

ИЗМЕНЕНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Васюкова Е. А.¹, Зайкова Е. К.¹, Калинина О. В.¹, Горелова И. В.¹,
Пьянова И. В.¹, Богатырева Е. В.², Васильева Е. Ю.¹, Кокина М. А.¹,
Гринева Е. Н.¹, Попова П. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Общество с ограниченной ответственностью «АВА-ПЕТЕР»,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Попова Полина Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: pvpopova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 22.01.2023
и принята к печати 02.05.2023.

Резюме

Актуальность. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием, частота которого составляет 10–15 % женщин репродуктивного возраста. СПКЯ часто связан с нарушением углеводного и липидного обмена, сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и другими осложнениями. В настоящее время активно изучается роль ангиогенеза в патогенезе СПКЯ. **Цель.** Оценка основных ростовых факторов, влияющих на ангиогенез у пациенток с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами в подгруппах с нормальной и избыточной массой тела. **Материалы и методы.** В исследование были включены 45 пациенток с СПКЯ (22 женщины с индексом массы тела (ИМТ) < 25 кг/м² и 23 женщины с ИМТ > 25 кг/м²) и 45 женщин с нормальной овуляцией (22 женщины с ИМТ < 25 кг/м² и 23 женщины с ИМТ > 25 кг/м²) (контрольная группа). Семь факторов роста были проанализированы в плазме пациентов. **Результаты.** По сравнению с контрольной группой, женщины с СПКЯ и нормальным весом имели более высокие уровни эпидермального фактора роста (EGF) (медианы 5,57 и 0 пг/мл, $p = 0,040$) и лиганд *fms*-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3L) (медианы 5,0 и 2,25 пг/мл, $p = 0,018$). Фактор роста фибробластов 2 типа (FGF 2) и трансформирующий фактор роста альфа (TGF альфа) были повышены у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой независимо от наличия/отсутствия избыточной массы тела/ожирения ($p < 0,001$). **Заключение.** В группах с избыточной массой тела и в группах без избыточной массы тела у женщин с СПКЯ наблюдается увеличение факторов роста.

Ключевые слова: цитокины, EGF, FGF2, FLT3L, PCOS, PDGF AA, PDGF AB/BB, TNF- α , VEGF A.

Для цитирования: Васюкова Е.А., Зайкова Е.К., Калинина О.В., Горелова И.В., Пьянова И.В., Богатырева Е.В., Васильева Е.Ю., Кокина М.А., Гринева Е.Н., Попова П.В. Изменение факторов роста при синдроме поликистозных яичников. Трансляционная медицина. 2023;10(2):77-87. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-77-87.

CHANGES IN GROWTH FACTORS IN POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

Elena A. Vasukova¹, Ekaterina K. Zaikova¹, Olga V. Kalinina¹,
Inga V. Gorelova¹, Irina V. Pyanova¹, Elena V. Bogatyreva²,
Elena Y. Vasilyeva¹, Maria A. Kokina¹, Elena N. Grineva¹,
Polina V. Popova¹

Corresponding author:

Polina V. Popova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: pvpopova@yandex.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Limited Liability Company AVA-PETER, Saint Petersburg, Russia

Received 22 January 2023; accepted 02 May 2023.

Abstract

Background. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder affecting 10-15% of women of reproductive age. PCOS is often associated with metabolic disorders, type 2 diabetes, cardiovascular disease, and other complications. In recent years, angiogenesis has been widely discussed as an important factor in the pathogenesis of PCOS. **Objective.** To identify growth factors in women with PCOS compared with healthy women in normal and overweight subgroups. **Design and methods.** This case-control study carried out at the Almazov National Medical Research Centre (ANMRC) included 45 patients with PCOS (22 women with a body mass index (BMI) < 25 kg/m² and 23 women with a BMI > 25 kg/m²) and 45 women with normal ovulation (22 women with a BMI < 25 kg/m² and 23 women with a BMI > 25 kg/m²). Seven growth factors were analyzed in the plasma of patients. **Results.** Compared to the control group, normal weight women with PCOS had higher plasma levels of EGF (medians were 5.57 and 0 pg/ml, $p = 0.040$) and FLT3L (medians were 5.0 and 2.25 pg/ml, $p = 0.018$). Growth factors FGF 2 and TGF alpha were increased in women with PCOS both in overweight and normal weight subgroups ($p < 0.001$). **Conclusion.** In both overweight and non-overweight groups, women with PCOS show an increase in growth factors.

Key words: cytokines, EGF, FGF2, FLT3L, PCOS, PDGF AA, PDGF AB/BB, TNF- α , VEGF A.

For citation: Vasukova EA, Zaikova EK, Kalinina OV, Gorelova IV, Pyanova IV, Bogatyreva EV, Vasilyeva EY, Kokina MA, Grineva EN, Popova PV. Changes in growth factors in polycystic ovarian syndrome. Translatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(2):77-87. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-2-77-87.

Список сокращений: ГИ — гиперинсулинемия, ГнРГ — гонадолиберин, ГСПГ — гормон, связывающий половые гормоны, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, ИСА — индекс свободных андрогенов, ЛГ — лютеинизирующий гормон, МЦ — менструальный цикл, СПКЯ — синдром поликистозных яичников, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, EGF — эпидермальный фактор роста, FGF2 — фактор роста фибробластов 2 типа, FLT3L —

fms-подобная тирозинкиназа 3, PDGF AA — тромбоцитарный фактор роста, состоящий из двух субъединиц А, PDGF AB/BB — тромбоцитарный фактор роста с субъединицами А и В, TGF- α — трансформирующий фактор роста альфа, VEGF А — сосудистый эндотелиальный фактор роста А.

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринным

заболеванием, которым страдают 10–15 % женщин репродуктивного возраста. Он характеризуется клинической или биохимической гиперандрогенией, олиго-/ановуляцией и поликистозом яичников, выявляемыми при ультразвуковом исследовании [1]. СПКЯ часто сочетается с различными метаболическими нарушениями, такими как сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания и другие осложнения [2]. Пациентки с СПКЯ имеют более высокую частоту осложнений беременности по сравнению со здоровыми женщинами, таких как выкидыш, преждевременные роды и гестационный сахарный диабет. Кроме того, СПКЯ признан потенциальным фактором риска бесплодия, поскольку он приводит к нарушению овуляции [3]. Несмотря на большое количество проведенных исследований, основные механизмы патогенеза данного заболевания остаются неясными. Изучение инсулинорезистентности (ИР) является доминирующей теорией патогенеза СПКЯ, так как она встречается у 70 % женщин с этим синдромом [4]. Причиной гиперандрогении у этих лиц считают компенсаторную гиперинсулинемию [5]. Гиперинсулинемия (ГИ) приводит к повышению синтеза андрогенов в тека-клетках яичников, пролиферации тека-клеток, ФСГ-стимулированному синтезу эстрогенов, повышению уровня секреции ЛГ, активации гена ГН-РГ, снижению синтеза печенью глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что в свою очередь ведет к повышению свободного тестостерона [6]. Необходимо отметить особую роль ожирения при СПКЯ. Ожирение увеличивает степень ИР и ГИ при СПКЯ [7]. В большинстве исследований ИР оценивалась на фоне и под влиянием ожирения. В то же время патогенез СПКЯ не ограничивается только ИР и ГИ. Возможно, что основной, генетически обусловленный, фактор — нарушение цикличности выделения гонадолиберина (ГнРГ) или нарушение цирхорального ритма выделения ГнРГ, что чаще выявлялось у пациенток с СПКЯ без избыточного веса/ожирения [8].

В настоящее время активно изучается роль ангиогенеза в патогенезе СПКЯ. Роль ангиогенеза и ангиогенных факторов роста в циклическом функционировании репродуктивной системы женщины несомненна. Рост фолликулов и развитие желтого тела зависят от пролиферации новых капиллярных сосудов. Процесс выбора доминантного фолликула также связан с ангиогенезом, поскольку есть доказательства того, что выбранные фолликулы обладают более развитой микрососудистой сетью, чем другие фолликулы [9]. Ангиогенная активность находится под контролем основных ростовых факторов: сосудисто-эндотелиального фактора

роста, фактора роста фибробластов, эпидермального фактора роста, фактора роста тромбоцитов, инсулиноподобного фактора роста-1, а также цитокинов (таких, как тумор-некротический фактор, интерлейкины) [10]. Первым и хорошо изученным фактором, идентифицированным в качестве ответственного за сосудистые изменения, происходящие во время менструального цикла, был сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF-A) [11]. Считается, что помимо своего прямого стимулирующего влияния на ангиогенез в ткани яичников, он участвует в процессе формирования желтого тела, усиливает интраовариальный кровоток, а также может непосредственно повышать активность ферментов стероидогенеза [8]. Исследование R. Agrawal и соавторов (2002 г.), показало, что секреция VEGF усиливается под действием инсулина, также по данным исследования M. B. Stanek и коллег (2007 г.) было доказано, что гранулезные клетки у женщин с СПКЯ более чувствительны к инсулину [12, 13]. Поскольку ГИ характерна для СПКЯ, возможно, именно ГИ способствует повышению VEGF у женщин с СПКЯ. Эта теория подтверждается другими исследованиями. A. F. Amin и соавторы (2003 г.) и Abd El Aal и коллеги (2005 г.) наблюдали повышенные концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 вместе с повышенными концентрациями VEGF у женщин с СПКЯ, что подтверждает доказательства того, что секреция VEGF усиливается инсулином [14, 15].

Дисбаланс других ангиогенных факторов, таких как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста β (TGF β), основной фактор роста фибробластов (bFGF), лежит в основе увеличения стромальной ткани при СПКЯ и способствует овуляторной дисфункции и развитию синдрома гиперстимуляции яичников в протоколах стимуляции овуляции программ вспомогательных репродуктивных технологий [16, 17]. J. Gao и соавторы (2021 г.) показали, что уровни сывороточных PDGF, EGF и sFlt-1 были повышены у женщин с СПКЯ и оказывали влияние на исход беременности [18]. По данным исследования G. Almahbobi и коллег *in vitro* повышенные концентрации EGF и TGF- α блокировали рост антральных фолликулов и выработку эстрадиола [19].

Цель нашего исследования — определение факторов роста (EGF — эпидермальный фактор роста, VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста, TGF- α — трансформирующий фактор роста альфа, FGF2 — фактор роста фибробластов 2 типа, FLT3L — fms-подобная тирозинкиназа 3, PDGF AA — тромбоцитарный фактор роста, состоящий из двух субъединиц A, PDGF AB/BB —

тромбоцитарный фактор роста, состоящий из двух субъединиц А и В) у женщин с СПКЯ в сравнении со здоровыми женщинами в подгруппах с избыточной и нормальной массой тела.

Материалы и методы

Данное «случай-контроль» исследование было проведено в Национальном медицинском исследовательском центре имени В. А. Алмазова (НМИЦ им. В. А. Алмазова) в рамках текущего проекта «Разработка системы персонализированной информационной поддержки пациенток с синдромом поликистозных яичников», который стартовал в январе 2021 года. Исследование было одобрено местным этическим комитетом (протокол 3105-21); информированное письменное согласие было получено от всех пациентов.

Дизайн исследования и методика клинического обследования

В исследование были включены 45 пациенток с СПКЯ (22 женщины с индексом массы тела (ИМТ) $< 25 \text{ кг/м}^2$ и 23 женщины с ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$) и 45 женщин с нормальной овуляцией (22 женщины с ИМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ и 23 женщины с ИМТ $> 25 \text{ кг/м}^2$) (контрольная группа). Женщины были сопоставимы по возрасту в обеих группах (табл. 1). Критериями включения в контрольную группу были: возраст от 18 до 40 лет, яичники без признаков поликистоза, отсутствие гиперандрогении, наличие регулярного менструального цикла продолжительностью более 21 дня и менее 35 дней. Диагноз СПКЯ устанавливали в соответствии с пересмотренным Роттердамским консенсусом 2003 года (наличие двух из следующих трех критериев: признаки гиперандрогении — клинические и/или биохимические, признаки хронической ановуляции и ультразвуковые признаки) [1]. Критериями исключения были: гиперпролактинемия, синдром Кушинга, врожденная гиперплазия надпочечников или другие заболевания надпочечников, заболевания щитовидной железы, галакторея, кормление грудью и беременность), снижение толерантности к глюкозе или наличие сахарного диабета 1/2 типа, регулярное употребление препаратов, влияющих на функцию яичников, надпочечников, обмен углеводов и липидов в течение 2 месяцев, предшествующих исследованию.

Методика биохимического исследования крови

Метаболический профиль, включающий глюкозу в плазме крови натощак, инсулин и общий холестерин в сыворотке крови, проводили в цен-

тральной клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Забор крови для исследований производили из локтевой вены утром, после 14-часового голодания. Общий холестерин сыворотки крови определяли на биохимическом анализаторе COBAS INTEGRA 400 фирмы Roche (Швейцария) с использованием реактивов, калибраторов и контролей этой же фирмы. Референтные значения для этого метода: 0,0–5,17 ммоль/л для общего холестерина. ИР определяли на модели НОМА-IR по следующей формуле: (глюкоза натощак в ммоль/л $\times$ инсулин натощак в мкЕд) / 22,5 [20].

Методика гормонального исследования крови

Забор крови для исследования сывороточных уровней ЛГ, ФСГ, тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), инсулина, лептина, андростендиона, проводили утром на 3–5 день менструального цикла. Исследование уровня сывороточного ЛГ, ФСГ, тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), инсулина, проводили иммунохимическим методом на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 2010 фирмы Roche-Diagnostics (Германия) с использованием наборов реагентов и калибраторов той же компании. Референтные значения для этого метода: 1–10 мМЕ/мл для ЛГ, 1,8–10,5 мМЕ/мл для ФСГ (в фолликулярной фазе), 0,29–1,67 нмоль/л для тестостерона, 26,10–110,00 нмоль/л для ГСПГ и 2,6–24,9 мкЕд/мл для инсулина. Исследование уровня сывороточного андростендиона проводили с использованием реактивов фирмы DRG, Германия, с референтными значениями 0,75–3,89 нг/мл. Определение лептина (реагенты фирмы EIA) проводили методом ручного иммуноферментного анализа. Референтные значения по этому методу составляют 3,63–11,09 нг/мл.

Методика определения факторов роста

Семь факторов роста (EGF, FGF2, FLT3L, PDGF AA, PDGF AB/BB, VEGF, TGF- α) были проанализированы в плазме пациентов с использованием набора реагентов Luminex®xMAP™ от Merck (Германия). Мультиплексные анализы проводили в соответствии с протоколом производителя: панель с магнитными шариками цитокинов/хемокинов человека HCYTMAG-60K-PX38. Luminex® использует запатентованные технологии для внутренней цветовой маркировки микросфер двумя флуоресцентными красителями. Используя концентрацию этих красителей, создали наборы шариков, покрытых захватывающим ан-

тителом. После захвата анализируемого образца шариком вводили биотинилированное детектирующее антитело. Затем реакционную смесь инкубировали с конъюгатом стрептавидин-PE для завершения реакции на поверхности каждой микросферы. Каждая отдельная микросфера была идентифицирована, и результат ее биоанализа был количественно оценен на основе флуоресцентных репортерных сигналов. Данные выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл) или нанограммах на миллилитр (нг/мл) [21].

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics для Windows, версия 26, IBM Corp., Армонк, штат Нью-Йорк, США. Распределение переменных было проверено с использованием критерия Шапиро-Уилка в каждой группе, и числовые переменные показали ненормальное распределение. Результаты были представлены в виде медианы и интерквартильных диапазонов для клинических, биохимических, гормональных параметров и факторов роста. Их межгрупповые сравнения проводились с использованием теста Манна-Уитни. Корреляционный анализ уровней факторов роста проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты

Клинико-лабораторные характеристики

Характеристики всех пациенток приведены в таблице 1. У женщин с СПКЯ была выше средняя продолжительность менструального цикла ($p < 0,001$), более высокие уровни инсулина ($p = 0,001$), ЛГ ($p < 0,001$), ФСГ ($p < 0,001$), общего тестостерона ($p < 0,001$), андростендиона ($p < 0,001$) и индекса свободных андрогенов ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. При сравнении в подгруппе без избыточной массы тела женщины с СПКЯ имели более высокие уровни общего холестерина ($p = 0,003$) и ЛГ ($p < 0,001$), чем женщины без СПКЯ. Также обращает внимание, что средний уровень гликемии был выше в группе контроля по сравнению с группой СПКЯ (медианы 4,9 и 5,1 ммоль/л соответственно), что может быть обусловлено тем, что часть из них соблюдала диету по собственной инициативе до включения в исследование.

Сравнительная характеристика уровней факторов роста

Данные, полученные в результате сравнительного анализа уровней факторов роста у женщин

с СПКЯ и контрольной группой представлены в таблице 2. У женщин с СПКЯ были более высокие уровни EGF ($p = 0,008$), PDGF AB/BB ($p = 0,004$), FGF 2 ($p < 0,001$), FLT 3L ($p = 0,017$), TGF- α ($p < 0,001$). При анализе в подгруппах с избыточным весом и без него, уровни EGF и FLT3L были выше в подгруппе без избыточного веса, тогда как уровни FGF2 и TGF- α были повышены как в подгруппе с избыточным весом, так и без него.

Корреляция факторов роста с другими параметрами

В ходе корреляционного анализа установлены прямые связи PDGF AA с общим тестостероном ($r = 0,320$, $p = 0,039$), VEGF a с общим тестостероном ($r = 0,344$, $p = 0,026$) и PDGF AB/BB с общим тестостероном ($r = 0,346$, $p = 0,025$) и ИСА ($r = 0,344$, $p = 0,034$). Все выявленные связи имели умеренную тесноту по шкале Чеддока. При разделении пациенток по весу, у женщин с СПКЯ и наличием избыточной массы/ожирения были выявлены статистически значимые прямые корреляционные связи заметной тесноты по шкале Чеддока PDGF AA с общим тестостероном ($r = 0,624$, $p = 0,002$), VEGF a с общим тестостероном ($r = 0,477$, $p = 0,025$) и PDGF AB/BB с общим тестостероном ($r = 0,551$, $p = 0,008$) и ИСА ($r = 0,553$, $p = 0,014$). В подгруппе женщин с СПКЯ без избыточного веса не было выявлено статистически значимых прямых корреляционных связей факторов роста с общим тестостероном, андростендионом, инсулином, индексом НОМА и ИСА.

Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено повышение ряда факторов роста (EGF, FGF2, FLT3L, TGF- α) у женщин с СПКЯ. Из них наименее исследованным при СПКЯ является TGF- α .

В ходе поиска в российских и международных реферативных базах нами было найдено лишь одно исследование TGF- α у женщин с СПКЯ [22]. Лихачева В. В. и соавторы (2018 г.) выявили сниженный уровень данного ФР в фолликулярной жидкости у женщин с СПКЯ [22]. В нашем исследовании впервые было выявлено повышение уровня TGF- α у женщин с СПКЯ в плазме по сравнению с группой контроля.

TGF- α вместе с EGF играют важную роль в пролиферации клеток гранулезы антральных фолликулов, размером от 1 до 5 мм, и в то же время защищают фолликулы от воздействия на их гранулезу ФСГ [10]. Этот механизм позволяет фолликулам достаточно долго находиться на данной стадии, например, при беременности и при

Таблица 1. Сравнение клинических и лабораторных характеристик участников

Table 1. Comparison of clinical and laboratory characteristics of participants

	ИМТ ≤ 25		Р*	ИМТ ≥ 25		Р*	СПКЯ (n = 45)	Контроль (n = 45)	Р**
	СПКЯ (n = 22)	Контроль (n = 22)		СПКЯ (n = 23)	Контроль (n = 23)				
Возраст, годы	27 [24–30]	27 [25–29]	0,981	27 [22,5–30,5]	30 [28–30,5]	0,062	27 [23–30]	28 [26–30]	0,841
ИМТ	21,9 [20–23,8]	21,5 [20–22,5]	0,231	33,9 [28,2–37,9]	28,7 [27,3–33,1]	0,065	25,3 [21,8–33,9]	26 [21,6–28,7]	0,560
Средняя продолжительность МЦ, дни	30 [28–37]	28 [28–29]	0,007*	30 [28–50]	28 [28–29]	0,007*	30 [28–40]	28 [28–29]	< 0,001**
Глюкоза н/г, ммоль/л	4,7 [4,5–5,1]	4,9 [4,6–5,1]	0,690	5,0 [4,8–5,2]	5,3 [5,0–5,5]	0,037*	4,9 [4,6–5,2]	5,1 [4,8–5,3]	0,036**
Инсулин, мкЕд/мл	7,0 [4,3–8,7]	6,4 [4,8–8,8]	0,888	18,2 [12,4–23,7]	9,5 [6,7–17,0]	0,001*	10,5 [6,6–20,3]	7,6 [5,6–10,1]	0,001**
Лептин, нг/мл	18,4 [11,3–35,6]	16,3 [9,3–48,7]	0,606	40,2 [30–89,7]	37,6 [25,2–48,8]	0,318	33,7 [13,2–52,4]	30,1 [12,4–48,7]	0,340
Индекс НОМА	1,4 [1–1,8]	1,4 [0,9–2]	0,925	4,3 [2,7–5,4]	2,1 [1,5–3,8]	0,003*	2,2 [1,4–4,6]	1,7 [1,2–2,4]	0,004**
Общий холестерин, мг/д	4,9 [4,3–5,4]	4,2 [0,6–4,9]	0,003*	4,4 [3,8–5,3]	4,7 [4,3–5,1]	0,606	4,8 [4,2–5,3]	4,4 [3,9–5]	0,004**
ФСГ, мМЕ/мл	6,0 [5,0–6,9]	6,7 [5,8–8,1]	0,058	4,8 [4,4–5,7]	6,5 [5,6–7,7]	< 0,001*	5,3 [4,7–6,3]	6,6 [5,7–8]	0,002**
ЛГ, мМЕ/мл	11,1 [6,7–14,6]	5,9 [4,8–7,3]	< 0,001*	7,4 [6,6–12,1]	6,3 [4,6–7,6]	0,050	8,3 [6,6–12,8]	6,2 [4,7–7,5]	< 0,001**
Общий тестостерон, нмоль/л	1,5 [1,2–2,1]	0,8 [0,7–1,2]	< 0,001*	1,8 [1,4–2,3]	1,1 [0,7–1,3]	< 0,001*	1,7 [1,3–2,2]	0,89 [0,7–1,2]	< 0,001**
Андростендион, нг/мл	3,0 [2,3–4,9]	2,1 [1,3–2,7]	0,005*	3,5 [2,2–4,6]	2,2 [1,8–3,4]	0,018*	3,3 [2,3–4,8]	2,1 [1,6–2,8]	< 0,001**
ГСПГ, нмоль/л	57,0 [40,6–80,1]	82,4 [55,9–102,4]	0,062	26,7 [15,9–41,8]	59,0 [40,3–78,4]	0,001*	41,8 [25,1–62,6]	63,8 [51,4–95,4]	< 0,001**
ИСА, %	2,8 [1,8–3,8]	1,0 [0,9–1,4]	0,003*	5,0 [3,4–9,5]	1,7 [1,4–2,9]	< 0,001*	3,8 [2,1–6,6]	1,4 [0,9–2,1]	< 0,001**

Результаты представлены в виде медиан и межквартильных размахов. ИМТ — индекс свободных андрогенов, ФСГ — фолликулимулирующий гормон, ЛГ — лютеинизирующий гормон, МЦ — менструальный цикл, СПКЯ — синдром поликистозных яичников, ГСПГ — гормон, связывающий половые гормоны. Примечание: * сравнение СПКЯ с контрольной группой с помощью критерия Манна-Уитни, значение $P < 0,05$ считалось значимым (*), ** — сравнение женщин с СПКЯ и группой контроля без разделения по весу.

Таблица 2. Сравнение факторов роста между СПКЯ и группой контроля

Table 2. Comparison of growth factors between PCOS and controls

	ИМТ ≤ 25		P*	ИМТ > 25		P*	СПКЯ (n = 45)	Контроль (n = 45)	P**
	СПКЯ (n = 22)	Контроль (n = 22)		СПКЯ (n = 23)	Контроль (n = 23)				
EGF, пг/мл	5,57 [0,0–12,85]	0,0 [0,0–4,42]	0,040*	2,25 [0,21–6,49]	0,0 [0,0–4,86]	0,079	2,2 [0–10,4]	0 [0–4,4]	0,008**
PDGF AA, пг/мл	462,48 [284,84–797,1]	428,22 [166,49–549,74]	0,270	387,6 [247,95–812,14]	344,53 [225,76–538,12]	0,423	410,9 [281–797]	426,3 [216,6–549,7]	0,198
PDGF AB/ BB, пг/мл	7 488,4 [4 825,93– 10 910,01]	6 111,17 [3 511,4–7 622,8]	0,213	7 311,4 [4 303,85– 11 776,66]	4 397,67 [3 719,19– 7 640,57]	0,138	7 311 [4770–11 590]	6 048 [3 658–7 622]	0,044**
FGF 2, пг/мл	30,68 [21,07–63,87]	14,97 [4,83– 21,07]	0,001*	33,56 [22,44–43,59]	18,14 [12,34–30,65]	0,017*	31,2 [21–51,7]	18,1 [11,4–26,4]	<0,001**
FLT 3L, пг/мл	5,01 [2,65–7,32]	2,25 [0,0–4,94]	0,018*	6,36 [1,73–7,55]	3,44 [0,82–5,69]	0,252	5 [2,3–7,3]	2,8 [0–5,3]	0,017**
VEGF A, пг/ мл	9,79 [5,46–20,24]	10,04 [1,35–23,29]	0,647	15,43 [8,3–29,05]	12,04 [1,0–23,16]	0,187	11,9 [7,1–25,4]	10,9 [1,3–23,2]	0,204
TGF-α, пг/мл	1,08 [0,4–2,39]	0,17 [0,0–0,59]	0,001*	1,39 [0,59–2,04]	0,4 [0,0–0,73]	0,007*	1,2 [0,4–2,3]	0,2 [0–0,6]	<0,001**

Результаты представлены в виде медиан и межквартильных размахов. EGF — эпидермальный фактор роста, FGF2 — фактор роста фибробластов 2 типа, FLT3L — fms-подобная тирозинкиназа 3, PDGF AA — тромбоцитарный фактор роста, состоящий из двух субъединиц A, PDGF AB/BB — тромбоцитарный фактор роста с субъединицами A и B, VEGF A — сосудистый эндотелиальный фактор роста A, TGF-α — трансформирующий фактор роста альфа. Примечание: * сравнение СПКЯ с контрольной группой с помощью критерия Манна-Уитни, значение $P < 0,05$ считалось значимым (*), ** — сравнение женщин с СПКЯ и группой контроля без разделения по весу.

длительном воздействии агонистов люлиберина (при лечении эндометриоза и миомы матки), а также способствует формированию пула данных фолликулов. Снижение концентрации EGF и TGF- α в фолликулах более 4–5 мм в диаметре позволяет ФСГ воздействовать на гранулезу этих фолликулов [23, 24]. Таким образом, повышенный уровень TGF- α может вносить вклад в нарушение овуляции, характерное для женщин с СПКЯ. Необходимы дальнейшие исследования, для уточнения роли TGF- α в патогенезе СПКЯ.

EGF относится к наиболее мощным стимуляторам клеточной пролиферации. Он обнаружен в клетках гранулезы, стромальных клетках эндометрия, молочных железах и других тканях, обладает онкогенным эффектом в эстрогензависимых тканях (эндометрий, молочные железы) [10]. Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста часто является неблагоприятным фактором прогноза течения различных опухолей эпителиального происхождения, в частности, при серозном раке яичников [25]. В исследовании J. Gao и соавторов (2021 г.), изучавших связь между повышением уровней EGF и PDGF у женщин с СПКЯ с наличием невынашивания в анамнезе, уровни сывороточных EGF и PDGF в группе невынашивания беременности были выше, чем в группе успешных родов [26]. По данным нашего исследования, уровень EGF был выше у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой в подгруппе без избыточного веса/ожирения. Значимой разницы в процентном соотношении невынашивания между группами СПКЯ и контроля в нашем исследовании не было, возможно, в связи с малым количеством женщин с беременностями в анамнезе.

Другим важным ангиогенным фактором является FGF2, участвующий в паракринной передаче сигналов внутри фолликула. В исследованиях *in vitro* было показано, что FGF2 улучшает пролиферацию гранулезы и тека-клеток, а также рост примордиальных и первичных фолликулов [27]. Дифференцировка клеток гранулезы яичников осуществляется с помощью фактора роста фибробластов [28] посредством экспрессии рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ) в клетках гранулезы и пролиферирующих зародышевых клетках яичников [29]. Исследование K. Patil и коллег (2021 г.) выявило более низкий уровень FGF2 сыворотки крови у женщин с СПКЯ и нормальным весом по сравнению с группой контроля [30]. Наши данные не согласуются с данным исследованием. Уровень FGF2 был выше в группе женщин с СПКЯ, независимо от наличия/отсутствия избыточного веса/ожирения.

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) в основном продуцируется и высвобождается тромбоцитами, мононуклеарными макрофагами, эндотелиальными клетками сосудов, гладкомышечными клетками сосудов, плацентарными и эмбриональными клетками и мезангиальными клетками. PDGF передает информацию через тирозинкиназный путь паракринным образом в яичник и играет важную роль в регуляции роста ооцитов и развития эмбриона [31]. PDGF представляет собой димерный гликопротеин с молекулярной массой 28–32 кДа, который может состоять из двух субъединиц A (PDGF-AA), двух субъединиц B (PDGF-BB) или из субъединиц A и B (PDGF-AB) [32]. В ранее упоминавшемся исследовании J. Gao и соавторов (2021 г.) уровень PDGF в группе невынашивания беременности был выше, чем в группе успешных родов у женщин с СПКЯ. Той же группой ученых на другой выборке пациенток был выявлен более высокий уровень PDGF в группе СПКЯ по сравнению с группой контроля [18]. Наши данные согласуются с результатами предыдущих работ. В нашем исследовании уровень PDGF AB/BB был выше в группе женщин с СПКЯ.

По данным R. Agrawal и коллег (1998 г.), уровень VEGF в сыворотке был значительно выше у женщин с СПКЯ по сравнению с группой контроля [33]. Эти данные были сопоставимы с результатами двух исследований P. G. Artini и соавторов, проведенных в 2006 и 2009 годах, в которых женщины с СПКЯ имели также более высокий уровень VEGF [34, 35]. Наше исследование не выявило повышения VEGF у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой. Возможно, несоответствие обусловлено методологическими различиями и определением VEGF в разных биологических жидкостях.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, в частности, малый размер выборки, который мог обусловить отсутствие различий в уровнях ФР. Кроме того, наблюдательный характер исследования не дает возможности сделать окончательный вывод о причинно-следственной связи повышения уровня факторов роста и их роли в патогенезе СПКЯ. Необходимы дальнейшие поиски для подтверждения данных, полученных в ходе настоящей работы.

Заключение

Наше исследование впервые продемонстрировало повышение уровня TGF- α и FGF2, а также подтвердило повышение уровней факторов роста

EGF, FLT3L, PDGF AB/BB у пациенток с СПКЯ по сравнению с контрольной группой. Факторы роста EGF и FLT3L были выше в подгруппе без избыточного веса, тогда как уровни FGF2 и TGF- α были повышены как в подгруппе с избыточным весом, так и без него. Таким образом, можно предположить, что повышенная продукция факторов роста при СПКЯ не связана с наличием избыточного веса/ожирения и может являться стимулирующим фактором к продукции андрогенов, о чем свидетельствует наличие прямых корреляционных связей между ФР (PDGF AA, PDGF AB/BB, VEGF) и общим тестостероном и андростендионом.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено при поддержке следующего источника: государственное задание № 25, регистрационный номер 121031100288-5. Кроме того, для решения задач по сравнению цитокинового профиля у женщин с СПКЯ и контрольной группы использованы образцы из коллекции, собранной от участниц исследования «Изучение влияния разных способов снижения веса на фертильность и микробиом женщин с ожирением и СПКЯ», выполненного в 2018–2020 гг. / The study was carried out with the support of the following source: State assignment No. 25, registration number 121031100288-5. In addition, to solve the problems of comparing the cytokine profile in women with PCOS and the control group, samples from the collection collected from participants of the study “Studying the effect of different methods of weight loss on fertility and microbiome of obese women and PCOS”, performed in 2018–2020, were used.

Список литературы / References

1. The 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). *Human Reproduction*. 2004; 19(1):41–47. DOI: 10.1093/humrep/deh098.
2. Aziz M, Sidelmann JJ, Faber J, et al. Polycystic ovary syndrome: cardiovascular risk factors according to specific phenotypes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2015; 94(10):1082–1089. DOI: 10.1111/aogs.12706.
3. Tan S, Hahn S, Benson S, et al. Psychological implications of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008; 23(9):2064–2071. DOI: 10.1093/humrep/den227.
4. Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003; 80(2):255–258. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00734-9.
5. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 50(1):113–116. DOI: 10.1210/jcem-50-1-113.
6. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(6):2001–2005. DOI: 10.1210/jcem.83.6.4886.
7. Mozhejko LF, Potockaya AA. Polycystic ovarian syndrome: a modern view on the problem (review). *Vestnik of KSMA named after I. K. Akhunbaev*. 2022. In Russian [Можейко Л.Ф., Потоцкая А.А. Синдром поликистозных яичников: современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева*. 2022, 6: 47–52].
8. Dedov II, Melnichenko GA, Andreeva EN, et al. Polycystic ovary syndrome. *MIA: Moscow*, 2007. P. 368. In Russian [Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников. *МИА. Москва*, 2007. С. 368].
9. Ma T, Cui P, Tong X, et al. Endogenous Ovarian Angiogenesis in Polycystic Ovary Syndrome-Like Rats Induced by Low-Frequency Electro-Acupuncture: The CLARITY Three-Dimensional Approach. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(11):3500. DOI: 10.3390/ijms19113500.
10. Zenkina VG. Factors of angiogenesis in the development of physiological and pathological processes of the female gonads. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2016; 15(4):111–119. In Russian [Зенкина В.Г. Факторы ангиогенеза при развитии физиологических и патологических процессов женской гонады. *Бюллетень сибирской медицины*. 2016;15(4):111–119] DOI: 10.20538/1682-0363-2016-4-111-119.
11. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Trends Cardiovasc Med*. 1993; 3(6):244–250. DOI: 10.1016/1050-1738(93)90046-9.
12. Agrawal R, Jacobs H, Payne N, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor released by cultured human luteinized granulosa cells is higher in women with polycystic ovaries than in women with normal ovaries. *Fertil Steril*. 2002; 78(6):1164–1169. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04242-5.
13. Stanek MB, Borman SM, Molskness TA, et al. Insulin and insulin-like growth factor stimulation of vascular endothelial growth factor production by luteinized granulosa cells: comparison between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and non-PCOS women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(7):2726–2733. DOI: 10.1210/jc.2006-2846.

14. Amin AF, Abd el-Aal DE, Darwish AM, et al. Evaluation of the impact of laparoscopic ovarian drilling on Doppler indices of ovarian stromal blood flow, serum vascular endothelial growth factor, and insulin-like growth factor-1 in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003; 79(4):938–941. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04849-5.
15. Abd El Aal DE, Mohamed SA, et al. Vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in polycystic ovary syndrome and their relation to ovarian blood flow. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005; 118(2):219–224. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2004.07.024.
16. Tal R, Seifer DB, Arici A. The emerging role of angiogenic factor dysregulation in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *Semin Reprod Med*. 2015; 33(3):195–207. DOI: 10.1055/s-0035-1552582.
17. Qu J, Che Y, Xu P, et al. The Higher Response of Vascular Endothelial Growth Factor and Angiotensin-II to Human Chorionic Gonadotropin in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Fertil Steril*. 2015; 8(4):373–378. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4176.
18. Gao J, Song Y, Wang D, et al. Serum Levels of PDGF, EGF, and sFlt-1 in Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Their Predictive Effects on Pregnancy Outcomes. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021; 2021:7118464. DOI: 10.1155/2021/7118464.
19. Almahbobi G, Nagodavithane A, Trounson AO. Effects of epidermal growth factor, transforming growth factor alpha and androstenedione on follicular growth and aromatization in culture. *Hum Reprod*. 1995; 10(10):2767–2772. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135789.
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7):412–419. DOI: 10.1007/BF00280883.
21. Rudik DV, Gulidova OV. Multiplex analysis on the Luminex platform. Development and registration of medicines. 2014; 3:98–104. In Russian [Рудик Д.В., Гулидова О.В. Мультиплексный анализ на платформе Luminex. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2014; 3:98–104].
22. Zorina VN, Likhacheva VV, Zorina RM, et al. Imbalance in cytokine network/regulatory transport protein system in various types of infertility during in vitro fertilization programs. *Medical Immunology (Russia)*. 2018; 20(2):203–214. In Russian [Зорина В.Н., Лихачева В.В., Зорина Р.М. и др. Дисбаланс в системе «цитокиновая сеть — регуляторно-транспортные белки» при различных видах бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения. Медицинская иммунология. 2018; 20(2):203–214]. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-2-203-214.
23. Furger C, Cronier L, Poirot C, et al. granulosa cells in culture exhibit functional cyclic AMP-regulated gap junctions. *Mol Hum Reprod*. 1996; 2(8):541–548. DOI: 10.1093/molehr/2.8.541.
24. Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, et al. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(2):879–887. DOI: 10.1210/jc.2002-021196.
25. Antoneeva II, Petrov SB. Markers of apoptosis and proliferation of tumor cells in the dynamics of progression of ovarian cancer. *Oncology (Ukrainian)*. 2008; 2:234–237. In Russian [Антонеева И.И., Петров С.Б. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника. Онкология. 2008; 2:234–237].
26. Gao J, Song Y, Huang X, et al. The expression of platelet-derived growth factor, epidermal growth factor, and insulin-like growth factor-II in patients with polycystic ovary syndrome and its correlation with pregnancy outcomes. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(5):5671–5678. DOI: 10.21037/apm-21-1003.
27. Plendl J. Angiogenesis and vascular regression in the ovary. *Anat Histol Embryol*. 2000; 29(5):257–266. DOI: 10.1046/j.1439-0264.2000.00265.x.
28. Adashi EY, Resnick CE, Croft CS, et al. Basic fibroblast growth factor as a regulator of ovarian granulosa cell differentiation: a novel non-mitogenic role. *Mol Cell Endocrinol*. 1988; 55(1):7–14. DOI: 10.1016/0303-7207(88)90085-8.
29. Gospodarowicz D, Plouët J, Fujii DK. Ovarian germinal epithelial cells respond to basic fibroblast growth factor and express its gene: implications for early folliculogenesis. *Endocrinology*. 1989; 125(3):1266–1276. DOI: 10.1210/endo-125-3-1266.
30. Patil K, Hinduja I, Mukherjee S. Alteration in angiogenic potential of granulosa-lutein cells and follicular fluid contributes to luteal defects in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2021; 36(4):1052–1064. DOI: 10.1093/humrep/deaa351.
31. Di Pietro M, Scotti L, Irusta G, et al. Local administration of platelet-derived growth factor B (PDGFB) improves follicular development and ovarian angiogenesis in a rat model of Polycystic Ovary Syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2016; 433:47–55. DOI: 10.1016/j.mce.2016.05.022.
32. Florova MS. The role of growth factors in the pathogenesis of endometriosis. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019; 68(3):71–80. In Russian [Флорова М.С. Роль ростовых факторов в патогенезе эндометриоза. Журнал акушерства и женских болезней. 2019; 68(3):71–80]. DOI: 10.17816/JOWD68371-80.
33. Agrawal R, Sladkevicius P, Engmann L, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations and ovarian stromal blood flow are increased in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod*. 1998; 13(3):651–655. DOI: 10.1093/humrep/13.3.651.

34. Artini PG, Monti M, Matteucci C, et al. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in polycystic ovary syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Gynecol Endocrinol.* 2006; 22(8):465–470. DOI: 10.1080/09513590600906607.

35. Artini PG, Ruggiero M, Parisen Toldin MR, et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Hum Fertil (Camb).* 2009; 12(1):40–44. DOI: 10.1080/14647270802621358.

Информация об авторах:

Васюкова Елена Андреевна, младший научный сотрудник НИЛ эндокринных заболеваний у беременных, Институт эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Зайкова Екатерина Константиновна, младший научный сотрудник НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Калинина Ольга Викторовна, д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины и генетики, ведущий научный сотрудник НИЛ аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Горелова Инга Вадимовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с клиникой, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пьянова Ирина Вениаминовна, лаборант-исследователь НИЛ эндокринных заболеваний у беременных, Институт эндокринологии, врач ультразвуковой диагностики, Консультативно-диагностическое отделение Перинатального центра, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Богатырева Елена Васильевна, к.м.н., врач акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО «АВА-ПЕТЕР»;

Васильева Елена Юрьевна, заведующая центральной клинко-диагностической лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кокина Мария Александровна, младший научный сотрудник НИЛ метаболических заболеваний и микробиоты, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист-эндокринолог по Северо-Западному федеральному округу, директор Института эндокринологии, заведующий кафедрой эндокринологии Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Попова Полина Викторовна, к.м.н., заведующий НИЛ метаболических заболеваний и микробиоты, НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Elena A. Vasukova, Junior Researcher, Research Laboratory of Endocrine Diseases in Pregnancy, Institute of Endocrinology, Almazov National Medical Research Centre;

Ekaterina K. Zaikova, Junior Researcher, Research Laboratory of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases, World-Class Research Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Kalinina, MD, PhD, Professor, Leading Researcher, Research Laboratory of Autoimmune and Autoinflammatory Diseases, World-Class Research Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Inga V. Gorelova, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with Clinic, Almazov National Medical Research Centre;

Irina V. Pyanova, Research laboratory assistant, Research Laboratory of Endocrine Diseases in Pregnancy, Institute of Endocrinology, Specialist of ultrasound diagnostics in CDD, Almazov National Medical Research Centre;

Elena V. Bogatyreva, MD, PhD, Obstetrician-gynecologist, Reproductive specialist, Limited Liability Company AVA-PETER;

Elena Y. Vasilyeva, Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Laboratory Diagnostics Specialist, Almazov National Medical Research Centre;

Maria A. Kokina, Junior Researcher, Research Laboratory of Metabolic Disorders and Microbiota, Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Research Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Elena N. Grineva, MD, PhD, Professor, the Chief endocrinologist of the North-West Federal District, Director of Endocrinology Institute, Almazov National Medical Research Centre;

Polina V. Popova, PhD, Head of the Research Laboratory of Metabolic Disorders and Microbiota, Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Research Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre.