

Оригинальная статья

УДК: 618.11-006.2-031.14:612.018]-07

https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-107-117

Метабомика стероидных гормонов по данным газовой хромато-масс-спектрометрии у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников с нормальной массой тела

О. Б. Главнова², Н. В. Ворохобина¹, Л. И. Великанова¹, М. И. Ярмолинская^{1,2}, Е. В. Малеваная¹,
Е. Г. Стрельникова¹, К. А. Баландина¹

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта,

Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Главнова Ольга Борисовна, o.glavnova@mail.ru

Аннотация. Цель: изучить метабомику стероидных гормонов по данным газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников (СПЯ) и нормальной массой тела. **Материалы и методы:** в исследование вошли 48 женщин с СПЯ в возрасте $25 \pm 0,3$ лет с ИМТ, находящимся в референтном интервале $18,5-24,9$ кг/м². Группу контроля составили 25 здоровых женщин в возрасте $26 \pm 0,6$ лет с ИМТ 23 ($21-24$) кг/м². Гормоны определяли методами иммуноанализа в сыворотке крови. Исследовали стероидные профили мочи (СПМ) методом ГХ-МС. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программной системы STATISTICA for WINDOWS (версия 10). **Результаты:** в статье приведён анализ метабомики андрогенов, глюкокортикоидных гормонов и прогестагенов, полученных методом ГХ-МС у женщин с различными фенотипами СПЯ. **Заключение:** экскреция с мочой метаболитов андростендиона была увеличена у больных СПЯ с гиперандрогенией и с ановуляцией (с фенотипами А и В), метаболитов дегидроэпиандростерона — у больных СПЯ с гиперандрогенией (с фенотипами А, В и С). Повышение экскреции с мочой 11-охо-прегнантриола, прегнантриола и 17-гидроксипрегнанолона, снижение соотношений суммы тетрагидропроизводных кортизола и кортизона к данным стероидам, определение 21-дезокситетрагидрокортизола и неклассических 5-е-прегненов получены у больных СПЯ с фенотипом С, что указывает на недостаточность фермента 21-гидроксилазы. У больных СПЯ с гиперандрогенией (с фенотипами А, В и С) получены признаки недостаточности 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Только у больных СПЯ с фенотипом А выявлены признаки недостаточности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, фенотипы, газовая хромато-масс-спектрометрия, гиперандрогения

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Главнова О. Б., Ворохобина Н. В., Великанова Л. И., Ярмолинская М. И., Малеваная Е. В., Стрельникова Е. Г., Баландина К. А. Метабомика стероидных гормонов по данным газовой хромато-масс-спектрометрии у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников с нормальной массой тела. Медицинский вестник Юга России. 2022;13(3):107-117. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-3-107-117

Gas chromatography-mass spectrometry based steroid metabolomics in women with different phenotypes of polycystic ovarian syndrome and normal body weight

O. B. Glavnova², N. V. Vorokhobina¹, L. I. Velikanova¹, M. I. Yarmolinskaya^{1,2}, E. V. Malevanaya¹,
E. G. Strelnikova¹, K. A. Balandina¹

¹I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

²D. O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Glavnova B. Olga, o.glavnova@mail.ru

Abstract. Objective: to study the steroid metabolomics in women with normal body weight and various PCOS phenotypes by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). **Materials and methods:** forty-eight (48) women with PCOS aged $25 \pm 0,3$ years with a BMI less than 25 kg/m² were examined. The control group (CG) consisted of twenty-five (25) healthy women aged $26 \pm 0,6$ years with a BMI of 23 ($21-24$) kg/m². Immunoassays were used to determine the levels of hormones in serum. Urinary steroid profiles (USP) were studied by GC-MS method. Statistical data processing was performed using the software system

STATISTICA for WINDOWS (ver. 10). **Results:** the article provides an analysis of the metabolism of androgens, glucocorticoids and progestogens in women with different phenotypes of polycystic ovary syndrome according to gas chromatography-mass spectrometry. **Summary:** the urinary excretion of androstenedione metabolites was increased in PCOS patients with androgen excess and anovulation (A and B phenotypes), dehydroepiandrosterone metabolites – in PCOS patients with androgen excess (A, B and C phenotypes). PCOS women with phenotype C showed raised urinary excretion of 11-oxo-pregnanetriol, pregnanetriol and 17-hydroxypregnanolone, a decrease in the ratios of the sum of tetrahydro derivatives of cortisol and cortisone to these progestogens, as well as determination of tetrahydro-21-deoxycortisol and nonclassical 5-ene-pregnenes according to GC-MS data. In fact, it indicated to deficiency of the 21-hydroxylase enzyme in these patients. It was found PCOS patients with androgen excess (A, B and C phenotypes) had the signs of insufficient 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity. PCOS women with phenotype A were revealed deficiency of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (type 1).

Keywords: polycystic ovary syndrome, phenotypes, gas chromatography-mass spectrometry, hyperandrogenism

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Glavnova O. B., Vorokhobina N. V., Velikanova L. I., Yarmolinskaya M. I., Malevanaya E. V., Strelnikova E. G., Balandina K. A. Gas chromatography-mass spectrometry based steroid metabolomics in women with different phenotypes of polycystic ovarian syndrome and normal body weight. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(3):107-117. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-3-107-117

Введение

До настоящего времени единой классификации гиперандрогении (ГА) нет. Большинство исследователей выделяют две основные формы — опухолевую и неопухолевую, или функциональную, которую в зависимости от генеза нарушений подразделяют на яичниковую, надпочечниковую и смешанную. Кроме того, различают ГА истинную, рецепторную и транспортную [1]. Наиболее частыми причинами ГА являются синдром поликистозных яичников (СПЯ) и неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (НФ ВДКН), большинство случаев которой обусловлено недостаточностью фермента 21-гидроксилазы [2,3]. Клиническая картина СПЯ и НФ ВДКН может быть схожей и требует проведения дифференциальной диагностики [4]. Для выявления источника ГА используют определение различных гормонов, проводят функциональные пробы на стимуляцию и подавление функции яичников и надпочечников. Определение локализации источника ГА представляет значительные трудности, так как спектр синтезируемых гормонов и ключевых ферментных систем синтеза андрогенов в яичниках и надпочечниках сходны [5].

Широкое применение в определении гормонов нашли методы иммунохимического анализа из-за их высокой чувствительности. Однако низкая специфичность этих методов, наличие перекрестных реакций приводят к возрастанию числа ложноположительных результатов и, таким образом, к гипердиагностике [6]. Так, содержание 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) может быть в пределах нормальных значений у женщин с НФ ВДКН [7]. При СПЯ в половине случаев выявляется повышенный уровень 17-ОНП, а у 20–30% пациентов наблюдается увеличение надпочечниковых андрогенов, таких как дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭА-С). У пациенток с клиническими признаками ГА при базальном уровне 17-ОНП в пределах нормальных значений для выявления источника ГА проводится стимулирующий тест с синтетическим аналогом кортикотропина (тетракозактидом), который является «золотым стандартом» для диагностики НФ ВДКН [8,9]. В настоящий момент в России отсутствуют зарегистрированные препараты тетракозактида. У некоторых гетерозиготных носителей мутаций в гене 21-гидроксилазы уровни 17-ОНП могут быть такими же, как у пациентов с

НФ ВДКН. В использовании генетического тестирования главным препятствием является сложность молекулярно-генетического анализа, а также то, что большинство доступных панелей скрининг-тестов исследуют 10–12 наиболее распространенных мутаций и могут не обнаружить все мутации, которые на сегодняшний день известны [10]. Методы хроматографии позволяют получить стероидные профили крови и мочи, являющиеся наиболее ценными диагностическими тестами для заболеваний, связанных с нарушением синтеза и метаболизма стероидных гормонов [11]. По мнению ряда авторов, оценка стероидных гормонов методом tandemной хромато-масс-спектрометрии является надежным методом диагностики НФ ВДКН, позволяющим существенно снизить число ложноположительных результатов [12]. Другие исследователи придают особое значение определению стероидного профиля мочи (СПМ) методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), дающим возможность идентифицировать большое число андрогенов, глюкокортикоидов, их предшественников и метаболитов [13,14,15]. Имеются единичные исследования по метаболомике стероидов у больных СПЯ с ожирением. Обнаружено повышение экскреции с мочой прегненов, дегидроэпиандростерона и его метаболитов, метаболитов андростендиона, биологически активных 5 α - и 5 β -тетрагидрометаболитов глюкокортикоидов, снижение активности фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β -ГСДГ) 1 типа, что приводит к накоплению неактивных глюкокортикоидов [16,17]. Yuying D. и Yifei Z. обследовали женщин с СПЯ с нормальной массой тела, с избыточной массой тела и с ожирением. Сравнительный анализ показал, что женщины с нормальной массой тела имели признаки недостаточности фермента 21-гидроксилазы при отсутствии мутации в гене в отличие от женщин с избыточной массой тела и ожирением, что также подтверждает разные варианты стероидогенеза [18]. В результате влияния избытка андрогенов у женщин могут проявляться различные по степени выраженности клинические проявления, такие как акне, гирсутизм, алопеция. За проявление андрогенной алопеции и акне, как правило, отвечает 5 α -редуктаза, которая превращает тестостерон в более активный андроген дигидротестостерон [16]. Существует две изоформы 5 α -редуктазы: 5 α -редуктаза 1 и 2 (SRD5A1, SRD5A2). 5 α -редуктаза 1 экспрессируется в волосистой

части головы, в печени, в яичниках, в матке, в почках и головном мозге, 5 α -редуктаза-2 экспрессируется в печени и в меньшей степени, в волосистой части головы и коже [19]. При высокой активности фермента 5 α -редуктазы I типа у женщин наблюдают выраженные признаки андрогензависимой дерматопатии без других проявлений. В настоящее время имеется немало данных об увеличении активности 5 α -редуктазы при СПЯ.

Выделяют 4 фенотипа СПЯ (А, В, С и D) [20]. Фенотип А — классическое сочетание трёх диагностических критериев, а именно гиперандрогении (клинической, биохимической или сочетанной), олиго- и/или ановуляции и поликистозных изменений в яичниках (на основании результатов УЗ исследования). Фенотип В представляет собой комбинацию синдрома гиперандрогении и олиго-ановуляции без эхографических признаков поликистоза в яичниках. Фенотип С включает синдром гиперандрогении и поликистозноизмененные яичники по данным ультразвукового исследования при отсутствии олиго/ановуляции (овуляторный СПЯ). Фенотип D представляет собой комбинацию олигоановуляции и поликистоза яичников по данным эхографии без проявлений синдрома гиперандрогении (неандрогенный СПЯ). По данным различных исследований, посвящённых изучению распространенности фенотипов СПЯ у женщин репродуктивного возраста, установлено, что фенотип А встречается у 44–65 % женщин, фенотип В — у 8–33 %, фенотип С — у 3–29 %, а фенотип D — у 23 % [21, 22]. Представляется актуальным поиск дополнительных биохимических маркеров дифференциальной диагностики различных фенотипов СПЯ с использованием методов хроматографии.

Материалы и методы

Обследовано 48 женщин с СПЯ в возрасте от 24 до 29 лет (средний возраст 25 \pm 0,3 лет) с индексом массы тела (ИМТ), находящимся в референтном интервале 18,5–24,9 кг. Группу контроля (ГК) составили 25 здоровых женщин в возрасте 26 (23–30) лет с нормальным ИМТ. Диагноз СПЯ был диагностирован согласно ASRM/ESHRE (2003), International PCOS Network (2018), согласно которым наличие двух из трёх основных критериев определяет наличие определенного вида (фенотипа) СПЯ. Больные СПЯ были разделены на четыре группы: 15 пациентов с клиническими и биохимическими признаками ГА, ановуляцией и признаками поликистозных изменений яичников (ПКЯ), по данным ультразвукового исследования (фенотип А), 11 больных СПЯ без ПКЯ с ановуляцией и ГА (фенотип В), 9 больных СПЯ с овуляцией, ГА, ПКЯ (фенотип С), 13 пациентов с ановуляцией и признаками ПКЯ, но без ГА составили группу с фенотипом D. Методами иммуноанализа определяли уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), свободного тестостерона, 17-ОН прогестерона (17-ОНП), дегидроэпиандростерона сульфат (ДЭА-С), Δ -4-андростендиона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в сыворотке крови. Исследовали СПМ методом ГХ-МС с оптимизацией регламента пробоподготовки, для которой выбран вариант жидкостной экстракции. Установлены оптимальные количества дериватизирующих агентов (метоксиамина и триметилсилилимидазола), а также

подобраны условия хроматографического анализа [17, 23, 24]. Всего идентифицировано 69 стероидов. СПМ получены на газовом хромато-масс-спектрометре SHIMADZU GCMS-QP2020. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программной системы STATISTICA for WINDOWS (версия 10). Основные количественные характеристики больных представлены в виде медианы (Me), 25-го перцентиля и 75-го перцентиля (Q25–Q75). Для сравнения результатов, полученных в исследуемых группах, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимым считался критерий достоверности $p < 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с международными стандартами GCP (Good Clinical Practice).

Результаты

Методом иммуноанализа обнаружено снижение уровня ГСПГ и увеличение уровня свободного тестостерона в сыворотке крови у больных СПЯ с фенотипами А, В и D, общим признаком которых была ановуляция. Увеличение уровня ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ более, чем в 2 раза, в сыворотке крови в сравнении с ГК получены только у больных СПЯ с фенотипами А и В (табл. 1). У больных СПЯ с фенотипами А, В, С и D были повышены уровни 17-ОНП и андростендиона в сыворотке крови, а уровень ДЭА-С был увеличен только у больных СПЯ с фенотипом В в сравнении с ГК (табл. 1).

Методом ГХ-МС были получены различные СПМ у больных СПЯ с фенотипами А, В, С и D.

Экскреции с мочой (ЭМ) дегидроэпиандростерона (ДЭА) была увеличена у всех обследованных больных СПЯ в сравнении с ГК (табл. 2). Следует отметить, что ЭМДЭА была выше у больных СПЯ с фенотипом В ($p = 0,017$) и СПЯ с фенотипом С ($p = 0,028$) в сравнении с СПЯ с фенотипом D. ЭМ метаболитов DHEA — андростендиола-17 β (dA2-17 β), 16 α -ОН-DHEA-2 — повышена у больных СПЯ с фенотипами А, В и С. Увеличение ЭМ андростендиола (dA3) выявлено только у больных с фенотипами А и В (табл. 2).

У больных СПЯ с фенотипом А была увеличена ЭМ метаболитов андростендиона — андростерона (An), этиохоланолона (Et) и 11-ОН-An. У пациентов, имеющих фенотип В, была увеличена ЭМ 5 α -метаболитов андростендиона An и 11-ОН-An в сравнении с ГК. Увеличение соотношения 11-ОН-An/11-ОН-Et получено у больных СПЯ с фенотипами А, В, С, что является одним из признаков повышения активности фермента 5 α -редуктазы (табл. 3).

У больных СПЯ с фенотипами А, В и С получено увеличение ЭМ тетрагидрометаболитов кортикетерона (5 β -ТНВ и 5 α -ТНВ) и 11-дезокисортизола (ТНС). У больных СПЯ с фенотипами А и В повышена ЭМ 5 α -тетрагидрокортизона (5 α -ТНЕ) и кортизолов, а у больных СПЯ с фенотипом D — ЭМ только 5 α -ТНВ (табл. 2).

Снижение соотношений 5 β -ТНФ/5 β -ТНЕ и (5 β -ТНФ+5 α -ТНФ+кортолы)/(5 β -ТНЕ+5 α -ТНЕ+кортолоны) у больных СПЯ с фенотипом А указывало на уменьшение активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β -ГСДГ) I типа, что способствует увеличению ЭМ неактивных глюкокортикоидов (табл. 3). Функциональный гиперкортизолизм за счёт активации гипоталамо-гипофизарной

надпочечниковой системы приводит к синтезу надпочечниковых андрогенов, тем самым дополнительно нарушая процесс фолликулогенеза. Кроме того, снижение активности 11 β -ГСДГ 1 типа усиливает метаболизм кортизола, что приводит к компенсаторному увеличению секреции АКГГ и стимуляции стероидогенеза надпочечников, что также подтверждает смешанный характер гиперандрогемии у женщин с СПЯ.

Признаки увеличения активности 5 α -редуктазы различной степени получены у всех обследованных больных СПЯ. Три признака увеличения активности 5 α -редуктазы получены у больных СПЯ с фенотипами А и В: повышение соотношений 11-ОН-Ап/11-ОН-Ет, 5 α -ТНВ/5 β -ТНВ и 5 α -ТНФ/5 β -ТНФ. Два признака — у больных СПЯ с фенотипом С: увеличение соотношений 11-ОН-Ап /11-ОН-Ет и 5 α -ТНФ/5 β -ТНФ. Один признак — у больных СПЯ с фенотипом D: повышение ЭМ 5 α -ТНВ и соотношения 5 α -ТНВ/5 β -ТНВ (табл. 3). Клинические признаки андрогенной дермопатии были более выражены у женщин с СПЯ и фенотипами А и В, что выражалось в более выраженном гирсутизме и акне, располагающимся на лице, спине и груди.

Увеличение ЭМ прегнантриола (РЗ) и прегнентриола (dPЗ) были общими признаками нарушений метаболизма

прогестагенов у больных СПЯ с фенотипами А, В и С. У больных СПЯ с фенотипом С была дополнительно повышена ЭМ 17-ОН-прегнанолона (17-ОНР), 11-охо-РЗ, 6-ОН-прегнанолона (6-ОН-Р), а у больных СПЯ с фенотипами А и В — ЭМ 17-ОНР. У больных СПЯ с фенотипом D была увеличена ЭМ только РЗ в сравнении с ГК (табл. 2). Соотношения (5 β -ТНФ+5 α -ТНФ+ТНФ)/РЗ меньше 3,0, (5 β -ТНФ+5 α -ТНФ+ТНФ)/17-ОНР — меньше 12 и (5 β -ТНФ+5 α -ТНФ+ТНФ)/11-охо-РЗ — меньше 20 в сочетании с увеличением ЭМ РЗ, 11-охо-РЗ и 17-ОНР могут указывать на недостаточность 21-гидроксилазы у больных СПЯ с ГА, овуляцией и ПКЯ (фенотип С) (табл. 2). У больных СПЯ с фенотипом С были определены 21-deoxy-ТНФ 108 (75–218) мкг/24 ч и 5-ene-прегнены: 21-ОН-прегненолон 40 (30–42) мкг/24 ч, 11-ОН-прегнентриол 66 (37–104) мкг/24 ч., не детектируемые у здоровых лиц, что также может указывать на недостаточность фермента 21-гидроксилазы.

Кроме того, выявлено два признака снижения активности 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы-2 (3 β -HSD2) у больных СПЯ с фенотипами А, В и С: уменьшение соотношений (5 β -ТНФ+5 α -ТНФ+ТНФ)/DHEАи (5 β -ТНФ+5 α -ТНФ+ТНФ)/dPЗ, что подтверждает смешанный характер ГАу данной группы женщин (табл. 3).

Таблица /Table1

Содержание гормонов в сыворотке крови у больных с различными фенотипами СПЯ,
по данным методов иммуноанализа
Serum hormone levels in patients with different forms of PCOS assessed by immunoassay

Показатель <i>Indicator</i>	ME (Q ₂₅ –Q ₇₅)				
	Группа контроля <i>Control group n=25</i>	Больные синдромом поликистозных яичников <i>Patients with polycystic ovary syndrome</i>			
		фенотип А n=15 <i>phenotype A</i>	фенотип В n=11 <i>phenotype B</i>	фенотип С n=9 <i>phenotype C</i>	фенотип D n=13 <i>phenotype D</i>
Лютеинизирующий гормон (ЛГ), МЕ/л <i>luteinizing hormone (LG)</i>	5,6 4,8 – 7,3	14,1 ^C 11,4-16,5	10,2 ^B 6,9-16,3	8,5 5,2-10,7	8,7 4,7-13,7
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), МЕ/л <i>Follicle stimulating hormone (FSG)</i>	5,8 3,6 – 6,4	5,5 4,3-7,2	6,5 6,1-6,7	6,9 6,2-9,0	5,9 5,2-6,5
Соотношение ЛГ/ФСГ <i>LH/FSH ratio</i>	1,1 0,9 – 1,3	2,7 ^C 2,1-3,6	2,3 ^A 1,3-2,5	1,2 0,7-1,8	1,6 0,7-2,4
17-гидроксипрогестерон, нг/мл <i>17-hydroxyprogesterone, ng/ml</i>	0,7 0,4 – 0,8	1,9 ^D 1,4-2,5	1,8 ^C 1,5-2,9	1,5 ^A 1,0-2,5	1,6 ^A 0,8-2,4
Дегидроэпиандростерон-сульфат, мкг/мл <i>Dehydroepiandrosterone sulfate, mkg/ml</i>	1,5 1,4-1,7	1,6 1,2-2,2	2,8 ^B 1,9-2,9	1,4 1,4-3,5	1,9 1,7-2,9
Андростендион, нг/мл <i>Androstenedione, ng/ml</i>	1,7 1,3-2,0	6,8 ^D 3,6-10,0	4,9 ^C 3,5-5,8	2,5 ^A 2,4-3,8	2,9 ^B 2,5-4,7
Свободный тестостерон, пг/мл <i>Free testosterone, pg/ml</i>	1,1 0,7 – 2,0	2,8 ^C 2,6-8,0	3,0 ^B 2,5-3,1	2,3 1,4-2,8	3,1 ^A 1,5-4,0
ГСПГ, нмоль/л <i>SHBG, nmol/l</i>	66 50 – 86	30,9 ^D 17,4-35,0	38,8 ^B 31,7-50,5	84,4 65,0-111,0	49,2 ^A 45,0-61,6

Примечание: А — $p < 0,05$, В — $p < 0,01$, С — $p < 0,001$, D — $p < 0,0001$; достоверность различий показателей больных синдромом поликистозных яичников с фенотипами А, В, С и D в сравнении с показателями группы контроля.

Notes: А — $p < 0.05$, В — $p < 0.01$, С — $p < 0.001$, D — $p < 0.0001$; high probability of indicators of patients with polycystic ovary syndrome with phenotypes A, B, C and D, depending on the indicators of the control group.

Таблица / Table 2

Экскреция с мочой стероидов у больных с различными фенотипами СПЯ,
по данным газовой хромато-масс-спектрометрии
The urinary excretion of steroids in patients with different forms of PCOS assessed by GC-MS

Название стероидов Name of steroids	Me (Q25–Q75), мкг/24 ч				
	Группа контроля n=25 Group control	Больные синдромом поликистозных яичников Patients with polycystic ovary syndrome			
		фенотип A n=15 phenotype A	фенотип B n=11 phenotype B	фенотип C n=9 phenotype C	фенотипD n=13 phenotype D
Андрогены Androgens					
Андростерон (An) Androsterone (An)	791 486-1162	1760 ^B 1139-3477	1290 ^A 1007-2515	1136 797-1769	1203 935-1355
Этиохоланолон (Et) Etiocholanolone (Et)	1018 545-1300	1743 ^B 1100-2407	1182 800-2032	920 836-1689	1222 721-1549
Андростендиол-17β (dA2-17β) Androstenediol-17β (dA2-17β)	97 70-108	151 123-257	330 ^B 128-504	201 ^B 163-280	110 80-116
Дегидроэпиандростерон (ДЭА) Dehydroepiandrosterone	123 55-225	282 ^B 127-681	639 ^C 348-1800	550 ^C 449-656	261 ^A 184-455
16α-DHEA-2	117 100-217	559 ^B 493-734	724 ^B 440-1175	928 409-1461	420 ^C 181-628
11-ОН- An	359 254-431	668 ^A 606-741	841 ^B 700-1016	711 388-904	681 488-999
11-ОН- Et	253 195-459	315 243-431	475 231-522	331 156-476	289 250-502
Андростентриол (dA3) Androstentriol(dA3)	201 154-431	526 ^A 293-682	520 ^A 281-879	523 236-668	264 227-550
Прогестагены Progestogens					
17-гидроксипрегнанолон (17-ОНР) 17-hydroxypregnenolone (17-OHP)	55 52-182	292 ^A 168-327	282 ^A 156-437	299 ^A 187-412	160 142-200
6-гидроксипрегнанолон (6-ОНР) 6-hydroxypregnenolone (6-OHP)	13 11-16	61 35-123	40 26-67	85 ^A 32-251	14 10-19
Прегнандиол (P2) Pregnandiol (P2)	591 383-815	800 646-923	1203 484-1608	1350 ^A 678-1595	497 303-771
Прегнантриол (P3) Pregnandiol (P3)	415 350-467	932 ^B 731-1124	1134 ^B 772-2385	1151 ^C 844-1296	824 ^C 663-1015
11-охо-P3	14 10-19	21 11-42	35 10-46	56 ^B 18-89	15 11-26
Прегнендиол (dP2) Pregnandiol (dP2)	243 200-384	330 232-393	549 ^A 230-1272	521 ^B 500-569	378 313-421
3α,16,20-прегнентриол (16-ОН-dP2) 3α,16,20-pregnentriol (16-OH-Dp2)	162 125-173	205 ^B 165-252	202 ^B 187-311	280 ^C 251-409	140 102-158
3α,17,20-прегнентриол (dP3) 3α,17,20-pregnentriol (Dp3)	204 170-277	358 ^A 248-533	502 ^C 312-1039	405 ^B 283-657	260 215-355

Таблица / Table 2 (Продолжение)

Название стероидов Name of steroids	Me (Q25–Q75), мкг/24 ч				
	Группа контроля n=25 Group control	Больные синдромом поликистозных яичников <i>Patients with polycystic ovary syndrome</i>			
		фенотип A n=15 <i>phenotype A</i>	фенотип B n=11 <i>phenotype B</i>	фенотип C n=9 <i>phenotype</i> C	фенотипD n=13 <i>phenotype D</i>
Глюкокортикоиды <i>Glucocorticoids</i>					
Тетрагидро-11-дезоксикортизол (THS) <i>Tetrahydro-11-deoxycortisol (THS)</i>	15 12-38	37 ^A 28-63	69 ^A 51-103	60 ^A 44-68	52 28-98
Тетрагидрокортизон (THE) <i>Tetrahydrocortisone (THE)</i>	1329 1192-1595	1475 1150-2280	1492 1212-2470	1101 867-1894	1346 952-1897
Тетрагидрокортикостерон (THB) <i>Tetrahydrocorticosterone (THB)</i>	54 32-80	137 ^B 75-230	131 ^C 98-168	129 ^C 90-221	75 57-161
5α-THB	50 20-106	233 ^C 172-366	275 ^C 225-393	282 ^B 145-292	280 ^B 160-355
Тетрагидро-11-дегидрокортикостерон (THA) <i>Tetrahydro-11-dehydrocorticosterone(THA)</i>		43 24-85	55 50-79	69 49-87	50 31-62
Тетрагидрокортизол (THF) <i>Tetrahydrocortisol (THF)</i>	508 404-602	446 350-601	595 357-660	327 217-788	425 263-550
5α - THF	316 270-394	510 276-965	463 ^A 360-1120	356 295-733	653 133-972
5α - THE	65 45-94	101 ^A 82-166	139 ^A 100-270	110 82-136	55 49-91
α-кортолон <i>α-cortolon</i>	232 216-267	348 ^A 256-448	485 ^A 391-586	382 143-553	395 309-560
β-кортолон <i>β-cortolon</i>	150 115-173	228 ^B 170-334	254 ^B 238-484	243 133-309	175 119-316
α-кортол+ β-кортол <i>α-cortol + β-cortol</i>	25 25-50	16 10-25	15 10-30	11 ^A 10-25	10 8-35

Примечание: A — $p < 0,05$, B — $p < 0,01$, C — $p < 0,001$, D — $p < 0,0001$; достоверность различий показателей больных синдромом поликистозных яичников с фенотипами A, B, C, D в сравнении с показателями группы контроля

Notes: A — $p < 0.05$, B — $p < 0.01$, C — $p < 0.001$, D — $p < 0.0001$; reliability of indicators of patients with polycystic ovary syndrome with phenotypes A, B, C, D, depending on the indicators of the control group

Обсуждение

Гиперандрогения — синдром, обусловленный нарушением секреции и метаболизма андрогенов. Кроме высокой распространённости в популяции, ГА ассоциирована с метаболическими расстройствами, сахарным диабетом 2 типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями и нарушением репродуктивной функции. Хотя синдром ГА включает в себя заболевания с разной этиологией, но его клинические проявления в большинстве случаев одинаковы: акне, гирсутизм, нарушение менструального цикла, андрогензависимая алопеция. Проблема диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся ГА, в настоящее время является одной из наиболее актуальных в гинекологической эндокринологии [25, 26]. СПЯ является самой распространённой причиной синдрома ГА, распространённость которого среди женщин репродуктивного

возраста колеблется от 8 до 21% [27]. У больных СПЯ с ГА (с фенотипами A и B) выявлено повышение экскреции с мочой андростерона (5α-метаболита андростендиона), что приводит к увеличению уровня 5α-дигидротестостерона (ДГТ) в крови, который обладает более высокой биологической активностью, чем тестостерон. Уровень ДГТ в крови зависит от содержания циркулирующих в крови андрогенов и активности клеточной 5α-редуктазы, отвечает за развитие андрогенной дерматопатии. Признаки увеличения активности 5α-редуктазы в различной степени, по данным ГХ-МС, получены при всех фенотипах СПЯ у женщин с нормальным весом: три признака больных с ГА и ановуляцией (фенотипы A и B), два признака у больных СПЯ с фенотипом C, один признак у женщин с поликистозными яичниками без ГА (фенотип D). Клинические признаки андрогенной дерматопатии

Таблица /Table 3

Признаки активности 21-гидроксилазы, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, 5 α -редуктазы
и 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы у больных с различными фенотипами СПЯ по данным газовой
хромато-масс-спектрометрии

*Features of 21-hydroxylase, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, 5 α -reductase, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase activities
identified by GC-MS in patients with different forms of PCOS*

Соотношения продукт/субстрат Ratios product/substrate	ME(Q25–Q75)				
	Группа контроля n=25 <i>Group control</i>	Больные СПЯ <i>Patients with PCOS</i>			
		фенотип А n=15 <i>phenotype A</i>	фенотип В n=11 <i>phenotype B</i>	фенотип С n=9 <i>phenotype C</i>	Фенотип D n=13 <i>phenotype D</i>
Признаки активности 21-гидроксилазы <i>Signs of 21-hydroxylase activity</i>					
(THE+5β-THF+5α-THF) / P3	5,3 3,6 – 7,4	2,7 ^C 2,2 – 3,1	2,3 ^C 1,8 – 3,0	2,2 ^C 1,4 – 3,0	2,3 ^B 1,7 – 3,7
(THE+5β-THF+5α-THF)/ 11-oxo-P3	162 129-203	79 56-279	63 38-114	46 ^B 23-75	101 64-133
(THE+5β-THF+5α-THF) / 17-OHP	29,6 12,4-59,1	10,7 ^A 8,0-13,7	11,6 8,0-15,1	11,5 ^A 4,6-11,7	13,9 9,6 – 22,4
Признаки активности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы-2 <i>Signs of 3β-hydroxysteroid dehydrogenase-2 activity</i>					
(THE+5β-THF+5α-THF) /dP3	10,9 8,5 – 13,1	6,4 ^B 5,2-8,6	5,4 ^D 4,9-6,0	6,2 ^C 4,3-6,6	10,1 2,9 – 69,8
(THE+5β-THF+5α-THF) /DHEA	17,7 14,5 – 34,8	6,7 ^B 3,2-15,4	3,8 ^C 2,2-5,8	4,3 ^B 2,2-7,7	8,6 5,2 – 9,5
Признаки активности 5α-редуктазы <i>Signs of 5α-reductase activity</i>					
11-OH-An / 11-OH-Et	1,4 1,2 – 1,5	2,3 ^A 1,6– 3,2	2,0 ^B 1,7 – 3,0	1,9 ^B 1,7-2,8	2,6 1,3 – 3,5
5α-THF / 5β-THF	0,7 0,5 – 1,0	1,3 ^A 0,7– 1,6	1,3 ^A 0,9 – 1,5	1,0 ^B 0,9 – 1,4	1,1 0,9 – 1,5
5α-THB / 5β-THB	1,0 0,7 – 1,5	2,2 ^B 1,2 – 3,1	2,4 ^C 1,8 – 3,1	1,4 1,2 – 2,0	2,6 ^B 2,3 – 3,2
Признаки активности 11 β-гидроксистероиддегидрогеназы <i>Signs of 11 β-hydroxysteroid dehydrogenase activity</i>					
(5β-THF+5α-THF+кортолы)/ (5β-THE+5α-THE+кортолоны)	0,51 0,48 – 0,60	0,43 ^A 0,37 – 0,49	0,50 0,43 – 0,55	0,50 0,34– 0,57	0,49 0,31 – 0,59
5β -THF / 5β-THE	0,36 0,34 – 0,45	0,29 ^A 0,19 – 0,33	0,29 0,28 – 0,40	0,33 0,22 – 0,42	0,27 0,19 – 0,32

Примечание: А — $p < 0,05$, В — $p < 0,01$, С — $p < 0,001$, D — $p < 0,0001$; достоверность различий показателей больных синдромом поликистозных яичников с фенотипами А, В, С и D в сравнении с показателями группы контроля THE — тетрагидрокортизон, THF — тетрагидрокортизол, THB — тетрагидрокортикостерон, P3 — прегнантриол, 17-OHP — 17-гидроксипрегнанолон, DHEA — дегидроэпиандростерон, dP3 — прегненстриол, An — андростерон, Et — этиохоланолон.

Notes: A — $p < 0.05$, B — $p < 0.01$, C — $p < 0.001$, D — $p < 0.0001$; high probability of indicators of patients with polycystic ovary syndrome with phenotypes A, B, C and D, depending on the indicators of the control group. TNE — tetrahydrocortisone, THF — tetrahydrocortisol, THB — tetrahydrocorticosterone, P3 — pregnenetriol, 17-OHP — 17-hydroxypregnanolone, DHEA — dehydroepiandrosterone, dP3 — pregnenetriol, An — androsterone, Et — etiocholanolone.

были более выражены у женщин с СПЯ и фенотипами А и В. По данным ГХ-МС, у больных СПЯ с фенотипами А, В и С получено увеличение экскреции с мочой ДЭА и РЗ, снижение соотношений суммы тетрагидропроизводных кортизола и кортизона к данным стероидам в сравнении с группой контроля, что является признаками недостаточности 3β -HSD2. Фермент 3β -HSD2 необходим для превращения $\Delta 5$ -стероидов (прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и дегидроэпиандростерона) в соответствующие им $\Delta 4$ -стероиды (прогестерон, 17-гидроксипрогестерон и андростендион) [28]. Полученные результаты подтверждают нарушение стероидогенеза как яичникового, так и надпочечникового генеза у данной группы женщин. Чтобы оценить внутриклеточную концентрацию глюкокортикоидов, необходимо определять не только их содержание в плазме, но и активность ферментов, которые участвуют в их метаболизме, например активность 11β -ГСДГ. 11β -ГСДГ 1 типа — это фермент, катализирующий превращение функционально малоактивного кортизона в самый активный глюкокортикоидный гормон кортизол. Признаки недостаточности 11β -ГСДГ 1 типа, по данным ГХ-МС, получены у больных СПЯ с фенотипом А, что совпадает с данными других исследователей, которыми показано наличие снижения активности 11β -ГСДГ 1 типа у женщин с ожирением с классическим фенотипом СПЯ. Фенотип С у больных СПЯ (овуляторный) наименее изучен и сложен в постановке диагноза в отличие от классического фенотипа. В исследовании выявлено повышение экскреции с мочой метаболитов 17-ОН-прогестерона: 11-охо-прегнантриола, прегнантриола и 17-гидроксипрегнанолона, снижение соотношений суммы тетрагидропроизводных кортизола и кортизона к данным стероидам. Кроме того, у пациентов с фенотипом С были определены 21-дезокситетрагидрокортизол и неклассические 5-эпепрегнены, что указывает на недостаточность фермента 21-гидроксилазы и требует дальнейшего изучения. Представленные данные указывают на избыточную выработку андрогенов у многих женщин с СПЯ как в яичниках, так и в коре надпочечников. Исследования СПМ методом ГХ-МС позволяют изучить

метаболизм стероидных гормонов и определить отличия в их метаболизме при разных фенотипах СПЯ.

Выводы

1. Экскреция с мочой метаболитов андростендиона увеличена у больных синдромом поликистозных яичников с гиперандрогенией и с ановуляцией (с фенотипом А и В), а метаболитов дегидроэпиандростерона — у больных синдромом поликистозных яичников с гиперандрогенией (фенотипы А, В и С).

2. Повышение экскреции с мочой 11-охо-прегнантриола, прегнантриола и 17-гидроксипрегнанолона, снижение соотношений суммы тетрагидропроизводных кортизола и кортизона к данным стероидам, определение 21-дезокситетрагидрокортизола и неклассических 5-эпепрегненов у больных синдромом поликистозных яичников с фенотипом С указывают на недостаточность фермента 21-гидроксилазы.

3. Недостаточность 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа выявлена у больных с поликистозными яичниками, гиперандрогенией и ановуляцией (фенотип А), что свидетельствует о наличии функционального гиперкортизолизма в результате избытка биологически низкоактивных глюкокортикоидов.

4. У больных синдромом поликистозных яичников с гиперандрогенией (с фенотипами А, В и С) получено увеличение экскреции с мочой дегидроэпиандростерона и прегнантриола, снижение соотношений суммы тетрагидропроизводных кортизола и кортизона к дегидроэпиандростерону и прегнантриолу в сравнении с группой контроля, что является признаками недостаточности 3β -гидроксистероиддегидрогеназы-2.

5. Признаки увеличения активности 5α -редуктазы по данным газовой хромато-масс-спектрометрии получены при всех фенотипах синдрома поликистозных яичников: три признака у больных с гиперандрогенией и ановуляцией, с поликистозноизмененными яичниками и без поликистозных яичников (фенотипы А и В), два признака у больных с фенотипом С, один признак у женщин с поликистозными яичниками без гиперандрогении (фенотип D).

ЛИТЕРАТУРА

1. Доброхотова Ю.Э., Рагимова З.Э., Ильина И.Ю., Ибрагимова Д.М. *Гиперандрогения и репродуктивное здоровье женщины*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Волкова Н.И., Давиденко И.Ю., Канаева С.А., Шемякина К.Д. Диагностика синдрома гиперандрогении: трудности и последствия. *Медицинский вестник Юга России*. 2017;(1):44-50. DOI: 10.21886/2219-8075-2017-1-44-50
3. Российская ассоциация эндокринологов. Российское общество акушер-гинекологов. *Синдром поликистозных яичников. Клинические рекомендации*. 2021.
4. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Адамян Л.В., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., и др. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):345-382. DOI: 10.14341/omet12787

REFERENCES

1. Dobrokhotova Yu.E., Ragimova Z.E., Ilyina I.Yu., Ibragimova D.M. *Hyperandrogenism and reproductive health of women*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.)
2. Volkova N.I., Davidenko I.U., Kanaeva S.A., Shemyakina K.D. Diagnosis of hyperandrogenism: difficulty and the consequences. *Medical Herald of the South of Russia*. 2017;(1):44-50. (In Russ.) DOI: 10.21886/2219-8075-2017-1-44-50
3. Russian Association of Endocrinologists Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. *Clinical recommendations: Polycystic ovary syndrome*. 2021. (In Russ.)
4. Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A., Adamyan L.V., Troshina E.A., Molashenko N.V., et al. Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia». *Obesity and metabolism*. 2021;18(3):345-382. (In Russ.) DOI: 10.14341/omet12787

5. Shackleton C, Pozo OJ, Marcos J. GC/MS in Recent Years Has Defined the Normal and Clinically Disordered Steroidome: Will It Soon Be Surpassed by LC/Tandem MS in This Role? *J Endocr Soc.* 2018;2(8):974-996. DOI: 10.1210/js.2018-00135.
6. Великанова Л.И., Ворохобина Н.В., Татарина М.В. Исследование стероидного профиля мочи методом газовой хромато-масс-спектрометрии у больных с гиперандрогенией. *Лечащий врач.* 2015;(3):34-37. eLIBRARYID: 23026138
7. Wudy SA, Schuler G, Sánchez-Guijo A, Hartmann MF. The art of measuring steroids: Principles and practice of current hormonal steroid analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;179:88-103. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.003.
8. Krone N, Hughes BA, Lavery GG, Stewart PM, Arlt W, Shackleton CH. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(3-5):496-504. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.04.010.
9. Taylor AE, Keevil B, Huhtaniemi IT. Mass spectrometry and immunoassay: how to measure steroid hormones today and tomorrow. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):D1-12. DOI: 10.1530/EJE-15-0338.
10. Dammann C, Stapelfeld C, Maser E. Expression and activity of the cortisol-activating enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is tissue and species-specific. *Chem Biol Interact.* 2019;303:57-61. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.02.018.
11. Blumenfeld Z, Kaidar G, Zuckerman-Levin N, Dumin E, Knopf C, Hochberg Z. Cortisol-Metabolizing Enzymes in Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2016;10:9-13. DOI: 10.4137/CMRH.S35567
12. Caulfield MP, Lynn T, Gottschalk ME, Jones KL, Taylor NF, et al. The diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in the newborn by gas chromatography/mass spectrometry analysis of random urine specimens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3682-90. DOI: 10.1210/jcem.87.8.8712.
13. Соколова Л.С., Ефремов А.А. Применение хромато-масс-спектрометрии в исследовании гормонов. *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2012;12(6):1033-1041. eLIBRARY ID: 18259070
14. Torchen LC, Idkowiak J, Fogel NR, O'Neil DM, Shackleton CH, et al. Evidence for Increased 5 α -Reductase Activity During Early Childhood in Daughters of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2069-75. DOI: 10.1210/jc.2015-3926.
15. Карпова А.А., Великанова Л.И., Павлова Е.Г., Бессонова Е.А. Изучение особенностей стероидогенеза у больных с различными заболеваниями коры надпочечников методом обращено- фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Журнал аналитической химии.* 2004;59(10):1081-1087. eLIBRARY ID: 17371606
16. Srivilai J, Minale G, Scholfield CN, Ingkaninan K. Discovery of Natural Steroid 5 Alpha-Reductase Inhibitors. *Assay Drug Dev Technol.* 2019;17(2):44-57. DOI: 10.1089/adt.2018.870.
17. Storbeck KH, Schiffer L, Baranowski ES, Chortis V, Prete A, et al. Steroid Metabolome Analysis in Disorders of Adrenal Steroid Biosynthesis and Metabolism. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1605-1625. DOI: 10.1210/er.2018-00262.
5. Shackleton C, Pozo OJ, Marcos J. GC/MS in Recent Years Has Defined the Normal and Clinically Disordered Steroidome: Will It Soon Be Surpassed by LC/Tandem MS in This Role? *J Endocr Soc.* 2018;2(8):974-996. DOI: 10.1210/js.2018-00135.
6. Velikanova L.I., Vorokhobina N.V., Tatarinova M.V. Investigation of the steroid profile of urine by gas chromatography-mass spectrometry in patients with hyperandrogenism. *Lechaschi vrach.* 2015;(3):34-37. (In Russ.). eLIBRARYID: 23026138
7. Wudy SA, Schuler G, Sánchez-Guijo A, Hartmann MF. The art of measuring steroids: Principles and practice of current hormonal steroid analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;179:88-103. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.003.
8. Krone N, Hughes BA, Lavery GG, Stewart PM, Arlt W, Shackleton CH. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(3-5):496-504. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.04.010.
9. Taylor AE, Keevil B, Huhtaniemi IT. Mass spectrometry and immunoassay: how to measure steroid hormones today and tomorrow. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):D1-12. DOI: 10.1530/EJE-15-0338.
10. Dammann C, Stapelfeld C, Maser E. Expression and activity of the cortisol-activating enzyme 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is tissue and species-specific. *Chem Biol Interact.* 2019;303:57-61. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.02.018.
11. Blumenfeld Z, Kaidar G, Zuckerman-Levin N, Dumin E, Knopf C, Hochberg Z. Cortisol-Metabolizing Enzymes in Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Med Insights Reprod Health.* 2016;10:9-13. DOI: 10.4137/CMRH.S35567
12. Caulfield MP, Lynn T, Gottschalk ME, Jones KL, Taylor NF, et al. The diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in the newborn by gas chromatography/mass spectrometry analysis of random urine specimens. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3682-90. DOI: 10.1210/jcem.87.8.8712.
13. Sokolova L.S., Efremov A.A. Application of chromatomass-spectrometry in study of hormones. *Sorption and chromatography processes.* 2012;12(6):1033-1041. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18259070
14. Torchen LC, Idkowiak J, Fogel NR, O'Neil DM, Shackleton CH, et al. Evidence for Increased 5 α -Reductase Activity During Early Childhood in Daughters of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2069-75. DOI: 10.1210/jc.2015-3926.
15. Kartsova A.A., Pavlova E.G., Bessonova E.A., Velikanova L.I. Steroidogenesis in patients with various adrenal cortex diseases as studied by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Analytical Chemistry.* 2004;59(10):976-982. eLIBRARY ID: 17371606
16. Srivilai J, Minale G, Scholfield CN, Ingkaninan K. Discovery of Natural Steroid 5 Alpha-Reductase Inhibitors. *Assay Drug Dev Technol.* 2019;17(2):44-57. DOI: 10.1089/adt.2018.870.
17. Storbeck KH, Schiffer L, Baranowski ES, Chortis V, Prete A, et al. Steroid Metabolome Analysis in Disorders of Adrenal Steroid Biosynthesis and Metabolism. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1605-1625. DOI: 10.1210/er.2018-00262.

18. Deng Y, Zhang Y, Li S, Zhou W, Ye L, et al. Steroid hormone profiling in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 2017;7(1):14156. DOI: 10.1038/s41598-017-14534-2.
19. Rodriguez Paris V, Bertoldo MJ. The Mechanism of Androgen Actions in PCOS Etiology. *Med Sci (Basel).* 2019;7(9):89. DOI: 10.3390/medsci7090089.
20. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745-9. DOI: 10.1210/jc.2003-032046.
21. Moran C, Arriaga M, Rodriguez G, Moran S. Obesity differentially affects phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:317241. DOI: 10.1155/2012/317241.
22. Panidis D, Tziomalos K, Misichronis G, Papadakis E, Betsas G, et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum Reprod.* 2012;27(2):541-9. DOI: 10.1093/humrep/der418.
23. Великанова Л.И., Стрельникова Е.Г., Обедкова Е.В., Кривохижина Н.С., Шафигуллина З.Р., и др. Получение стероидных профилей мочи больных с инциденталомой надпочечников методом газовой хромато-масс-спектрометрии. *Журнал аналитической химии.* 2016;71(7):775-781. DOI: 10.7868/S0044450216070161
24. Hsing AW, Stanczyk FZ, Bélanger A, Schroeder P, Chang L, et al. Reproducibility of serum sex steroid assays in men by RIA and mass spectrometry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(5):1004-8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0792.
25. Ворохобина Н.В., Татарина М.В., Великанова Л.И., Серебрякова И.П., Малеваная Е.В., Галахова Р.К. Особенности метаболизма стероидных гормонов у женщин репродуктивного возраста с различными формами гиперандрогении. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* 2016;8(3):42-48. eLIBRARY ID: 27470081
26. Унанян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., Гурьев Т.Д., Коссович Ю.М., Бабури Д.В. Синдром гиперандрогении: вопросы патогенеза, диагностики, клиники терапии. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2014;14(2):101-106. eLIBRARY ID: 21568190
27. Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med.* 2018;36(1):5-12. DOI: 10.1055/s-0038-1668085.
28. Lutfallah C, Wang W, Mason JI, Chang YT, Haider A, et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2611-22. DOI: 10.1210/jcem.87.6.8615.
18. Deng Y, Zhang Y, Li S, Zhou W, Ye L, et al. Steroid hormone profiling in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 2017;7(1):14156. DOI: 10.1038/s41598-017-14534-2.
19. Rodriguez Paris V, Bertoldo MJ. The Mechanism of Androgen Actions in PCOS Etiology. *Med Sci (Basel).* 2019;7(9):89. DOI: 10.3390/medsci7090089.
20. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745-9. DOI: 10.1210/jc.2003-032046.
21. Moran C, Arriaga M, Rodriguez G, Moran S. Obesity differentially affects phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:317241. DOI: 10.1155/2012/317241.
22. Panidis D, Tziomalos K, Misichronis G, Papadakis E, Betsas G, et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum Reprod.* 2012;27(2):541-9. DOI: 10.1093/humrep/der418.
23. Velikanova L.I., Strel'nikova E.G., Obedkova E.V., Krivokhizhina N.S., Shafigullina Z.R., et al. Generation of urinary steroid profiles in patients with adrenal incidentaloma using gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Analytical Chemistry.* 2016;71(7):748-754. (In Russ.). DOI: 10.7868/S0044450216070161
24. Hsing AW, Stanczyk FZ, Bélanger A, Schroeder P, Chang L, et al. Reproducibility of serum sex steroid assays in men by RIA and mass spectrometry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(5):1004-8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0792.
25. Vorokhobina N.V., Tatarinova M.V., Velikanova L.I., Serebryakova I.P., Malevanaya E.V., Galahova R.K. Features of steroid hormone metabolism in fertile age females with various forms of hyperandrogenism. *Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2016;8(3):42-48. (In Russ.). eLIBRARY ID: 27470081
26. Unanian A.L., Arakelov S., Polonskaia L.S., Guriev T.D., Kossovich Iu.M., Baburin D.V. Hyperandrogenism: The pathogenesis, diagnosis, and therapy (a clinical lecture). *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2014;14(2):101-106. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21568190
27. Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med.* 2018;36(1):5-12. DOI: 10.1055/s-0038-1668085.
28. Lutfallah C, Wang W, Mason JI, Chang YT, Haider A, et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2611-22. DOI: 10.1210/jcem.87.6.8615.

Информация об авторах

Ольга Борисовна Главнова, врач-эндокринолог, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия, o.glavnova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6087-252X>

Наталья Владимировна Ворохобина, д.м.н., проф., заведующая кафедрой эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, natalya.vorokhobina@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>.

Людмила Иосифовна Великанова, д.б.н., проф., заведующая научно-исследовательской лабораторией хроматографии Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, velikanova46@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9352-4035>

Мария Игоревна Ярмолинская, д.м.н., проф., профессор РАН, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии, руководитель Центра диагностики и лечения эндометриоза. Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта; профессор кафедры акушерства и гинекологии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, m.yarmolinskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>

Екатерина Валерьевна Малеваная, к.х.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хроматографии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, obedkovaev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0880-0814>.

Стрельникова Елена Геннадьевна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хроматографии, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, lstrelnikova@inbox.ru

Баландина Ксения Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии имени акад. В.Г. Баранова, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, ksenya_sautina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1977-8299>

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Olga B. Glavnova, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia, o.glavnova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6087-252X>

Natalya V. Vorokhobina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, natalya.vorokhobina@szgmu.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9574-105X>.

Lyudmila I. Velikanova, Dr. Sci. (Bio.), Professor, Head of the Research Laboratory of Chromatography, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, velikanova46@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-9352-4035>

Maria I. Yarmolinskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Gynecology and Endocrinology, Head of the Diagnostics and Treatment of Endometriosis Center, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology; Professor, The Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, m.yarmolinskaya@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>

Ekaterina V. Malevanaya, Cand. Sci. (Chemistry), Senior Researcher. The Research Laboratory of Chromatography, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, obedkovaev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-0880-0814>.

Elena G. Strelnikova, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Scientific Laboratory of Chromatography, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, lstrelnikova@inbox.ru

Ksenia A. Balandina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, The V.G. Baranov Department of Endocrinology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia, ksenya_sautina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1977-8299>

Authors' contribution:

All authors made a significant contribution to the preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 25.11.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 04.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 08.02.2022