



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.766>

Роль генетических и эпигенетических факторов в развитии синдрома поликистозных яичников

Ю.Е. Коваль¹, Т.Д. Капырина¹, И.В. Игнатко¹, К.Р. Бахтияров¹, И.И. Гильмутдинова¹,
Е.В. Виривская²

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева»;
Россия, 302026 Орел, Комсомольская ул., д. 95

Для контактов: Татьяна Дмитриевна Капырина, e-mail: kapyrina_t_d@staff.sechenov.ru

Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одним из наиболее распространенных эндокринных и метаболических расстройств у женщин репродуктивного возраста, оказывающее влияние на здоровье в течение всей жизни. Среди причин развития данной патологии выделяют генетические факторы – полиморфизмы генов *CYP11A1*, *CYP17A1*, *DENND1A*, эпигенетические (метилирование промоторов генов, ассоциированных с синтезом стероидных гормонов и инсулиновой сигнализацией, роль микроРНК в регуляции фолликулогенеза и гиперандрогении), а также факторы окружающей среды (диета, стресс, экзогенные токсины). Совместно эти механизмы приводят к дисфункции стероидогенеза, гиперандрогении, ановуляции, инсулинорезистентности, формируя гетерогенные клинические фенотипы. Проведен комплексный анализ современных данных о роли генетических и эпигенетических факторов в развитии СПКЯ для рассмотрения перспектив применения полученных данных для совершенствования ранней диагностики и разработки новых схем лечения.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников СПКЯ, генетика, эпигенетика, метилирование ДНК, микроРНК, гиперандрогения, инсулинорезистентность, ожирение

Для цитирования: Коваль Ю.Е., Капырина Т.Д., Игнатко И.В., Бахтияров К.Р., Гильмутдинова И.И., Виривская Е.В. Роль генетических и эпигенетических факторов в

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

развитии синдрома поликистозных яичников. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.766>.

The role of genetic and epigenetic factors in developing polycystic ovary syndrome

Yulia E. Koval¹, Tatyana D. Kapryrina¹, Irina V. Ignatko¹, Kamil R. Bakhtiyarov¹,
Ilsina I. Gilmutdinova¹, Elena V. Virivskaya²

¹Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119048, Russia;

²Turgenev Orel State University; 95 Komsomolskaya Str., Orel 302026, Russia;

Corresponding author: Tatyana D. Kapryrina, e-mail: kapryrina_t_d@staff.sechenov.ru

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine and metabolic disorders in women of reproductive age, affecting health throughout the lifespan. The etiology of this condition includes genetic factors such as polymorphisms of the *CYP11A1*, *CYP17A1*, and *DENND1A* genes-related epigenetic mechanisms (including promoter methylation of genes associated with steroid hormone synthesis and insulin signaling, as well as the role of microRNAs in regulating folliculogenesis and hyperandrogenism), and environmental cues (diet, stress, and exogenous toxins). Together, these mechanisms lead to dysregulated steroidogenesis, hyperandrogenism, anovulation, and insulin resistance, resulting in heterogeneous clinical phenotypes. The aim of this review is to comprehensively analyze current evidence on the role played by genetic and epigenetic factors in PCOS development and to explore potential application of such findings for improving early diagnosis and developing novel therapeutic approaches.

Keywords: polycystic ovary syndrome, PCOS, genetics, epigenetics, DNA methylation, microRNA, hyperandrogenism, insulin resistance, obesity

For citation: Koval Yu.E., Kapryrina T.D., Ignatko I.V., Bakhtiyarov K.R., Gilmutdinova I.I., Virivskaya E.V. The role of genetic and epigenetic factors in developing polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.766>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) ассоциирован с полиморфизмами генов, участвующих в стероидогенезе, метаболизме и нейроэндокринной функции.	Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with gene polymorphisms involved in steroidogenesis, metabolism, and neuroendocrine function.
Эпигенетические изменения включают метилирование промоторов ключевых генов, модификации гистонов, дисрегуляцию микроРНК.	Epigenetic changes include promoter methylation of key genes, histone modifications, and microRNA dysregulation.
Патогенез СПКЯ связан с гиперактивностью кисспептин-экспрессирующих нейронов (KNDy-	PCOS pathogenesis is linked to KNDy neuron (kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons)

нейронов), дисбалансом соотношения лютеинизирующего/фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ/ФСГ), гиперандрогенией и инсулинорезистентностью.	hyperactivity, imbalanced ratio of luteinizing/follicle-stimulating hormones (LH/FSH), hyperandrogenism, and insulin resistance.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
Обобщены современные данные о взаимосвязи генетических, эпигенетических и метаболических нарушений при развитии СПКЯ.	This review summarizes current data on the interplay between genetic, epigenetic and metabolic disturbances in PCOS development.
Представлен детальный анализ роли 11-оксигенированных андрогенов – 11-кетотестостерона (11КТ) и 11-кетодигидротестостерона (11KDHT), которые являются доминирующими циркулирующими андрогенами и ассоциированы с метаболическим риском.	A detailed analysis is presented on the role for 11-oxygenated androgens – 11-ketotestosterone (11KT) and 11-ketodihydrotestosterone (11KDHT) as the dominant circulating androgens associated with metabolic risk.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Выявление специфических полиморфизмов генов и эпигенетических маркеров может позволить стратифицировать пациенток по риску метаболических нарушений.	Identification of specific gene polymorphisms and epigenetic markers may allow stratification of patients according to the risk of metabolic disorders.
Молекулярное типирование СПКЯ может стать основой для персонализированной терапии, например таргетного воздействия на KNDy-нейроны через нейрокинин В, сигнальный путь Hippo и модуляцию микроРНК.	PCOS molecular typing may lay a foundation for personalized therapy, e.g., targeted modulation of KNDy neurons via neurokinin B, the Hippo signaling pathway, and microRNA expression.

Введение / Introduction

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одной из наиболее распространенных эндокринных патологий, которая поражает 11–13 % женщин репродуктивного возраста и оказывает непосредственное влияние на протяжении всей жизни [1]. Несмотря на прогресс в исследованиях, этиопатогенез СПКЯ остается не до конца изученным. Наследственная предрасположенность подтверждается семейными случаями, однако конкретные механизмы передачи пока не определены. Современные данные указывают на возможность трансгенерационного эпигенетического наследования, при котором особенности метаболизма и гормонального статуса матери могут программировать предрасположенность к СПКЯ и ассоциированным состояниям у потомства [2]. При постановке диагноза рекомендуется основываться на пересмотренные Роттердамские критерии, которые были включены в обновленное международное руководство, утвержденное в 2023 г. Диагноз подтверждается двумя из трех критериев: гиперандрогения (клиническая или биохимическая), нерегулярные циклы и поликистоз яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ), а также повышение уровня антимюллера гормона в крови (АМГ), при этом исключаются другие заболевания, которые могут имитировать проявления СПКЯ [1, 3]. Клиническая картина отличается значительным разнообразием, создавая сложности как в диагностике, так и в выборе терапии.

Пациентки с СПКЯ сталкиваются с повышенными рисками репродуктивных нарушений, включая бесплодие, невынашивание беременности на ранних и поздних сроках, а также осложнениями в гестационном периоде – гестационный сахарный диабет, преэклампсия (ПЭ) и преждевременные роды [4, 5]. Значительную проблему представляют сопутствующие метаболические нарушения: инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия и высокая вероятность развития сахарного диабета 2-го типа (СД-2) [6]. Возникают риски сердечно-сосудистых патологий – от ишемической болезни сердца до нарушения мозгового кровообращения [7]. Психосоциальный аспект заболевания проявляется высокой частотой тревожных расстройств, депрессий и нарушений пищевого поведения, существенно влияя на качество жизни пациенток [8].

Для понимания этиологии СПКЯ требуется комплексный анализ взаимодействия генетических и эпигенетических механизмов. Гены, вовлеченные в процессы стероидогенеза – цитохрома P450 семьи 11 подсемейства A член 1 (англ. cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1, *CYP11A1*), цитохрома P450 семьи 17 подсемейства A член 1 (англ. cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1, *CYP17A1*), гормональной рецепции: ген рецептора лютеинизирующего гормона/хориогонадотропина (англ. Luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor, *LHCGR*), ген рецептора инсулина (англ. insulin receptor, *INSR*) и регуляции метаболизма: ген, ассоциированный с ожирением и жировой массой (англ. fat mass and obesity-associated, *FTO*), демонстрируют выраженную популяционную вариабельность [9]. Эпигенетические модификации, такие как метилирование ДНК, регуляция микроРНК и пренатальное программирование, также потенцируют наследственную предрасположенность к синдрому [10]. Однако ключевые вопросы остаются открытыми: что первично – генетические дефекты или эпигенетические изменения? Как окружающая среда влияет на эти процессы? Для решения данных вопросов необходимы расширение и углубление исследований, аналитическая обработка накопленных данных, а также разработка клинических алгоритмов, интегрирующих молекулярно-генетические подходы в практику ведения пациенток с СПКЯ.

Патофизиология синдрома поликистозных яичников /

Pathophysiology of polycystic ovary syndrome

Патогенез СПКЯ является сложным, многофакторным процессом, затрагивающим разные уровни гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, который на сегодняшний день остается недостаточно изученным. Установлено, что в развитии СПКЯ значимую роль играют факторы окружающей среды, а также генетические и эпигенетические механизмы. В основе заболевания лежит дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и/или надпочечниковой

оси, что приводит к формированию гиперандрогении [11]. Кроме того, при СПКЯ отмечаются нарушения регуляции репродуктивных и метаболических гормонов. К гормонам, вовлеченным в патогенез заболевания, относятся гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), гормон роста, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), андрогены, эстрогены, прогестерон, инсулин, а также метаболически активные пептиды – грелин, печеночно-экспрессируемый антимикробный пептид 2 (англ. Liver-Expressed Antimicrobial Peptide 2, LEAP2), аспросин и субфатин [12].

Нейроэндокринные нарушения / Neuroendocrine disorders

Синдром поликистозных яичников характеризуется увеличением частоты импульсной нейросекреции ГнРГ и снижением чувствительности гипоталамических структур к отрицательной обратной связи со стороны половых стероидов. ГнРГ секретируется нейронами инфундибулярного ядра гипоталамуса в пульсативном режиме, что приводит к диспропорциональной стимуляции гипофиза: усилению секреции ЛГ при относительном изменении продукции ФСГ. Повышенный уровень ЛГ вызывает избыточную продукцию овариальных текальных андрогенов, тогда как относительный дефицит ФСГ вызывает задержку роста фолликулов, поликистозную морфологию яичников и олигоовуляцию [13]. Считается, что ослабление отрицательной обратной связи половых стероидов на секрецию ГнРГ реализуется на супрагонадном уровне, поскольку нейроны, продуцирующие ГнРГ, не экспрессируют рецепторы к эстрогенам и прогестерону [14]. Явные изменения в уровнях половых гормонов у пациентов с СПКЯ наблюдались при сниженном уровне ФСГ и повышенном содержании ЛГ и тестостерона [15]. Рандомизированное контролируемое исследование пациентов с СПКЯ и здоровых людей показало, что соотношение ЛГ/ФСГ ≥ 1 наблюдалось примерно у 83,13% пациентов с СПКЯ, а ЛГ/ФСГ ≥ 2 – почти у 50 % пациентов, в то время как соотношение в нормальной здоровой контрольной группе было < 1 [16].

Кисспептины – пептиды, кодируемые геном кисспептина-1 (англ. kisspeptin 1, *KISS1*), воздействуют на нейрональный рецептор, связанный с G-белком рецептора кисспептина (англ. kisspeptin receptor, *KISS1R*). Эти пептиды играют ключевую роль в регуляции репродуктивной функции, влияя на секрецию ГнРГ [17]. В гипоталамусе существуют 2 основные популяции кисспептин-экспрессирующих нейронов: KNDу-нейроны (англ. kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons, KNDу-neurons) в инфундибулярном ядре, которые контролируют пульсативную секрецию ГнРГ и опосредуют отрицательную обратную связь эстрадиола, и нейроны преоптической области, ответственные за положительную обратную связь и индукцию овуляторного выброса ЛГ [18]. При СПКЯ наблюдается повышение уровня кисспептина, что, вероятно, связано с гиперактивностью гипоталамических нейронов. Однако точные механизмы этого явления остаются не до конца изученными. Известно, что у

пациенток с СПКЯ нарушена физиологическая связь между пульсацией кисспептина и секрецией ЛГ [19, 20]. Регуляция активности KNDy-нейронов осуществляется через сложное взаимодействие нейрокинаина В и динорфина. Нейрокинин В стимулирует секрецию ГнРГ через рецептор нейрокинаина В 3-го типа (англ. tachykinin receptor 3, TACR3), в то время как динорфин подавляет выработку ГнРГ через каппа-опиоидные рецепторы (англ. kappa opioid receptors, KOR) [21, 22]. Интересно, что блокада сигнального пути нейрокинаина В не приводит к полному нарушению репродуктивной функции в отличие от полного дефицита кисспептина. Данное явление может указывать на существование компенсаторных механизмов и делать этот путь перспективной мишенью для фармакологического воздействия при лечении репродуктивных нарушений, включая СПКЯ [23, 24].

При СПКЯ наблюдается повышение уровня кисспептина в гипоталамусе, что связано с гиперреактивностью KNDy-нейронов и нарушением их регуляции. Нейрокинин В через TACR3 стимулирует, а динорфин через KOR подавляет активность KNDy-нейронов. При СПКЯ баланс нарушается в сторону стимуляции. Избыток кисспептина приводит к гиперстимуляции ГнРГ-нейронов через рецепторы KISS1R, вызывая учащение пульсаторной секреции ЛГ. В гипофизе учащенные импульсы ГнРГ стимулируют преимущественно выработку ЛГ при относительном подавлении ФСГ. В яичниках избыток ЛГ активирует тека-клетки, вызывая гиперандрогению, дефицит ФСГ нарушает созревание фолликулов в гранулезных клетках. В итоге формируются поликистозная структура яичников и ановуляция (рис. 1).

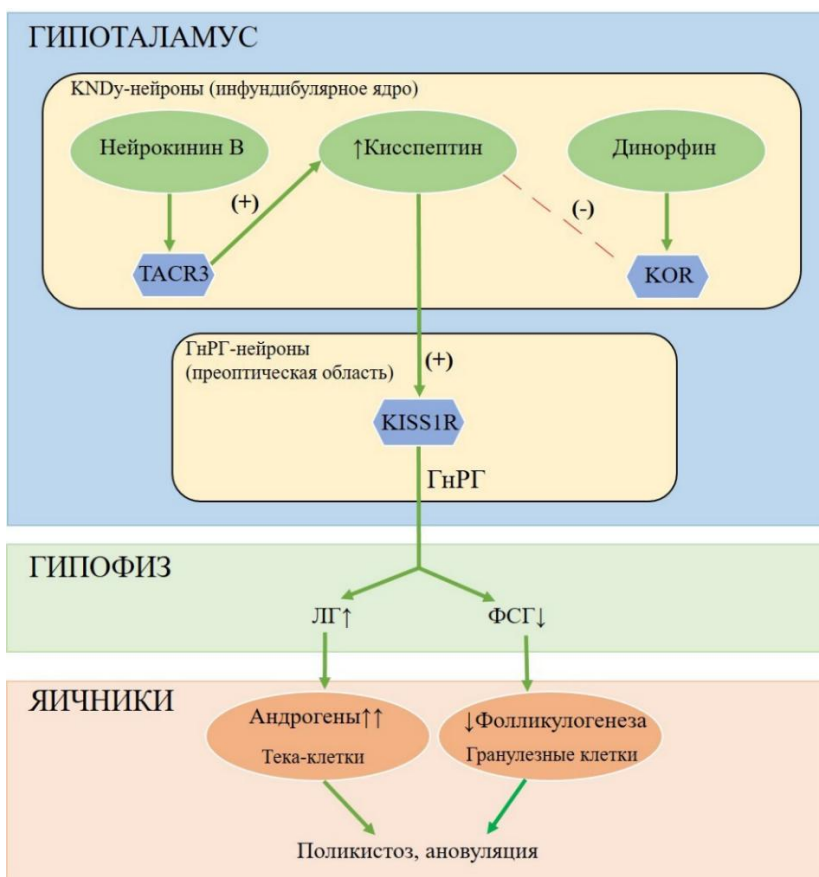


Рисунок 1. Роль кисспептин/нейрокинин В/динорфин-содержащих нейронов (KNDy-нейронов) и кисспептина в регуляции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси при синдроме поликистозных яичников [рисунок авторов].

Примечание: TACR3 – рецептор нейрокина В 3-го типа; KOR – каппа-опиоидный рецептор; ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; KISS1R – рецептор кисспептина.

Figure 1. The role of KNDy-neurons (kisspeptin/neurokinin B/dynorphin neurons) and kisspeptin in the regulation of hypothalamic-pituitary-ovarian axis in polycystic ovary syndrome [drawn by authors].

Note: TACR3 – tachykinin receptor 3; KOR – kappa opioid receptor; GnRH – gonadotropin-releasing hormone; LH – luteinizing hormone; FSH – follicle-stimulating hormone; KISS1R – kisspeptin receptor.

Гиперандрогения / Hyperandrogenism

Гиперандрогения при СПКЯ формируется за счет нарушенного стероидогенеза в яичниках, надпочечниках и периферических тканях. Избыточный синтез андрогенов в яичниках обусловлен тремя факторами: повышенной секрецией ЛГ, гиперинсулинемией и гиперчувствительностью тека-клеток к ЛГ. Все это приводит к активации ферментативного каскада стероидогенеза, обеспечивающего последовательное превращение холестерина в тестостерон через промежуточные метаболиты – дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и андростендион. Синтез тестостерона осуществляется за счет работы ключевых ферментов: 3β -гидроксистероиддегидрогеназы/ $\Delta 5$ - $\Delta 4$ -изомеразы II типа (англ. 3β -hydroxysteroid dehydrogenase type II, 3β -HSD II), катализирующей конверсию $\Delta 5$ -стероидов в $\Delta 4$ -предшественники андрогенов, и альдокеторедуктазы 1C3 (англ. aldo-keto reductase 1C3, AKR1C3; 17β -гидроксистероиддегидрогеназа 5-го типа, 17β -HSD5), отвечающей за восстановление андростендиона в биологически активный тестостерон [25, 26]. Кроме того, важную роль играет повышенная активность яичниковой 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа (англ. 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 11β -HSD1). 11β -HSD1 представляет собой НАДФН-зависимый фермент, локализованный преимущественно в эндоплазматическом ретикулуме клеток, который катализирует превращение биологически неактивного кортизона в активный кортизол, обеспечивая локальную регуляцию глюкокортикоидного действия в тканях, включая яичники [27]. В исследовании X. Li с соавт., проводимом на крысах породы Спраг-Доули, были выявлены следующие закономерности: повышенная экспрессия 11β -HSD1 в яичниках способствует развитию фенотипа СПКЯ за счет усиления локального глюкокортикоидного действия, тогда как ее селективное ингибирование приводит к обратному развитию метаболических и репродуктивных нарушений посредством нормализации инсулинового сигнального пути и ремоделирования внеклеточного матрикса.

[28]. Нарушение экспрессии гена, отвечающего за синтез 11β -HSD1 при СПКЯ, носит тканеспецифический характер, что проявляется снижением активности фермента в печени на фоне повышенной экспрессии 11β -HSD1 в подкожной жировой ткани. В результате наблюдается локальное усиление глюкокортикоидного действия и усугубление метаболических нарушений [29].

У 20–30 % пациенток с СПКЯ наблюдается надпочечниковая форма гиперандрогении, проявляющаяся повышением уровня сульфата дегидроэпиандростерона (ДГЭА-S) [30]. Это связано с гиперреактивностью коры надпочечников, в регуляции которой участвует фермент 17α -гидроксилаза/ $17,20$ -лиаза (англ. 17α -hydroxylase/ $17,20$ -lyase, CYP17A1). CYP17A1 – микросомальный фермент семейства цитохрома P450, экспрессируемый в тканях надпочечников и яичников, обладающий двойной каталитической активностью. Фермент играет центральную роль в регуляции андрогенового стероидогенеза. CYP17A1 катализирует 17α -гидроксилирование прегненолона и прогестерона, а также реакцию $17,20$ -лиазы, за счет которой образуются ДГЭА и андростендион – ключевые предшественники андрогенов [31]. В последние годы особый интерес вызывают 11 -оксигенированные андрогены: 11 -кетотестостерон (англ. 11 -ketotestosterone, 11 КТ) и 11 -кетодигидротестостерон (англ. 11 -ketodihydrotestosterone, 11 КДНТ), которые относятся к биологически активным андрогенам с выраженным аффинитетом к андрогеновым рецепторам. Данные стероиды образуются из надпочечниковых предшественников, прежде всего из 11β -гидроксиандростендиона (англ. 11β -hydroxyandrostenedione, 11 ОНА4), в результате последовательных ферментативных превращений с участием ряда стероидогенных ферментов, включая 11β -гидроксистероиддегидрогеназу 2-го типа (англ. 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, 11β -HSD2), обеспечивающую окислительную модификацию 11 -оксигенированных андрогенов (11 КТ, 11 КДНТ). Эти андрогены обладают высокой активностью и коррелируют с метаболическими нарушениями при СПКЯ [32]. Масс-спектрометрические анализы показали, что 11 -оксигенированные андрогены являются доминирующими циркулирующими андрогенами у женщин с СПКЯ. Выявлена прямая корреляция с маркерами метаболического риска [33].

Периферические ткани, прежде всего жировая, также играют значимую роль в патогенезе СПКЯ. В подкожной жировой клетчатке у женщин с СПКЯ отмечается повышенная экспрессия AKR1C3 – фермента, участвующего в локальном превращении менее активных андрогеновых предшественников в биологически активные андрогены. Усиление AKR1C3-опосредованного андрогеногенеза приводит к подавлению липолиза и стимуляции липогенеза в адипоцитах, способствуя формированию метаболических нарушений, характерных для СПКЯ [34, 35]. Дополнительную роль в патогенезе играет повышенная

продукция сосудистого эндотелиального фактора роста (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), что приводит к усилению васкуляризации стромы яичников и, как следствие, потенцирует гиперпродукцию андрогенов [36]. Повышенная экспрессия ферментов стероидогенеза – 17-альфа-гидроксилазы/17,20-лиазы (англ. steroid 17-alpha-hydroxylase/17,20 lyase, CYP17A1), фермента, расщепляющего боковую цепь холестерина (англ. cholesterol side-chain cleavage enzyme, CYP11A1), 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (англ. 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta 5-4-isomerase type 2, HSD3B2) и альдокеторедуктазы 1C3 (AKR1C3) усиливает ответ тека-клеток на стимуляцию ЛГ, что приводит к функциональной гиперчувствительности яичников к ЛГ и избыточной продукции андрогенов при СПКЯ [37].

Гиперандрогения, являющаяся основным клиническим проявлением СПКЯ, тесно взаимосвязана с развитием метаболических нарушений. [38]. Современные данные свидетельствуют о том, что гиперандрогения может играть ключевую роль в программировании инсулинорезистентности на ранних этапах развития. Так, M. Puttabyatappa с соавт. подчеркивают важное значение избыточного андрогенного воздействия на плод в критические периоды развития. Показано, что повышенный уровень андрогенов во время фетального и раннего постнатального периода может вызывать долговременные изменения в инсулиновой сигнализации, функции адипоцитов, мышечной ткани и печени, что повышает риск развития инсулинорезистентности и фенотипа СПКЯ во взрослом возрасте [39]. Исследования демонстрируют, что избыток андрогенов способствует поддержанию тканеспецифических нарушений инсулиновой сигнализации у женщин с СПКЯ. По мнению авторов, инсулинорезистентность при СПКЯ обусловлена пострецепторными нарушениями инсулинового сигнального пути, включая дефекты фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора 1 (англ. insulin receptor substrate 1, IRS-1), сниженную активацию фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы В (англ. phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) и нарушения транслокации глюкозного транспортера 4-го типа (англ. glucose transporter type 4, GLUT4); при этом данные изменения могут присутствовать независимо от ожирения и частично ассоциированы с гиперандрогенией [40]. У пациенток с избыточной массой тела отмечаются более высокий уровень андрогенов и более выраженные проявления инсулинорезистентности по сравнению с женщинами с нормальной массой тела [41]. Жировая ткань представляет собой ключевую мишень патогенетического воздействия андрогенов при СПКЯ, поскольку избыточное андрогенное действие непосредственно нарушает инсулиновую сигнализацию в адипоцитах, формируя периферическую инсулинорезистентность. Экспериментальные модели гиперандрогении демонстрируют снижение экспрессии и функциональной активности основных компонентов инсулинового

сигнального каскада, что приводит к нарушению внутриклеточной передачи инсулинового сигнала и усугубляет метаболические нарушения, характерные для СПКЯ [42]. Важно отметить, что распространенность ожирения среди пациенток с СПКЯ варьирует в зависимости от этнической принадлежности, а избыточная жировая ткань сама по себе может усугублять инсулинорезистентность, создавая порочный круг метаболических нарушений при данном синдроме [43].

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия / *Insulin resistance and hyperinsulinemia*

Распространенность инсулинорезистентности при СПКЯ составляет 35–80 % [44]. Инсулинорезистентность с последующим формированием гиперинсулинизма играют важную роль в управлении синтезом андрогенов во многих эндокринных тканях. Инсулин нарушает опосредованное прогестероном ингибирование генератора импульсов ГнРГ и способствует синтезу андрогенов в надпочечниках за счет увеличения стимулированного адренокортикотропным гормоном стероидогенеза [45]. Экспрессия и активность AKR1C3 в адипоцитах увеличиваются инсулином, способствуя повышению синтеза андрогенов в адипоцитах при СПКЯ. Инсулин также участвует в ингибировании глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), способствуя гиперандрогенизму за счет увеличения процента свободных биологически активных андрогенов [46]. В настоящее время СПКЯ рассматривается как гетерогенное заболевание, при котором гиперандрогения и инсулинорезистентность могут выступать как первичными, так и вторичными патогенетическими факторами в зависимости от фенотипа. Наиболее признанной является концепция порочного круга, при которой гиперандрогения и инсулинорезистентность взаимно потенцируют друг друга, способствуя прогрессированию репродуктивных и метаболических нарушений.

Генетические факторы в развитии синдрома поликистозных яичников / *Genetic factors in the development of polycystic ovary syndrome*

Генетическая наследственность / Genetic inheritance

Синдром поликистозных яичников является наследуемым эндокринным заболеванием, при этом оценочная наследуемость СПКЯ достигает около 70 % [47]. В недавнем метаанализе исследований ассоциаций по всему геному (англ. genome-wide association study, GWAS) было выявлено 29 генетических локусов, ассоциированных с развитием СПКЯ, преимущественно связанных с регуляцией гормональных сигнальных путей [48]. Кроме того, обнаружены общие молекулярные механизмы, объединяющие СПКЯ и метаболические заболевания, а также углублено понимание гормон-опосредованных изменений фолликулов яичников и процессов репарации ДНК. Полученные данные также свидетельствуют о наличии сбалансированной

плейотропии, что может частично объяснять высокую распространенность СПКЯ в популяции [49]. Следует отметить, что исследования GWAS преимущественно направлены на выявление частых генетических вариантов с относительно высокой частотой аллелей и умеренным вкладом в риск развития заболевания, в то время как редкие варианты с низкой частотой встречаемости и потенциально более выраженным функциональным эффектом зачастую остаются недоступными для данного подхода. Важно, что с помощью GWAS не всегда можно идентифицировать варианты с более низкими частотами аллелей: так, секвенирование выявило 37 специфичных для СПКЯ редких вариантов в гене антимюллерова гормона 2 (англ. anti-Müllerian hormone 2, *AMH2*) и 32 – в гене DENN домен-содержащего белка 1A (англ. DENN domain-containing protein 1A, *DENND1A*), подчеркивая их критическую роль [50, 51]. Ген *DENND1A* особенно значим: напрямую регулируя синтез андрогенов в яичниках, он ассоциирован с гиперандрогенией – ведущим наследственным признаком заболевания. Показано, что повышенная экспрессия альтернативно сплайсированной изоформы *DENND1A.V2* усиливает выработку стероидогенных ферментов, включая CYP17A1 и CYP11A1, что повышает чувствительность к ЛГ и приводит к устойчивому увеличению продукции андрогенов, тогда как ее подавление снижает андрогеногенез [52]. Эта роль андрогенов подтверждается причинно-следственными связями высокого биоактивного тестостерона с риском СПКЯ, СД-2 и рака эндометрия, а также геномными корреляциями СПКЯ с уровнями общего и биодоступного тестостерона и ГСПГ [53]. Несмотря на высокую наследуемость СПКЯ, выявленные генетические варианты объясняют лишь малую часть генетического риска, что наводит на мысль о значимом вкладе редких вариантов и эпигенетических механизмов. Последние, потенциально индуцированные аномальной внутриутробной средой у матерей с СПКЯ, могут наследоваться и вносить вклад в восприимчивость [2].

По данным исследования, проведенного в Саудовской Аравии, некоторые полиморфизмы в гене *KISS1* ассоциированы с высокой вероятностью развития СПКЯ [54]. Интересно, что у женщин с СПКЯ, имеющих специфический генотип CG по полиморфизму *KISS1* rs4889, наблюдается более высокий индекс массы тела (ИМТ) на фоне сравнительно сниженных уровней ЛГ [54]. Полиморфизм rs4889 приводит к замене аминокислоты пролина на аргинин в 81-й позиции молекулы кисспептина, что потенциально может нарушать его структуру и функцию, тем самым нарушая нормальную секрецию ГнРГ и последующую выработку ЛГ. Также в результате исследований на животных моделях СПКЯ были выявлены структурные изменения в нейронах, экспрессирующих *KISS1*. Нейроны имели увеличенный размер сомы клеток и аномальную плотность синаптических контактов, что предположительно приводило к снижению их активности [55].

Одним из важных генетических факторов, ассоциированных с СПКЯ, является ген рецептора лептина (англ. leptin receptor, *LEPR*), кодирующий рецептор лептина. Рецепторы лептина в наибольшем количестве представлены в структурах гипоталамуса, где участвуют в передаче сигналов, связанных с контролем энергетического обмена и регуляцией аппетита. Данные метаанализа 2019 г. продемонстрировали значимую связь между полиморфизмами гена *LEPR* и индивидуальной предрасположенностью к развитию СПКЯ [56]. Схожие данные были дополнительно продемонстрированы в работах, проведенных на бахрейнской популяции [57]. В ряде работ особенно выделяют полиморфизмы rs1137100 и rs1137101, которые расположены во внеклеточном домене рецептора *LEPR*. Предполагается, что их наличие способно изменять пространственную конформацию белка, тем самым влияя на эффективность связывания лептина. Эти 2 варианта демонстрируют противоположные клинико-биохимические корреляции: rs1137101 ассоциирован со снижением уровня сывороточных триглицеридов и повышением концентрации ГСПГ, тогда как rs1137100 положительно коррелирует с ИР [57, 58].

Гены семейства цитохрома P450 / Cytochrome P450 family genes

Особое значение имеют гены семейства цитохрома P450 (*CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1*), отвечающие за стероидогенез. Их полиморфизмы активно исследуются как факторы риска развития СПКЯ и сопутствующего бесплодия [59].

Ген цитохрома P450 семьи 11 подсемейства А член 1 (англ. cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1, *CYP11A1*), локализованный в области 15q24.1, кодирует фермент цитохрома P450_{scc} (англ. cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450_{scc}), обеспечивающий начальный этап стероидогенеза – превращение холестерина в прегненолон [60]. Особый интерес вызывают генетические вариации в промоторной области данного гена, в частности пентануклеотидные повторы (TTTA)_n в 5'-нетранслируемой области. Показано, что короткие аллели данных повторов, а также однонуклеотидный полиморфизм rs4077582, ассоциированы с повышенной промоторной активностью *CYP11A1*, развитием гиперандрогении и увеличением риска СПКЯ в ряде популяций, включая греческую, индийскую, иракскую и египетскую [59]. Результаты метаанализов подтверждают данную ассоциацию, особенно среди европеоидной популяции, где рецессивный аллель 4R связан с повышенным риском заболевания. Вместе с тем отдельные исследования не выявили статистически значимой связи между вариантами *CYP11A1* и СПКЯ, что подчеркивает существование межпопуляционных различий и методологических ограничений [61]. Несмотря на сохраняющиеся противоречия, *CYP11A1* рассматривается как перспективный генетический биомаркер, ассоциированный с СПКЯ-обусловленным бесплодием.

Ген цитохрома P450 семьи 17 подсемейства A член 1 (англ. cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1, *CYP17A1*) (10q24.3): кодирует 17 α -гидроксилазу/17,20-лиазу, ключевую для продукции андрогенов. Центральный объект исследований – полиморфизм rs743572 (-34T>C) [60]. Аллель C (генотипы CC/TC) демонстрирует связь с СПКЯ, гиперандрогенией (повышение ДГЭА-S, тестостерона, снижение ГСПГ) и метаболическими нарушениями (инсулинорезистентность, дислипидемия) в чилийской, иракской, североиндийской, иранской, пакистанской популяциях. Однако работы в тайской, турецкой, американской популяциях и среди женщин Кашмира не выявили значимой ассоциации [59].

Ген цитохрома P450 семьи 19 подсемейства A член 1 (англ. cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1, *CYP19A1*) (15q21.2): кодирует ароматазу, ответственную за конверсию андрогенов в эстрогены. Изучаются преимущественно tandemные повторы (TTTA) $_n$ в интроне 4 [62]. Короткие аллели ассоциированы у пациенток с СПКЯ с гиперандрогенией, нарушением фолликулогенеза (предположительно снижается активность ароматазы) и влиянием на ответ при лечении бесплодия (стимуляция гонадотропинами, экстракорпоральное оплодотворение) в корейской, греческой, иранской, части китайских/индийских популяций (для rs2470152, rs2414096). Связь не подтверждена в других китайских и североиндийских когортах [63]. Длинные аллели (напр., $n = 11, 12$) связаны с повышенным риском эстроген-зависимых раков (молочной железы, эндометрия и особенно при СПКЯ/ожирении, яичников) через гиперэстрогению [64]. Несмотря на противоречивость данных о роли в бесплодии, аномальная активность *CYP19A1* признается значимым фактором патогенеза СПКЯ [65].

Новые установленные генетические ассоциации с СПКЯ / Newly established genetic associations with PCOS

Новые генетические данные расширяют представления о наследственной предрасположенности к СПКЯ. Помимо ранее изученных локусов, в последние годы описаны ассоциации синдрома с вариантами в генах супероксиддисмутазы 2 (англ. superoxide dismutase 2, *SOD2*), рецептора тирозинкиназы ErbB4 (англ. Erb-B2 receptor tyrosine kinase 4, *ERBB4*), транскрипционного коактиватора TAZ (англ. WW domain-containing transcription regulator 1, *WWTR1*) и контрольной точки киназы 2 (англ. checkpoint kinase 2, *CHEK2*) [66].

Полиморфизм A16V гена супероксиддисмутазы 2 (*SOD2*) был выявлен у женщин китайской популяции и рассматривался как возможный фактор риска СПКЯ. У носителей варианта отмечались более высокие значения ЛГ и отношения ЛГ/ФСГ [67]. Предполагается, что данный аллель может влиять на митохондриальный транспорт супероксиддисмутазы и процессы окислительного стресса, однако молекулярные механизмы этой связи окончательно не установлены.

Для гена рецептора тирозинкиназы ErbB4 (*ERBB4*) также получены данные о связи со СПКЯ как в европейских, так и в азиатских выборках. Наибольший интерес представляет интронный вариант rs113168128, который в ряде работ ассоциировался преимущественно с репродуктивными проявлениями синдрома [66].

Экспериментальный нокаут гена *ERBB4* в гранулезных клетках у мышей приводит к развитию фенотипа, сходного с СПКЯ, включая нарушения овуляции и эстрального цикла, гиперандрогению, гиперсекрецию ЛГ и инсулинорезистентность. Данные изменения связывают с нарушением *ERBB4*-опосредованных сигнальных каскадов, регулирующих фолликулогенез, овуляторный ответ на гонадотропины и межклеточную коммуникацию в яичнике, что подчёркивает ключевую роль *ERBB4*-зависимой сигнализации в поддержании репродуктивного и метаболического гомеостаза [68]. Интронный вариант rs144248326 в гене транскрипционного коактиватора TAZ (*WWTR1*) ассоциирован с олигоменореей и бесплодием [65]. *WWTR1* и связанный с ним ген Yes-ассоциированного белка 1 (англ. Yes-associated protein 1, *YAP1*) – ключевые эффекторы сигнального пути Hippo, регулирующие рост фолликулов и созревание ооцитов [69]. Оба гена также модулируют инсулинорезистентность: их ингибирование потенцирует действие метформина, открывая перспективы для таргетной терапии метаболических нарушений при СПКЯ [70]. Редкие варианты гена контрольной точки киназы 2 (*CHEK2*) (rs145598156 и rs182075939), выявленные у скандинавских женщин с СПКЯ, могут влиять на овариальный резерв [71]. *CHEK2* критически важен для элиминации ооцитов с поврежденной ДНК; его инактивация замедляет истощение фолликулярного пула, что согласуется с характерной для СПКЯ задержкой снижения овариального резерва и менопаузы [71].

Ген адипонектина (англ. adiponectin, *ADIPOQ*), кодирующий гормон адипонектин, играет ключевую роль в регуляции липидного обмена, гомеостаза глюкозы и чувствительности к инсулину. Снижение уровня адипонектина в плазме признано независимым фактором риска развития СПКЯ. Генетические исследования выявили значимую ассоциацию 6 специфических однонуклеотидных полиморфизмов (англ. single nucleotide polymorphism, SNP) в *ADIPOQ* с риском СПКЯ у женщин Бахрейна [72]. Однако этническая вариабельность этой связи очевидна: результаты, полученные в популяциях Саудовской Аравии и иорданской популяциях, не подтверждают обнаруженную ассоциацию [73, 74]. Важное дополнение к этому пути представляет рецептор адипонектина 1 (англ. adiponectin receptor 1, *ADIPOR1*): его специфический вариант rs1539355 демонстрирует связь с инсулинорезистентностью у китайских пациенток с СПКЯ, подчеркивая комплексное влияние сигналинга адипонектина на метаболические нарушения при синдроме [75]. Перспективным направлением является терапевтическое применение адипонектина: в мышинных моделях

СПКЯ его введение эффективно снижало гиперандрогению и улучшало чувствительность к инсулину [75].

Ген *DENND1A* был первоначально идентифицирован в GWAS [48]. Хотя аллель G полиморфизма rs2479106 признан фактором риска СПКЯ, его ассоциации демонстрируют этническую и фенотипическую неоднородность: в европейских когортах он слабо связан с СПКЯ, но коррелирует с повышенным соотношением объема талии к объему бедер и уровнем холестерина/ЛПНП, тогда как у китайских женщин ассоциирован с гиперинсулинемией при проведении перорального глюкозотолерантного теста [76]. Парадоксально, но генотип риска (GG+AG) rs2479106 связан со сниженной частотой инсулинорезистентности ИР, что предполагает влияние *DENND1A* на развитие как ИР-зависимого, так и ИР-независимого СПКЯ. Наибольшее значение имеет открытие двух изоформ гена *DENND1A.V2* [52]. Ее экспрессия значительно повышена в тека-клетках пациенток с СПКЯ. Функциональные исследования доказали ее центральную роль: нокдаун *DENND1A.V2* в клетках СПКЯ снижает синтез андрогенов, а ее искусственная экспрессия в нормальных клетках индуцирует СПКЯ-подобный фенотип с гиперандрогенией [52]. Таким образом, *DENND1A.V2* выступает ключевым в развитии гиперандрогении при СПКЯ, потенциально опосредуя связь с метаболическими нарушениями.

Связь с метаболическим синдромом, ген FTO / Association with metabolic syndrome, the FTO gene

Ген, ассоциированный с ожирением и жировой массой (англ. fat mass and obesity-associated, *FTO*), особенно полиморфизм rs9939609, рассматривается как один из возможных наследственных факторов, связанных с развитием СПКЯ. По данным метаанализов, данная ассоциация выявлялась в различных этнических группах [77]. Биологическая роль *FTO* при СПКЯ гипотетически может быть реализована двумя путями: через прямое влияние на патогенез синдрома или опосредованно через ассоциированное с полиморфизмом повышение массы тела и развитие инсулинорезистентности. При этом носительство варианта rs9939609 у ряда пациенток ассоциировано с более высоким ИМТ и неблагоприятными метаболическими изменениями [77, 78]. Носительство варианта rs9939609 у ряда пациенток ассоциировано с более высоким ИМТ и неблагоприятными метаболическими изменениями [78]. Вместе с тем интерпретация этих данных ограничена небольшим числом исследований, а также недостаточной оценкой влияния окружности талии и межгенных взаимодействий. В связи с этим роль *FTO* в патогенезе СПКЯ требует дальнейшего уточнения. Практический интерес может представлять выделение пациенток с данным вариантом гена как группы повышенного риска метаболических нарушений.

Основные генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития СПКЯ, представлены в **таблице 1**.

Таблица 1. Основные генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ).

Table 1. Major genetic polymorphisms associated with polycystic ovary syndrome (PCOS) risk.

Ген Gene	Полиморфизм Polymorphism	Функциональное значение Functional significance	Ассоциация при СПКЯ Association with PCOS	Популяционные особенности Population-specific features
<i>KISS1</i>	rs4889	Кодирует кисспептин – стимулятор секреции ГнРГ Encodes kisspeptin – a stimulator of GnRH secretion	Генотип CG → ↑ ИМТ при ↓ уровня ЛГ Genotype CG → ↑ BMI with ↓ LH levels	Арабы (Саудовская Аравия) Arabs (Saudi Arabia)
<i>LEPR</i>	rs1137100, rs1137101	Кодирует рецептор лептина (участие в передаче сигналов, связанных с контролем энергетического обмена и регуляцией аппетита) Encodes leptin receptor (involved in signaling related to energy balance and appetite regulation)	rs1137101 → ↓ триглицеридов, ↑ ГСПГ; rs1137100 → ↑ ИР rs1137101 → ↓ triglycerides, ↑ SHBG; rs1137100 → ↑ IR	Арабы (Бахрейн) Arabs (Bahrain)
<i>CYP11A1</i>	rs4077582; (TTTTA) _n в 5'-нетранслируемой области rs4077582; (TTTTA) _n in the 5'-untranslated region	Кодирует фермент P450 _{scc} , обеспечивающий начальный этап стероидогенеза - превращение холестерина в прегненолон Encodes P450 _{scc} enzyme, catalyzing the first step of steroidogenesis – conversion of cholesterol to pregnenolone	Короткие аллели → ↑ андрогенов, ↑ риск СПКЯ Short alleles → ↑ androgens, ↑ PCOS risk	Греки, индийцы, иракцы, египтяне, европейцы Greeks, Indians, Iraqis, Egyptians, Europeans
<i>CYP17A1</i>	rs743572 (-34T>C)	Кодирует 17α-гидроксилазу/17,20-лиазу – ключевой фермент синтеза андрогенов Encodes 17α-hydroxylase/17,20-lyase –	Аллель С → ↑ ДГЭА, ↑ тестостерон, ↓ ГСПГ, ↑ ИР C alleles → ↑ DHEA, ↑ testosterone, ↓ SHBG, ↑ IR	Чилийцы, иракцы, северные индийцы, иранцы, пакистанцы Chileans, Iraqis, North Indians,

		a key enzyme in androgen synthesis	↓ SHBG, ↑ IR	Iranians, Pakistanis
<i>CYP19A1</i>	(TTTA) _n в интроне 4; rs2470152, rs2414096 (TTTA) _n in intron 4; rs2470152, rs2414096	Кодирует ароматазу, ответственную за конверсию андрогенов в эстрогены Encodes aromatase, responsible for conversion of androgens to estrogens	Короткие аллели → ↑ андрогенов, нарушение фолликулогенеза Short alleles → ↑ androgens, impaired folliculogenesis	Корейцы, греки, иранцы Koreans, Greeks, Iranians
<i>SOD2</i>	A16V (rs4880)	Супероксиддисмутаза 2 (антиоксидантная защита) Superoxide dismutase 2 (antioxidant defense)	↑ ЛГ, ↑ отношение ЛГ/ФСГ ↑ LH, ↑ LH/FSH ratio	Китайцы Chinese
<i>ERBB4</i>	rs113168128	Рецептор тирозинкиназы, регуляция фолликулогенеза Receptor tyrosine kinase; regulates folliculogenesis	Связь с репродуктивными проявлениями СПКЯ; нокаут у мышей → фенотип СПКЯ Association with reproductive manifestations of PCOS; knockout in mice → PCOS phenotype	Европейцы, китайцы Europeans, Chinese
<i>WWTR1</i>	rs144248326	Эффектор сигнального пути Hippo, регулирующего рост фолликулов и созревание ооцитов Effector of the Hippo signaling pathway, regulating follicle growth and oocyte maturation	Ассоциация с олигоменореей и бесплодием Association with oligomenorrhea and infertility	Китайцы Chinese
<i>YAP1</i>	rs11225161, rs11225138, rs1894116	Эффектор пути Hippo, пролиферации клеток, фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках Effector molecules in the Hippo pathway, involved in cell proliferation, folliculogenesis and ovarian steroidogenesis	↑ риск СПКЯ, ↑ ЛГ ↑ PCOS risk, ↑ LH	Китайцы, индийцы, европейцы Chinese, Indians, Europeans
<i>CHEK2</i>	rs145598156, rs182075939	Контрольная точка киназы 2 — репарация ДНК в ооцитах	Инактивация → замедление истощения фолликулов	Северные европейцы (финны, эстонцы)

		Checkpoint kinase 2 — DNA repair in oocytes	Inactivation → delayed follicle depletion	Northern Europeans (Finns, Estonians)
<i>ADIPOQ</i>	rs182052, rs822393, rs822396, rs7649121, rs3774261, rs6773957	Кодирует адипонектин (↑ чувствительности к инсулину) Encodes adiponectin (↑ insulin sensitivity)	Снижение адипонектина → ↑ риск СПКЯ, ↑ ИР Decreased adiponectin → ↑ PCOS risk, ↑ IR	Арабы (Бахрейн) Arabs (Bahrain)
<i>DENND1A</i>	rs2479106 (аллель G); изоформа V2 rs2479106 (G allele); isoform V2	Регуляция синтеза андрогенов в тека-клетках; V2 — критический фактор гиперандрогении Regulates androgen synthesis in theca cells; V2 is a critical factor for hyperandrogenism	↑ экспрессии DENND1A.V2 → ↑ чувствительности к ЛГ, ↑ синтез андрогенов ↑ DENND1A.V2 expression → ↑ LH sensitivity, ↑ androgen synthesis	Европейцы (связь с метаболическими маркерами), китайцы (связь с гиперинсулинемией) Europeans (association with metabolic markers), Chinese (association with hyperinsulinemia)
<i>FTO</i>	rs9939609	Кодирует белок, ассоциированный с ожирением Encodes a protein associated with obesity	↑ ИМТ, ↑ метаболические нарушения ↑ BMI, ↑ metabolic disturbances	Разные этнические группы Multiple ethnic groups

Примечание: ↑ – повышение; ↓ – снижение; ИР – инсулинорезистентность; ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; P450scc – фермент расщепления боковой цепи холестерина; (TTTTA)_n – пентануклеотидный tandemный повтор в 5'-нетранслируемой области; (TTTA)_n – тетрауклеотидный tandemный повтор в интроне 4; Hippo – сигнальный путь Hippo; DENND1A.V2 – изоформа 2 белка DENND1A (connecdenn 1); ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; ДГЭА – дегидроэпиандростерон; ИМТ – индекс массы тела.

Note: ↑ – increase; ↓ – decrease; IR – insulin resistance; GnRH – gonadotropin-releasing hormone; LH – luteinizing hormone; FSH – follicle-stimulating hormone; P450scc – cholesterol side-chain cleavage enzyme; (TTTTA)_n – pentanucleotide tandem repeat in the 5'-untranslated region; (TTTA)_n – tetranucleotide tandem repeat in intron 4; Hippo – Hippo signaling pathway; DENND1A.V2 – isoform 2 of DENND1A protein (connecdenn 1); SHBG – sex hormone-binding globulin; DHEA – dehydroepiandrosterone; BMI – body mass index.

Эпигенетическое наследование СПКЯ / PCOS epigenetic inheritance

По современным данным, в патогенезе СПКЯ могут одновременно участвовать митохондриальные нарушения и эпигенетические изменения [79]. Одним из предполагаемых механизмов считается нарушение взаимодействия митохондрий с ядерным геномом, которое имеет значение для энергетического обмена клетки и регуляции метаболических процессов. Отдельное внимание уделяется изменениям метилирования ДНК. Они могут затрагивать как митохондриальную ДНК, так и ядерные гены, кодирующие белки митохондрий.

Предполагается, что подобные эпигенетические сдвиги способны вносить вклад в формирование и дальнейшее течение СПКЯ.

Метилирование ДНК / DNA methylation

Метилирование ДНК – процесс ковалентного присоединения метильной группы к цитозину в CpG-динуклеотидах под действием ДНК-метилтрансфераз с использованием S-аденозилметионина критически регулирует стабильность генома и экспрессию генов. При СПКЯ дисрегуляция этого процесса проявляется как универсальный патологический механизм. Пренатальное воздействие АМГ у мышей приводит к формированию трансгенерационного фенотипа, сходного с СПКЯ, включающего гормональные, репродуктивные и метаболические нарушения, сохраняющиеся вплоть до третьего поколения (F3). Данные изменения ассоциированы с атипичными паттернами ДНК-метилирования в яичниках, гипоталамусе и жировой ткани, что указывает на участие эпигенетических механизмов в наследовании СПКЯ-подобного фенотипа [80]. Это исследование дополнительно подчеркивает вклад маркеров метилирования, полученных как в результате трансгенерационной передачи, так и перепрограммирования в процессе развития, в этиологию СПКЯ. Считается, что изменения носят двухфазный характер: гипометилирование промоторов генов рецептора навигации 1 (англ. roundabout guidance receptor 1, *ROBO-1*), субстрата инсулинового рецептора (англ. insulin receptor substrate 4, *IRS4*), гистидиндекарбоксилазы (англ. histidine decarboxylase, *HDC*), белка, подобному инсулиноподобному фактору роста (англ. insulin-like growth factor binding protein-like 1, *IGFBPL1*) в яичниках и крови усиливает экспрессию гена ингибитора циклин-зависимой киназы (англ. cyclin dependent kinase inhibitor 1A, *CDKN1A*), подавляя пролиферацию гранулезных клеток и нарушая поддержку ооцитов [81–84]. В свою очередь, гиперметилирование на промоторе гомеобокса A1 (англ. homeobox A1, *HOXA1*) снижает его экспрессию, что связано с дисфункцией эндометрия [85]. Также было обнаружено, что гиперметилирование гена рецептора инсулина (англ. insulin receptor, *INSR*) повышает риск развития инсулинорезистентности, как и гипометилирование гена рецептора антимюллерова гормона 2-го типа (англ. anti-Müllerian hormone receptor type 2, *AMHR2*) [86]. В жировой ткани при СПКЯ выявлено более 250 гиперметилированных локусов, затрагивающих гены, участвующие в регуляции адипогенеза и клеточного цикла. В качестве примера можно привести ген калиевого канала (англ. potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1, *KCNQ1*), гиперметилирование которого обнаружено в абдоминальной жировой ткани у пациенток с СПКЯ. Данный ген ранее был идентифицирован как ген восприимчивости к СД-2, поскольку его гиперметилирование в β -клетках поджелудочной железы ассоциировано со снижением секреции инсулина. Указанные эпигенетические изменения могут способствовать

нарушениям липидного и углеводного обмена, а также опосредованно усиливать гиперандрогению, что подчеркивает тесную взаимосвязь метаболических и гормональных нарушений при СПКЯ [86].

Изменения метилирования в митохондриальных генах, связанных с ядром, при СПКЯ / Methylation changes in mitochondrial nuclear-encoded genes in PCOS

По данным одного из исследований, у женщин с СПКЯ было выявлено более высокое метилирование промоторной области гена PPARG-коактиватор 1 альфа (*PGC-1 α* ; англ. PPARG coactivator 1 alpha, *PPARGC1A*), сопровождавшееся снижением числа копий митохондриальной ДНК по сравнению с контрольной группой [87]. Наиболее выраженными эти изменения были у пациенток с признаками неблагоприятного метаболического профиля [88]. Предполагается, что нарушение экспрессии *PGC-1 α* может сопровождаться снижением активности ряда ядерных генов, таких как таких как NADH:убихинон оксидоредуктаза, субъединица A3 (англ. NADH:Ubiquinone oxidoreductase subunit A3, *NDUFA3*), сукцинатдегидрогеназа, субъединица D (англ. succinate dehydrogenase complex subunit D, *SDHD*), убихинол-цитохром c редуктаза, субъединица X (англ. ubiquinol-cytochrome c reductase, complex III subunit X, *UCRC*), цитохром c-оксидаза, субъединица 7C (англ. cytochrome c oxidase subunit 7C, *COX7C*) и АТФ-синтаза, субъединица d периферического стержня (англ. ATP synthase peripheral stalk subunit d, *ATP5H*), участвующих в процессах окислительного фосфорилирования в скелетной мышце [88]. Подобные данные могут свидетельствовать о раннем формировании связи между инсулинорезистентностью и митохондриальными нарушениями при СПКЯ. Вероятно, это частично объясняет повышенную предрасположенность таких пациенток к развитию СД-2. Результаты анализа глобального метилирования ДНК в пуповинной крови женщин с СПКЯ указывают на существование специфической генной сети, включающей гены, ассоциированные с регуляцией митохондриальной функции, такие как *APP* (предшественник бета-амилоида; англ. amyloid precursor protein) и *PARK2* (паркин; англ. parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase). Выявленные эпигенетические изменения свидетельствуют о возможном внутриутробном перепрограммировании, приводящем к формированию устойчивых эпигенетических сигнатур, повышающих предрасположенность к развитию СПКЯ [89]. Исследования эпигенетических и транскрипционных изменений в жировой ткани пациенток с СПКЯ указывают на нарушения в сигнальных путях, регулирующих митохондриальный биогенез и ответ на окислительный стресс, опосредованный ядерным фактором эритроид-2, родственной фактору 2 (англ. nuclear factor erythroid 2-related factor, 2NRF2) [90]. В частности, было обнаружено дифференциальное метилирование нескольких генов семейства *PPAR*: гамма-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом (англ. peroxisome proliferator-activated

receptor gamma, *PPARG*), дельта-рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом (англ. peroxisome proliferator-activated receptor delta, *PPARD*), коактиватор 1-альфа гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (англ. *PPARG* coactivator 1 alpha, *PPARGC1A*), коактиватор 1-бета гамма-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (англ. *PPARG* coactivator 1 beta, *PPARGC1B*), а также генов, кодирующих ДНК-метилтрансферазы: ДНК-метилтрансфераза 1 (англ. DNA methyltransferase 1, *DNMT1*), ДНК-метилтрансфераза 3 альфа (англ. DNA methyltransferase 3 alpha, *DNMT3A*), ДНК-метилтрансфераза 3 бета (англ. DNA methyltransferase 3 beta, *DNMT3B*), ДНК-метилтрансфераза 3 подобная (англ. DNA methyltransferase 3 like, *DNMT3L*), в жировой ткани женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой [90].

Модификация гистонов / Histone modification

Посттрансляционные модификации гистонов, такие как ацетилирование и метилирование, реконфигурируют хроматин, динамически регулируя доступность генов для транскрипционных факторов. При СПКЯ эти эпигенетические метки выступают ключевыми патогенетическими игроками. Так, было установлено, что пренатальный избыток тестостерона у овец перепрограммирует функцию яичников через аномальные модификации гистонов, нарушая стероидогенез и фолликулогенез [91]. У взрослых пациенток с СПКЯ в гранулезных клетках описаны изменения эпигенетического профиля, включающие повышение уровня ацетилирования гистона H3 (англ. histone H3) по лизину 9 (англ. histone H3 lysine 9 acetylation, H3K9ac) и уменьшение его диметилирования (англ. histone H3 lysine 9 dimethylation, H3K9me2) [92]. Предполагается, что такие сдвиги могут быть связаны с нарушением функции клеток. В частности, снижение экспрессии гистондеацетилазы 1 (англ. histone deacetylase 1, HDAC1) ассоциировалось с усилением апоптоза, тогда как повышение уровня гистондеацетилазы 5 (англ. histone deacetylase 5, HDAC5) рассматривалось как возможный защитный механизм, поддерживающий клеточную жизнеспособность [93]. Изменения метилирования гистона H3 в ооцитах также могут иметь значение для созревания хроматина и процессов фолликулогенеза [94]. Дополнительно обсуждается роль бромодоменсодержащего белка 4 (англ. bromodomain-containing protein 4, BRD4), взаимодействующего с ацетилированными гистонами в области промотора гена андрогенового рецептора. Это может сопровождаться усилением гена андрогенового рецептора транскрипции и ремоделированием ткани яичника [95]. Метилирование гистона H3 в ооцитах рассматривается как один из механизмов, влияющих на состояние хроматина и процессы нормального фолликулярного роста [94]. Нарушения указанных эпигенетических меток могут распознаваться белками семейства BRD4, взаимодействующими с ацетилированными участками гистонов H3 и H4 в области промотора гена андрогенового

рецептора. Это сопровождается усилением его транскрипционной активности и может быть связано с развитием фиброзных изменений в ткани яичников [95]. Нарушения эпигенетической регуляции, вероятно, затрагивают не только репродуктивную систему. Так, при гиперандрогении описано снижение уровня метки H3K27me3 в печени, что может отражаться на экспрессии генов, связанных с обменом веществ и циркадными ритмами [96].

Некодирующие РНК / Non-coding RNAs

Некодирующие РНК (нкРНК) представляют собой обширный и разнообразный класс молекул, транскрибируемых из некодирующих участков генома. Накапливающиеся научные данные все ярче подчеркивают их критическую роль в сложной патофизиологии СПКЯ, связывая их с ключевыми процессами: стероидогенезом, функцией адипоцитов и состоянием клеток яичников [97]. Среди регуляторных нкРНК, вовлеченных в СПКЯ, центральное место занимают микроРНК, длинные нкРНК и кольцевые РНК (кРНК). МикроРНК при этом синдроме демонстрируют мощное модулирующее влияние на созревание фолликулов, сигнальные пути инсулина, метаболизм глюкозы и липидов, а также на продукцию стероидных гормонов [98]. Примечательно, что результаты продольного когортного исследования с шестилетним периодом наблюдения продемонстрировали способность микроРНК отражать динамику фенотипических изменений у пациенток с СПКЯ [99]. В ходе наблюдения, по мере снижения уровня андрогенов, было отмечено повышение экспрессии трех микроРНК, включая miR-139-5p и miR-376-3p, значения которых постепенно приближались к уровням, характерным для здоровой контрольной группы. При этом miR-139-5p демонстрировала корреляцию с концентрацией общего тестостерона, тогда как miR-376-3p была ассоциирована с показателем соотношения окружности талии и бедер, что подчеркивает потенциал микроРНК как динамических биомаркеров гормональных и метаболических изменений при СПКЯ [97]. Эти изменения в экспрессии микроРНК напрямую влияют на их регуляторные мишени – мРНК, что определяет и сами микроРНК, и их целевые мРНК как перспективные терапевтические мишени, особенно в свете прогресса в технологиях модуляции микроРНК [100]. Более того, уникальные паттерны экспрессии микроРНК обладают прогностическим потенциалом в отношении ответа пациенток с СПКЯ на терапию метформином [101]. Была разработана и валидирована многомерная логистическая регрессионная модель на основе четырех микроРНК (miR-93, -222, -223 и -429), позволяющая дифференцировать пациенток, у которых сохраняется ановуляция после терапии метформином [101]. Параллельно, нарушенная регуляция экспрессии нкРНК в различных клетках пациенток с СПКЯ продемонстрировала связь с пролиферацией гранулезных клеток, апоптозом, стероидогенезом и инсулинорезистентностью [102].

Нарушения цикла трикарбоновых кислот / Tricarboxylic acid cycle disorders

По данным метаболомного анализа, у женщин с СПКЯ описаны изменения, затрагивающие цикл трикарбоновых кислот. В частности, отмечалось снижение концентрации цитрата в плазме крови, а также изменение уровней ряда аминокислот, включая треонин, валин, фенилаланин и тирозин [103]. Предполагается, что подобные сдвиги могут сопровождаться уменьшением образования сукцинил-КоА и fumarата. В отдельных исследованиях у пациенток с СПКЯ и инсулинорезистентностью в фолликулярной жидкости выявлялось повышение содержания лимонной и изолимонной кислот по сравнению с женщинами без признаков инсулинорезистентности [104]. Это может свидетельствовать о связи нарушений энергетического обмена с метаболическим фенотипом заболевания.

Заключение / Conclusion

Накопленные данные указывают на участие генетических, эпигенетических и метаболических механизмов в развитии СПКЯ. Вместе с тем значительная часть результатов получена в экспериментальных моделях либо в небольших клинических выборках, что ограничивает возможность их прямого переноса в практику. Дальнейшие клинические исследования необходимы для уточнения диагностической и прогностической значимости выявленных маркеров. Изучение новых молекулярных механизмов заболевания может способствовать совершенствованию персонализированных подходов к диагностике и лечению СПКЯ.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 06.05.2026. В доработанном виде: 04.06.2026. Принята к печати: 22.06.2026. Опубликована онлайн: 23.06.2026	Received: 06.05.2026. Revision received: 04.06.2026. Accepted: 22.06.2026. Published online: 23.06.2026
Вклад авторов	Author's contribution
Коваль Ю.Е. – написание текста, обзор литературы; Капырина Т.Д. – написание текста, редактирование; Игнатко И.В. – концепция статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Бахтияров К.Р. – концепция статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи; Гильмутдинова И.И. – написание текста, обзор литературы; Виривская Е.В. – концепция статьи, утверждение окончательного варианта статьи.	Koval Yu.E. – text writing, literature review; Kapyrina T.D. – text writing and editing; Ignatko I.V. – concept of the manuscript, approval of the final version; Bakhtiyarov K.R. – concept of the manuscript, text editing, approval of the final version; Gilmutdinova I.I. – text writing, literature review; Virivskaya E.V. – concept of the manuscript, approval of the final version.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting

использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература / References:

1. Teede H.J., Tay C.T., Laven J. et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(10):2447–69. <https://doi.org/10.1093/ajendo/lvad096>.
2. Stener-Victorin E., Deng Q. Epigenetic inheritance of polycystic ovary syndrome: challenges and opportunities for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(9):521–33. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00517-x>.
3. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2004;19(1):41–7. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>.
4. Mills G., Badeghiesh A., Suarhana E. et al. Polycystic ovary syndrome as an independent risk factor for gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study on 9.1 million pregnancies. *Hum Reprod.* 2020;35(7):1666–74. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa099>.
5. Pan H., Xian P., Yang D. et al. Polycystic ovary syndrome as an independent risk factor for hypertensive disorders of pregnancy: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Endocrine.* 2021;74(3):518–29. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02886-9>.
6. Wang Y., Xiang T., Xia X. et al. Elevated circulating GPHB5 levels in women with insulin resistance and polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study and multiple intervention studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1010714. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1010714>.
7. Forslund M., Schmidt J., Brännström M. Morbidity and mortality in PCOS: a prospective follow-up up to a mean age above 80 years. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2022;271:195–203. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.02.020/>
8. Yadav S., Delau O., Bonner A.J. et al. Direct economic burden of mental health disorders associated with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *eLife.* 2023;12:e85338. <https://doi.org/10.7554/eLife.85338>.
9. Yuan H., Zhu G., Wang F. et al. Interaction between common variants of FTO and MC4R is associated with risk of PCOS. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:55. <https://doi.org/10.1186/s12958-015-0050-z>.

10. Zeng X., Xie Y.J., Liu Y.T. et al. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta*. 2020;502:214–21. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003>.
11. Hall J.E., Taylor A.E., Hayes F.J., Crowley W.F. Insights into hypothalamic-pituitary dysfunction in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 1998;21(9):602–11. <https://doi.org/10.1007/BF03350785>.
12. Ajmal N., Khan S.Z., Shaikh R. Polycystic ovary syndrome and genetic predisposition: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019;3:100060. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100060>.
13. Garg A., Patel B., Abbara A., Dhillon W.S. Treatments targeting neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(2):156–64. <https://doi.org/10.1111/cen.14704>.
14. Dong J., Rees D.A. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and therapeutic opportunities. *BMJ Med*. 2023;2:e000548. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2023-000548>.
15. Yang J., Chen C. Hormonal changes in PCOS. *J Endocrinol*. 2024;261(1):e230342. <https://doi.org/10.1530/JOE-23-0342>.
16. Xia Q., Xie L., Wu Q. et al. Elevated baseline LH/FSH ratio is associated with poor ovulatory response but better clinical pregnancy and live birth in Chinese women with PCOS after ovulation induction. *Heliyon*. 2023;9(1):e13024. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13024>.
17. Hu K.L., Chen Z., Li X. et al. Advances in clinical applications of kisspeptin-GnRH pathway in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):81. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00953-y>.
18. Katulski K., Podfigurna A., Czyzyk A. et al. Kisspeptin and LH pulsatile temporal coupling in PCOS patients. *Endocrine*. 2018;61(1):149–57. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1609-1>.
19. Ruka K.A., Burger L.L., Moenter S.M. Regulation of arcuate neurons coexpressing kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin by modulators of neurokinin 3 and κ -opioid receptors in adult male mice. *Endocrinology*. 2013;154(8):2761–71. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1268>.
20. Ruddenklau A., Campbell R.E. Neuroendocrine impairments of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*. 2019;160(10):2230–42. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00428/>
21. Yang J.J., Caligioni C.S., Chan Y.M., Seminara S.B. Uncovering novel reproductive defects in neurokinin B receptor null mice: closing the gap between mice and men. *Endocrinology*. 2012;153(3):1498–508. <https://doi.org/10.1210/en.2011-1949>.
22. Clarkson J., Han S.Y., Piet R. et al. Definition of the hypothalamic GnRH pulse generator in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(47):E10216–E10223. <https://doi.org/10.1073/pnas.1713897114>.

23. Goodman R.L., Coolen L.M., Anderson G.M., Hardy S.L., Valent M., Connors J.M., et al. Evidence that dynorphin plays a major role in mediating progesterone negative feedback on gonadotropin-releasing hormone neurons in sheep. *Endocrinology*. 2004;145(6):2959–67. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1305>.
24. Keen K.L., Petersen A.J., Figueroa A.G. et al. Physiological characterization and transcriptomic properties of GnRH neurons derived from human stem cells. *Endocrinology*. 2021;162(9):bqab120. <https://doi.org/10.1210/endo/bqab120>.
25. Yazawa T., Watanabe Y., Yokohama Y. et al. Evaluation of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity using progesterone- and androgen receptor-mediated transactivation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1480722. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1480722>.
26. Penning T.M., Wangtrakuldee P., Auchus R.J. Structural and functional biology of aldo-keto reductase steroid-transforming enzymes. *Endocr Rev*. 2019;40(2):447–75. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00089>.
27. Loerz C., Maser E. The cortisol-activating enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in skeletal muscle in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017;174:65–71. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.07.030>.
28. Li X., Hu S., Zhu Q. et al. Addressing the role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the development of polycystic ovary syndrome and the putative therapeutic effects of its selective inhibition in a preclinical model. *Metabolism*. 2021;119:154749. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154749>.
29. Gambineri A., Fanelli F., Tomassoni F. et al. Tissue-specific dysregulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome compared with weight-matched controls. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(1):47–57. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1030>.
30. Yildiz B.O., Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(4):331–42. <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9054-0>.
31. Guengerich F.P., McCarty K.D., Tateishi Y., Liu L. Steroid 17 α -hydroxylase/17,20-lyase (cytochrome P450 17A1). *Methods Enzymol*. 2023;689:39–63. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2023.04.001>.
32. Paulukinas R.D., Mesaros C.A., Penning T.M. Conversion of classical and 11-oxygenated androgens by insulin-induced AKR1C3 in a model of human PCOS adipocytes. *Endocrinology*. 2022;163(7):bqac068. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac068>.
33. O'Reilly M.W., Kempegowda P., Jenkinson C. et al. 11-Oxygenated C19 steroids are the predominant androgens in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):840–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3285>.

34. O'Reilly M.W., Kempegowda P., Walsh M. et al. AKR1C3-mediated adipose androgen generation drives lipotoxicity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3327–39. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00947>.
35. Turcu A.F., Rege J., Auchus R.J., Rainey W.E. 11-Oxygenated androgens in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(5):284–96. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0336-x>.
36. Bansal B., Thazhuthadath Kishore A., Kathiresan S. et al. A systematic review of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome and meta-analysis of interleukin-6 in case-control studies. *Cureus.* 2025;17(4):e82350. <https://doi.org/10.7759/cureus.82350>.
37. Wang K., Li Y., Chen Y. Androgen excess: a hallmark of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1273542. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1273542>.
38. Joham A.E., Teede H.J. PCOS – a metabolic condition with health impacts on women and men. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(4):197–8. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00636-z>.
39. Puttabyatappa M., Sargis R.M., Padmanabhan V. Developmental programming of insulin resistance: are androgens the culprits? *J Endocrinol.* 2020;245(3):R23–R48. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0044>.
40. Stepto N.K., Moreno-Asso A., McIlvenna L.C. et al. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: unraveling the conundrum in skeletal muscle? *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5372–81. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00167>.
41. Joham A.E., Norman R.J., Stener-Victorin E. et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):668–80. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00163-2).
42. Fernandez-Twinn D.S., Alfaradhi M.Z., Martin-Gronert M.S. et al. Downregulation of IRS-1 in adipose tissue of offspring of obese mice is programmed cell-autonomously through post-transcriptional mechanisms. *Mol Metab.* 2014;3(3):325–33. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.01.007>.
43. Rudnicka E., Suchta K., Grymowicz M. et al. Chronic low-grade inflammation in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021;22(7):3789. <https://doi.org/10.3390/ijms22073789>.
44. Amisi C.A. Markers of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: an update. *World J Diabetes.* 2022;13(3):129–49. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i3.129>.
45. Rosenfield R.L., Ehrmann D.A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467–520. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>.
46. Cassar S., Misso M.L., Hopkins W.G. et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod.* 2016;31(11):2619–31. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew243>.

47. Stener-Victorin E., Deng Q. Epigenetic inheritance of PCOS by developmental programming and germline transmission. *Trends Endocrinol Metab.* 2025;36(5):472–81. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2024.12.002>.
48. Tan H., Long P., Xiao H. Dissecting the shared genetic architecture between endometriosis and polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1359236. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1359236>.
49. Gorsic L.K., Dapas M., Legro R.S. et al. Functional genetic variation in the anti-Müllerian hormone pathway in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2855–74. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02178>.
50. Dapas M., Sisk R., Legro R.S. et al. Family-based quantitative trait meta-analysis implicates rare noncoding variants in DENND1A in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(9):3835–50. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02496>.
51. Sun S., Liu Y., Li L. et al. Unveiling the shared genetic architecture between testosterone and polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 2024;14(1):23931. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75816-0>.
52. McAllister J.M., Modi B., Miller B.A. et al. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(15):E1519–E1527. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400574111>.
53. Porter D.T., Moore A.M., Cobern J.A. et al. Prenatal testosterone exposure alters GABAergic synaptic inputs to GnRH and KNDy neurons in a sheep model of polycystic ovarian syndrome. *Endocrinology.* 2019;160(11):2529–42. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00137>.
54. Albalawi F.S., Daghestani M.H., Eldali A., Warsy A.S. rs4889 polymorphism in KISS1 gene, its effect on polycystic ovary syndrome development and anthropometric and hormonal parameters in Saudi women. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0452-2>.
55. Daghestani M.H., Daghistani M., Ambreen K. et al. Influence of KISS1 gene polymorphisms on the risk of polycystic ovary syndrome and its associated variables in Saudi women. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):59. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-0537-2>.
56. Liang J., Lan J., Li M., Wang F. Associations of leptin receptor and peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab.* 2019;75(1):1–8. <https://doi.org/10.1159/000500996>.
57. Dallel M., Douma Z., Finan R.R. et al. Contrasting association of leptin receptor polymorphisms and haplotypes with polycystic ovary syndrome in Bahraini and Tunisian women: a case-control study. *Biosci Rep.* 2021;41(1):BSR20202726. <https://doi.org/10.1042/BSR20202726>.
58. Pereira S., Cline D.L., Glavas M.M. et al. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism. *Endocr Rev.* 2021;42(1):1–28. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa027>.

59. Heidarzadehpilehrood R., Pirhoushiaran M., Abdollahzadeh R. et al. A review on CYP11A1, CYP17A1, and CYP19A1 polymorphism studies: candidate susceptibility genes for polycystic ovary syndrome and infertility. *Genes (Basel)*. 2022;13(2):302. <https://doi.org/10.3390/genes13020302>.
60. Goldstone J.V., Sundaramoorthy M., Zhao Bet al. Genetic and structural analyses of cytochrome P450 hydroxylases in sex hormone biosynthesis: sequential origin and subsequent coevolution. *Mol Phylogenet Evol*. 2016;94(Pt B):676–87. <https://doi.org/10.1016/j.ympev.2015.09.012>.
61. Gaasenbeek M., Powell B.L., Sovio U. et al. Large-scale analysis of the relationship between CYP11A promoter variation, polycystic ovarian syndrome, and serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2408–13. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031640>.
62. Zhang C.W., Zhang X.L., Xia Y.J. et al. Association between polymorphisms of the CYP11A1 gene and polycystic ovary syndrome in Chinese women. *Mol Biol Rep*. 2012;39(8):8379–85. <https://doi.org/10.1007/s11033-012-1688-7>.
63. Louwers Y.V., Stolk L., Uitterlinden A.G., Laven J.S. Cross-ethnic meta-analysis of genetic variants for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):E2006–E2012. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2495>.
64. Harris H.R., Terry K.L. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract*. 2016;2:14. <https://doi.org/10.1186/s40738-016-0029-2>.
65. Sharma P., Kaur M., Khetarpal P. CYP19 gene rs2414096 variant and differential genetic risk of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(2):126–31. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1813274>.
66. Zhang Y., Ho K., Keaton J.M. et al. A genome-wide association study of polycystic ovary syndrome identified from electronic health records. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(4):559.e1–559.e21. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.004>.
67. Liu Q., Liu H., Bai H. et al. Association of SOD2 A16V and PON2 S311C polymorphisms with polycystic ovary syndrome in Chinese women. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(8):909–21. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0999-5>.
68. Veikkolainen V., Ali N., Doroszko M. et al. Erbb4 regulates the oocyte microenvironment during folliculogenesis. *Hum Mol Genet*. 2020;29(17):2813–30. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa161>.
69. Clark K.L., George J.W., Przygodzka E. et al. Hippo signaling in the ovary: emerging roles in development, fertility, and disease. *Endocr Rev*. 2022;43(6):1074–96. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac013>.

70. Wang C., Jeong K., Jiang H. et al. YAP/TAZ regulates insulin signaling via IRS1/2 in endometrial cancer. *Am J Cancer Res.* 2016;6(5):996–1010. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4889715>.
71. Tyrmi J.S., Arffman R.K., Pujol-Gualdo N. et al. Leveraging Northern European population history: novel low-frequency variants for polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2022;37(2):352–65. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab250>.
72. Al-Awadi A.M., Babi A., Finan R.R. et al. ADIPOQ gene polymorphisms and haplotypes linked to altered susceptibility to polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Reprod Biomed Online.* 2022;45(5):995–1005. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.06.009>.
73. Ezzidi I., Mtiraoui N., Mohammed Ali M.E. et al. Adiponectin (ADIPOQ) gene variants and haplotypes in Saudi Arabian women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(1):66–71. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1632830>.
74. Bresciani G., Cruz I.B., de Paz J.A. et al. The MnSOD Ala16Val SNP: relevance to human diseases and interaction with environmental factors. *Free Radic Res.* 2013;47(10):781–92. <https://doi.org/10.3109/10715762.2013.836275>.
75. Yang Z., Yang X., Xu J. et al. Association between adiponectin receptor 1 gene polymorphism and insulin resistance in Chinese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(1):45–9. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e07851>.
76. Tian Y., Li J., Su S. et al. PCOS-GWAS susceptibility variants in THADA, INSR, TOX3, and DENND1A are associated with metabolic syndrome or insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:274. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00274>.
77. Stephen S.B., Pauline R., Velmurugan S., Subbaraj G.K. Association between fat mass and obesity-associated (FTO) and kisspeptin-1 (KISS1) gene polymorphisms with polycystic ovary syndrome: an updated meta-analysis and power analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2024;41(9):2457–75. <https://doi.org/10.1007/s10815-024-03213-7>.
78. Liu A.L., Xie H.J., Xie H.Y. et al. Association between fat mass and obesity-associated gene rs9939609 A/T polymorphism and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2017;18(1):89. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0452-1>.
79. Janssen J.J.E., Grefte S., Keijer J., de Boer V.C.J. Mito-nuclear communication by mitochondrial metabolites and its regulation by B-vitamins. *Front Physiol.* 2019;10:78. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00078>.
80. Divoux A., Erdos E., Whytock K. et al. Transcriptional and DNA methylation signatures of subcutaneous adipose tissue and adipose-derived stem cells in women with polycystic ovary syndrome. *Cells.* 2022;11(5):848. <https://doi.org/10.3390/cells11050848>.

81. Geng X., Zhao J., Huang J. et al. Inc-MAP3K13-7:1 inhibits ovarian granulosa cell proliferation in polycystic ovary syndrome via DNMT1 downregulation-mediated CDKN1A promoter hypomethylation. *Mol Ther.* 2021;29(3):1279–93. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01392-6>.
82. Guo X., Puttabyatappa M., Thompson R.C., Padmanabhan V. Developmental Programming: contribution of epigenetic enzymes to antral follicular defects in the sheep model of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology.* 2019;160(10):2471–84. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00389>.
83. Dayeh T., Volkov P., Salö S. et al. Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and non-diabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion. *PLoS Genet.* 2014;10(3):e1004160. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004160>.
84. Hosseini E., Shahhoseini M., Afsharian P. et al. Role of epigenetic modifications in aberrant CYP19A1 gene expression in polycystic ovary syndrome. *Arch Med Sci.* 2019;15(4):887-895. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.86060>.
85. García-Gómez E., Gómez-Viais Y.I., Cruz-Aranda M.M. et al. The effect of metformin and carbohydrate-controlled diet on DNA methylation and gene expression in the endometrium of women with polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6857. <https://doi.org/10.3390/ijms24076857>.
86. Zhong X., Jin F., Huang C. et al. DNA methylation of AMHR II and INSR genes is associated with the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Technol Health Care.* 2021;29(S1):11–25. <https://doi.org/10.3233/THC-218002>.
87. Zhao H., Zhao Y., Ren Y. et al. Epigenetic regulation of an adverse metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: impact of leukocyte methylation of the PPARGC1A promoter. *Fertil Steril.* 2017;107(2):467–74.e5. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.039>.
88. Skov V., Glintborg D., Knudsen S. et al. Reduced expression of nuclear-encoded genes involved in mitochondrial oxidative metabolism in skeletal muscle of insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2007;56(9):2349–55. <https://doi.org/10.2337/db07-0275>.
89. Lambertini L., Saul S.R., Copperman A.B. et al. Intrauterine reprogramming of the polycystic ovary syndrome: evidence from a pilot study of cord blood global methylation analysis. *Front Physiol.* 2017;8:352. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00352>.
90. Kokosar M., Benrick A., Perfilyev A. et al. Epigenetic and transcriptional alterations in human adipose tissue of polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 2016;6:22883. <https://doi.org/10.1038/srep22883>.
91. Sinha N., Roy S., Huang B. et al. Developmental programming: prenatal testosterone-induced epigenetic modulation and its effect on gene expression in sheep ovary. *Biol Reprod.* 2020;102(5):1045–54. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa007>.

92. Chen J., Zhu Z., Xu S. et al. HDAC1 participates in polycystic ovary syndrome through histone modification by regulating H19/miR-29a-3p/NLRP3-mediated granulosa cell pyroptosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2023;573:111950. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2023.111950>.
93. Wei Y., Wang Z., Wei L. et al. MicroRNA-874-3p promotes testosterone-induced granulosa cell apoptosis by suppressing HDAC1-mediated p53 deacetylation. *Exp Ther Med.* 2021;21:359. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.9790>.
94. Liu X.M., Yan M.Q., Ji S.Y. et al. Loss of oocyte Rps26 in mice arrests oocyte growth and causes premature ovarian failure. *Cell Death Dis.* 2018;9(12):1144. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1196-3>.
95. Wang D., Zhu Z., Fu Y. et al. Bromodomain-containing protein 4 activates androgen receptor transcription and promotes ovarian fibrosis in polycystic ovary syndrome. *Cell Rep.* 2023;42(9):113090. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113090>.
96. Roy S., Abudu A., Salinas I. et al. Androgen-mediated perturbation of the hepatic circadian system through epigenetic modulation promotes NAFLD in polycystic ovary syndrome mice. *Endocrinology.* 2022;163(10):bqac127. <https://doi.org/10.1210/endo/bqac127>.
97. Mu L., Sun X., Tu M., Zhang D. Non-coding RNAs in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00687-9>.
98. Vitale S.G., Fulghesu A.M., Mikuš M. et al. The translational role of miRNA in polycystic ovary syndrome: from bench to bedside – a systematic literature review. *Biomedicines.* 2022;10(8):1816. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10081816>.
99. Udesen P.B., Sørensen A.E., Svendsen R. et al. Circulating miRNAs in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal cohort study. *Cells.* 2023;12(7):983. <https://doi.org/10.3390/cells12070983>.
100. Liu D., Wan X., Shan X., Fan R., Zha W. Drugging the “undruggable” microRNAs. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(5):1861–71. <https://doi.org/10.1016/j.patter.2023.100909>.
101. Huang C.C., Yang P.K., Huang Y.S. et al. The role of circulating miRNAs in the mechanism of action and prediction of therapeutic responses of metformin in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 2023;119(5):858–68. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2022.12.045>.
102. Li Y., Wang H., Zhou D. et al. Up-regulation of long noncoding RNA SRA promotes cell growth, inhibits apoptosis, and induces estradiol and progesterone secretion in ovarian granulosa cells of mice. *Med Sci Monit.* 2018;24:2384–90. <https://doi.org/10.12659/msm.907138>.
103. Shukla P., Melkani G.C. Mitochondrial epigenetic modifications and nuclear–mitochondrial communication: a new dimension toward understanding and attenuating pathogenesis in women with

polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(2):317–26.
<https://doi.org/10.1007/s11154-023-09789-2>.

104. Liu R., Bai S., Zheng S. et al. Identification of the metabolomics signature of human follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Dis Markers.* 2022;2022:6877541. <https://doi.org/10.1155/2022/6877541>.

Сведения об авторах / About the authors:

Коваль Юлия Евгеньевна / Yulia E. Koval. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9385-0149>.

Капырина Татьяна Дмитриевна / Tatyana D. Kapryna, MD. E-mail: kapryna_t_d@staff.sechenov.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7414-2471>.

Игнатко Ирина Владимировна, д.м.н., проф., член-корр. РАН / **Irina V. Ignatko,** MD, Dr Sci Med, Prof., Corresponding Member of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9945-3848>. Scopus Author ID: 15118951800. WoS ResearcherID: ABA-6794-2021.

Бахтияров Камиль Рафаэльевич, д.м.н., проф. / **Kamil R. Bakhtiyarov,** MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7114-4050>. Scopus Author ID: 57208396965. eLibrary SPIN-code: 4820-1340.

Гильмутдинова Ильсина Ильсуровна / Isina I. Gilmutdinova, MD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7215-5066>.

Вириевская Елена Владимировна, к.м.н. / **Elena V. Virivskaya,** MD, PhD. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6433-2483>.