

# Молекулярно-генетичні детермінанти синдрому полікістозних яєчників

В.М. Запорожан, Є.А. Полякова

Одеський національний медичний університет

Метою дослідження була оцінка поширеності функціональних поліморфізмів генів системи детоксикації ксенобіотиків (*GSTM1*, *GSTT1* та *CYP19*), *PPARG2*, *FTO* у жінок, хворих на СПКЯ.

Показано, що ризик виникнення СПКЯ у жінок з генотипом *GSTM1* 0/0 зростає в 3,7 разу (OR=3,7; CI 95% 2,8; 4,9), а в разі сполучення делецій за генами *GSTM1* і *GSTT1* – у 34,5 разу (OR=34,5; CI 95% 20,1; 59,4). Визначено, що наявність гомозиготного генотипу GG гену *PPARG2* (rs1801282) збільшує ризик виникнення СПКЯ втричі (OR=3,2; CI 95% 1,8; 5,6). Середня кількість повторів триплету (CAG)<sub>n</sub> в екзоні 1 гена *AR* у контрольній групі становила 20±0,4, а в основній – 19,4±0,5 (p>0,05). У жінок із СПКЯ відзначається сильна негативна кореляція між показником функціонального поліморфізму гена *CYP19* (rs129078660) й рівнем гіперандрогенії. Наявність функціональних поліморфізмів за генами *PPARG* та *FTO* не впливає на число повторів (CAG)<sub>n</sub> у гені *AR* та на гормональний профіль у хворих на СПКЯ. Обговорюється можливість застосування дослідження функціональних поліморфізмів генів, асоційованих з ризиком СПКЯ, під час вибору схеми лікування даної патології.

**Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників, генетика, діагностика, прогнозування.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – один з найбільш частих ендокринопатій жінок репродуктивного віку. Частота синдрому в популяції дорівнює 5–10%, що становить 1,4–3% від усіх гінекологічних захворювань [8, 12, 14]. У значній частині хворих на СПКЯ спостерігають порушення репродуктивної функції. За оцінками фахівців, СПКЯ відзначається в 73–75% пацієнток з ановуляторним безпліддям [12, 14]

Незважаючи на значний масив досліджень, спрямованих на виявлення молекулярно-генетичних маркерів, до сьогодні у світі не існує уніфікованих алгоритмів оцінки генетичної схильності до СПКЯ, а відтоді й прогнозування виникнення цієї патології. Найчастіше різні дослідники в якості предикторів виникнення СПКЯ розглядають аномальні алелі гена рецепторів андрогенів (*AR*), а саме «довгих форм» поліморфізму (повтори триплету (CAG)<sub>n</sub> в екзоні 1 числом 20R/22R або більше); гена цитохрому P450scc (*CYP11A*), який відповідає за біосинтез статевих гормонів, а саме поліморфізму (TAAAA) у промоторній зоні при кількості повторів 4R/6R; гена *INS-VNTR*, що контролює біосинтез інсуліну та метаболізм глюкози (варіант 23Nrh (rs689) при гомозиготному стані відносно I/I до нормального гена *VNTR* класу I/III); та поліморфізму гена рецепторів активатора пероксисом *PPARG*, який асоціюється із виникненням метаболічного синдрому (поліморфізм C/G у ділянці *Pro12Ala*) [7, 9, 11, 13]. Проте список генів-кандидатів, функціональні поліморфізми яких можуть виступати в ролі маркерів схильності й прогнозу, не обмежується вище зазначеними генами [9].

На думку російських вчених, ключові гени, що мають відношення до розвитку клінічних проявів СПКЯ, представлені двома основними групами. У першу групу включені ге-

ни, що контролюють метаболічні процеси обміну глюкози і, відповідно, стану гиперінсулінемії та інсулінорезистентності. У другу групу включені гени, відповідальні за синтез стероїдних гормонів і індивідуальну чутливість тканин до андрогенів. Зміни в структурі одного або кількох із цих генів можуть викликати розвиток клінічних симптомів, характерних для СПКЯ. Розмаїтість клінічних і біохімічних проявів СПКЯ пояснюється взаємодією між невеликим числом ключових генів і зовнішніх факторів [2, 9]. Інформація про генетичну схильність до СПКЯ дозволяє лікарю виявити причинно-наслідковий зв'язок виникнення різних клінічних проявів СПКЯ й може бути корисна під час вибору методів лікування [5, 7, 9].

Проте незважаючи на успіхи в дослідженні проблеми молекулярно-генетичної схильності до СПКЯ та прогнозу захворювання, в Україні до останнього часу дослідження поширеності алельних варіантів генів-кандидатів, що контролюють метаболічні процеси, синтез андрогенів та функціональний стан рецепторного апарату у хворих жінок, не проводилося.

Метою дослідження була оцінка функціональних поліморфізмів генів системи детоксикації ксенобіотиків (*GSTM1*, *GSTT1* та *CYP19*), *PPARG2*, *FTO* у жінок, хворих на СПКЯ

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології №1 ОНМедУ, у НДІ НТПЗ ОНМедУ та гінекологічному відділенні МКЛ № 9 м. Одеси. За період 2007–2011 р. під спостереженням перебувало 130 пацієнток, які були розподілені у дві клінічні групи: I група – пацієнтки репродуктивного віку із верифікованим СПКЯ з ановуляторним безпліддям (n=80), II група – 50 здорових жінок того ж самого віку, що проходили медичне обстеження в рамках підготовки до застосування допоміжних репродуктивних технологій у зв'язку з чоловічим фактором безпліддя.

Усі хворі були обстежені відповідно до діючих клінічних протоколів (накази МОЗ України від 15.12.2003 № 582 і від 31.12.2004 № 676) [3, 4]. Оцінювали гормональний стан пацієнток шляхом визначення в плазмі крові рівня тестостерону, естріолу, естрадіолу, гонадотропних гормонів, ТТГ, пролактину, андростендіону, ДЕА-сульфату імуноферментним методом (діагностична система «Хема-Медика», Росія). УЗД органів малого таза проводили на апараті Sonoline-400 (Siemens, Німеччина) у ранню фолікулінову фазу (3–5-й день менструального циклу) [3].

Для одержання зразків ДНК використовували букальний зішкребок. Для виділення ДНК використовували набори реактивів «DNA Prep» (QIAGEN). Досліджували делеційні поліморфізми генів глутатіон-S-трансфераз типів  $\mu$  та  $\tau$  (*GSTM1*, *GSTT1*), функціональні однонуклеотидні поліморфізми заміни основ у регіоні, що кодує гени *PPARG* (rs1801282), *FTO* (rs939609) та *CYP19* (rs12907866), та кількості (CAG)<sub>n</sub> повторів в екзоні 1 числом 20R/22R у гені *AR*.

Функціональні поліморфізми генів *PPARG2*, *FTO* та *CYP19* визначали за допомогою діагностичних наборів «SNP-експрес» виробництва НПФ «Літех» (Москва, 2010)

Частота делеційних поліморфізмів генів *GSTT1* та *GSTM1* в обстежених жінок

Генотип		Контрольна група (n=50)		Основна група (n=80)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
GSTT1	"дикий тип"	29	58	44	55
	делеція	21	42	36	45
GSTM1	"дикий тип"	30	60	23	28,8
	делеція	20	40	57	71,2
GSTM1del+GSTT1del		6	12	66	82,5
CYP19	AA	10	20	24	30
	AG	23	46	32	40
	GG	17	34	24	30

для виявлення точкових мутацій методом ПЛР. Паралельно проводили дві реакції ампліфікації з двома парами алель-специфічних праймерів [1, 6] з подальшою електрофоретичною детекцією результатів.

Кількість *CAG*-повторів гена *AR* досліджувалася методом ПЛР на ампліфікаторі *TC-E*, «GenePro» (Китай) з наступним секвенуванням із використанням автоматичного секвенатора Applied Biosystems 3130 (США) [1].

Фрагменти генів *GSTM1* і *GSTT1* були ампліфіковані в мультиплексному форматі (набір реагентів для ПЛР ампліфікації ТОВ «Центр Молекулярної Генетики», м. Москва). Продукти ампліфікації аналізувалися у 2% агарозному гелі, що містив 0,5 мкг/мл етидіуму броміду. Нормальні «+» алелі визначалися за наявності амплікону 213 п.н. для *GSTM1* і 459 п.н. – для *GSTT1*. Як внутрішній контроль ампліфікувався фрагмент гена  $\beta$ -глобіну розмірами 375 п.н. За відсутності ампліконів 213 п.н. або 459 п.н. препарат ДНК типувався як *GSTM1* 0/0 і *GSTT1* 0/0 відповідно. Гетерозиготи +/- даною системою типування не розрізняються від гомозигот +/-.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 8,0 (StatSoft Inc., США) [14]. Характер розподілу оцінювали за тестами Колмагорова–Смірнова, Лільєфорса, Шапіро–Уїлкі й зі статистичними характеристиками асиметрії й ексцесу. Для оцінки вірогідності розходжень кількісних нормально розподілених показників застосовували параметричний *t*-критерій Стьюдента, непараметричні критерії Манна–Уїтні та Крускал–Уолліса, для якісних показників – показник відповідності  $\chi^2$  з корекцією на безперервність за Йетсом та подвійний точний метод Фішера.

Кількісні показники представлені значеннями середнього математичного очікування, дисперсії, медіани із зазначенням 95% довірчого інтервалу. Усі якісні показники були трансформовані у бінарні перемінні для чотирипільної таблиці спряженості для наступного використання подвійного точного методу Фішера й методу найменших квадратів. Розходження порівнюваних результатів вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток становив 24,1±0,8 року в основній та 25,1±0,9 року – у контрольній групі. За аналізом клініко-анамнестичних даних встановлено, що в обстежених пацієнток основної групи з ХГА перебіг захворювання відзначався певною стереотипністю. Порушення менструального циклу відзначалося у 97,5% пацієнток, з них у 75% – у формі олігоменореї (II–III ст. за E. Treloar і співавт.), а у 12,5% – у формі аменореї. ІМТ у жінок основної групи становив 27,9±0,3 кг/м<sup>2</sup>, тобто надлишкова маса тіла була у третини пацієнток. У конт-

рольній групі середній ІМТ становив 26,0±0,4 кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Гірусне число в середньому становило 12,8±0,3 бала, у значній кількості обстежених (81,3%) були шкірні прояви гіперандрогенії, в тому числі у формі гірсутизму, акне і себореї.

За даними УЗД у жінок визначалися зміни, характерні для СПКЯ, зокрема збільшення об'єму яєчників з гіперехогенною стромою (11,3±0,5), наявність множинних кистозних утворень (12,1±0,6).

За дослідженням генотипів обстежених пацієнток з'ясовано (табл. 1), що статистично достовірні відмінності між основною та контрольною групою спостерігалися за частотою делеції гена *GSTM1* ( $\chi^2=11,18$   $p=0,0008$ ) та частотою поєднання делецій за генами *GSTT1* та *GSTM1* ( $\chi^2=59,07$   $p < 0,0001$ ), але не за частотою функціональних поліморфізмів гена *CYP19*.

Отже, ризик виникнення СПКЯ у жінок з делецією за геном *GSTM1* зростає в 3,7 разу – OR=3,7 СІ95% (2,8; 4,9), а в разі сполучення делецій за генами *GSTM1* і *GSTT1* – у 34,5 разів (20,1; 59,4).

Натомість за частотою інших генів-кандидатів, обраних для дослідження, суттєвих відмінностей між групами не було (табл. 2). Частота гомозиготного варіанта *CC* за функціональним поліморфізмом 1801282 (ген *PPARG2*) становила 40% в контрольній групі та 25% – в основній. Проте частота гомозиготного варіанта *AA* за функціональним поліморфізмом rs939609 (ген *FTO*) становила 28% у контрольній групі та 33,3% – в основній.

Утім, у здорових жінок набагато рідше виявлявся гомозиготний генотип *GG* гена *PPARG2* за rs1801282 ( $\chi^2=4,11$ ;  $p=0,04$ ). Виявляємість гомозиготного генотипу *TT* гена *FTO* (rs939609) в обох групах була порівнюваною ( $\chi^2=2,49$ ;  $p=0,11$ ). Отже, наявність гомозиготного генотипу *GG* гена *PPARG2* за rs1801282 збільшує ризик виникнення СПКЯ втричі (OR=3,2; СІ95% 1,8; 5,6).

З наведеної табл. 2 видно, що в контрольній групі розподіл гомозиготних та гетерозиготних варіантів *PPARG2* за поліморфізмом rs1801282 не був рівноважним – співвідношення алелів *G* та *C* становило 1:1,5, що може пояснюватися значною неоднорідністю групи. У жінок, хворих на СПКЯ, співвідношення алелів *G* та *C* становило 1:1,1, тобто було більш рівномірним.

За поліморфізмом rs939609 гена *FTO* співвідношення частоти виявлення алелів *T* і *A* в контрольній та основній групі було відповідно 1:1 й 1:1,1, тобто практично не відрізнялося.

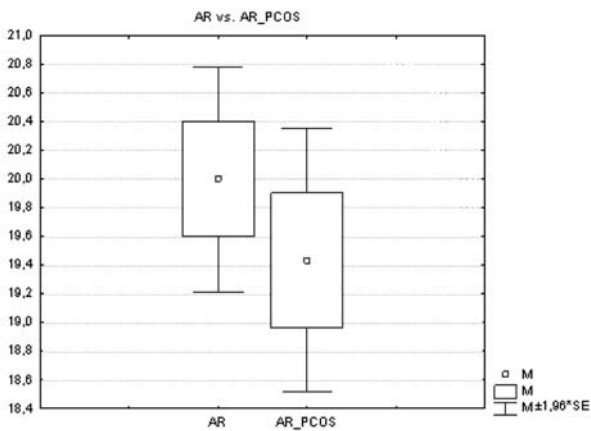
За оцінкою частоти *CAG*-повторів встановлено, що статистично значущих відмінностей між групами порівняння не було (мал. 1). При цьому середня кількість повторів у контрольній групі становила 20±0,4, а в основній – 19,4±0,5 ( $p > 0,05$ ).

Це свідчить про те, що випадків генетично детерміновано-

Таблиця 2

Функціональні поліморфізми генів-кандидатів PPARG2 й FTO

Генотипи		Клінічні групи			
		Контрольна група (n=50)		Основна група (n=80)	
Ген	Алелі	Абс. число	%	Абс. число	%
PPARG2	GG	5	10	21	26,3
	GC	25	50	39	48,8
	CC	20	40	20	25
FTO	TT	14	28	12	10
	AT	22	44	59	56,7
	AA	14	28	9	33,3



Мал. 1. Частота CAG повторів у гені AR

го зниження чутливості рецепторів до андрогенів в обох групах не було, що вимагає в умовах гіперандрогенії впливу насамперед на гормональний стан, а не на модуляцію функціонального стану рецепторів органів-мішеней.

Результати дослідження гормонального профілю свідчать про стереотипність виявлених порушень у жінок із СПКЯ (табл. 3), що відповідали даним інших дослідників – для всіх пацієток було характерним суттєве зростання співвідношення ЛГ/ФСГ (в середньому  $2\pm 0,1$  проти  $1\pm 0,1$  у контролі) за рахунок зростання вмісту ЛГ (до  $12,8\pm 0,7$  мМО/л) та зменшення вмісту ФСГ (до  $6,7\pm 0,3$  мМО/л); виражена гіперандрогенія ( $2,7\pm 0,2$  vs  $1,7\pm 0,2$  нмоль/л) та гіпопрогестеронемія ( $8\pm 0,8$  vs  $29,8\pm 2,1$  нмоль/л) на тлі помірної гіпоестрогенемії ( $45,4\pm 0,1$  vs  $70,7\pm 5,2$  пг/мл).

Проведений кореляційний аналіз (мал. 2.) показав наявність негативного кореляційного зв'язку середньої сили між показниками делеційного поліморфізму за геном *GSTT1* та вмістом гормону ФСГ ( $R=-0,43$   $p<0,05$ ) та позитивного кореляційного зв'язку середньої сили між показниками делеційного поліморфізму за геном *GSTT1* та вмістом естрадіолу ( $R=0,57$   $p<0,05$ ).

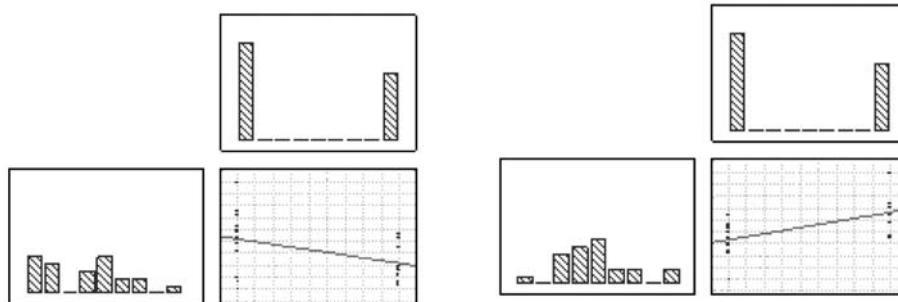
Натомість у жінок із СПКЯ відзначалася негативна кореляція середньої сили (табл. 4) між показниками делеційного поліморфізму за геном *GSTT1* та вмістом естрадіолу ( $R=-0,43$   $p<0,05$ ), позитивна кореляція середньої сили між показниками делеційного поліморфізму за геном *GSTM1* та вмістом прогестерону ( $R=0,49$   $p<0,05$ ) та позитивна кореляція середньої сили між показниками функціонального поліморфізму *rs1801282* за геном *PPARG2* та вмістом ФСГ ( $R=0,37$   $p<0,05$ ). Крім того, відзначалася сильна негативна кореляція між показником функціонального поліморфізму *rs12907866* за геном *CYP19* й рівнем гіперандрогенії. Це свідчить про можливість врахування генетичної детермінації експресії ароматази при виборі методу лікування, в тому числі в разі призначення гормональної терапії.

Отже, навіть за наявності подібних генотипів при виникненні СПКЯ показники гормонального статусу змінюються, що свідчить про наявність додаткових значущих факторів, які не залежать від генотипу за генами *GSTT1*, *GSTM1*, *AR*, *PPARG2* та *FTO*.

Таблиця 3

Гормональний профіль обстежених жінок

Показники	Контрольна група, (n=50)	Основна група, (n=80)	p
ЛГ, мМО/л	$7\pm 0,7$	$12,8\pm 0,7$	$<0,001$
ФСГ, мМО/л	$7,2\pm 0,4$	$6,7\pm 0,3$	0,32
ЛГ/ФСГ	$1\pm 0,1$	$2\pm 0,1$	$<0,001$
Естрадіол, пг/мл	$70,7\pm 5,2$	$45,4\pm 0,1$	$<0,001$
Тестостерон, нмоль/л	$1,7\pm 0,2$	$2,7\pm 0,2$	$<0,01$
Прогестерон, нмоль/л	$39,8\pm 2,1$	$8,9\pm 0,8$	$<0,001$



Мал. 2. Кореляційні співвідношення між показниками делеційного поліморфізму за геном *GSTT1* та вмістом ФСГ (а) та естрадіолу (б)

Зв'язок генетичних характеристик та показників гормонального статусу пацієнток із СПКЯ

Гени	ЛГ	ФСГ	ЛГ/ФСГ	Естрадіол	Тестостерон	Прогестерон
GSTT1	0,34	-0,16	0,28	-0,43	-0,24	-0,26
GSTM1	-0,14	0,11	-0,14	-0,10	-0,21	0,49
AR	0,14	-0,06	0,15	0,10	0,02	0,02
PPARG2	0,18	0,37	-0,06	0,02	0,12	-0,22
FTO	0,25	0,22	0,10	-0,34	-0,29	0,05
CYP19	0,29	0,24	0,11	0,41	-0,69	0,13

Дисперсійний аналіз в однофакторному комплексі підтвердив це припущення – за нашими даними наявність патологічно обтяжених алелів за генами *PPARG2* та *FTO* не впливала на число повторів *CAG* у гені *AR* та рівень ЛГ. Це свідчить про необхідність враховувати названі показники як незалежні при проведенні діагностичних заходів та контролі ефективності лікування.

**ВИСНОВКИ**

1. Ризик виникнення СПКЯ у жінок з генотипом *GSTM1* 0/0 зростає в 3,7 разу (OR=3,7; CI95% 2,8; 4,9), а в разі сполучення делецій за генами *GSTM1* і *GSTT1* – у 34,5 разу (OR=34,5; CI95% 20,1; 59,4)

2. Наявність гомозиготного генотипу GG гена *PPARG2* (*rs1801282*) збільшує ризик виникнення СПКЯ втричі (OR=3,2; CI95% 1,8; 5,6)

3. Статистично значущих відмінностей генетично детермінованого зниження чутливості рецепторів до андрогенів між групою контролю (середня кількість повторів триплету (*CAG*)<sub>n</sub> в екзоні 1 гена *AR* становила 20±0,4) та групою хворих (19,4±0,5) немає (p>0,05).

4. У жінок із СПКЯ відзначається сильна негативна кореляція (r=-0,69 p<0,01) між показником функціонального поліморфізму *rs12907866* за геном *CYP19* й рівнем гіперандрогенії.

**Молекулярно-генетические детерминанты синдрома поликистозных яичников**  
**В.Н. Запорожан, Е.А. Полякова**

Целью исследования была оценка распространенности функциональных полиморфизмов генов системы детоксикации ксенобиотиков (*GSTM1*, *GSTT1* и *CYP19*), *PPARG2*, *FTO* у женщин, больных СПКЯ.

Показано, что риск возникновения СПКЯ у женщин с генотипом *GSTM1* 0/0 возрастает в 3,7 раза (OR=3,7; CI95% 2,8; 4,9), а при сочетании делеций по генам *GSTM1* и *GSTT1* – в 34,5 раза (OR=34,5; CI 95% 20,1; 59,4). Определено, что наличие гомозиготного генотипа GG *PPARG2* (*rs1801282*) увеличивает риск возникновения СПКЯ втрое (OR=3,2; CI 95% 1,8; 5,6). Среднее количество повторов триплетта (*CAG*)<sub>n</sub> в экзоне 1 гена *AR* в контрольной группе составило 20±0,4, а в основной – 19,4±0,5 (p>0,05). У женщин с СПКЯ отмечалась сильная отрицательная корреляция между показателем функционального полиморфизма гена *CYP19* (*rs12907866*) и уровнем гиперандрогенности. Наличие функциональных полиморфизмов генов *PPARG* и *FTO* не влияет на число повторов *CAG* в гене *AR* и на гормональный профиль у больных с СПКЯ. Обсуждается возможность применения исследования функциональных полиморфизмов генов, ассоциированных с риском СПКЯ, при выборе схемы лечения данной патологии.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, генетика, диагностика, прогнозирование.

**Molecular-genetical determinants of PCOS.**  
**V.M. Zaporozhan, Y.A. Polyakova**

The study was aimed to assess the prevalence of functional polymorphism of the genes of xenobiotic detoxication system (*GSTM1*, *GSTT1* and *CYP19*), *PPARG2*, *FTO* amongst females suffering PCOS.

There was demonstrated that the risk of PCOS occurrence is increases in 3.7 folds (OR=3,7; CI 95% 2,8; 4,9) amongst females with *GSTM1* 0/0 genotype. The combination of deletions by the genes *GSTM1* and *GSTT1* – in 34.5 folds (OR=34,5; CI 95% 20,1; 59,4). There was determined the homozygote genotype GG *PPARG2* (*rs1801282*) increases the risk of PCOS occurrence in three folds (OR=3,2; CI 95% 1,8; 5,6). The average number of the repeats of (*CAG*)<sub>n</sub> triplets in the exon 1 of *AR* gene in the control group was 20±0,4, and in the group of PCOS patients – 19,4±0,5 (p>0,05). There was found the strong negative correlation between the functional polymorphism by gene *CYP19* (*rs12907866*) and the level of hyperandrogeny amongst females with PCOS. The presence of functional polymorphisms by *PPARG* and *FTO* genes does not impact on the number of *CAG* repeats in the *AR* gene and on the hormonal profile of the patients with PCOS. There was discussed the possibility of the use of the functional polymorphisms of genes associated with the risk of PCOS for choosing the scheme of the treatment of this pathology.

**Key words:** polycystic ovarian syndrome, genetics, diagnosis, prognosis

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Генетическая медицина [Текст] / [В.Н. Запорожан, В.А. Кордюм, Ю.Н. Бажора и др.]/ Под ред. В.Н. Запорожан. – Одесса : ОГМУ, 2008. – 431 с.
2. Молекулярна епідеміологія [Текст] / [В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, В. Й. Кресюн та ін.]/ За ред. В.М. Запорожан. – Одеса : ОДМУ, 2010. – 314 с.
3. Наказ від 03.11.2008 № 624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» Електронний курс. Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20081103\\_624.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20081103_624.html)
4. Наказ МОЗУ від 15.12.2003 № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Електронний курс. Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20031215\\_582.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20031215_582.html)
5. Особенности клинических проявлений синдрома поликистозных яичников у больных с полиморфизмом в гене инсулина INS VNTR / Е.Н. Андреева, А.Ф. Веснина., Т.В. Семичева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2008. – № 1. – С. 52–60.
6. Халафян А.А. Статистика 6. Статистический анализ данных – М: Изд-во Бинном, 2007. – 512 с.
7. A common polymorphism in the human aromatase gene alters the risk for polycystic ovary syndrome and modifies aromatase activity in vitro. / H. Wang, Q. Li, T. Wang [et al.] // Mol Hum Reprod. – 2011. – Vol. 17(6). – P. 386–391.
8. Badawy A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. / A. Badawy, A. Elhashar // Int J Womens Health. – 2011. – Vol. 3. – P. 25–35.
9. Chen Z.J., Shi Y. Polycystic ovary syndrome. / Z.J. Chen, Y. Shi // Front Med China. – 2010. – Vol. 4(3). – P. 280–284.
10. Franks S. Does PCOS have developmental origins? / S. Franks, S.L. Berga // Fertil Steril. – 2012. – Vol. 97(1). – P. 2–6.
11. FTO and MC4R gene variants are associated with obesity in polycystic ovary syndrome / K.G. Ewens, M.R. Jones, W. Ankener [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6(1). – e 16390.
12. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. / R. Homburg // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2008. – Vol. 22(2). – P. 261–274.
13. Mendoza N. Common genetic aspects between polycystic ovary syndrome and diabetes mellitus. / N. Mendoza // Curr Diabetes Rev. – 2011. – Vol. 7(6). – P. 377–391.
14. Syndrome des ovaires polykystiques avec infertilité. / M. Mourali, C. Fkih, J. Essoussi-Chikhaoui [et al.] // Tunis Med. – 2008. – Vol. 86(11). – P. 963–972.