

Генетические маркеры синдрома поликистозных яичников: роль в патогенезе и фенотипических проявлениях заболевания

А. Б. Хурасева¹, К. С. Святченко²

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

²ООО Медицинский центр «Живица», Курск

РЕЗЮМЕ

Синдром поликистозных яичников в настоящее время рассматривается как мультифакторное заболевание с генетической предрасположенностью, характеризующееся широкой вариабельностью клинических проявлений, затрагивающих репродуктивную, эндокринную и метаболическую функции женского организма. Несмотря на большой научный интерес к данной патологии, причины и механизмы развития остаются до конца не изученными. В данной статье мы провели обзор наиболее актуальных исследований генетических маркеров синдрома поликистозных яичников.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гиперандрогения, инсулинорезистентность, наследственность, генетические маркеры.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Genetic markers of polycystic ovary syndrome: role in the pathogenesis and phenotypic manifestations of the disease

A. B. Khuraseva¹, K. S. Svyatchenko²

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia

²Zhivitsa Medical Center, Kursk, Russia

SUMMARY

Polycystic ovary syndrome is currently regarded as a multifactorial disease with a genetic predisposition, characterized by a wide variability in clinical manifestations that affect the reproductive, endocrine and metabolic functions of women. Despite the great scientific interest in this pathology, the causes and mechanisms of development remain not fully understood. In this article, we reviewed the most current research on the genetic markers of PCOS.

KEY WORDS: polycystic ovary syndrome (PCOS), hyperandrogenism, insulin resistance, heredity, genetic markers.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии, так как данное заболевание диагностируется почти у каждой десятой женщины репродуктивного возраста, более того, формирование СПКЯ нередко начинается уже с пубертатного периода и его маркеры определяются у 47% девочек подросткового возраста [1, 2].

Научные достижения последних лет привели к пересмотру мнений об этиопатогенезе и клинических проявлениях СПКЯ. Принципиально новая ключевая позиция заключается в том, что СПКЯ ошибочно считать изолированным гинекологическим заболеванием и на смену ранее существовавшей интерпретации СПКЯ – как нарушению исключительно репродуктивной функции – пришло новое представление о синдроме как о проблеме соматического здоровья в целом. Однако пока не существует единой точки зрения среди ученых о первопричине, запускающей каскад эндокринно-метаболических расстройств. В основном современные воззрения о СПКЯ сводятся к тому, что это

многофакторная патология, генетически детерминированная, вызванная первичными или вторичными нарушениями регуляции в системе «гипоталамус–гипофиз», а также местными яичниковыми факторами и эндокринно-метаболическими нарушениями [1, 3, 4, 5].

В пользу ведущей роли генетических причин развития СПКЯ говорят всем уже известные исследования, проведенные в группе женщин из моно- и дизиготных двоен. Согласно данным, полученным J. M. Vink (2006) при изучении близнецов голландской популяции, наследуемость СПКЯ достигает 79%, остальные 21% – влияние окружающей среды и образа жизни, то есть эпигенетических факторов [6].

Несмотря на то что в последние годы идет активный поиск полиморфизма генов, ассоциированных с СПКЯ, вопрос о роли генетических факторов в развитии заболевания и его клинического течения остается актуальным. В 2015 г. ученые из Индии – Joseph S., Barai R. S., Bhujbalrao R., Idicula-Thomas S. – создали масштабную базу данных о СПКЯ (PCOSKB, <http://pcoskb.bicnirrh.res.in>). Она со-

держит информацию о генах, связанных с СПКЯ, а также данные об ассоциированных с ним заболеваниях [7]. Генетические исследования продолжаются по сей день, в основном принимая направленность на изучение фенотипических особенностей СПКЯ, молекулярных механизмов формирования метаболических нарушений, овуляторной дисфункции и гиперандрогении.

Учитывая тесную взаимосвязь репродуктивных и метаболических нарушений, неудивительно, что изначально область научного поиска охватывала гены, играющие роль в развитии сахарного диабета 2 типа. В настоящее время широко признано, что инсулинорезистентность (ИР), проявляющаяся прежде всего у женщин с нарушением жирового и углеводного обмена, является одним из ключевых факторов патогенеза СПКЯ. У пациенток с СПКЯ инсулинорезистентность выявляют чаще, чем в популяции, независимо от массы тела женщин. Однако преобладание эндокринных изменений и висцерального ожирения у женщин с СПКЯ все же способствует усугублению ИР [4, 5, 8]. Наиболее изучены гены, участвующие в реализации инсулинового сигнала: ген инсулина – *INS*, ген инсулинового рецептора – *INSR*, субстратов инсулинового рецептора – *IRS*. При изучении связи полиморфизма гена *INS* с СПКЯ наибольший интерес для исследователей представляет *VNTR*-полиморфизм в промоторной области. Число повторов в составе *VNTR* может варьировать от 26 до 209, в связи с чем было выделено 3 типа аллелей. Аллели I класса содержат от 26 до 63 *VNTR*, аллели класса II содержат от 64 до 140 *VNTR*, а аллели III класса соответственно от 141 до 209 повторяющихся единиц. Доказано, что число повторов в гене прямо пропорционально влияет на его активность. У носителей аллелей III класса вырабатывается значительно большее количество инсулина в связи с усиленной экспрессией гена, чем у носителей аллелей I класса, которые не влияют на активность гена. В связи с этим носители гомозиготного генотипа III/III имеют гиперинсулинемию и компенсаторную инсулинорезистентность, что способствует стимуляции избыточного синтеза андрогенов в яичниках. Таким образом, у женщин носительство данных аллелей предрасполагает к развитию СПКЯ. Так, в исследовании наших соотечественников, проведенном в ЭНЦ РАМН в 2003–2005 гг. (Андреева Е. Н. и соавторы), частота генотипа III/III у больных СПКЯ превышала таковую в контрольной группе практически в 8 раз, и при сравнительном анализе клинических показателей выявлено, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия натощак обнаруживались достоверно чаще у пациенток с генотипом *INS VNTR* III/III, чем у женщин с *INS VNTR* I/I [4, 9, 10]. Метаанализ, проведенный Song L. и соавторами, включающий 13 исследований случай-контроль, не выявил значимую связь между *INS VNTR*-полиморфизмом и риском развития СПКЯ в общей популяции, но статистически значимая связь была установлена в группе женщин с ановуляцией [11].

Маркером развития ИР может служить полиморфизм гена субстрата рецептора инсулина-1 (*IRS-1*). Среди многочисленных полиморфизмов, идентифицированных в *IRS-1*, *Gly972Arg* (rs1801278) является наиболее изученным,

ассоциированным как с сахарным диабетом 2 типа, так и СПКЯ. Dilek S. с соавторами выявил в своем исследовании, что вариант *Gly972Arg* встречается чаще у женщин с синдромом поликистозных яичников. Кроме того, было обнаружено, что женщины-носители *Gly972Arg* имели больший вес, чем женщины контрольной группы, а также имели более высокие уровни инсулина натощак [12]. Проведенный Ioannidis A. и соавторами метаанализ свидетельствует о том, что *IRS-1 Gly972Arg* полиморфизм в значительной степени связан с риском развития СПКЯ, главным образом опосредованно, через увеличение уровня инсулина натощак [13].

Другим потенциальным генетическим маркером сахарного диабета 2 типа, ИР и риском развития метаболических нарушений при СПКЯ является ген, ассоциированный с ожирением – *fat mass and obesity associated gene*, *FTO*. Так как ожирение часто, от 40 до 80%, является сопутствующим состоянием при СПКЯ, возможно, существует совместная генетическая предрасположенность к обоим заболеваниям. Вероятно, изучение гена *FTO* позволит ответить на вопрос, является ожирение следствием или причиной СПКЯ [2, 14]. Attaoua R. и соавторы отмечают связь между данным геном и СПКЯ, но лишь у пациенток, страдающих ожирением [15]. Контраверсией этому в исследовании Li T. и соавторов сделан вывод, что вариант полиморфизма rs9939609 связан с формированием СПКЯ независимо от массы тела [16].

Актуальным является изучение роли генов, отвечающих за стероидогенез и индивидуальную чувствительность тканей к андрогенам. Избыточное воздействие андрогенов может осуществляться за счет повышения функциональной активности рецептора андрогенов (*AR*) даже при нормальных уровнях мужских половых гормонов в сыворотке крови. Ген рецептора андрогенов – *AR* – располагается в прицентромерном районе длинного плеча хромосомы X (локус Xq12) в относительной близости от области ее инактивации (Xq13). *VNTR*-полиморфизм, состоящий из (*CAG*)*n*-повторов, кодирует полиглутаминовый участок в N-концевом трансактивирующем домене белка *AR*. Чем меньше количество повторов, тем большую активность проявляют андрогены на уровне клетки, что является причиной гирсутизма у пациенток с нормальным или даже низким уровнем андрогенов [4, 10, 17]. Одним из механизмов андрогенизации является снижение продукции глобулина, связывающего половые стероиды (*ГСПГ*, *SHBG*). Гликопротеин, синтезируемый в печени, осуществляет в связанном виде транспорт андрогенов – тестостерона и дигидротестостерона, а также эстрадиола. При снижении уровня *ГСПГ* происходит повышение свободного тестостерона, что соответственно ведет к гиперандрогении. Сниженная продукция *ГСПГ* при СПКЯ может быть как следствием ИР, развившейся под воздействием средовых факторов, так и результатом генетического детерминирования [17, 18]. N. Xita и соавторы в своем исследовании показали взаимосвязь длинных (более 8) *VNTR* (*TAAAA*)*n* в промоторе гена *SHBG* с повышенным риском СПКЯ. Однако, вероятнее всего, полиморфизм

гена SHBG влияет лишь на фенотипические проявления СПКЯ путем изменения биодоступного уровня андрогенов [10, 18, 19].

Большое внимание в настоящее время исследователи уделяют системе цитокинов, которые обеспечивают согласованное действие эндокринной, иммунной и нервной систем в ответ на стресс. Усиление продукции провоспалительных цитокинов может лежать в основе ряда заболеваний, в том числе СПКЯ. Научные исследования, посвященные изучению роли провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ФНО- β , ИЛ-6, а также С-реактивного белка, позволили предположить, что воспаление участвует в патогенезе инсулинорезистентности. Были изучены такие гены, как фактор некроза опухолей альфа ФНО- α (TNF- α), интерлейкины: ИЛ-1 альфа (IL-1A), ИЛ-1 бета (IL-1B), ИЛ-6 (IL-6), ИЛ-10 (IL-10), ИЛ-18 (IL-18), однако убедительных данных за их прямую взаимосвязь с СПКЯ не получено [17, 20, 21].

В наибольшей степени убедительные данные о генетических маркерах развития СПКЯ получены в ходе полногеномного поиска ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS). Проведенные исследования в китайской, корейской и европейской популяциях дали новые представления о молекулярно-генетических аспектах формирования СПКЯ. В первом исследовании в популяции китайских женщин Chen Z. J. и соавторами было заявлено о трех локусах, локализованных на хромосомах 2p16.3, 2p21 и 9q33.3, соответствующих генам рецептора ЛГ/ХГ (LHCGR), тиреоидассоциированного протеина (THADA) и DENND1A, ассоциированных с риском развития СПКЯ [22]. Во втором GWAS было включено большее количество женщин и выявлено, помимо предыдущих, еще 8 локусов генов, взаимосвязанных с развитием СПКЯ: 9q22.32, 11q22.1, 12q13.2, 12q14.3, 16q12.1, 19p13.3, 20q13.2. [23]. Часть из них расположена в интронах или поблизости с генами, ответственными за действие гонадотропинов (LHCGR, FSHR), сигнальных путей инсулина (INSR), генами, ассоциированными с развитием сахарного диабета 2 типа (THADA, HMG2), регулирующими рост органов и клеточную пролиферацию (YAP1, SUMO1P1), ответственными за дисфункцию теломеров и ремоделирование хроматина (TOX3), а также ассоциированными с развитием сахарного диабета 1 типа (область, содержащая гены RAB5B, SUOX, ERBB3). Для большинства указанных генов ассоциация с СПКЯ была установлена впервые. Первое исследование в популяции европейских женщин выявило три локуса. Два новых локуса – 8p32.1 и 11p14.1, и 9q22.32, о чем ранее сообщалось при исследовании китайской популяции. 8p32.1 соответствует GATA4/NEIL2, 9q22.32 соответствует c9orf3/FANCC и 11p14.1 соответствует FSHB/ARL14EP. Второе исследование идентифицировало 6 локусов, 3 из них новые. Первый из них 2q34 соответствует гену ERBB4/HER4, который является рецептором эпидермального фактора роста и может играть ключевую роль в патогенезе СПКЯ через регулирование уровня ЛГ и созревание фолликулов. Также обнаружен локус 5q31.1, сопоставленный

с геном RAD50, который участвует в восстановлении двухцепочечного разрыва ДНК, и 12q21.2, который близок к гену KRR1 [24, 25].

Таким образом, обзор научных публикаций позволяет сделать вывод, что роль большинства генов, ассоциированных с СПКЯ, несмотря на многочисленные исследования, остается не до конца определенной. Генетические исследования открывают широкие возможности для проведения последующих научных работ, направленных на изучение молекулярных механизмов формирования клинических проявлений заболевания, расширение представлений об этиопатогенезе. Определение генетических маркеров СПКЯ внесет существенный вклад в совершенствование методов диагностики и лечения заболевания.

Список литературы / References

1. Кулаков В.И. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1088 с. ISBN 978-5-9704-1897-0.
Kulakov V.I. Gynecology: national leadership (in English) / ed. V.I. Kulakov, I.B. Manukhin, G.M. Savelieva. – M.: GEOTAR-Media, 2011. – 1088 p. ISBN 978-5-9704-1897-0.
2. Молекулярно-генетические аспекты формирования фенотипов синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков / Д.М. Лукьянова, Е.П. Хашченко, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 5. – С. 46–55
Molecular-genetic aspects of the formation of polycystic ovary syndrome phenotypes in adolescent girls (in English) / D.M. Lukyanova, E.P. Khashchenko, E.V. Uvarova // Reproductive health of children and adolescents. – 2015. – No. 5. – P. 46–55
3. Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога: современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии / Ю.Э. Дობрохотова, Э.М. Джабова, З.Э. Рахимова, М.Ю. Герасимович. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 112 с. ISBN 978-5-9704-1393-7.
Hyperandrogenism syndrome in the practice of an obstetrician-gynecologist, dermatologist and endocrinologist: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy (in English) / Yu.E. Dobrokhotova, E.M. Dzhabova, Z.E. Rahimova, M. Yu. Gerasimovich. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 112 p. ISBN 978-5-9704-1393-7.
4. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте: современные взгляды на патогенез и клинические проявления / О.В. Парамонова, Е.Г. Коренская, А.С. Трофименко, И.А. Зборовская // Проблемы женского здоровья. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 74–80.
Polycystic ovary syndrome in reproductive age: modern views on the pathogenesis and clinical manifestations (in English) / O.V. Paramonova, E.G. Korenskaya, A.S. Trofimenko, I.A. Zborovskaya // Problems of Women's Health. – 2013. – V. 8, No. 2. – P. 74–80.
5. СПКЯ: от пересмотра представлений к новым терапевтическим стратегиям. Современные научные данные и клинические рекомендации МЗ РФ 2015 года. Информационный бюллетень / под ред. Е.Н. Андреевой, М.Б. Хамошиной. – М.: Редакция журнала Status Praesens. – 2016. – 28 с.
PCOS: from reconsideration to new therapeutic strategies. Modern scientific data and clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation 2015. Newsletter (in English) / ed. E.N. Andreeva, M.B. Khamoshina. – M.: Editorial office of the journal Status Praesens. – 2016. – 28 p.
6. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study / Vink J.M., Szdradek S., Lambalk C.B., Boomsma D.I. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91, No. 6. – P. 2100–2104. DOI: 10.1210/jc.2005–1494
7. Joseph S., Barai R.S., Bhujbalrao R., Idicula-Thomas S. / PCOSKB: A KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with Polycystic Ovary Syndrome // Nucl. Acids Res. – 2015. <http://pcoskb.bicnirh.res.in>. doi: 10.1093/nar/gkv1146
8. Эндокринно-метаболические особенности у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Г.Т. Сухих, А.М. Бирюкова, Т.А. Назаренко, Э.Р. Дуринян // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 45–49.
Endocrine-metabolic features in patients with polycystic ovary syndrome (in English) / G.T. Sukhikh, A.M. Biryukova, T.A. Nazarenko, E.R. Durinyan // Obstetrics and Gynecology. – 2011. – No. 4. – P. 45–49.
9. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза СПКЯ / Е.Н. Андреева, Т.В. Семичева, А.Ф. Веснина и др. // Пробл. репрод. – 2007. – Т. 13, № 6. – С. 29–35.
Molecular genetic aspects of the pathogenesis of PCOS (in English) / E.N. Andreeva, T.V. Semicheva, A.F. Vesnina et al., Probl. reprod. – 2007. – T. 13, No. 6. – P. 29–35.
10. Роль полиморфных генов в развитии синдрома поликистозных яичников / С.С. Шулунов, В.А. Шенин, Л.И. Колесникова // Сиб. мед. журн. – 2011. – № 7. – С. 5–8.
The role of polymorphic genes in the development of polycystic ovary syndrome (in English) / S.S. Shulunov, V.A. Shenin, L.I. Kolesnikova // Sib. med. Magazine. – 2011. – No. 7. – P. 5–8.
11. Lack of association of INS VNTR polymorphism with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis / Song L., Luo J., Peng Q. et al. // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. – 2014. Vol. 31, No. 6. – P. 675–681. doi: 10.1007/s10815-014-0211-6
12. Association of Gly972Arg variant of insulin receptor substrate-1 with metabolic features in women with polycystic ovary syndrome / Dilek S., Ertunc D., Tok E.C., Erdal E.M., Aktas A. // Fertil Steril. – 2005. – Vol. 84. – P. 407–412. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.01.133
13. Polymorphisms of the insulin receptor and the insulin receptor substrates genes in polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization meta-analysis / Ioannidis A., Ikonomi E., Dimou N.L. et al. // Mol. Genet. Metab. – 2010. – Vol. 99. No. 2. – P. 174–183. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.10.013

14. Association between fat mass and obesity associated (FTO) gene rs9939609 A/T polymorphism and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / Liu A.L., Xie H.J., Xie H.Y. et al. // BMC Med. Genet. 2017;18(1):89. doi.org/10.1186/s12881-017-0452-1
15. FTO gene associates to metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome / Altaoua R., Ail ElMkadem S., Radian S. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. –2008.– Vol. 373, No. 2.– P. 230–234. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.06.039
16. Common variant rs9939609 in gene FTO confers risk to polycystic ovary syndrome / Li T., Wu K., You L. et al. // PLoS One. –2013;8(7). doi: 10.1371/journal.pone.0066250
17. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей / под. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко.– М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007.– 368 с.
Polycystic Ovary Syndrome: A Guide for Physicians (in English) / Ed. ed. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko.– М.: ООО «Medical Information Agency», 2007.– 368 p.
18. Генетические аспекты формирования синдрома поликистозных яичников / А.А. Найдуква, Е.К. Каприна, А.Е. Донников, Г.Е. Чернуха // Акушерство и гинекология.– 2016.– № 3.– С. 16–22.
Genetic aspects of the formation of polycystic ovary syndrome (in English) / A.A. Naidukova, E.K. Kaprina, A.E. Donnikov, G.E. Chernukha // Obstetrics and Gynecology.– 2016.– No 3.– P. 16–22.
19. The role of sex hormone-binding globulin and androgen receptor gene variants in the development of polycystic ovary syndrome / Xita N., Georgiou I., Lazaros L. et al. // Hum. Reprod. – 2008.– Vol. 23.– P. 693–698. DOI: 10.1093/humrep/dem382
20. Клебанова Е.М. Гормоны жировой ткани и их роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин // Лечащий врач.– 2010.– № 11.– С. 27–33.
Klebanova E.M. Adipose tissue hormones and their role in the pathogenesis diabetes of type 2 (in English) / E.M. Klebanova, M.I. Balabolkin // Attending physician.– 2010.– No. 11.– P. 27–33.
21. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин / Ю.В. Ковалева // АГ.– 2015.– № 4.– С. 356–370.
Kovaleva Yu. V. Hormones of adipose tissue and their role in the formation of hormonal status and the pathogenesis of metabolic disorders in women (in English) / AG.– 2015.– No. 4.– P. 356–370.
22. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3 / Chen Z. J., Zhao H., He L. et al. // Nat. Genet.– 2011.– Vol. 43, No. 1.– P. 55–59. DOI: 10.1038/ng.732
23. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome / Shi Y., Zhao H., Cao Y. et al. // Nat. Genet.– 2012.– Vol. 44, No. 9.– P. 1020–1025. DOI: 10.1038/ng.2384
24. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome / Day F.R., Hinds D.A., Tung J.Y. et al. // Nat. Commun. 2015; 6. DOI: 10.1038/ncomms9464
25. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations / Hayes M.G., Urbaneck M., Ehrmann D.A. et al. // Nat. Commun.– 2015;6:7502. DOI: 10.1038/ncomms8502

Статья поступила / Received 30.06
Получена после рецензирования / Revised 05.07
Принята в печать / Accepted 06.07

Сведения об авторах

Хурасева Анна Борисовна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИНО¹. E-mail: anna_mail@bk.ru. ORCID: 0000-0001-8670-4516

Свяченко Ксения Сергеевна, врач акушер-гинеколог². E-mail: ksenia.ksmu@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1999-3519

¹ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, 305041, Россия, Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

² ООО Медицинский центр «Живица», 305021, Россия, Курск, проспект Победы, д. 50

Автор для переписки: Хурасева Анна Борисовна. E-mail: anna_mail@bk.ru

Для цитирования: Хурасева А. Б., Свяченко К. С. Генетические маркеры синдрома поликистозных яичников: роль в патогенезе и фенотипических проявлениях заболевания. Медицинский алфавит. 2022; (24): 44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-44-47>.

About authors

Khuraseva Anna B., DM Sci (habil.), professor, Department of Obstetrics and Gynecology Institute of Continuing Education¹. E-mail: anna_mail@bk.ru. ORCID: 0000-0001-8670-4516

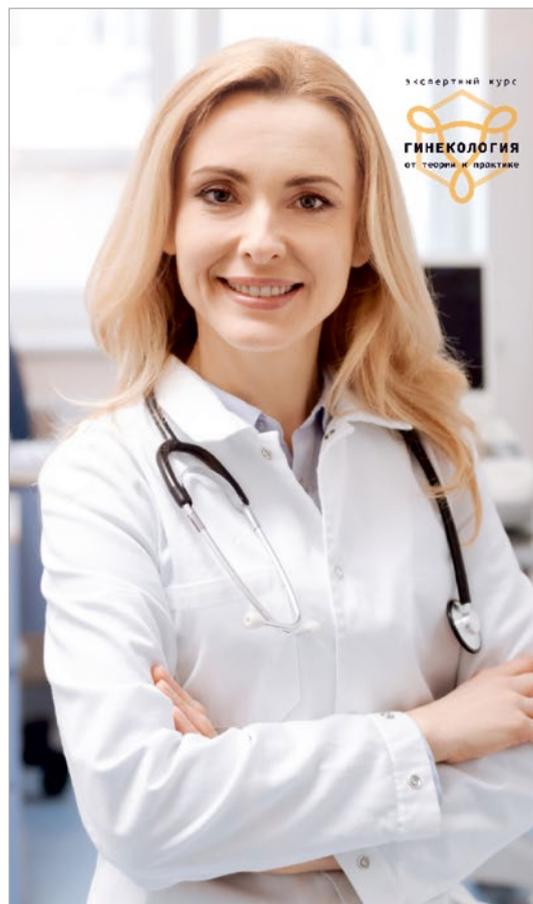
Svyatchenko Ksenia S., obstetrician-gynecologist². E-mail: ksenia.ksmu@gmail.com ORCID: 0000-0003-1999-3519

¹ Kursk State Medical University, Kursk, Russia

² Zhivitsa Medical Center. Kursk, Russia

Corresponding author: Khuraseva Anna B. E-mail: anna_mail@bk.ru

For citation: Khuraseva A. B., Svyatchenko K. S. Genetic markers of polycystic ovary syndrome: role in the pathogenesis and phenotypic manifestations of the disease. Medical alphabet. 2022; (24): 44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-44-47>



Экспертный курс. Гинекология: от теории к практике

• online

модератор – **Ирина Всеволодовна Кузнецова**

д.м.н., профессор, советник директора ФГБУ «Национальный медицинский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», руководитель направления «Гинекологическая эндокринология» НОЧУ ДПО «Высшая медицинская школа», Президент Международной Ассоциации Гинекологов, Эндокринологов и Терапевтов (МАГЭТ)



Новый формат образовательного проекта – живое общение между спикерами и слушателями!

первый день – лекции

ваши вопросы

второй день – практика и дискуссия

каждый семинар соответствует требованиям НМО

сентябрь 5 • 15 октябрь 11 • 22 ноябрь 15 • 26 декабрь 6 • 17



МАГЭТ
МЕЖДУНАРОДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
ГИНЕКОЛГОВ, ЭНДОКРИНОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ
iaget.ru

gyn.expert@eventumc.com
eventumc.com

