

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *IL6*, *DHCR7*, РЕЦЕПТОРА *VDR*, *CYP2R1*, *GC* ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

Валикова О.В.^{1,2}, Здор В.В.^{3,4}, Сарычев В.А.^{3,5}

¹ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», г. Владивосток, Россия

² Клиника «Пластэк хирургия», г. Владивосток, Россия

³ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Владивосток, Россия

⁴ Клиника диабета и эндокринных заболеваний, г. Владивосток, Россия

⁵ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Владивосток, Россия

Резюме. Синдромом поликистозных яичников – распространенная патология женщин репродуктивного возраста, приводящая к гиперандрогении, дислипидемии, сахарному диабету, нарушению овуляции и бесплодию. Этиопатогенез заболевания активно изучается, но многие механизмы его неясны. Целью являлось изучение частоты полиморфизма гена *IL6*, генов витамина D и его рецептора, особенностей содержания витамина D в крови при синдроме поликистозных яичников в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом.

Всего было обследовано 192 женщины, средний возраст пациенток составил 25,5±3,1 лет; из них 130 женщин имели синдром поликистозных яичников. Пациентки были разделены на 2 группы: с синдромом поликистозных яичников в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом (I) и синдромом поликистозных яичников без аутоиммунной патологии щитовидной железы (II); 62 здоровые женщины составили группу контроля. Методом ИФА определяли тиреотропный гормон, тиреоидные гормоны, антитела к тиреоидной пероксидазе, витамин D, тестостерон, эстрадиол, прогестерон, 17-гидроксипрогестерон, лютеотропный гормон, фолликулостимулирующий гормон. Генетическое исследование – изучали ген *IL6* rs1800795, ген рецептора витамина D *VDR* rs1544410, гены *DHCR7* rs12785878, *GC* rs2282679, *CYP2R1* rs10741657, которое проводили методом ПЦР (буккальный тест).

Был выявлен полиморфизм гена *IL6*, гена рецептора витамина D *VDR*, генов *DHCR7*, *GC*, *CYP2R1* у пациенток с синдромом поликистозных яичников в сочетании и без сопутствующего аутоиммунного тиреоидита. Показатели 25 гидроксивитамина D в сыворотке крови были наиболее низкими у пациенток в группе с синдромом поликистозных яичников и аутоиммунным тиреоидитом. Заключение – полиморфизм генов *IL6*, рецептора витамина D, генов *DHCR7*, *GC*, *CYP2R1* может усугублять течение синдрома поликистозных яичников и требует более полномасштабного исследования. При сочетании синдрома поликистозных яичников с аутоиммунным тиреоидитом полиморфизм исследованных генов не существенно отличался от пациенток с синдромом поликистозных яичников без аутоиммунного тиреоидита, что свидетельствует о большей значимости данных генетических факто-

Адрес для переписки:

Валикова Ольга Владимировна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»
690012, Россия, г. Владивосток,
ул. Фастовская, 14, кв. 184.
Тел.: 8 (902) 521-77-72.
E-mail: renalex.99@mail.ru

Address for correspondence:

Valikova Olga V.
Regional Clinical Hospital No. 2
690012, Russian Federation, Vladivostok,
Fastovskaya str., 14, apt 184.
Phone: 7 (902) 521-77-72.
E-mail: renalex.99@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Валикова, В.В. Здор, В.А. Сарычев «Полиморфизм генов *IL6*, *DHCR7*, рецептора *VDR*, *CYP2R1*, *GC* при синдроме поликистозных яичников и аутоиммунном тиреоидите» // Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 4. С. 469-476.
doi: 10.46235/1028-7221-1056-GPO

© Валикова О.В. и соавт., 2021

For citation:

O.V. Valikova, V.V. Zdor, V.A. Sarychev “Gene polymorphism of *IL6*, *DHCR7*, *VDR*, *CYP2R1*, *GC* in polycystic ovary syndrome and autoimmune thyroiditis”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 4, pp. 469-476.
doi: 10.46235/1028-7221-1056-GPO

DOI: 10.46235/1028-7221-1056-GPO

ров в патогенезе синдрома поликистозных яичников. Однако более половины женщин с сочетанием двух эндокринопатий имели оба варианта патологического носительства гена *IL6* — гомозиготное и гетерозиготное и наиболее низкие значения витамина D, что может существенно влиять на иммунный ответ и определять развитие симптоматики обоих эндокринных заболеваний.

Ключевые слова: *IL6, VDR, CYP2R1, DHCR7, GC, синдром поликистозных яичников, 25(OH) витамин D, аутоиммунный тиреоидит*

GENE POLYMORPHISM OF *IL6*, *DHCR7*, *VDR*, *CYP2R1*, *GC* IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Valikova O.V.^{a,b}, Zdor V.V.^{c,d}, Sarychev V.A.^{c,e}

^a Regional Clinical Hospital No. 2, Vladivostok, Russian Federation

^b "Plastek Surgery" Clinic, Vladivostok, Russian Federation

^c Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

^d Clinic for Diabetes and Endocrine Diseases, Vladivostok, Russian Federation

^e Clinical Hospital "RZhD-Medicine", Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Polycystic ovary syndrome is a common pathology in women of reproductive age, leading to hyperandrogenism, dyslipidemia, diabetes mellitus, ovulation disorder and infertility. Etiopathogenesis of the disease is actively studied, but many of its mechanisms are unclear. The aim was to study the frequency of *IL6* and vitamin D receptor gene polymorphisms, blood contents of vitamin D in polycystic ovary syndrome combined with autoimmune thyroiditis.

A total of 192 women were examined, the average age of the patients was 25.5 ± 3.1 years; of these, 130 women had polycystic ovary syndrome. The patients were divided into 2 groups: with polycystic ovary syndrome combined with autoimmune thyroiditis (1st group) and polycystic ovary syndrome without autoimmune thyroid pathology (2nd group); 62 healthy women made up the control sample. The ELISA method was used to determine thyroid stimulating hormone, thyroid hormones, antibodies to thyroid peroxidase, vitamin D, testosterone, estradiol, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, luteotropic hormone, follicle-stimulating hormone. Material for genetic studies was isolated from buccal cells. The typing was performed by PCR, and the following polymorphisms were tested: *IL6* (rs1800795 SNP), vitamin D receptor (*VDR*) gene (rs1544410), *DHCR7* (rs12785878), *GC* (rs2282679), *CYP2R1* (rs10741657). The results were as follows: polymorphism of *IL6*, *VDR*, *DHCR7*, *GC*, *CYP2R1* genes was revealed in the patients with polycystic ovary syndrome in combination and without concomitant autoimmune thyroiditis. The lowest levels of 25-hydroxyvitamin D in serum were found in the patients with polycystic ovary syndrome and autoimmune thyroiditis.

Polymorphism of *IL6* genes, vitamin D receptor, *DHCR7*, *GC*, *CYP2R1* genes may aggravate the course of polycystic ovary syndrome and requires a more comprehensive study. When polycystic ovary syndrome was combined with autoimmune thyroiditis, the studied gene polymorphisms did not differ significantly from those in patients with polycystic ovary syndrome without autoimmune thyroiditis, thus suggesting greater significance of these genetic factors in pathogenesis of polycystic ovary syndrome. However, more than a half of women with combined endocrine disorders had both homozygous and heterozygous variants of pathological *IL6* gene carriage along with lowest vitamin D levels, which may significantly affect immune response and, hence, determine the development of both endocrine disorders.

Keywords: *IL6, VDR, CYP2R1, DHCR7, GC, polycystic ovary syndrome, 25(OH) vitamin D, autoimmune thyroiditis*

Введение

Роль провоспалительных цитокинов и полиморфизма их генов, а также генов витамина D и его рецептора в патогенезе синдрома полики-

стозных яичников (СПКЯ) активно изучается в последние годы, но данные весьма противоречивы, а проводимые изыскания ограничены регионарными исследованиями [6, 7, 13, 15]. Ген интерлейкина-6 (*IL6* rs1800795) кодирует белок

IL6, участвует в формировании иммунного ответа, запускает острую фазу воспаления [6, 15], полиморфизм его гена связывают с развитием гиперандрогении, остеопороза, дислипидемии, сахарного диабета и нарушением мозгового кровообращения [6, 15]. В последнее десятилетие активно исследуется взаимосвязь содержания витамина D в крови, полиморфизма генов его рецептора *VDR*, мутаций *CYP2R1*, *DHCR7*, *GC* с репродуктивными и метаболическими параметрами здоровья женщин при СПКЯ, но результаты исследований носят противоречивый характер [7, 13, 17]. *VDR*-ген кодирует рецептор, который связывает витамин D3 (кальцитриол) и активизирует гены, ответственные за обмен кальция и фосфора в организме женщины. Мутации в гене значительно повышают риск остеопороза [17]. *DHCR7*-фермент НАДФ-зависимая 7-дегидрохолестерин-редуктаза, кодируемая геном *DHCR7*, отвечает за синтез холестерина в различных клетках организма. В коже НАДФ-зависимая 7-дегидрохолестерин-редуктаза под воздействием ультрафиолета стимулирует синтез витамина D3 из 7-дегидрохолестерина [17]. *GC*-белок, кодируемый этим геном, относится к белкам-переносчикам. Белок взаимодействует с витамином D и его метаболитами в плазме и переносит их в клетки. Мутация в гене ассоциирована со снижением концентрации витамина D [17]. *CYP2R1*-ген кодирует одного из членов суперсемейства ферментов цитохрома – P450. Этот фермент является микросомальной гидроксилазой витамина D, которая преобразовывает витамин D в активный лиганд для рецептора витамина D [17]. Исследование мутаций в выше обозначенных генах весьма актуально для прогноза течения заболевания и фертильности женщин при СПКЯ.

Течение аутоиммунного тиреоидита (АИТ) зачастую длительное время носит бессимптомный характер, не имея специфических клинических проявлений, а субклинический гипотиреоз на фоне АИТ не всегда диагностируется вовремя, но в сочетании с СПКЯ может существенно снижать фертильность пациенток [2]. В проведенных исследованиях, получено подтверждение, что диагноз АИТ у женщин с СПКЯ выставляется достоверно чаще, чем в общей популяции 27% против 8% соответственно [9, 12]. Витамин D подавляет экспрессию TNF α в тучных клетках. Сочетание полиморфизмов генов витамина D (*VDR*, *GC*, *DHCR7*, *CYP2R1*) и *IL6* при СПКЯ и АИТ может снижать способность к зачатию, усугублять течение СПКЯ, что требует дальнейшего изучения [6, 7, 13, 15]. **Целью исследования** являлось изучение частоты полиморфизма гена *IL6*, генов витамина

D и его рецептора, особенностей содержания витамина D в крови при синдроме поликистозных яичников в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом.

Материалы и методы

Исследование проводилось с 2017 по 2021 гг. на базе эндокринологического отделения Приморской краевой клинической больницы № 2 и клиники «Пластэк хирургия». Всего обследовано 192 женщины, их средний возраст составил (25,5 \pm 3,1 лет), из них – 130 пациенток с СПКЯ и/без АИТ; 62 здоровые женщины, которые составили контрольную группу. Все участницы исследования были сопоставимы по возрасту и полу, группа контроля имела нормальный уровень витамина D, ТТГ и антител к ТПО, без острых и хронических заболеваний, не курящие, не употребляющие каких-либо лекарственных препараты и алкоголь, не беременные. Критерии включения в основную группу: женщины в возрасте от 19 до 32 лет с верифицированными диагнозами СПКЯ и АИТ согласно Федеральным клиническим рекомендациям (2015, 2013 гг.). Все пациентки и здоровые из группы контроля дали письменное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнялось с учетом требований Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Министерства РФ от 19.06.2003 г. № 266. Критерии исключения – больные с СПКЯ и АИТ, имевшие сопутствующие заболевания: сахарный диабет, острые инфекционные и хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, психические заболевания, алкоголизм, онкологические заболевания, беременные и кормящие женщины. Принцип формирования групп – параллельный, открытый, стратифицированный.

Пациентки с СПКЯ были разделены на 2 группы. Первая группа (I) – женщины с СПКЯ в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом, вторая группа (II) – пациентки с СПКЯ без АИТ, третья группа (III) – контрольная. В исследовании использовали метод ИФА с иммунохемилюминисцентной и электрохемилюминисцентной детекцией, им определяли уровень витамина D, тестостерона, 17-гидроксипрогестерона, прогестерона, эстрадиола, ЛГ, ФСГ, пролактина, иммунореактивного инсулина, глюкозы крови, липидного спектра и тиреоидных гормонов в крови, ТТГ (иммуноанализ на микрочастицах), антите-

ла к тиреоидной пероксидазе (иммунотест фирмы Roche diagnostics, Швейцария). Генетическое исследование проводилось методом ПЦР лаборатории ВGG, исследовался буккальный соскоб эпителия. Проводили ультразвуграфию щитовидной железы, трансвагинальное исследование органов малого таза, все выполнено на аппарате LOGIQ S8 датчиком 10 МГц.

Результаты и обсуждение

Показатели 25 гидроксивитамина D в сыворотке крови были значимо низкими у пациенток в группе с СПКЯ и АИТ ($21,73 \pm 1,26$ нг/мл против $35,87 \pm 1,89$ нг/мл, $p < 0,01$); у пациенток с СПКЯ без АИТ показатель был также значимо снижен в отличии от группы контроля ($24,23 \pm 1,29$ нг/мл и $35,87 \pm 1,89$ нг/мл, $p < 0,05$). Согласно российским клиническим рекомендациям [1], недостаточность витамина D диагностировалась при его значениях в крови от 20 до 29 нг/мл. При обследовании у большинства пациенток в группах с СПКЯ выявлен значимый полиморфизм генов

витамина D и гена *IL6* данные представлены в таблицах 1, 2, 3, 4 и 5.

Вариант гена *IL6* rs1800795 G/G – гомозиготное патологическое носительство, C/G – гетерозиготное патологическое носительство, C/C – гомозиготное протективное носительство. Протективное гомозиготное носительство выявлено одинаковое во всех группах (вариант C/C). Полиморфизм выявлен в большей степени у пациенток с СПКЯ: показатель в I группе составил 26% и II группе 26,5%, в контрольной группе мутация выявлена в 21,8% случаев.

Вариант G/G – гомозиготное протективное носительство, A/G – гетерозиготное патологическое носительство, A/A – гомозиготное патологическое носительство. Обращает на себя внимание отсутствие мутации у 46,3% – нормальный вариант G/G, полиморфизм гена рецептора *VDR* (A/G и A/A) выявлен у 53,7% всех обследованных женщин, значимых отличий от контроля не выявлено.

Вариант A/A – гомозиготное протективное носительство, A/C – гетерозиготное патологическое

ТАБЛИЦА 1. ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *IL6* RS1800795 У ПАЦИЕНТОК С СПКЯ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

TABLE 1. FREQUENCY OF *IL6* RS1800795 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH PCOS AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

<i>IL6</i> rs1800795	I группа I group	II группа II group	Контроль Control	Значение p Value p
G/G	17 (8,8%)	22 (11,4%)	14 (7,3%)	$p_I > 0,05$; $p_{II} = 0,05$
C/G	35 (19,2%)	29 (15,1%)	28 (14,5%)	$p_I < 0,05$; $p_{II} > 0,05$
C/C	15 (7,73%)	16 (7,9%)	14 (7,2%)	$p_I > 0,05$; $p_{II} = 0,05$

Примечание: $p_{I, II}$ – статистическая значимость различий ($p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента) между показателями у женщин при СПКЯ и у здоровых лиц.

Note. $p_{I, II}$, statistical significance of differences ($p < 0.05$ according to Student's t-test) between indicators in women with PCOS and in healthy individuals.

ТАБЛИЦА 2. ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА РЕЦЕПТОРА *VDR* RS1544410, У ПАЦИЕНТОК С СПКЯ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

TABLE 2. FREQUENCY OF POLYMORPHISM OF THE *VDR* RS1544410 RECEPTOR GENE IN PATIENTS WITH PCOS AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

<i>VDR</i> rs1544410	I группа I group	II группа II group	Контроль Control	Значение p Value p
G/G	31 (16,2%)	30 (15,6%)	28 (14,5%)	$p_I > 0,05$; $p_{II} > 0,05$
A/G	26 (13,5%)	29 (15,1%)	28 (14,5%)	$p_I > 0,05$; $p_{II} > 0,05$
A/A	7 (3,56%)	7 (3,6%)	6 (3,1%)	$p_I > 0,05$; $p_{II} > 0,05$

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТАБЛИЦА 3. ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА GC RS2282679 У ПАЦИЕНТОК С СПКЯ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

TABLE 3. FREQUENCY OF GC RS2282679 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH PCOS AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

GC rs2282679	I группа I group	II группа II group	Контроль Control	Значение p Value p
C/C	11 (7,7%)	9 (4,7%)	8 (4,2%)	$p_I < 0,05; p_{II} > 0,05$
A/C	25 (13,0%)	30 (15,6%)	25 (13%)	$p_I > 0,05; p_{II} < 0,05$
A/A	28 (14,6%)	27 (14%)	29 (15,1%)	$p_I > 0,05; p_{II} > 0,05$

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТАБЛИЦА 4. ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА DHCR7 RS12785878 ПРИ СПКЯ И АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

TABLE 4. FREQUENCY OF DHCR7 RS12785878 GENE POLYMORPHISM IN PCOS AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

DHCR7 rs12785878	I группа I group	II группа II group	Контроль Control	Значение p Value p
G/G	6 (3,1%)	10 (5,2%)	16 (8,3%)	$p_I < 0,05; p_{II} < 0,05$
G/T	30 (15,6%)	29 (15,1%)	26 (13,5%)	$p_I = 0,045; p_{II} > 0,05$
T/T	28 (14,6%)	27 (14%)	20 (10,4%)	$p_I < 0,05; p_{II} = 0,045$

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

ТАБЛИЦА 5. ЧАСТОТА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP2R1 RS10741657 ПРИ СПКЯ И АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ

TABLE 5. FREQUENCY OF POLYMORPHISM OF THE CYP2R1 RS10741657 GENE IN PCOS AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS

CYP2R1 rs10741657	I группа I group	II группа II group	Контроль Control	Значение p Value p
G/G	28 (14,6%)	22 (11,4%)	18 (9,4%)	$p_I < 0,05; p_{II} = 0,05$
A/G	28 (14,6%)	31 (16,1%)	23 (12,5%)	$p_I < 0,05; p_{II} < 0,05$
A/A	8 (4,2%)	13 (6,8%)	20 (10,4%)	$p_I < 0,01; p_{II} = 0,04$

Примечание. $p_{I, II}$ – статистическая значимость различий ($p < 0,05; p < 0,01$ по t-критерию Стьюдента) между показателями у женщин при СПКЯ и у здоровых лиц.

Note. $p_{I, II}$, statistical significance of differences ($p < 0.05; p < 0.01$ according to Student's t-test) between indicators in women with PCOS and in healthy individuals.

ское носительство, C/C – гомозиготное патологическое носительство. При обработке данных, как видно из таблицы 3, обращает внимание выявление полиморфизма во II группе пациенток (пациентки с СПКЯ без АИТ) в 20,3%, в группе пациенток с СПКЯ и АИТ выявлено в 18,7% случаев, в контроле полиморфизм также выявлен в 17,2%.

Вариант G/G – гомозиготное протективное носительство, G/T – гетерозиготное патологическое носительство, T/T – гомозиготное патологическое носительство. В исследовании только у

16,6% из всех обследованных выявлено гомозиготное протективное носительство варианта аллели G/G, полиморфизм выявлен в 83,2% случаев. В I группе пациенток – с СПКЯ и АИТ выявлено большее количество случаев полиморфизма в 30,2%, в группе пациенток с СПКЯ без АИТ обнаружены мутации в гене DHCR7 в 29,1% случаев. Более того, в группе контроля также зафиксированы мутации гена в 23,9% случаев, что позволяет идентифицировать ген DHCR7 rs12785878 как общую генетическую детерминанту, влияющую

на концентрацию витамина D и риск недостаточности этого важнейшего прогормона.

Вариант А/А — гомозиготное протективное носительство, А/Г — гетерозиготное патологическое носительство, Г/Г — гомозиготное патологическое носительство. Полиморфизм гена *CYP2R1* rs10741657 выявлен в I группе пациенток в 29,2% случаев, во II группе в 27,5% случаев, в группе контроля также выявлен полиморфизм в 21,9% случаев.

Заключение

На основании полученных в исследовании данных подтверждено значение полиморфизма гена *IL6* в патогенезе синдрома поликистозных яичников и аутоиммунного тиреоидита. Исследование полиморфизма генетических детерминант метаболизма витамина D может существенно повлиять на прогноз заболевания, выбор тактики ведения пациенток и длительность терапии. Тем не менее необходимы дальнейшие генетические исследования для уточнения дополнительных факторов риска и прогностических маркеров, так как известна тесная связь дефицита витамина D с развитием аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и неблагоприятными метаболическими фенотипами СПКЯ. Генетическое исследование изученных нами локусов позволит заранее идентифицировать женщин, у которых

значительно повышен риск недостаточности витамина D и гиперпродукции провоспалительного ИЛ6. Своевременная коррекция недостаточности витамина D позволит регулировать воспаление и ремоделирование тканей яичников. При сочетании СПКЯ с аутоиммунным тиреоидитом полиморфизм исследованных генов не существенно отличался от пациенток с СПКЯ без аутоиммунного тиреоидита, что свидетельствует о большей значимости данных генетических факторов в патогенезе синдрома поликистозных яичников. Однако более половины женщин с сочетанием двух эндокринопатий имели оба варианта патологического носительства гена *IL6* — гомозиготное и гетерозиготное и наиболее низкие значения витамина D, что может существенно влиять на иммунный ответ у этой когорты пациенток и определять развитие симптоматики обоих эндокринных заболеваний.

Благодарности

Благодарность авторы хотят выразить признательность Заботину М.В., руководителю отдела медицинского обучения, компании Basic Genomic Group, консультировавшим работу в процессе выполнения исследований, и клиники «Пластэк хирургия» за помощь в выполнении исследования, субсидировавшей проведение исследований.

Список литературы / References

1. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсаратова Ю.С., Гаспарян С.А., Геворкян М.А., Григорян О.Р., Гринева Е.Н., Густоварова Т.А., Дедов И.И., Демидова Т.Ю., Зайдиева Я.Д., Карахалис Л.Ю., Лизнева Л.В., Мельниченко Г.А., Соболева Е.Л., Спиридонова Н.В., Сутурина Л.В., Тарасова М.А., Уварова Е.В., Филиппов О.С., Хамошина М.Б., Чернуха Г.Е., Шереметьева Е.В., Ярмолинская М.И. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: Минздрав России, 2016. 22 с. [Adamyan L.V. Andreeva E.N., Absatarova Yu.S., Gasparyan S.A., Gevorkyan M.A., Grigoryan O.R., Grineva E.N., Gustovarova T.A., Dedov I.I., Demidova T.Yu., Zaydieva Ya.D., Karacharis L.Yu., Lizneva L.V., Melnichenko G.A., Soboleva E.L., Spiridonova N.V., Suturina L.V., Tarasova M.A., Uvarova E.V., Filippov O.S., Khamoshina M.B., Chernukha G.E., Sheremetyeva E.V., Yarmolinskaya M.I. Polycystic ovary syndrome in the reproductive age (modern approaches to diagnosis and treatment): Clinical recommendations (treatment protocol)]. Moscow: Ministry of Health of Russia, 2016. 22 p.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Петунина Н.А., Александрова Г.Ф., Трошина Е.А., Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. М.: Российская ассоциация эндокринологов; ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, 2013. 2 с. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Gerasimov G.A., Fadeev V.V., Petunina N.A., Alexandrova G.F., Troshina E.A., Kuznetsov N.S., Vanushko V.E. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults]. Moscow: Russian Association of Endocrinologists; Federal State Budgetary Institution "Endocrinological Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2013. 2 p.
3. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // Проблемы эндокринологии, 2016. Т. 62, № 4. С. 60-84. [Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Ilyin A.V.,

Melnichenko G.A., Dedov I.I. Clinical recommendations of the Russian Association of Endocrinologists on the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2016, Vol. 62, no. 4, pp. 60-84. (In Russ.)]

4. Сутурина Л.В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение, 2017. № 3. С. 86-90. [Suturina L.V. Polycystic ovarian syndrome in the 21st century. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*, 2017, no. 3, pp. 86-90. (In Russ.)]

5. Chen L., Zhang Z., Huang J., Jin M. Association between rs1800795 polymorphism in the interleukin-6 gene and the risk of polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2018, Vol. 97, no. 29, e11558. doi: 10.1097/MD.00000000000011558.

6. Haldar D., Agrawal N., Patel S., Kambale P.R., Arora K., Sharma A., Tripathi M., Batra A., Kabi B.C. Association of VDBP and CYP2R1 gene polymorphisms with vitamin D status in women with polycystic ovarian syndrome: a north Indian study. *Eur. J. Nutr.*, 2018, Vol. 57, no. 2, pp. 703-711.

7. He C., Lin Z., Wagner-Robb S., Ezeamama A.E. Serum vitamin D levels and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 2015, Vol. 7, no. 6, pp. 4555-4577.

8. Kowalczyk K., Franik G., Kowalczyk D., Pluta D., Blukacz L., P Madej P. Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2017, Vol. 21, no. 2, pp. 346-360.

9. Krul-Poel Y., Koenders P.P., Steegers-Theunissen R.P., TenBoekel E., Ter Wee M.M., Louwers Y., Lips P., Laven J.S.E., Simsek S. Vitamin D and metabolic disturbances in Polycystic ovary syndrome (PCOS): a cross-sectional study. *PLoS One*, 2018, Vol. 13, no. 12, e0204748. doi: 10.1371/journal.pone.0204748.

10. Lerchbaum E., Rabe Th. Vitamin D and female fertility. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2014, Vol. 26, no. 3, pp. 145-150.

11. Muscogiuri G., Palomba S., Caggiano M., Tafuri D., Colao A., Orzio F. Low 25(OH) Vitamin D Levels are associated with autoimmune thyroid disease in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine*, 2016, Vol. 53, no. 2, pp. 538-542.

12. Siddamalla S., Reddy T.V., Govatati S., Erram N., Deenadayal M., Shivaji S., Bhanoori M. Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of polycystic ovary syndrome in South Indian women. *Gynecol. Endocrinol.*, 2018, Vol. 34, no. 2, pp. 161-165.

13. Trummer C., Schwetz V., Kollmann M., Wölfler M., Münzker J., Pieber T.R., Pilz S., Heijboer A.C., Obermayer-Pietsch B., Lerchbaum E. Effects of Vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *Eur. J. Nutr.*, 2019, Vol. 58, no. 5, pp. 2019-2028.

14. Zhang Y., Che L., Zhang M., He J. Common cytokine polymorphisms and predisposition to polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Endocr. J.*, 2020, Vol. 67, no. 5, pp. 561-567.

15. Zore T., Joshi N.V., Lizneva D., Azziz R. Polycystic ovarian syndrome: long-term Health consequences. *Semin. Reprod. Med.*, 2017, Vol. 35, no. 3, pp. 271-281.

16. Wang T.J., Zhang F., Richards J.B., Kestenbaum B., van Meurs J.B., Berry D., Kiel D.P., Streeten E.A., Ohlsson C., Koller D.L., Peltonen L., Cooper J.D., O'Reilly P.F., Houston D.K., Glazer N.L., Vandenput L., Peacock M., Shi J., Rivadeneira F., McCarthy M.I., Anneli P., de Boer I.H., Mangino M., Kato B., Smyth D.J., Booth S.L., Jacques P.F., Burke G.L., Goodarzi M., Cheung C.L., Wolf M., Rice K., Goltzman D., Hidiroglou N., Ladouceur M., Wareham N.J., Hocking L.J., Hart D., Arden N.K., Cooper C., Malik S., Fraser W.D., Hartikainen A.L., Zhai G., Macdonald H.M., Forouhi N.G., Loos R.J., Reid D.M., Hakim A., Dennison E., Liu Y., Power C., Stevens H.E., Jaana L., Vasani R.S., Soranzo N., Bojunga J., Psaty B.M., Lorentzon M., Foroufard T., Harris T.B., Hofman A., Jansson J.O., Cauley J.A., Uitterlinden A.G., Gibson Q., Jarvelin M.R., Karasik D., Siscovick D.S., Econs M.J., Kritchevsky S.B., Florez J.C., Todd J.A., Dupuis J., Hyppönen E., Spector T.D. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet*, 2010, Vol. 376, pp.180-188.

Авторы:

Валикова О.В. – врач-эндокринолог ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»; Клиника «Пластэк хирургия», г. Владивосток, Россия

Authors:

Valikova O.V., Clinical Endocrinologist, Regional Clinical Hospital No. 2; "Plastek Surgery" Clinic, Vladivostok, Russian Federation

Здор В.В. — д.м.н., ведущий научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-эндокринолог, Клиника диабета и эндокринных заболеваний, г. Владивосток, Россия

Zdor V.V., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Central Research Laboratory, Pacific State Medical University; Clinical Endocrinologist, Clinic for Diabetes and Endocrine Diseases, Vladivostok, Russian Federation

Сарычев В.А. — аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; врач-хирург ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”», г. Владивосток, Россия

Sarychev V.A., Postgraduate Student, Department of Normal and Pathological Physiology, Pacific State Medical University; Surgeon, Clinical Hospital “RZD-Medicine”, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 16.07.2021
Принята к печати 20.08.2021

Received 16.07.2021
Accepted 20.08.2021