

Беглова А.Ю., Елгина С.И., Артымук Н.В., Гордеева Л.А.
Кемеровский государственный медицинский университет,
Институт экологии человека,
г. Кемерово, Россия

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (СПКЯ)

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как наследственными факторами, так и факторами внешней среды.

Цель исследования – изучение полиморфизма генов CYP11A1, CYP17A1, CYP19A1 у женщин с СПКЯ репродуктивного возраста в сравнении с женщинами без СПКЯ.

Материалы и методы. В исследование включены 188 женщин репродуктивного возраста. I группу составили 94 женщины с СПКЯ; II группу – 94 женщины без СПКЯ. Всем пациенткам проведен молекулярно-генетический анализ SNP-полиморфизмов генов VNTR пентануклеотидного ((tttta)_n) полиморфизма в позиции -528 промоторного региона гена CYP11A и CYP17A1(-34T>C (MspA1), rs743572) и CYP19A1 (с.-39+15658 C>T, C40824T, rs2470152) с использованием тест-системы ООО «СибДНК». Реакцию амплификации проводили с помощью системы детекции ПЦР в режиме реального времени (Real-time) – CFX96, с последующей статистической обработкой данных.

Результаты. Распределение частот генотипов генов CYP11A1 ((tttta)_n), CYP17A1 rs743572 и CYP19A1 rs2470152 в группах женщин с СПКЯ и у здоровых женщин статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$). Однако для полиморфизма CYP11A1 ((tttta)_n) наблюдалась тенденция к накоплению аллелей с большим количеством ((tttta)_n-повторов у женщин с СПКЯ, чем у здоровых женщин. Типичны были VNTR генотипы с 6/6, 6/8 и 8/8 пентануклеотидными повторами.

Заключение. По-видимому, у обследуемых нами женщин генетический фактор не играл ключевой роли в развитии СПКЯ. Наше исследование может быть полезным для проведения последующих мета-анализов, которые могут позволить раскрыть представление о патогенезе заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром поликистозных яичников (СПКЯ); бесплодие;
генетический полиморфизм, CYP11A1, CYP17A1, CYP19A1.

Beglova A.Yu., Elgina S.I., Artymuk N.V., Gordееva L.A.

Kemerovo State Medical University,
Institute of Human Ecology, Kemerovo, Russia

MOLECULAR-GENETIC FEATURES WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS)

Aim – the study of the polymorphism of CYP11A1, CYP17A1, CYP19A1 genes in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) of reproductive age in comparison with women without PCOS.

Materials and methods. The study included 188 women of reproductive age. Group I consisted of 94 women with PCOS; Group II – 94 women without PCOS. All patients were subjected to molecular genetic analysis of SNP polymorphisms of the VNTR genes of the pentanucleotide ((tttta)_n) polymorphism at position -528 of the promoter region of the CYP11A and CYP17A1 gene (-34T>C (MspA1), rs743572) and CYP19A1 (с.-39+15658 C>T, C40824T, rs2470152) using the test system ООО SibNK. The amplification reaction was performed using the Real-time PCR detection system – CFX96, followed by statistical data processing.

Results. The frequency distribution of genotypes of CYP11A1 ((tttta)_n), CYP17A1 rs743572 and CYP19A1 rs2470152 genes in groups of women with PCOS and in healthy women was not statistically significantly ($p > 0.05$). However, for CYP11A1 ((tttta)_n) polymorphism, there was a tendency for accumulation of alleles with a large number ((tttta)_n-repeats in women with PCOS than in healthy women. Typical were VNTR genotypes with 6/6, 6/8 and 8/8 pentanucleotide repeaters.

Conclusion. Apparently, in the women we surveyed, the genetic factor did not play a key role in the development of PCOS. Our study may be useful for further meta-analyses that may allow us to reveal the idea of the pathogenesis of the disease.

KEY WORDS: polycystic ovary syndrome (PCOS); infertility; genetic polymorphism, CYP11A1, CYP17A1, CYP19A1.

По имеющимся данным, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным заболеванием, относится к одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии и характеризуется широким индивидуальным разнообразием клинических проявлений [2]. СПКЯ –

гетерогенная группа нарушений с широкой клинической и биохимической вариабельностью, при которой хроническая ановуляция является следствием нарушения механизма обратной связи в гипоталамо-гипофизарной системе. Данный полиэндокринный синдром сопровождается нарушениями функции яичников и других желез внутренней секреции [3]. Его можно обнаружить у каждой десятой женщины репродуктивного возраста в популяции, а по некоторым оценкам – у каждой пятой. Частота СПКЯ составляет от 6,0 % до 20,0 % [4].

Активно изучаются механизмы развития СПКЯ на уровне гипоталамо-гипофизарного комплекса, яич-

Корреспонденцию адресовать:

БЕГЛОВА Анжелика Юрьевна,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России.
Тел.: +7-903-907-47-57.
E-mail: angelik-1986@mail.ru

ников, надпочечников, жировой ткани. Доказана связь СПКЯ с бесплодием. Однако механизмы, посредством которых СПКЯ влияет на репродуктивную функцию, остаются актуальными и спорными. Предполагается, что при СПКЯ нарушаются секреция гонадотропного гормона и стероидов, процессы фолликулогенеза и дефект овуляции, приводящие к нарушению развития эндометрия, снижается секреция эстрадиола в гранулезе. Наряду с репродуктивными нарушениями, СПКЯ ассоциирован с инсулинорезистентностью, нарушением углеводного обмена, психического статуса, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Несмотря на длительную историю изучения, детали причин, патогенеза и патофизиологии заболевания до конца не ясны, не завершён поиск единого фундаментального механизма, позволяющего объяснить истинную природу заболевания.

СПКЯ – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как наследственными факторами, так и факторами внешней среды. Вклад генетических факторов в этиологию СПКЯ составляет 79,0 %, а окружающей среды, образа жизни и индивидуальной истории болезни – 21,0 % [3]. Генетическая теория развития СПКЯ является актуальной, современной и активно изучается при развитии заболевания [5, 6].

В тека-клетках яичников у женщин с СПКЯ происходит секреция всех стероидогенных предшественников биосинтеза андрогенов. Процесс ароматизации андрогенов до эстрогенов обеспечивается ферментом P450 aom – ароматазой. Ароматаза – ключевой фермент, ответственный за биосинтез эстрогена. Система цитохрома играет ключевую роль в функционировании яичников, фолликулогенезе, росте и развитии фолликула. Стартовым этапом стероидогенеза является превращение холестерина в прегненолон, который катализируется ферментом отщепления боковой цепи холестерина или P450scс. P450c17 α катализирует синтез 17-гидроксипрегненолона и 17-ОН прогестерона из прегненолона и прогестерона соответственно, а затем конверсию этих стероидов в дегидроэпиандростерон и андростендион. P450c17 α является основным звеном в биосинтезе андрогенов в яичниках и надпочечниках [7].

Считается, что ряд полиморфизмов генов, связанных с ферментным комплексом цитохрома P450 (СУР), играют ведущую роль в патогенезе СПКЯ. Можно предположить, что снижение ароматазной активности проявляется синдромом поликистозных яичников [8]. Ген СУР11А1 (ген фермента отщепления боковой цепи P450scс) кодирует ферменты P450scс и рассматривается как ген-кандидат СПКЯ. Усилен-

ные активности СУР11А1 лежит в основе повышенной продукции андрогенов [9]. Ген СУР17 кодирует фермент P450c17 α , который обладает как 12 α -гидроксилазной, так и 17, 20-лиазной активностью. Ген СУР19 кодирует ароматазу (P450 aom), с помощью которой происходит конверсия С 19-стероидов (андрогенов) в С 18-стероиды (эстрогены). Предполагается, при изменении в структуре гена снижается ароматазная активность в клетках гранулезы и формируется относительный избыток андрогенов, блокирующий развитие фолликулов [10, 11].

Генетическая теория СПКЯ играет важную роль в патогенезе заболевания и выявлении генетических маркеров патологии. Исследования полиморфизмов генов потенциально способны пролить свет на генетические аспекты этиологии СПКЯ.

Цель исследования – изучить полиморфизм генов СУР11А1, СУР17А1, СУР19А1 у женщин с СПКЯ репродуктивного возраста в сравнении с женщинами без СПКЯ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с информированного согласия женщин на базе ГАУЗ КО «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 5», г. Кемерово. Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Дизайн исследования: ретроспективное аналитическое исследование случай-контроль. В исследовании приняли участие 94 пациентки с СПКЯ – основная группа; группу сравнения составили 94 здоровые женщины без СПКЯ. Критерии включения в основную группу: женщины репродуктивного возраста с диагнозом СПКЯ, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из основной группы: женщины моложе 18 и старше 35 лет; отсутствие согласия на участие в исследовании; женщины, принимающие гормональную терапию, комбинированные оральные контрацептивы. Критерии включения в группу сравнения: здоровые женщины репродуктивного возраста без СПКЯ, не имеющие бесплодия, тяжелых соматических заболеваний, либо соматическая патология находится в стадии компенсации. Критерии исключения из группы сравнения: женщины моложе 18 и старше 35 лет; женщины репродуктивного возраста, имеющие бесплодие, тяжелую соматическую патологию в стадии декомпенсации; отказ от участия в исследовании; женщины, принимающие гормональную терапию, комбинированные оральные контрацептивы.

Сведения об авторах:

БЕГЛОВА Анжелика Юрьевна, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: angelik-1986@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: artymuk@gmail.com

ГОРДЕЕВА Людмила Александровна, доктор медицинских наук, доцент, ФИЦ УУХ СО РАН ИЭЧ, г. Кемерово, Россия. E-mail: gorsib@rambler.ru

Диагноз СПКЯ устанавливался на основании критериев клинического протокола «СПКЯ в репродуктивном возрасте. Современные подходы к диагностике и лечению» (Москва, 2015 г.) [12].

Распределение женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в зависимости от фенотипа представлено на рисунке.

Самый распространённый фенотип у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ — основной (классический), который встречался у 51 женщины (54,2 %). Другие фенотипы диагностировались гораздо реже.

Анализ состояния здоровья женщин репродуктивного возраста проведен на основании обращаемости и диспансеризации.

Выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови проводили с помощью метода фенол-хлороформной экстракции с последующим осаждением этанолом (Sambrook J., Fritsch E.F., Maniatis T.). Образцы ДНК хранили при температуре -20°C.

Генотипирование. Для молекулярно-генетического анализа SNP-полиморфизмов генов VNTR пентануклеотидного ((tttta)_n) полиморфизма в позиции -528 промоторного региона гена CYP11A, CYP17A1 (-34T>C, MspA1, rs743572) и CYP19A1 (с.-39+15658 C>T, rs2470152) использовали тест-системы ООО «СибДНК».

Пентануклеотидный ((tttta)_n) полиморфизм гена CYP11A определяли с помощью электрофоретическо-

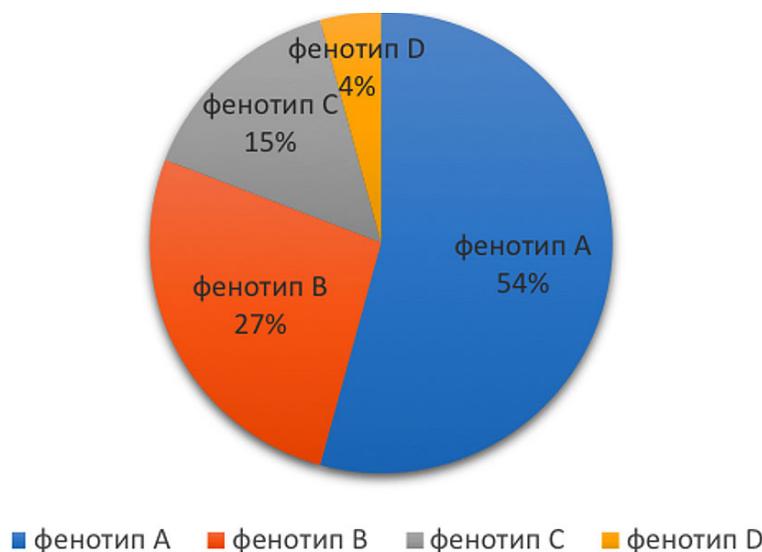
го разделения продуктов амплификации в 8 % ПААГ. VNTR аллели в гене CYP11A1 обозначали следующим образом: аллель 4 — содержит четыре tandemных (tttta)_n повтора; аллель 6 — шесть tandemных (tttta)_n повторов; аллель 8 — восемь tandemных (tttta)_n повторов; аллель 9 — девять tandemных (tttta)_n повторов; аллель 10 — десять tandemных (tttta)_n повторов.

Реакцию амплификации проводили на термоциклере «Терцик» при следующих условиях: денатурация (95°C — 3 миню), 32 цикла в режиме 92°C — 10 сек, 68°C — 10 сек, 72°C — 10 сек, заключительный синтез (72°C — 3 мин). Общий объем реакционной смеси составил 15 мкл. Визуализацию продуктов амплификации осуществляли с помощью видеосистемы для документирования гелей «GelDoc XR+ System».

Типирование полиморфизма гена CYP17A1 (rs743572) осуществляли с помощью метода асимметричной Real-time ПЦР с использованием флуоресцентно-меченого олигонуклеотидного зонда, комплементарного исследуемому участку ДНК. Общий объем реакционной смеси составил 20 мкл. Реакцию амплификации проводили в следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 96°C; затем 40 циклов, включающих денатурацию при 96°C — 8 сек, отжиг праймеров и последующую элонгацию при 60°C — 35 сек (каждый шаг сопровождался регистрацией флу-

Рисунок

Распределение женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в зависимости от фенотипа
Picture
Distribution of women of reproductive age with PCOS depending on phenotyp



Information about authors:

BEGLOVA Angelica Yuryevna, assistant, department of obstetrics and gynecology named after prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: angelik-1986@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

ARTYUMUK Natalya Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology named after prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: artymuk@gmail.com

GORDEEVA Lyudmila Aleksandrovna, doctor of medical sciences, docent, Institute of Human Ecology, Kemerovo, Russia. E-mail: gorsib@rambler.ru

оресцентного сигнала в диапазонах, соответствующих интервалам флуоресценции флуорофоров).

Типирование полиморфизма гена CYP19A1 (rs2470152) проводили методом TaqMan Real-time ПЦР. Реакцию амплификации проводили в следующих условиях: начальная денатурация (96°C – 3 мин); затем 50 циклов, включающих денатурацию при 96°C – 8 сек, отжиг праймеров при 58°C – 40 сек и последующую элонгацию при 72°C – 8 сек. Общий объем реакционной смеси был 20 мкл.

Амплификацию проводили с помощью термоциклера CFX96.

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1, IBM SPSS Statistics 20.0. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) в формате M (SD).

Сравнение двух независимых групп, имеющих нормальное распределение, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента. В этом случае и при использовании других критериев нулевую гипотезу отвергали при $p \leq 0,05$. Соответствие частот генотипов полиморфных вариантов исследуемых генов равновесию Харди-Вайнберга проверяли по критерию χ^2 . Парное сравнение частот аллелей и генотипов исследуемых генов проводили с помощью критерия χ^2 и двустороннего точного теста Фишера (при $n < 5$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основными причинами обращения пациенток с СПКЯ было бесплодие (первичное – у 41 женщины (43,6 %), вторичное – у 11 женщин (11,7 %); нарушение менструального цикла – олиго/аменорея было у 28 женщин (29,7 %); нарушение менструального цикла – олиго/аменорея и первичное бесплодие – у 14 женщин (14,8 %).

Средний возраст женщин в исследованных группах не имел статистически значимых отличий (28,2 (2,3) против 28,6 (1,7); $p = 0,92$). На следующем этапе исследования изучали влияние генетического фактора на риск развития СПКЯ.

Анализ распределения частот генотипов генов CYP17A1 (rs743572) и CYP19A1 (rs2470152) в группах женщин с СПКЯ и у здоровых женщин на их соответствие равновесию Харди-Вайнберга показал, что наблюдаемые частоты генотипов изучаемых полиморфных вариантов генов в обеих группах соответствовали их ожидаемым частотам ($P_{HWE} > 0,05$, табл. 1).

Сопоставление частот аллелей и генотипов генов CYP17A1 -34T>C (rs743572) и CYP19A1 с.-39+15658 C>T (rs2470152) у женщин изучаемых групп не выявило каких-либо статистических отличий между ними ($p > 0,05$).

Согласно данным литературы, аллель A2 (-34C) в гене CYP17A1 обладает усиленной скоростью транскрипции, поэтому предполагается, что у его носителей может наблюдаться повышение активности фер-

мента 17-альфа-гидроксилазы и, соответственно, усиливаться синтез стероидов. Анализ литературы показал, что связь между полиморфизмом гена CYP17A1 -34T>C (rs743572) и СПКЯ далеко не однозначна. Так, одни исследователи указывают на связь полиморфизма -34T>C гена CYP17A1 с СПКЯ [Kaur R и соавт. (2018)], тогда как другие, напротив, считают, что аллель A2 (-34C) играет незначительную роль в развитии СПКЯ, но может оказывать влияние на гиперандрогенный фенотип [13-15].

Отдельные медико-генетические исследования указывают на наличие ассоциации между полиморфизмом гена CYP19A1 с.-39+15658 C>T (rs2470152) и риском СПКЯ. Gharani N. была предложена гипотеза, согласно которой при изменении в структуре гена, кодирующего P450 aom, снижается ароматазная активность в клетках гранулезы. Предполагается, что ген CYP19A1 является одним из ключевых факторов, ответственных за этиопатогенез СПКЯ, особенно в подростковом возрасте. Это может быть связано с активностью фермента ароматазы. Полиморфизм гена CYP19A1 с.-39+15658 C>T (rs2470152) оказывает влияние на активность фермента ароматазы, катализирующего превращение тестостерона и андростендиона в эстрадиол и эстрон. Предполагается, что избыток андрогенов у девочек может способствовать менархе в более раннем возрасте [10]. С другой стороны, имеются работы, не подтверждающие связь полиморфизма rs2470152 гена CYP19A1 с развитием СПКЯ у женщин отдельных этносов [15]. Исходя из данных литературы и собственного исследования, можно предположить, что полиморфные

Таблица 1
Распределение частот встречаемости аллелей и генотипов CYP17A1 rs743572 и CYP19A1 rs2470152 у женщин изучаемых групп

Table 1
The frequency distribution of the occurrence of alleles and genotypes CYP17A1 rs743572 and CYP19A1 rs2470152 in women of the studied groups

Ген генотип/аллели	Женщины		χ^2 (df) P-value
	с СПКЯ (N, %)	здоровые (N, %)	
CYP17A1 rs743572			
T/T	31 (33,0)	38 (39,2)	
T/C	43 (45,7)	45 (46,4)	1,76 (2) 0,41
C/C	20 (21,3)	14 (14,4)	
C	105 (55,9)	121 (62,4)	1,68 (1) 0,20
T	83 (44,1)	73 (37,2)	
P_{HWE}	0,48	0,91	
CYP19A1 rs2470152			
C/C	41 (43,6)	38 (39,2)	
T/C	44 (46,8)	43 (44,3)	2,04 (2) 0,36
T/T	9 (0,096)	16 (16,5)	
C	126 (67,0)	119 (61,3)	1,34 (1) 0,25
T	62 (33,0)	75 (38,7)	
P_{HWE}	0,57	0,52	

Примечание: P_{HWE} - уровень значимости при равновесии Харди-Вайнберга; N - количество наблюдений.

Note: P_{HWE} - level of significance at Hardy-Weinberg equilibrium; N - the number of observations.

локусы генов CYP17A1 rs743572 и CYP19A1 rs2470152 не являются основными факторами риска СПКЯ у обследованных нами женщин, но они могут оказывать влияние на клиническую картину СПКЯ, поэтому требуется продолжение исследования.

Установлено, что полиморфизм промоторной области гена CYP11A1 включает разное количество пентануклеотидных повторов (tttta)_n, начиная с позиции -528. Как выяснилось, повышенная продукция андрогенов коррелирует с большим количеством (tttta)_n-повторов у женщин и ассоциирована с риском СПКЯ [9]. Поэтому далее мы изучали распределение частот генотипов полиморфизма гена CYP11A1 (tttta)_n в двух группах – у женщин с СПКЯ и у здоровых женщин (табл. 2).

Сопоставление частот генотипов гена CYP11A1 (tttta)_n у женщин изучаемых групп показало отсутствие статистически значимых отличий между ними ($p > 0,05$). Следует отметить, что наиболее часто выявляемым генотипом у женщин в двух группах был генотип 4/4 (45,7 % в СПКЯ и 51,5 % у здоровых женщин, соответственно). В то же время, наблюдалась тенденция к накоплению у женщин с СПКЯ аллелей с большим количеством (tttta)_n-повторов, чем у здоровых женщин. Типичны были VNTR генотипы с 6/6, 6/8 и 8/8 пентануклеотидными повторами. Возможно, данное количество обследованных женщин не позволило нам выявить какой-либо четкой закономерности связи полиморфизма гена CYP11A1 (tttta)_n с СПКЯ, поэтому необходимо продолжить исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование не выявило ассоциации между полиморфными локусами генов CYP11A1 (tttta)_n, CYP17A1 rs743572 и CYP19A1 rs2470152 и развитием СПКЯ. По-видимому, у обследованных нами женщин генетический фактор не играл ключевой роли в развитии СПКЯ. Из проведенного исследования следует, что данные полимор-

Таблица 2
Распределение частот генотипов микросателлитного полиморфизма CYP11A1 ((tttta)_n) в изучаемых группах
Table 2
Frequency distribution of genotypes of microsatellite polymorphism CYP11A1 ((tttta)_n) in the studied groups

Генотип	Женщины		P-value
	с СПКЯ (N, %)	здоровые (N, %)	
4/4	43 (45,7 %)	50 (53,1 %)	Ref
4/6	23 (24,5 %)	26 (27,6 %)	0,86
4/8	10 (10,6 %)	7 (7,4 %)	0,43
4/9	1 (1,1 %)	-	0,46
4/10	1 (1,1 %)	-	0,46
6/6	7 (7,4 %)	4 (4,2 %)	0,34
6/8	6 (6,4 %)	5 (5,3 %)	0,75
8/8	3 (3,2 %)	2 (2,1 %)	0,66

Примечание (Note): Ref - генотип сравнения (comparison genotype); N - количество наблюдений (the number of observations)

физмы роли не играют, но это не исключает в целом генетический фактор и возможность влияния других полиморфизмов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, изучение генетических особенностей патогенеза СПКЯ у женщин раннего репродуктивного возраста является перспективным направлением, что позволит более точно определить патогенетические особенности. Наше исследование может быть полезным для проведения последующих мета-анализов, которые могут позволить раскрыть представление о патогенезе заболевания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Nazarenko TA, Mishieva NG: Infertility and age: ways to solve the problem. М.: MEDpress-inform, 2014. P. 216-220. Russian (Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы. М.: МЕДпресс-информ; 2014. С. 216-220.)
- Lizneva D, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R, Suturina L. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2016; 106(1): 6-15.
- Joham AE, Teede HJ, Ranasinha S, Zoungas S, Boyle J. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2015; 24(4): 299-307. doi: 10.1089/jwh.2014.5000.
- Joseph S, Barai RS, Bhujbalrao R, Idicula-Thomas S. A KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Nucleic Acids Res*. 2015; 44(D1): d1032-d1035.
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57.
- Naidukova AA, Kaprina EC, Donnikov AE, Chernukha KE. Genetic aspects of the formation of polycystic ovary syndrome. Scientific and practical journal. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; 3: 16-22. Russian (Найдукова А.А., Каприна Е.К., Донников А.Е., Чернуха Г.Е. Генетические аспекты формирования синдрома поликистозных яичников //Акушерство и гинекология. 2016; 3: 16-22.)
- Ibanez L, Oberfield ShE, Witchel SF, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E. et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017; 88(96): 371-395. doi: 10.1159/000479371.
- Day FR, Hinds DA, Tung JY, Stolk L, Stykarsdottir U, Saxena R. et al. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nat Commun*. 2015; 6: 8464. DOI: 10.1038/ncomms 9464.
- Reddy KR, Deepika ML, Supriya K, Latha KP, Rao SS, Rani VU, Jahan P. CYP11A1 microsatellite (tttta)_n polymorphism in PCOS women from South India. *J Assist Reprod Genet*. 2014; 31: 857-863. doi: 10.1007/s10815-014-0236-x.
- Kaur R, Kaur T, Kaur A. Genetic association study from North India to analyze association of CYP19A1 and CYP17A1 with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2018; 35(6): 1123-1129. doi: 10.1007/s10815-018-1162-0.
- Dubrovina SO. Polycystic Ovary Syndrome: A Modern Review. *Gynecology*. 2016; 18(5): 14-17. Russian (Дубровина СО. Синдром поликистозных яичников: современный обзор //Гинекология. 2016. Т. 18, № 5. С. 14-17.)

12. Sindrom polikistoznykh yaichnikov v reproduktivnom vozraste (sovremennyye podkhody k diagnostike i lecheniyu). Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). M., 2015. 22 p. Russian (Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015. 22 с.) https://kuzdrav.ru/special/guideline/cragmz.php?PAGEN_1=3
13. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.* 2018; 89(3): 251-268. doi: org/10.1111/cen13795.
14. Chua AK, Azziz R, Goodarzi MO. Association study of CYP17 and HSD11B1 in polycystic ovary syndrome utilizing comprehensive gene coverage. *Mol Hum Reprod.* 2012; 18(6): 320-324.
15. Jin JL, Sun J, Ge HJ, Cao YX, Wu XK, Liang FJ, et al. Association between CYP19 gene SNP rs2414096 polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chinese women. *BMC Med Genet.* 2009; 10: 139.

* * *