

О.В. Круско, Л.Ф. Шолохов, Л.В. Беленькая,  
М.А. Рашидова, И.Н. Данусевич,  
Я.Г. Надеяева, Л.М. Лазарева, Л.И. Колесникова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека,  
Иркутск, Российская Федерация

# Особенности функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста

**Обоснование.** Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — одна из наиболее распространенных эндокринологических патологий у женщин в репродуктивном возрасте, проявляющаяся широким спектром клинических признаков. Имеется множество нерешенных вопросов, связанных с патогенезом, диагностикой и лечением этого патологического состояния в различные периоды репродуктивного возраста. **Цель исследования** — установить особенности функционирования гипофизарно-яичниковой системы у женщин с СПКЯ в различные периоды репродуктивного возраста. **Методы.** Исследование проводилось в 2017–2019 гг. на базе ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Были сформированы группы женщин репродуктивного возраста: группа с верифицированным диагнозом СПКЯ ( $n = 152$ ) (согласно критериям ESHRE/ASRM, Роттердам, 2003) и группа практически здоровых женщин ( $n = 99$ ). В исследуемые группы были включены женщины, находящиеся в фолликулярной фазе с 1-го по 12-й день менструального цикла ( $n = 44$ ). Пациентки с СПКЯ были распределены на две подгруппы: женщины в раннем репродуктивном возрасте — от 18 до 35 лет ( $n = 29$ ) и в позднем — от 35 до 45 лет ( $n = 15$ ). Группу сравнения составили 56 женщин в фолликулярной фазе, из этой группы сформированы: контрольная группа раннего репродуктивного возраста от 18 до 35 лет ( $n = 22$ ) и контрольная группа позднего репродуктивного возраста от 35 до 45 лет ( $n = 34$ ). Всем женщинам проведены анкетирование, общий медицинский и гинекологический осмотры, ультразвуковое исследование органов малого таза, исследование показателей гипофизарно-яичниковой системы. **Результаты.** У женщин раннего репродуктивного возраста (18–35 лет) с СПКЯ относительно группы контроля отмечалось увеличение уровней Тс (в 1,4 раза), ДГЭА-С (в 1,3 раза). Выявлено достоверное увеличение соотношения ЛГ/ФСГ на 52%. Также отмечено увеличение 17-ОН-пр (в 2 раза) и ГСПГ (в 1,4 раза). У женщин с СПКЯ позднего репродуктивного возраста (35–45 лет) относительно группы контроля отмечалось увеличение уровней Тс (в 1,5 раза), 17-ОН-пр (в 1,9 раза), ЛГ (в 1,4 раза), ГСПГ (в 1,6 раза) при отсутствии различий концентраций ДГЭА-С. В то же время в старшей возрастной группе увеличилось соотношение лютропина к фоллитропину на 60%. **Заключение.** Гормональный профиль женщин с СПКЯ раннего и позднего репродуктивного периода характеризуется рядом изменений в гипофизарно-яичниковой системе, что необходимо учитывать при профилактических и лечебных мероприятиях.

**Ключевые слова:** гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, репродуктивный возраст

**Для цитирования:** Круско О.В., Шолохов Л.Ф., Беленькая Л.В., Рашидова М.А., Данусевич И.Н., Надеяева Я.Г., Лазарева Л.М., Колесникова Л.И. Особенности функционального состояния гипофизарно-яичниковой системы у женщин с синдромом поликистозных яичников в различные периоды репродуктивного возраста. *Вестник РАМН.* 2020;75(6):653–660. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1251>

## Обоснование

Нейроэндокринная система регулирует деятельность всего организма, сохраняет его гомеостаз. Нормальная репродуктивная функция женщин является результатом сложных взаимодействий коры головного мозга, гипофиза, надпочечников и яичников. Известно, что важную роль в регулировании женской фертильности играют андрогены [1]. Патологическое состояние, которое сопровождается изменением секреции и метаболизма андрогенов в организме женщины, называется гиперандрогения (ГА) и занимает ведущее место среди гормональных нарушений. В последнее время особое внимание уделяется ГА яичникового генеза. ГА является одной из характерных патофизиологических особенностей синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), который составляет 80% от всех форм гиперандрогенных состояний [2].

СПКЯ — наиболее распространенная эндокринопатия у женщин репродуктивного возраста, затрагивающая 8–13% женщин (согласно Международному руководству по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников, 2018) в зависимости от используемых критериев диагностики [3, 4]. За последние 10 лет во всем мире все большее число исследований оценивало распространенность СПКЯ. Проведенный исследователями метаанализ в 2017 г., оценивающий распространенность СПКЯ среди различных этнических групп, показал, что женщины из стран Ближнего Востока и чернокожие женщины более склонны к развитию СПКЯ по сравнению с азиатскими женщинами [5]. В Иране, Китае и Соединенных Штатах распространенность его составила 3; 2,2 и 4,7% соответственно [6–8]; от 5 до 10% — распространенность СПКЯ в Бразилии, Пекине, Шри-Ланке, Палестине, Греции, Соединенном Королевстве и Испании

[9–11]. О более высоких показателях в 15–20% сообщили в Дании, Турции и Австралии [12–14]. По России данных о распространенности СПКЯ недостаточно, однако имеется информация о его распространенности в популяции города Москвы — 6,4% [15]. Расхождения в сообщаемых данных могут быть обусловлены небольшими размерами выборки, узкими возрастными группами, наличием других заболеваний, а также различиями в социально-экономических и региональных характеристиках, образе жизни и диагностических критериях.

Одна из актуальных проблем в акушерстве — преждевременные роды [16]. Частой причиной преждевременных родов, бесплодия, выкидыша, осложненной беременности является СПКЯ. Синдром представляет собой сложное расстройство с широким спектром клинических проявлений, которое в первую очередь характеризуется гиперандрогенизмом или гиперандрогемией, хроническим ановуляторным циклом и поликистозной морфологией яичников [17]. Считается, что у пациенток с СПКЯ повышен риск развития ряда сопутствующих заболеваний, таких как диабет, дислипидемия, метаболический синдром, гипертония, ожирение, обструктивное апноэ во сне, расстройства психического здоровья и сердечно-сосудистые заболевания. Наряду с инсулинорезистентностью, ГА вызывает метаболические нарушения и некоторые кожные симптомы, такие как гирсутизм, акне и андрогенная алопеция [18]. Степень гиперандрогенных клинических проявлений варьирует у разных людей и зависит от различных факторов, таких как генетический полиморфизм, неправильное эпигенетическое перепрограммирование, метаболические факторы. Слож-

ная взаимосвязь между факторами окружающей среды и aberrантной экспрессией микро-РНК была предложена в качестве эпигенетического механизма, лежащего в основе развития СПКЯ [19]. Фенотипическая гетерогенность может иллюстрировать различия в их базовой генетической и метаболической патофизиологии, включая нарушения регуляции инсулина и метаболизма липидов [20]. Помимо важного аспекта в патофизиологии СПКЯ, повышенное содержание андрогенов также играет ключевую роль в постановке диагноза СПКЯ. ГА как один из трех диагностических критериев СПКЯ может быть идентифицирована при физикальном осмотре и лабораторной оценке. Гирсутизм является наиболее часто встречающимся клиническим проявлением ГА, на его долю приходится примерно 70–80% всех случаев СПКЯ. Биохимическая оценка гиперандрогении включает оценку андрогенов лабораторными методами, повышение уровня которых указывает на наличие ГА [21]. Однако повышенный уровень андрогенов не всегда сопровождается явными клиническими проявлениями. Многие исследования показали, что только половина женщин с гирсутизмом имеет повышенный уровень андрогенных гормонов и только у трети женщин с повышенными андрогенными гормонами имеется гирсутизм. Гирсутизм — многофакторное состояние, и андрогены играют лишь частичную роль в его возникновении. Эти данные свидетельствуют о том, что гирсутизм может быть не самым подходящим маркером для определения повышения уровня андрогенов у пациентов с СПКЯ [22].

СПКЯ в настоящее время рассматривается в контексте всей жизни женщины, начиная с подросткового пери-

O.V. Krusko, L.F. Sholokhov, L.V. Belenkaya, M.A. Rashidova, I.N. Danusevich, Ya.G. Nadelyaeva, L.M. Lazareva, L.I. Kolesnikova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

## Features of the Functional State of the Pituitary-Ovarian Systems in Women with Polycystic Ovary Syndrome at Different Periods of Reproductive Age

**Background.** PCOS is one of the most common endocrinological pathologies in women of reproductive age, manifested by a wide range of clinical manifestations. There are many unresolved issues related to the pathogenesis, diagnosis and treatment of this pathological condition in different periods of reproductive age. **Aim** — the objective of the study was to identify the features of the functioning of the pituitary-ovarian system in women with PCOS at different periods of reproductive age. **Methods.** Study was performed in 2017–2019 at the FSPSI SCFHHRP, and involved women aged 18–45 years. The study groups included women (a group of women with PCOS and a control group) in the follicular phase from 1 to 12 days of the menstrual cycle. As a result of the survey, a group of 44 women with PCOS and a group of 56 healthy women were formed. PCOS was diagnosed according to ESHRE/ASRM criteria (Rotterdam, 2003). Next, subgroups of women in early reproductive age from 35 to 45 years were formed: a group of women with PCOS ( $n = 29$ ) and a control group ( $n = 22$ ). And groups of women in late reproductive age from 35 to 45 years were formed: a group of women with PCOS ( $n = 15$ ) and a control group ( $n = 34$ ). **Conducted:** questionnaire survey, general and gynecological examination, ultrasound examination of the pelvic organs, laboratory tests, statistical data analysis. **Results.** In women with polycystic ovary syndrome of early reproductive age (18–35 years), we detected an increase in the level of testosterone by 2 times, DHEA-S by 1.3 times, 17-OH-progesterone by 2 times, sex steroid-binding globulin by 1.4 times, in comparison with control group. The ratio of luteinizing hormone to follicle-stimulating hormone increased by 52%. In women with polycystic ovary syndrome of late reproductive age (35–45 years), we detected an increase in the level of testosterone by 1.5 times, 17-OH-progesterone by 1.9 times, luteinizing hormone by 1.4 times, sex steroid-binding globulin by 1.6 times, in comparison with control group, without any significant differences in DHEA-S. At the same time, the ratio of luteinizing hormone to follicle-stimulating hormone increased by 60%. **Conclusion.** The hormonal profile of women with PCOS of early and late reproductive period is characterized by series of age-related changes in the pituitary-ovarian system, which should be taken into account in preventive and therapeutic measures.

**Keywords:** hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome, reproductive age

**For citation:** Krusko OV, Sholokhov LF, Belenkaya LV, Rashidova MA, Danusevich IN, Nadelyaeva YaG, Lazareva LM, Kolesnikova LI. Features of the Functional State of the Pituitary-Ovarian Systems in Women with Polycystic Ovary Syndrome at Different Periods of Reproductive Age. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2020;75(6):653–660. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1251>

ода и до менопаузы. Необходимо включать все доступные параметры для диагностики данного заболевания и его осложнений, основанных на изучении регуляторных механизмов репродуктивной функции в разные возрастные периоды. Особенно важным является детородный возраст женщины, поэтому **цель исследования** — установить особенности функционирования гипофизарно-яичниковой системы у женщин с СПКЯ в различные периоды репродуктивного возраста.

## Методы

### Дизайн исследования

В ходе одноцентрового, поперечного, наблюдательного, сплошного исследования женщин репродуктивного возраста, проходящих ежегодный профилактический медицинский осмотр на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ), были сформированы четыре группы: первая — женщины раннего репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет) с СПКЯ; вторая — женщины позднего репродуктивного возраста (от 35 до 45 лет) с СПКЯ; третья и четвертая — контрольные группы (практически здоровые женщины) соответствующих возрастов.

### Критерии соответствия

Критерии включения в группы женщин с СПКЯ:

- возраст от 18 до 45 лет;
- наличие двух из трех критериев СПКЯ в соответствии с критериями ESHRE/ASRM (Роттердам, 2003);
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- фолликулярная фаза менструального цикла.

Критерии исключения из групп женщин с СПКЯ:

- гиперпролактинемия;
- гипотиреоз;
- текущая беременность или лактация;
- удаление матки и/или придатков с двух сторон, абляция эндометрия и/или эмболизация маточных артерий;
- прием гормональных препаратов.

Критерии включения в контрольные группы:

- возраст от 18 до 45 лет;
- подписание добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
- фолликулярная фаза менструального цикла.

Критерии исключения из контрольных групп:

- текущая беременность или лактация;
- удаление матки и/или придатков с двух сторон, абляция эндометрия и/или эмболизация маточных артерий;
- прием гормональных препаратов;
- хроническое заболевание в анамнезе.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБНУ НЦПЗСРЧ в лаборатории гинекологической эндокринологии и лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы.

### Продолжительность исследования

Период проведения исследования — с 2017 по 2019 г.

### Описание медицинского вмешательства

Всем женщинам были проведены:

- общий (измерение артериального давления, антропометрических параметров (рост, масса тела, объем

тали, объем бедер) и стандартный гинекологический осмотр;

- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (оценивались размеры матки, наличие миоматозных узлов, их размеры, различные патологии матки, толщина эндометрия, размер яичников, размер наибольшего фолликула, количество фолликулов, морфология яичников);
- анкетирование (опросник включал вопросы, целью которых было выявление факторов, влияющих на ухудшение здоровья (инфекционные заболевания, курение, злоупотребление алкоголем, неправильное питание, повышенная масса тела и т.д.), наличие жалоб, а также выявление заболеваний и хирургических вмешательств, имеющих в анамнезе).

Диагноз СПКЯ устанавливали по современным международным диагностическим критериям ESHRE/ASRM (Роттердам, 2003) [23] на основе использования двух из трех следующих критериев: олигоановуляция, клинический и/или биохимический гиперандрогенизм и наличие поликистозных яичников по данным УЗИ.

В качестве материала для лабораторных исследований использовали сыворотку венозной крови. Забор крови для гормональных исследований осуществлялся в первую фазу с 1-го по 12-й день менструального цикла. Полученную сыворотку хранили в морозильной камере при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$ .

### Исходы исследования

**Основной исход исследования.** Функциональное состояние гипофизарно-яичниковой системы у женщин оценивали с помощью следующих показателей: тиреотропный гормон (ТТГ), пролактин (ПРЛ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), 17-ОН-прогестерон (17-ОН-Пр), глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С), тестостерон (Тс).

### Методы регистрации исходов

Количественное определение концентраций гормонов ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ, 17-ОН-Пр, ГСПГ проводили иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Алкор-Био» (Россия) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (Bio Tek, США). Уровень ДГЭА-С определяли с использованием набора реагентов на иммунохимическом анализаторе Siemens Immulite 1000 (США). Концентрацию Тс определяли методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии на жидкостном хроматографе с тройным квадрупольным масс-спектрометром LCMS-8060 (Shimadzu, Япония).

### Этическая экспертиза

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Выписка из протокола № 2.1 от 24 февраля 2016 г.

### Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки.** Расчет размеров выборки производился по формуле [24]

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{d^2},$$

где  $n$  — численность выборочной совокупности;  $Z$  — статистика для 95%-го уровня достоверности ( $Z = 1,96$ );  $P$  — величина распространенности СПКЯ, выраженная в долях (по данным литературы) [25];  $d$  — уровень значимости.

При предположительной величине уровня распространенности СПКЯ 11,9% (или 0,119 доли) формула будет выглядеть следующим образом:

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,119(1 - 0,119)}{(0,05)^2} = 162.$$

Следовательно, для получения репрезентативных данных в исследование необходимо было включить не менее 162 женщин репродуктивного возраста.

**Методы статистического анализа данных.** Ввод данных исследования и управление ими (создание отчетов, экспорт для статистического анализа в специализированный пакет прикладных программ STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США)) осуществлялись при помощи информационной системы REDCap, которая развернута на сервере ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ [26]. Для определения близости к нормальному закону распределения количественных признаков использовали критерий Шапиро–Уилка. Для анализа статистически значимых различий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Поскольку распределение данных было отличным от нормального, полученные данные в таблицах представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (*Med* (*LQ*; *UQ*)). Различия между группами считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

В результате проведенного исследования диагноз СПКЯ был поставлен 152 женщинам согласно критериям ESHRE/ASRM (Роттердам, 2003) [23]. В исследуемые группы были включены женщины, находящиеся в фолликулярной фазе с 1-го по 12-й день менструального цикла ( $n = 44$ ). Далее были сформированы группы: группа женщин в раннем репродуктивном возрасте от 18 до 35 лет с СПКЯ ( $n = 29$ ), группа женщин в позднем репродуктивном возрасте от 35 до 45 лет с СПКЯ ( $n = 15$ ). Группу сравнения из 99 практически здоровых женщин

составили 56 женщин в фолликулярной фазе, из этой группы сформированы контрольные группы раннего (от 18 до 35 лет;  $n = 22$ ) и позднего (от 35 до 45 лет;  $n = 34$ ) репродуктивных возрастов.

### Основные результаты исследования

При сравнении женщин с СПКЯ и здоровых женщин всего репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) достоверных изменений содержания гормонов ТТГ, ПРЛ, ФСГ не отмечено. У женщин с СПКЯ по сравнению со здоровыми было установлено статистически значимое увеличение ЛГ (на 26%;  $p = 0,0062$ ), соотношения ЛГ/ФСГ (на 37%;  $p = 0,0005$ ), Тс (на 50%;  $p = 0,0001$ ), ДГЭА-С (на 25%;  $p = 0,0004$ ), 17-ОН-пр (в 2 раза;  $p = 0,0001$ ) и ГСПГ (на 40%;  $p = 0,0001$ ) (табл. 1).

При сравнении женщин контрольных групп раннего и позднего репродуктивных возрастов статистически значимых различий не выявлено. При сравнении групп женщин с СПКЯ раннего и позднего репродуктивного возраста наблюдалось статистически значимое повышение уровня 17-ОН (в 1,3 раза;  $p = 0,0322$ ) в группе раннего репродуктивного возраста (табл. 2). Следующим этапом в исследовании была оценка гормональных показателей между женщинами с СПКЯ и здоровыми женщинами в различные периоды репродуктивного возраста.

У женщин раннего репродуктивного возраста с СПКЯ по сравнению со здоровыми было установлено статистически значимое увеличение таких андрогенов, как Тс (на 27%;  $p = 0,0294$ ), ДГЭА-С (на 23%;  $p = 0,0323$ ), при этом индекс свободных андрогенов (ИСА), рассчитанный по формуле (Тс/ГСПГ)  $\times 100$ , статистически значимо не отличался. Выявлено достоверное увеличение соотношения ЛГ/ФСГ (на 25%;  $p = 0,028$ ), что является одним из диагностических критериев заболевания. Также отмечено увеличение 17-ОН-пр (в 2,2 раза;  $p = 0,0001$ ) и ГСПГ (на 38%;  $p = 0,0000$ ). При оценке гормонального статуса у женщин с СПКЯ в возрасте от 18 до 35 лет изменение уровней ТТГ, ПРЛ, ЛГ, ФСГ по отношению к контрольной группе не выявлено.

При оценке гормонального статуса у женщин с СПКЯ в возрасте от 35 до 45 лет было установлено статистически

**Таблица 1.** Сравнение гормональных показателей плазмы крови групп женщин с синдромом поликистозных яичников и контрольной всего репродуктивного возраста, *Med* (*LQ*; *UQ*)

Показатель	Контрольная группа	Группа с СПКЯ
ПРЛ, мЕД/л	251,5 (211,0; 402,5)	269,0 (212,5; 409,5)
ТТГ, мМ/л	1,5 (1,1; 2,2)	1,65 (1,05; 2,1)
ЛГ, мМЕ/мл	5,8 (4,0; 7,4)	7,3 (5,45; 9,6)*
ФСГ, мМЕ/мл	6,3 (5,5; 7,7)	5,95 (5,1; 6,95)
ЛГ/ФСГ	0,9 (0,5; 1,2)	1,23 (0,88; 1,61)*
17-ОН-пр, нмоль/л	2,1 (1,6; 3,0)	4,4 (3,4; 6,1)*
Тс, пг/мл	212,7 (147,78; 283,15)	319,9 (256,3; 360,29)*
ДГЭА-С, мкг/дл	158,6 (113,5; 186,5)	198,5 (158,0; 258,0)*
ГСПГ, нМ/л	57,7 (40,5; 64,9)	81,0 (68,25; 94,95)*
ИСА	1,24 (0,84; 1,74)	1,36 (0,93; 1,84)

\* Достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

*Примечания:* ПРЛ — пролактин, ТТГ — тиреотропный гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, 17-ОН-пр — 17-ОН-прогестерон, Тс — тестостерон, ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон-сульфат, ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА — индекс свободных андрогенов.

**Таблица 2.** Сравнение гормональных показателей плазмы крови в контрольной группе и группе женщин с синдромом поликистозных яичников разных возрастных групп, *Med (LQ; UQ)*

Показатель	Контрольная группа		Группа с СПКЯ	
	18–35 лет	35–45 лет	18–35 лет	35–45 лет
ПРЛ, мЕД/л	237,5 (198,0; 336,0)	278,5 (232,0; 418,0)	271,0 (222,0; 361,0)	249,0 (207,0; 442,0)
ТТГ, мМ/л	1,65 (0,9; 2,6)	1,5 (1,2; 2,1)	1,6 (1,1; 2,0)	1,5 (1,0; 1,8)
ЛГ, мМЕ/мл	6,05 (4,3; 8,4)	5,5 (3,8; 7,2)	7,5 (5,2; 6,9)	7,0 (5,8; 8,9)
ФСГ, мМЕ/мл	6,8 (5,8; 7,4)	5,9 (5,2; 7,8)	5,8 (5,2; 9,7)	6,3 (5,0; 7,7)
ЛГ/ФСГ	0,93 (0,67; 1,19)	0,75 (0,48; 1,28)	1,16 (0,8; 1,63)	1,31 (0,98; 1,37)
17-ОН-пр, нмоль/л	2,15 (1,8; 3,3)	1,85 (1,5; 2,9)	4,7 (3,7; 6,7)	3,6 (2,4; 4,4)*
Тс, пг/мл	241,8 (207,46; 302,67)	212,68 (146,29; 256,85)	306,6 (234,79; 380,17)	319,91 (267,6; 347,94)
ДГЭА-С, мкг/дл	178,5 (119,0; 224,0)	137,0 (109,0; 182,0)	219,0 (176,0; 264,0)	183,0 (90,2; 241,0)
ГСПГ, нМ/л	58,6 (39,6; 64,2)	57,45 (43,9; 65,6)	81,0 (69,0; 84,9)	81,0 (59,7; 131,8)
ИСА	1,4 (0,83; 2,5)	1,18 (0,85; 1,61)	1,31 (1,01; 1,94)	1,44 (0,88; 1,64)

\* Достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

*Примечания:* ПРЛ — пролактин, ТТГ — тиреотропный гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, 17-ОН-пр — 17-ОН-прогестерон, Тс — тестостерон, ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон-сульфат, ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА — индекс свободных андрогенов.

**Таблица 3.** Сравнение гормональных показателей плазмы крови между контрольной группой и группой женщин с синдромом поликистозных яичников в раннем и позднем репродуктивных возрастах, *Med (LQ; UQ)*

Показатель	Возраст от 18 до 35 лет		Возраст от 35 до 45 лет	
	Контрольная группа	Группа с СПКЯ	Контрольная группа	Группа с СПКЯ
ПРЛ, мЕД/л	237,5 (198,0; 336,0)	271,0 (222,0; 361,0)	278,5 (232,0; 418,0)	249,0 (207,0; 442,0)
ТТГ, мМ/л	1,65 (0,9; 2,6)	1,6 (1,1; 2,0)	1,5 (1,2; 2,1)	1,5 (1,0; 1,8)
ЛГ, мМЕ/мл	6,05 (4,3; 8,4)	7,5 (5,2; 6,9)	5,5 (3,8; 7,2)	7,0 (5,8; 8,9)*
ФСГ, мМЕ/мл	6,8 (5,8; 7,4)	5,8 (5,2; 9,7)	5,9 (5,2; 7,8)	6,3 (5,0; 7,7)
ЛГ/ФСГ	0,93 (0,67; 1,19)	1,16 (0,8; 1,63)*	0,75 (0,48; 1,28)	1,31 (0,98; 1,37)*
17-ОН-пр, нмоль/л	2,15 (1,8; 3,3)	4,7 (3,7; 6,7)*	1,85 (1,5; 2,9)	3,6 (2,4; 4,4)*
Тс, пг/мл	241,8 (207,46; 302,67)	306,6 (234,79; 380,17)*	212,68 (146,29; 256,85)	319,91 (267,6; 347,94)*
ДГЭА-С, мкг/дл	178,5 (119,0; 224,0)	219,0 (176,0; 264,0)*	137,0 (109,0; 182,0)	183,0 (90,2; 241,0)
ГСПГ, нМ/л	58,6 (39,6; 64,2)	81,0 (69,0; 84,9)*	57,45 (43,9; 65,6)	81,0 (59,7; 131,8)*
ИСА	1,4 (0,83; 2,5)	1,31 (1,01; 1,94)	1,18 (0,85; 1,61)	1,44 (0,88; 1,64)

\* Достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ ).

*Примечания:* ПРЛ — пролактин, ТТГ — тиреотропный гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, 17-ОН-пр — 17-ОН-прогестерон, Тс — тестостерон, ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон-сульфат, ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА — индекс свободных андрогенов.

значимое увеличение содержания Тс (на 34%;  $p = 0,0005$ ), ГСПГ (на 57%;  $p = 0,0012$ ), ИСА статистически значимо не отличался (см. табл. 1). Достоверно повышен 17-ОН-пр (в 1,9 раза;  $p = 0,0006$ ), ЛГ (на 27%;  $p = 0,0317$ ) по сравнению с контрольной группой. При этом выявлено достоверное увеличение и соотношения ЛГ/ФСГ (на 75%;  $p = 0,0185$ ). По сравнению с контрольной группой достоверных изменений содержания гормонов ТТГ, ПРЛ, ФСГ, ДГЭА-С не установлено (табл. 3).

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

Патогенез синдрома поликистозных яичников, который является одним из наиболее распространенных эндокринных патологических состояний у женщин, несмотря на проводимые исследования, остается не до конца изученным. В частности, недостаточно данных об особенностях гормональной регуляции у женщин

с СПКЯ в различных репродуктивных возрастах. Это обуславливает важность его изучения как медико-социальной проблемы

В данном исследовании установлены изменения, происходящие в системе нейроэндокринной регуляции у женщин молодого и старшего репродуктивных возрастов с синдромом поликистозных яичников, которые заключаются в повышении уровня Тс, ДГЭА-С, 17-ОН-пр, ГСПГ и увеличении соотношения ЛГ/ФСГ у женщин раннего репродуктивного возраста, а у женщин позднего репродуктивного возраста отмечалось увеличение Тс, 17-ОН-пр, ЛГ, ГСПГ и соотношения ЛГ/ФСГ относительно групп контроля.

### Обсуждение основного результата исследования

Нарушение функционального состояния яичника является основным фактором гиперандрогении при СПКЯ. В результате повышается уровень ЛГ на фоне дисфункции яичников, которые становятся нечувствительны к действию ЛГ. Повышение базального уровня ЛГ — это ре-

зультат нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Увеличение в крови содержания ЛГ связано с ростом секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в ответ на гиперандрогению. Кроме того, гиперандрогения ухудшает способность прогестерона замедлять секрецию ГнРГ. В результате повышенные импульсы ГнРГ еще больше повышают уровень ЛГ и уменьшают ФСГ, который превращает избыток андрогена в эстрогены через активность ароматазы у нормальных женщин [27, 28]. Повышенный уровень ЛГ задерживает фолликулярные клетки и стимулирует клеточный синтез андрогенов. Следовательно, повышенная андрогенная среда в яичнике ухудшает созревание фолликулов. Этот процесс сопровождается увеличением объема яичников и образованием в них мелких фолликулярных кист [29], что особенно отчетливо проявляется в более поздний репродуктивный период. Соответственно, увеличивается коэффициент ЛГ/ФСГ и усиливается корреляция между этими гормонами, что способствует неадекватной стимуляции яичников и, как следствие, нарушению в них стероидогенеза. Такие нарушения занимают основное место в патогенезе СПКЯ, определяют степень выраженности клинических проявлений и поэтому заслуживают особого внимания. Выявленные нарушения гонадотропной функции гипофиза в виде увеличения соотношения ЛГ/ФСГ наблюдаются на протяжении всего репродуктивного периода. Однако данный показатель не имеет отношения к диагностике СПКЯ и не является критерием постановки диагноза. Большинство исследователей рассматривают СПКЯ как эндокринное заболевание, связанное с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. Известно, что большинство женщин с СПКЯ имеют инсулинорезистентность и/или ожирение. Повышенные уровни инсулина способствуют или вызывают изменения, наблюдаемые на оси гипоталамус–гипофиз–яичник, которые приводят к СПКЯ. Гиперинсулинемия увеличивает частоту секреции ГнРГ, влияет на преобладание ЛГ над ФСГ, увеличивает выработку андрогенов в яичниках, снижает созревание фолликулов и уменьшает связывание ГСПГ. Все эти факторы способствуют развитию СПКЯ [30].

Гормональный статус СПКЯ характеризуется развитием ГА. В ранний репродуктивный период у больных СПКЯ повышаются уровни гормонов Тс, 17-ОН-пр, ДГЭА-С, в поздний репродуктивный период наблюдается повышение Тс и естественное снижение ДГЭА-С, который уже статистически значимо не отличается от контрольной группы.

ДГЭА-С и 17-ОН-пр преимущественно синтезируются корой надпочечников. Повышение их содержания свидетельствует о наличии ГА надпочечникового генеза. В норме ДГЭА-С способствует нормализации гормонального фона в любом возрасте, защите нейронов головного мозга от деструктивных нарушений, замедлению процессов старения и увеличению сопротивляемости к стрессовым ситуациям [31]. Возможно, его повышение обусловлено необходимостью поддержания этих процессов на должном уровне, о чем свидетельствует и изменение ГСПГ, увеличение которого способствует улучшению эндокринных и метаболических параметров у этих женщин. Роль ГСПГ в регуляции действия половых гормонов до сих пор полностью не выяснена. Считается, что он регулирует концентрацию циркулирующих стероидных гормонов, действует как резервуар для готовых гормонов и участвует в механизмах негеномного действия стероидных гормонов [32].

Особенности регуляции, выявленные по результатам проведенного исследования, позволяют раскрыть некото-

рые особенности патогенеза состояний, ассоциированных с ГА, таких как сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания. Этот механизм опосредованно связан с минерало- и глюкокортикоидной активностью надпочечников посредством снижения концентрации 17-ОН-пр, продукта метаболических превращений прогестерона и 17-гидроксипрегненолона, приводящего к задержке жидкости и, соответственно, риску формирования метаболического синдрома и ГА. Выявленные нами возрастные изменения гормональных показателей у женщин с СПКЯ свидетельствуют о необходимости включения всех максимально доступных параметров для диагностики данного заболевания и его осложнений, основанных на оценке регуляторных механизмов репродуктивной функции в разные возрастные периоды.

### Ограничения исследования

Ввиду того что российских данных о распространенности СПКЯ недостаточно, в исследовании для расчета размера выборки были использованы зарубежные литературные данные.

### Заключение

На основании изучения центральных механизмов гонадотропной функции гипофиза и местных яичниковых факторов получены новые данные патогенеза синдрома поликистозных яичников, заключающиеся в том, что установлены особенности функционирования гипоталамусно-яичниковой системы у женщин в различные периоды репродуктивного возраста, которые обусловлены не только изменениями абсолютных показателей гормонов данной системы, но и нарушением внутрисистемной регуляции как прямой, так и обратной связи между гипофизом и яичниками.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы НИР: «Основные детерминанты и механизмы формирования нарушений репродуктивного здоровья семьи в различных гендерных и возрастных группах» (0542-2019-0018).

**Конфликт интересов.** Авторы данной статьи подтвердили отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

**Участие авторов.** О.В. Круско — анкетирование женщин, проведение лабораторных исследований, анализ полученных результатов, написание статьи; Л.Ф. Шолохов — формирование темы исследования, анализ и обобщение полученных результатов; Л.В. Беленькая — набор клинического материала, проведение эндокринологического обследования; М.А. Рашидова — проведение лабораторных исследований; И.Н. Данусевич — набор клинического материала, проведение гинекологического осмотра, УЗИ органов малого таза; Я.Г. Надеяева — набор клинического материала, проведение гинекологического осмотра, УЗИ органов малого таза; Л.М. Лазарева — набор клинического материала, проведение гинекологического осмотра, УЗИ органов малого таза; Л.И. Колесникова — общее руководство написанием статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Бутрим О.С., Давыдчик Э.В. Клинико-гормональные варианты синдрома гиперандрогении // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2018. — Т. 16. — № 5. — С. 542–548. [Nikonova LV, Tishkovskij SV, Butrim OS, Davydchik EV. Kliniko-gormonal'nye varianty sindroma giperandrogenii. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Medicinskogo Universiteta*. 2018;16(5):542–548. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-5-542-548>
2. Rodgers RJ, Suturina L, Lizneva D, et al. Is polycystic ovary syndrome a 20th Century phenomenon? *Med Hypotheses*. 2019;124:31–34. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.01.019>
3. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 2018;33(9):1602–1618. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>
4. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, et al. Activity of LPO Processes in Women with Polycystic Ovarian Syndrome and Infertility. *Bull Exp Biol Med*. 2017;162:3:320–322. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3605-5>
5. Ding T, Hardiman PJ, Petersen IG, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8:96351–96358. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19180>
6. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Ghanbari E. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. *Endokrynol Pol*. 2011;62:238–242.
7. Chen X, Yang D, Mo Y, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;139:59–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.12.018>
8. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3078–3082. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5090>
9. Gabrielli L, Aquino EML. Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: A prevalence study in primary healthcare. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:96. doi: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-10-96>
10. Li R, Zhang Q, Yang D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: A large community-based study. *Hum Reprod*. 2013;28:2562–2569. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/det262>
11. Kumarapeli V, de Seneviratne RA, Wijeyaratne CN, et al. A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a Semiurban Population in Sri Lanka. *Am J Epidemiol*. 2008;168:321–328. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwn137>
12. Glinborg D, Hass Rubin K, Nybo M, et al. Morbidity and medicine prescriptions in a nationwide Danish population of patients diagnosed with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;172:627–638. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-14-1108>
13. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2016;31:2841–2855. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>
14. Varanasi LC, Subasinghe A, Jayasinghe YL, et al. Polycystic ovarian syndrome: Prevalence and impact on the wellbeing of Australian women aged 16–29 years. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 2018;58:222–233. doi: <https://doi.org/10.1111/ajo.12730>
15. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В., и др. Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — № 4. — С. 3–8. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Chebotnikova TV, et al. The prevalence and clinical features of polycystic ovary syndrome in a Moscow population. *Problemy Endokrinologii*. 2010;4(56):3–8. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20105643-8>
16. Игнатко И.В., Швырёва Е.А., Лебедев В.А., и др. Тактика ведения преждевременных родов: кому показан и поможет токолиз // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. — 2018. — Т. 5. — № 1. — С. 49–54. [Ignatko IV, Shvyreva EA, Lebedev VA., et al. Tactics of the management of premature deliveries: to what patients tocolysis is indicated and should help. *Arhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2018;1(5):49–54. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-1-49-54>
17. Сутурина Л.В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. — 2017. — Т. 17. — № 3. — С. 86–91. [Suturina LV. Polycystic ovarian syndrome in the 21st century. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie*. 2017;3(17):86–91. (In Russ.)]
18. Pinola P, Puukka K, Piltonen T, et al. Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome exhibit an adverse metabolic profile through life. *Fertility and Sterility*. 2017;107(3):1–10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.12.017>
19. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016;37(5):467–520. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
20. Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6–15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>
21. Pugeat M, Plotton I, Brac A. Hyperandrogenic states in women: pitfalls in laboratory diagnosis. *Eur J Endocrinol*. 2018;178:4:142–154. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0776>
22. Иловайская И.А. Гиперандрогенные нарушения и заболевания женщин: дифференциальная диагностика и лечебная тактика // *Доктор.Ру*. — 2018. — Т. 150. — № 6. — С. 49–55. [Illovaiskaya IA. Hyperandrogenic Disorders and Female Diseases: Differential Diagnosis and Treatment Approaches. *Doctor.Ru*. 2018;6(150):49–55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2018-150-6-49-55>
23. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41–47. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
24. Naing L, Winn T, Rusli BN. Practical issues in calculating the sample size for prevalence studies. *Med Stat*. 2006;1:9–14.
25. March W, Moore V, Willson K, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010;25(2):544–551. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dep399>
26. Harris PA, Yaylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap) — A Metadata-Driven Methodology and Workflow Process for Providing Translational Research Informatics Support. *Journal of Biomedical Informatics*. 2009;42(2):377–381. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
27. Belenkaia LV, Lazareva LM, Walker W, et al. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Gynecol*. 2019;71(3):211–223. doi: <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04404-6>
28. Varanasi LC, Subasinghe A, Jayasinghe YL, et al. Polycystic ovarian syndrome: Prevalence and impact on the wellbeing of Australian women aged 16–29 years. *Aust N Z J Obstet Gynecol*. 2018;58:222–233. doi: <https://doi.org/10.1111/ajo.12730>

29. Солопова А.Г., Макацария А.Д., Солопова А.Е., Никифорова О.В. Склерокистозные яичники: современный взгляд на проблему // *Акушерство, гинекология и репродуктология*. — 2017. — Т. 11. — № 2. — С. 57–68. [Solopova AG, Makatsariya AD, Solopova AE, Nikiforova OV. Sclerocystic ovaries: current approaches to the proble. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukologiya*. 2017;1(28):57–68. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2017.11.2.057-068>
30. Колесникова Л.И., Корнакова Н.В., Лабыгина А.В., и др. Состояние гормонально-метаболических процессов у женщин с поликистозом яичников и бесплодием // *Бюллетень СО РАМН*. — 2008. — Т. 28. — № 1. — С. 21–25. [Kolesnikova LI, Kornakova NV, Labigina AV, et al. Hormonal-metabolic processes condition of women with polycystic ovaries and infertility. *Byulleten' SO RAMN*. 2008;28(1):21–25. (In Russ.)]
31. Гончаров Н.П., Кацья Г.В. Нейростероид дегидроэпиандростерон и функции мозга // *Физиология человека*. — 2013. — Т. 39. — № 6. — С. 120–128. [Goncharov NP, Katsya GV. Neurosteroid denydroepiandrosterone and brain function. *Human Physiology*. 2013;39(6):120–128. (In Russ.)] doi: [10.1134/S036211971304004X](https://doi.org/10.1134/S036211971304004X)
32. Carvalho LML, Dos Reis FM, Candido AL, et al. Polycystic Ovary Syndrome as a systemic disease with multiple molecular pathways: a narrative review. *Endocr Regul*. 2018;52(4):208–221. doi: <https://doi.org/10.2478/enr-2018-0026>

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Круско Ольга Владимировна**, м.н.с. [*Olga V. Krusko*, Junior Research Associate]; адрес: 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16 [address: 16 Timiryazeva str., 664003, Irkutsk, Russia]; e-mail: [panarinaolya08@mail.ru](mailto:panarinaolya08@mail.ru), SPIN-код: 4702-6002, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9111-7914>

**Шолохов Леонид Федорович**, д.м.н., руководитель лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы [*Leonid F. Sholokhov*, MD, PhD, Head of the Laboratory of Physiology and Pathology of the Endocrine System]; e-mail: [lfshol@mail.ru](mailto:lfshol@mail.ru), SPIN-код: 4138-8991, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

**Беленькая Лилия Васильевна**, к.м.н., с.н.с. [*Liliya V. Belenkaya*, MD, PhD, Senior Research Associate]; e-mail: [Drblv@mail.ru](mailto:Drblv@mail.ru), SPIN-код: 6272-2718, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

**Рашидова Мария Александровна**, к.б.н., научный сотрудник [*Maria A. Rashidova*, PhD in Biology, Research Associate]; e-mail: [stella-m90@mail.ru](mailto:stella-m90@mail.ru), SPIN-код: 1361-0840, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4730-5154>

**Данусевич Ирина Николаевна**, д.м.н., руководитель лаборатории гинекологической эндокринологии [*Irina N. Danusevich*, MD, PhD, Head of the Laboratory of Gynecological Endocrinology]; e-mail: [irinaemails@gmail.com](mailto:irinaemails@gmail.com), SPIN-код: 6289-3358, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8862-5771>

**Наделяева Яна Геннадьевна**, к.м.н., н.с. [*Yana G. Nadelyaeva*, PhD, Research Associate]; e-mail: [ianadoc@mail.ru](mailto:ianadoc@mail.ru), SPIN-код: 7766-5841, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5747-7315>

**Лазарева Людмила Михайловна**, к.м.н., н.с. [*Lyudmila M. Lazareva*, MD, PhD, Research Associate]; e-mail: [lirken\\_@mail.ru](mailto:lirken_@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

**Колесникова Любовь Ильинична**, д.м.н., профессор, академик РАН [*Lyubov I. Kolesnikova*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: [iphr@sbamsr.irk.ru](mailto:iphr@sbamsr.irk.ru), SPIN-код: 1584-0281, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>