не считаются диагностическими критериями СПКЯ, потому что не у всех женщин с ожирением имеются признаки ГА. ИР, которая присутствует у большинства пациентов с ожирением и / или СПКЯ, является фактором риска развития непереносимости глюкозы и сахарного диабета 2 типа. ИР более выражена у лиц с ожирением при СПКЯ, чем у пациентов без ожирения при СПКЯ.

В данной обзорной статье обобщено влияние полиморфизма генов, участвующих в стероидогенезе, регуляции инсулина и гонадотропинов при развитии СПКЯ. Было доказано, что не все гены влияют на стероидогенез у женщин с СПКЯ: CYP11A, CYP17, CYP19, 17-HSD, SHBG, AR, RXR, KISS1,

VDR. Кроме того, было продемонстрировано, что гены LHCGR, INSR, FSHR и GnRHR влияют на активность и контроль гонадотропинов у женщин с СПКЯ. Ожирение и метаболические последствия связаны с генами FTO, VEGF, ACE и PPARG показывает, что у пациенток с СПКЯ и ожирением были более высокие уровни интерлейкина-1, PPARG, FTO и VEGF по сравнению со здоровыми женщинами. Однако исследования показали, что СПКЯ имеет генетическую основу и что ни один отдельный ген не может полностью объяснить заболевание. В результате генетические маркеры, изученные до настоящего времени, могут помочь в диагностике синдрома и его фенотипов, что позволит более раннее вовлечение в сопутствующие заболевания и более персонализированный уход.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ: (REFERENCES)

1. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(4):219–31.
2. Kabel AM. Polycystic ovarian syndrome: insights into pathogenesis, diagnosis, prognosis, pharmacological and non-pharmacological treatment. *Pharm Bioprocess.* 2016;4(1):7–12.
3. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):6–15
4. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. Dhea, dheas and pcos. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;145:213–25.
5. Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both?. *Annales d'endocrinologie.* 2017;78(3):176–15.
6. Ropelato MG, Garcia Rudaz MC, Escobar ME, Bengolea SV, Calcagno ML, Veldhuis JD, et al. Acute effects of testosterone infusion on the serum luteinizing hormone profile in eumenorrheic and polycystic ovary syndrome adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3602–10.
7. Balen A H, Conway G, Homburg R, Legro R. (Eds.) *Polycystic Ovary Syndrome: A Guide to Clinical Management* (1st ed.). UK: CRC Press; 2006.
8. Dadachanji R, Shaikh N, Mukherjee S. Genetic variants associated with hyperandrogenemia in PCOS pathophysiology. *Genet Res Int.* 2018;2018:7624932.
9. Diamanti-Kandarakis E, Argyrakopoulou G, Economou F, Kandaraki E, Koutsilieris M. Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;109(3–5):242–6.
10. Rodriguez Paris V, Bertoldo MJ. The mechanism of androgen actions in PCOS etiology. *Med Sci.* 2019;7(9):89.
11. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet.* 2012;44(9):1020.

12. Goodarzi M O. Looking for polycystic ovary syndrome genes: rational and best strategy. *Semin Reprod Med.* 2008;26(1):5–13.
13. Li Y, Liu F, Luo S, Hu H, Li X-H, Li S-W. Polymorphism T C of gene CYP17 promoter and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis. *Gene.* 2012;495(1):16–22.
14. Unsal T, Konac E, Yesilkaya E, Yilmaz A, Bideci A, Onen HI, et al. Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP1A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2009;26(4):205–16.
15. Sowers MR, Wilson AL, Kardia SR, Chu J, Ferrell R. Aromatase gene (CYP 19) polymorphisms and endogenous androgen concentrations in a multiracial/multiethnic, multisite study of women at midlife. *Am J Med.* 2006;119(9):S23–30.
16. Jin J-L, Sun J, Ge H-J, Cao Y-X, Wu X-K, Liang F-J, et al. Association between CYP19 gene SNP rs2414096 polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chinese women. *BMC Med Genet.* 2009;10(1):139.
17. Mehdizadeh A, Kalantar SM, Sheikhha MH, Aali BS, Ghanei A. Association of SNP rs. 2414096 CYP19 gene with polycystic ovarian syndrome in Iranian women. *Int J Reprod Biomed.* 2017;15(8):491.
18. Ranjith R, Rani U, Nagarajeshwari C, Unnisa W, Nalini S, Jahan P. Genetics: androgen associated gene polymorphism (s) in women with polycystic ovary syndrome from South Indian population; 2011.
19. Al-Salihi AR, Hamdan FB, Mutib MT. Effect of CYP19 gene on polycystic ovary syndrome phenotype in Iraqi women. *Iraqi J Med Sci.* 2015;13(3):272–8.
20. Mostafa RA, Al-Sherbeeney MM, Abdelazim IA, Fahmy AA, Farghali MM, Abdel-Fatah MA, et al. Relation between aromatase gene CYP19 variation and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome Egyptian women. *J Infertil Reprod Biol.* 2016;4:1–5.
21. Xu P, Zhang X, Xie G, Zhang C, Shen S, Zhang X, et al. The (TTTA) n polymorphism in intron 4 of CYP19 and the polycystic ovary syndrome risk in a Chinese population. *Mol Biol Rep.* 2013;40(8):5041–7.
22. Lazaros L, Xita N, Hatzi E, Takenaka A, Kaponis A, Makrydimas G. et al. CYP19 gene variants affect the assisted reproduction outcome of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(5):478–82.
23. Hao C, Zhang N, Qu Q, Wang X, Gu HF, Chen ZJ. Evaluation of the association between the CYP19 tetranucleotide (TTTA) n polymorphism and polycystic ovarian syndrome (PCOS) in Han Chinese women. *Neuroendocrinol Lett.* 2010;31(3):370–4.
24. Chen Z, Shi Y, Zhao Y, Li Y, Tang R, Zhao L, et al. Correlation between single nucleotide polymorphism of insulin receptor gene with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2004;39(9):582.
25. Lee E-J, Yoo K-J, Kim S-J, Lee S-H, Cha KY, Baek K-H, et al. Single nucleotide polymorphism in exon 17 of the insulin receptor gene is not associated with polycystic ovary syndrome in a Korean population. *Fertil Steril.* 2006;86(2):380–4.

26. Capalbo A, Sagnella F, Apa R, Fulghesu A, Lanzone A, Morciano A et al. The 312 N variant of the luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor gene (LHCGR) confers up to 2.7-fold increased risk of polycystic ovary syndrome in a Sardinian population. *Clin Endocrinol*. 2012;77(1):113–9.
27. Wu X-Q, Xu S-M, Liu J-F, Bi X-Y, Wu Y-X, Liu J, et al. Association between FSHR polymorphisms and polycystic ovary syndrome among Chinese women in north China. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(3):371–7.
28. Kim KS, Choi SM, Shin SU, Yang HS, Yoon Y. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala polymorphism on body fat distribution in female Korean subjects. *Metabolism*. 2004;53(12):1538–43.
29. Tönjes A, Scholz M, Loeffler M, Stumvoll M. Association of Pro12Ala polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor γ with pre-diabetic phenotypes: meta-analysis of 57 studies on nondiabetic individuals. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2489–97.
30. Baldani DP, Skrgatic L, Cerne JZ, Ferik P, Simunic V, Gersak K. Association of PPARG Pro12Ala polymorphism with insulin sensitivity and body mass index in patients with polycystic ovary syndrome. *Biomed Rep*. 2014;2(2):199–206.
31. San-Millán JL, Escobar-Morreale HF. The role of genetic variation in peroxisome proliferator-activated receptors in the polycystic ovary syndrome (PCOS): an original case-control study followed by systematic review and meta-analysis of existing evidence. *Clin Endocrinol*. 2010;72(3):383–92.
32. Dragojevič J, Ostanek B, Mencej-Bedrač S, Komadina R, Preželj J, Marc J. PPARG gene promoter polymorphism is associated with non-traumatic hip fracture risk in the elderly Slovenian population: a pilot study. *Clin Biochem*. 2011;44(13):1085–9.
33. Fan Y-S, Sasi R, Lee C, Winter J, Waterman M, Lin C. Localization of the human CYP17 gene (cytochrome P45017 α) to 10q24.3 by fluorescence in situ hybridization and simultaneous chromosome banding. *Genomics*. 1992;14(4):1110–1.
34. Prapas N, Karkanaki A, Prapas I, Kalogiannidis I, Katsikis I, Panidis D. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Hippokratia*. 2009;13(4):216.
35. Wickenheisser JK, Nelson-DeGrave VL, McAllister JM. Dysregulation of cytochrome P450 17 α -hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1720–7.
36. Miyoshi Y, Iwao K, Ikeda N, Egawa C, Noguchi S. Genetic polymorphism in CYP17 and breast cancer risk in Japanese women. *Eur J Cancer*. 2000;36(18):2375–9.
37. Takayama K, Suzuki T, Bulun SE, Sasano H, Yilmaz B, Sebastian S, editors. Organization of the human aromatase p450 (CYP19) gene. In: *Seminars in reproductive medicine*. New York: Copyright© 2004 by Thieme Medical Publishers, Inc.; 2004.
38. de Medeiros SF, Barbosa JS, Yamamoto MMW. Comparison of steroidogenic pathways among normoandrogenic and hyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients and normal cycling women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(2):254–63.

39. Chen J, Shen S, Tan Y, Xia D, Xia Y, Cao Y, et al. The correlation of aromatase activity and obesity in women with or without polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2015;8(1):11.
40. Yu Y-Y, Sun C-X, Liu Y-K, Li Y, Wang L, Zhang W, et al. Promoter methylation of CYP19A1 gene in Chinese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Obstet Investig.* 2013;76(4):209–13.
41. Yang F, Ruan Y-C, Yang Y-J, Wang K, Liang S-S, Han Y-B, et al. Follicular hyperandrogenism downregulates aromatase in luteinized granulosa cells in polycystic ovary syndrome women. *Reproduction.* 2015;150(4):289–96.
42. Morel Y, Bristow J, Gitelman SE, Miller WL. Transcript encoded on the opposite strand of the human steroid 21-hydroxylase/complement component C4 gene locus. *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86(17):6582–6.
43. Wijesuriya SD, Zhang G, Dardis A, Miller WL. Transcriptional regulatory elements of the human gene for cytochrome P450c21 (steroid 21-hydroxylase) lie within intron 35 of the linked C4B gene. *J Biol Chem.* 1999;274(53):38097–106.
44. Witchel S, Aston C. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13:1315.
45. Escobar-Morreale HF, San Millán JL, Smith RR, Sancho J, Witchel SF. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. *Fertil Steril.* 1999;72(4):629–38.
46. Seino S, Seino M, Bell GI. Human insulin-receptor gene. *Diabetes.* 1990;39(2):129–33.
47. Jin L, Zhu X-M, Luo Q, Qian Y, Jin F, Huang H-F. A novel SNP at exon 17 of INSR is associated with decreased insulin sensitivity in Chinese women with PCOS. *Mol Hum Reprod.* 2006;12(3):151–5.
48. Feng C, Lv P-P, Yu T-T, Jin M, Shen J-M, Wang X, et al. The association between polymorphism of INSR and polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(2):2403–25.
49. Rousseau-Merck M, Atger M, Loosfelt H, Milgrom E, Berger R. The chromosomal localization of the human follicle-stimulating hormone receptor gene (FSHR) on 2p21-p16 is similar to that of the luteinizing hormone receptor gene. *Genomics.* 1993;15(1):222–4.
50. Mutharasan P, Galdones E, Peñalver Bernabé B, Garcia OA, Jafari N, Shea LD, et al. Evidence for chromosome 2p16. 3 polycystic ovary syndrome susceptibility locus in affected women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):E185–E90.
51. Goodarzi MO, Jones MR, Li X, Chua AK, Garcia OA, Chen Y-DI, et al. Replication of association of DENND1A and THADA variants with polycystic ovary syndrome in European cohorts. *J Med Genet.* 2012;49(2):90–5.
52. Eriksen MB, Brusgaard K, Andersen M, Tan Q, Altinok ML, Gaster M, et al. Association of polycystic ovary syndrome susceptibility single nucleotide polymorphism rs2479106 and PCOS in Caucasian patients with PCOS or hirsutism as referral diagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;163(1):39–42.

53. Welt CK, Styrkarsdottir U, Ehrmann DA, Thorleifsson G, Arason G, Gudmundsson JA, et al. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):E1342–E7.
54. Gromoll J, Ried T, Holtgreve-Grez H, Nieschlag E, Gudermann T. Localization of the human FSH receptor to chromosome 2 p21 using a genomic probe comprising exon 10. *J Mol Endocrinol.* 1994;12(3):265–71.
55. Gromoll J, Simoni M. Genetic complexity of FSH receptor function. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(8):368–73.
56. Qiu L, Liu J, Hei Q-M. Association between two polymorphisms of follicle stimulating hormone receptor gene and susceptibility to polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Chin Med Sci J.* 2015;30(1):44–50.
57. Louwers YV, Stolck L, Uitterlinden AG, Laven JS. Cross-ethnic meta-analysis of genetic variants for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):E2006–E12.
58. Beamer BA, Negri C, Yen C-J, Gavrilova O, Rumberger JM, Durcan MJ, et al. Chromosomal localization and partial genomic structure of the human peroxisome proliferator activated receptor-gamma (hPPAR γ) gene. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;233(3):756–9.
59. Zaki M, Hassan N, El-Bassyouni HT, Kamal S, Basha W, Azmy O, et al. Association of the Pro12Ala polymorphism with the metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(3):275.
60. Haap M, Machicao F, Stefan N, Thamer C, Tschritter O, Schnuck F, et al. Genetic determinants of insulin action in polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005;113(05):275–81.
61. Xita N, Lazaros L, Georgiou I, Tsatsoulis A. The Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ gene is not associated with the polycystic ovary syndrome. *Hormones.* 2009;8(4):267–72.