

10. Reeves N. D., Bowling F. L. Conservative biomechanical strategies for knee osteoarthritis. // Nat Rev Rheumatol. – 2011. - №7(2). – P. 113-135.

11. Scanzello C., Goldring S. The Role of Synovitis in Osteoarthritis pathogenesis. // Bone. – 2012. - 51(2). – P. 249–257.

12. Stemberger R., Kersch-Schindl K. Osteoarthritis: physical medicine and rehabilitation--nonpharmacological management // Wien Med Wochenschr. – 2013. - №163(9-10). – P. 228-235.

Работа поступила в редакцию 05.04.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.177:001.891.57

І. З. Гладчук¹, Н. М. Рожковська¹, О. М. Семенюта², І. О. Семенюта¹

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ АНОВУЛЯТОРНОГО БЕЗПЛІДДЯ ЗАСОБАМИ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ

¹Одеський національний медичний університет, м. Одеса

²Медичний центр «Авіценна», м. Мелітополь

Summary. Gladchuk I. Z., Rozhkovskaya N. M., ; Semenyuta O. M., Semenyuta I. O. *Odessa National Medical University Medical Center "Avicenna", Melitopol.* **THE STUDY OF ANOVULATORY INFERTILITY FACTORS BY METHODS OF MATHEMATICAL MODELING.** A comprehensive survey of 320 patients (mean age $25,9 \pm 2,4$) with anovulatory infertility. According to the survey identified four groups of methods and the correlation regressiynogo analysis were used. Groups of indicators, based on which was postroena mathematical model, and the most significant causes of anovulation, which necessitates diferentsirovannogo approach in the treatment of infertility in order to restore ovulation.

Keywords: infertility, anovulation, diagnosis.

Реферат. Гладчук І. З., Рожковская Н. М., Семенюта О. М., Семенюта І. О. **ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ АНОВУЛЯТОРНОГО БЕСПЛОДИЯ МЕТОДОМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ.** Проведено комплексное обследование 320 пациенток (средний возраст $25,9 \pm 2,4$) с ановуляторным бесплодием. По результатам обследования выделенных четырех групп были использованы методы корреляционного и регрессийного анализа. Выделены группы показателей, на основе которых была построена математическая модель и выделены наиболее значимые причины ановуляции, что и обуславливает необходимость дифференцированного подхода в лечении бесплодия с целью восстановления овуляции.

Ключевые слова: бесплодие, ановуляция, диагностика, математическое моделирование.

Реферат. Гладчук І. З., Рожковська Н. М., Семенюта О. М., Семенюта І. О. **ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ АНОВУЛЯТОРНОГО БЕЗПЛІДДЯ ЗАСОБАМИ МАТЕМАТИЧНОГО МОДЕЛЮВАННЯ.** Проведено комплексне обстеження 320 пацієнток віком від 18 до 35 років (середній вік $25,9 \pm 2,4$ роки) с ановуляторним безпліддям. За результатами обстеження чотирьох спостережуваних груп жінок було застосовано методи кореляційного та регресійного аналізу. Зокрема, виділено групу показників, на

основі яких було побудовано математичні моделі та визначено найвпливовіші чинники появи овуляції, що підкреслює необхідність диференційованого підходу до лікування жінок з метою відновлення овуляції.

Ключові слова: безпліддя, ановуляція, діагностика, математично моделювання.

Демографічна ситуація в Україні є досить складною через значне поширення жіночого безпліддя [2, 6]. Ознака, що об'єднує всі форми ендокринного безпліддя - це ановуляція, внаслідок порушення циклічних процесів в гіпоталамо-гіпофіз-яєчники системі. Ановуляція характеризується різноманіттям клінічних синдромів: синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), адреногенітальним синдромом (АГС), різними формами гіперпролактинемії (ГПРЛ), гіперандрогенії (ГА) і т.п. [1, 3, 4, 9].

СПКЯ є одною з найчастіших причин порушень менструальної та генеративної функції, що має місце у 10 -15% жінок репродуктивного віку та у 73 - 75% пацієнток з ановуляторним безпліддям [2, 5, 7]. Однак суперечливість опублікованих у літературі результатів лікування ановуляторного безпліддя, асоційованого із СПКЯ, свідчить про те, що дане захворювання відрізняється не лише поліморфізмом клінічної картини, але й має декілька патогенетичних варіантів. Цілком можливо, що у цієї групи хворих, поряд з яєчникомою ГА, мають місце інші ендокринні порушення, що також впливають на метаболічні процеси. Так, виявлена висока частота ГПРЛ серед хворих із СПКЯ поглиблює метаболічні порушення в організмі хворої, залучаючи у патогенез додаткові механізми блокування овуляції [1, 3, 7, 8].

Відомі багато ланок патогенезу захворювання, звідси бажання дослідників впливати на кожен з них і різноманітність груп фармакологічних препаратів [1, 2, 7, 8, 9], проте відсутність алгоритмів ведення пацієнтки з СПКЯ ускладнює процес діагностики і ускладнює лікування даної категорії пацієнток.

Таким чином, актуальним є оптимізація підходів до діагностики та лікування хворих із СПКЯ з урахуванням імовірної ролі ГПРЛ та ГА.

Мета дослідження. Підвищити ефективність діагностики та лікування ановуляторного безпліддя шляхом оптимізації діагностичного пошуку.

Матеріали та методи дослідження. Проведено комплексне обстеження 320 пацієнток віком від 18 до 35 років (середній вік $25,9 \pm 2,4$ роки) с ановуляторним безпліддям. Основну групу (I) склали 112 пацієнток с ановуляторним безпліддям, у яких на підставі ретельного клініко-лабораторного й інструментального обстеження було виявлено синдром ПКЯ, і котрі були розділені на підгрупи:

IA група - 37 (11,5 %) хворі із комбінацією СПКЯ та НГА;

IB група 75 (23,5%)хворі з СПКЯ у поєднанні з ГПРЛ,

В групу (II) порівняння увійшли 208 хворі із ановуляторним безпліддям, котрі були також розділені на підгрупи:

IIA група –109 (34 %) хворі з ізольованим перебігом ПКЯ (хвороба ПКЯ),

IIВ група –99 (31%) хворі з функціональною ГПРЛ.

До контрольної групи ввійшли 30 соматично здорові пацієнтки тієї ж вікової групи (середній вік $26,02 \pm 2,8$ роки) з двофазним менструальним циклом (МЦ) без ендокринної патології.

Усі хворі були обстежені відповідно до чинних клінічних протоколів (Накази МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р. і № 676 від 31.12.2004 р.) [10].

Всім жінкам проводили УЗД щитоподібної залози та молочних залоз, трансабдомінальне і трансвагінальне УЗД органів малого таза високочастотним датчиком (5-10 МГц). УЗД проводилося із застосуванням апарату «LOGIQ e» (GeneralElectric, США) у ранню фолікулінову фазу.

Оцінка гормонального профілю пацієнток шляхом визначення в плазмі крові рівня гонадотропних гормонів (ПРЛ, ЛГ, ФСГ), естрадіолу, прогестерону, обміну тестостерону, андростендіону, ДГЕА-сульфату та 17-ОН-прогестерону імуноферментним та імуноелектрохемилюмінесцентним методами (діагностична система ELECSYS 2010, «ROCHE», Швейцарія).

За результатами обстеження чотирьох спостережуваних груп жінок було застосовано методи кореляційного та регресійного аналізу. Зокрема, виділено групу показників, на

основі яких було побудовано математичні моделі та визначено найвпливовіші чинники появи овуляції [11].

Розміри правого і лівого яєчників, рівень ПРЛ, відношення ЛГ/ФСГ, показники Т вільного, 17-(ОН)П та ДГЕАС були відібрані в якості параметрів регресійних моделей, оскільки між ними відсутні сильні кореляційні зв'язки в кожній досліджуваній групі, тому можливим стає порівняння ступеня впливу кожного чинника в різних групах жінок. Для адекватного порівняння коефіцієнтів при різних параметрах регресійної моделі всі результати дослідження були попередньо пронормовані по відношенню до максимального значення в групі.

Результати. За віком пацієнтки різних груп не відрізнялися, середній вік у групах склав $(27,8 \pm 0,7)$ року. При аналізі скарг хворих встановлено, що переважали порушення МЦ. Порушення МЦ відзначалося у всіх пацієнток, включених до програми обстеження, з них у 59,0% – у вигляді олігоменореї, у 14,7% – у вигляді аменореї II; у 26,3% жінок МЦ був регулярним, але у 46% із них були цикли с недостатністю лютеїнової фази и ановуляторні, а у 54% обстежених - усі цикли були ановуляторні. Поряд з порушенням МЦ, мало місце порушення репродуктивної функції: первинне безпліддя було у 20,9% пацієнток, вторинне - 79,1%, тривалість безпліддя в середньому склала $(5,6 \pm 0,4)$ року.

За даними УЗД у пацієнток ІВ та ІА груп яєчники були двобічно збільшені: середній об'єм яєчника перевищував аналогічний у контролі майже вдвічі ($p < 0,001$) (рис.1). Структура яєчників, їх ехо-щільність, розміри, розташування й кількість кістозних включень при СПКЯ варіювали: за ехо-відео ознаками у 33,0 % пацієнток яєчники були мегалокістозними, у 30,5 % – дрібнокістозними, у решти (36,5 %) відповідали ультрасонографічній картині, притаманній класичному СПКЯ. Розподіл різних еховідеогістоструктурних форм СПКЯ в основній групі був однорідним і не корелював із показниками гірсутного числа ($R = -0,11$; $p > 0,05$).

У 93,6% хворих ІВ та ІА груп визначалися типові ознаки ПКЯ, зокрема збільшення об'єму яєчників ($p < 0,001$) з гіперехогенною строюмою, наявністю у них множинних кістозних утворень. не менш 12 кіст (2-9 мм) та з відсутністю доміантного фолікула. У групі жінок з ПКЯ (ІВ та ІА груп) ($p < 0,01$), у пацієнток у групі ІА и групі ІВ ($p < 0,05$) показник середнього числа антральних фолікулів виявився достовірно більшим порівняно з контрольною групою (рис.2).

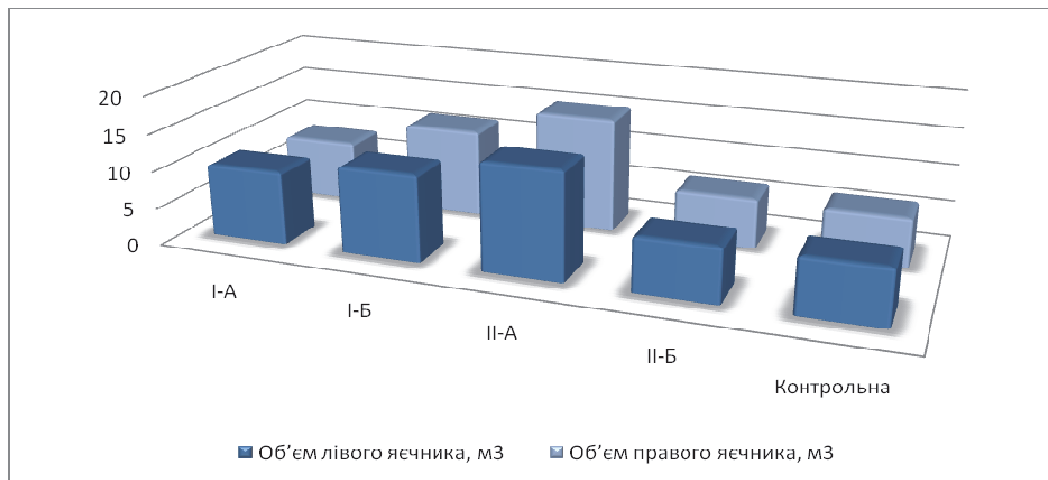


Рис.1. Об'єм правого та лівого яєчника у обстежених жінок, см³

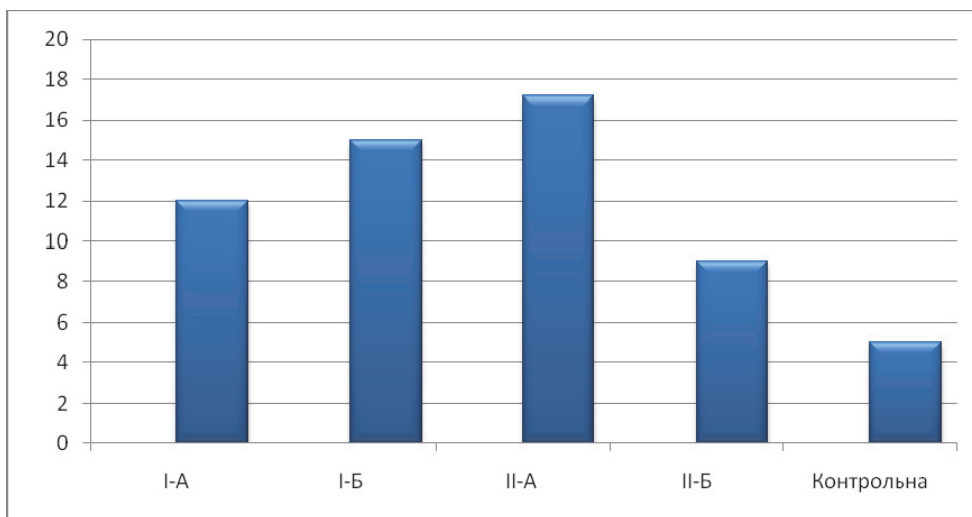


Рис.2. Кількість фолікулів у обстежених жінок

При оцінці зв'язку розмірів яєчника (ОЯ) та чисельності фолікулів (КФ) з рівнем ГЧ значущої кореляційної залежності не було знайдено в жодній з клінічних груп. У жінок у групі ІА кореляційна залежність ОЯ з рівнем ГЧ ($r = -0,13, p > 0,01$), у групі пацієнок ІВ ($r = 0,11, p > 0,01$); у групі ІАА – ($r = 0,12, p > 0,01$) і у групі ІІВ – ($r = 0,06, p > 0,01$). Кореляційна залежність КФ з рівнем ГЧ у групі пацієнок ІА ($r = 0,02, p > 0,01$), у групі пацієнок ІВ ($r = 0,07, p > 0,01$); у групі ІАА – ($r = 0,07, p > 0,01$) і у групі ІІВ – ($r = -0,11, p > 0,01$).

Показники ТТГ, fT4у всіх клінічних групах не відрізнялися від даних контрольної групи. Рівень ПРЛ у першу фазу менструального циклу у ІА та ІАА клінічних групах був в межах нормальних значень, у ІВ ($42,2 \pm 2,3$ нг/мл) ($p < 0,01$) та ІІВ – ($58,9 \pm 2,4$ нг/мл) ($p < 0,01$) клінічних групах мала місце ГПРЛ.

Рівні ФСГ у І фазу циклу у пацієнок ІВ та ІА групи були ($9,2 \pm 0,3$ мМО/л) ($p > 0,05$) та ($7,2 \pm 0,2$ мМО/л) ($p > 0,05$) відповідно. При ГПРЛ (ІА група) значення показнику ФСГ сягали лише ($8,1 \pm 0,3$ мМО/л) ($p > 0,05$), а при СПКЯ (у групі ІІВ) - ФСГ ($6,8 \pm 0,2$ мМО/л) ($p > 0,05$).

Найвищі рівні секреції ЛГ у І та ІІ фазу циклу спостерігалися у ІАА групі ($18,1 \pm 0,3$ мМО/л) ($p < 0,01$) та ($17,6 \pm 0,3$ мМО/л) ($p < 0,01$). Натомість у групі ІА ці показники склали відповідно ($12,8 \pm 0,3$ мМО/л) ($p < 0,01$) та ($12,5 \pm 0,3$ мМО/л) ($p < 0,01$), а у групі ІВ – ($11,9 \pm 0,4$ мМО/л) ($p < 0,01$) та ($10,4 \pm 0,3$ мМО/л) ($p < 0,01$).

Показник ЛГ/ФСГ був ($2,2 \pm 0,1$ од.) ($p < 0,01$) у хворих з комбінацією СПКЯ та НГА (у групі ІІВ), та ($1,3 \pm 0,2$ од.) ($p > 0,05$) у пацієнок з сполученням СПКЯ та ГПРЛ (у групі ІА), при ізольованому СПКЯ (у групі ІВ) - ($2,4 \pm 0,2$ од.) ($p < 0,01$), а при ізольованому ГПРЛ (у групі ІА) - ($1,2 \pm 0,3$ од.) ($p > 0,05$).

У обстежених жінок секреція естрадіолу: у першу фазу менструального циклу у групі ІА він був ($70,1 \pm 7,0$ пг/мл) (p), у групі ІВ – ($57,9 \pm 4,5$ пг/мл) (p), у групі ІАА - Е ($45,0 \pm 2,2$ пг/мл) (p), у групі ІІВ - Е ($68,2 \pm 5,6$ пг/мл) (p). При цьому рівень ІІ у ІІ фазі циклу був низький: у групі ІА він був ($1,9 \pm 0,2$ нг/мл) ($p < 0,01$), у групі ІВ – ($1,9 \pm 0,2$ нг/мл) ($p < 0,01$), у групі ІАА - ($1,1 \pm 0,2$ нг/мл) ($p < 0,01$), у групі ІІВ - ($1,4 \pm 0,2$ нг/мл) ($p < 0,01$).

Рівень ДГЕА-С у пацієнок ІА групи сягав ($416,7 \pm 13,2$ мкг/дл) ($p < 0,01$), що дещо перевищує значення жінок контрольної групи. У пацієнок ІВ групи даний показник складав ($344,6 \pm 11,4$ мкг/дл) ($p < 0,01$), що достовірно нижче контрольних показників – у ІАА групі ($394,0 \pm 11,6$ мкг/дл) ($p < 0,01$), а у ІІВ групі – ($305,4 \pm 12,5$ мкг/дл) ($p < 0,01$).

Слід також зазначити, що рівень 17(ОН) ІІ у хворих ІА групи також був найбільш високим, складаючи в середньому ($1,8 \pm 0,2$ нг/мл) ($p < 0,01$). У інших групах він складав ($1,41 \pm 0,25$ нг/мл) – у групі ІВ, ($1,24 \pm 0,35$ нг/мл) – у групі ІАА та ($1,36 \pm 0,2$ нг/мл) у групі ІІВ. Концентрація А найвища була серед жінок ІАА групи і складала ($4,2 \pm 0,1$ нг/мл) ($p < 0,01$), на відміну від інших груп: ($3,35 \pm 0,3$ нг/мл) – у групі ІА, ($2,8 \pm 0,3$ нг/мл) – у групі ІВ та ($3,1 \pm 0,2$ нг/мл) у групі ІІВ. Найвищі рівні індексу вільного тестостерону (ІВТ) спостерігалися у

пацієнток ПА групи (6,3±0,4 %) (p<0,01) та ІА (4,4±0,2%) (p<0,01).

За результатами обстеження чотирьох спостережуваних груп жінок було застосовано методи кореляційного та регресійного аналізу.

Для групи 1-А нормована регресійна модель з сімома факторами (R²= 0,9841) має вигляд:

$$1_A_овуляція = 0,0497 * ПРЛ + 0,0981 * ЛГФСГ + 0,4099 * T + (1)$$

З формули (1) видно, що найбільший за модулем є коефіцієнт при ДГЕАС, а, отже, цей показник є найвпливовішим чинником, що впливає на появу овуляції в групі 1-А. Впливовість інших факторів моделі розподіляється в порядку спадання коефіцієнтів в моделі (1): 17-ОН прогестерон, тестостерон вільний, об'єм правого яєчника, відношення ЛГ/ФСГ, об'єм лівого яєчника, рівень пролактину. Видаливши з моделі найменш впливовіший фактор, можна отримати модель з меншим набором параметрів. За кілька кроків можна отримати модель з трьома факторами впливу (R-квадрат= 0,9771):

$$1_A_овуляція = 0,4232 * T + 0,7648 * ОНП + 0,8918 * ДГЕАС.....(2)$$

Таким чином, на появу овуляції в групі 1-А найсильніше впливає значення ДГЕАС, за ним – 17-ОН прогестерон, а потім – рівень тестостерону.

Для групи 1-Б нормована регресійна модель з сімома факторами (R²= 0,9593) має вигляд:

$$1_B_овуляція = 0,5699 * ПРЛ + 0,2451 * ЛГФСГ + 0,0173 * T +(3)$$

З формули (3) видно, що найбільший за модулем є коефіцієнт при показнику пролактину, а, отже, цей показник є найвпливовішим чинником, що впливає на появу овуляції в групі 1-Б. Впливовість інших факторів моделі розподіляється в порядку спадання коефіцієнтів в моделі (3): об'єм правого яєчника, 17-ОН прогестерон, ДГЕАС, відношення ЛГ/ФСГ, тестостерон вільний, об'єм лівого яєчника. Аналогічно, видаливши з моделі найменш впливовіший фактор, можна отримати модель з меншим набором параметрів. За кілька кроків отримуємо модель з трьома факторами впливу (R²= 0,9529):

$$1_B_овуляція = 0,6522 * ПРЛ + 0,5809 * ОНП + 0,6179 * ВПЯ.....(4)$$

Таким чином, на появу овуляції в групі 1-Б найсильніше впливає значення показника ПРЛ, за ним – 17-ОН прогестерон, а потім – об'єм правого яєчника.

Для групи 2-А нормована регресійна модель з сімома факторами (R²= 0,9839) має вигляд:

$$2_A_овуляція = 0,2093 * ПРЛ + 0,1522 * ЛГФСГ + 1,2411 * T - 0,0262 * ОНП + 0,1657 * ДГЕАС + 0,1777 * ВПЯ + 0,1119 * ВЛЯ....(5)$$

З формули (5) видно, що найбільший за модулем є коефіцієнт при значенні тестостерону вільного, а, отже, цей показник є найвпливовішим чинником, що впливає на появу овуляції в групі 2-А. Впливовість інших факторів моделі розподіляється в порядку спадання коефіцієнтів в моделі (5): рівень ПРЛ, об'єм правого яєчника, ДГЕАС, відношення ЛГ/ФСГ, об'єм лівого яєчника, 17-ОН прогестерон. Як і для двох попередніх груп, видаливши з моделі найменш впливовіший фактор, можна отримати модель з меншим набором параметрів. За кілька кроків отримуємо модель з трьома факторами впливу (R²= 0,9819):

$$2_A_овуляція = 0,2718 * ПРЛ + 1,4526 * T + 0,2319 * ВПЯ.....(6)$$

Таким чином, на появу овуляції в групі 2-А найсильніше впливає значення тестостерону, за ним – пролактину, а потім – об'єм правого яєчника.

Для групи 2-В нормована регресійна модель з сімома факторами (R²= 0,9714) має вигляд:

$$2_B_овуляція = 0,5425 * ПРЛ + 0,2678 * ЛГФСГ + 0,5031 * T +(7)$$

$$T + \dots(7)$$

З формули (7) видно, що найбільший за модулем є коефіцієнт при показнику пролактина, а, отже, цей показник є найвпливовішим чинником, що впливає на появу овуляції в групі 2-Б. Впливовість інших факторів моделі розподіляється в порядку спадання коефіцієнтів в моделі (7): тестостерон вільний, 17-ОН прогестерон, відношення ЛГ/ФСГ, об'єм правого яєчника, об'єм лівого яєчника, ДГЕАС. Аналогічно, видаливши з моделі найменш впливовіший фактор, можна отримати модель з меншим набором параметрів. За кілька кроків отримуємо модель з трьома факторами впливу ($R^2 = 0,9567$):

$$1_V_овуляція = 0,7971 * ПРЛ + 0,7495 * T + 0,5702 * ОНП \dots(8)$$

Таким чином, на появу овуляції в групі 2-В найсильніше впливає значення показника ПРЛ, за ним – рівень тестостерона, потім – 17-ОН прогестерон.

В цілому, з моделей (1), (3), (5), (7) та (2),(4), (6) і (8) видно, що в групі 1-А найвпливовішим чинником на появу овуляції є ДГЕАС, в групі 2-А – Т, а в 1-В і 2-В групах – рівень ПРЛ, але в той же час в групах 1-В і 2-В другі за ступенем впливовості чинники різні – в 1-В - це об'єм правого яєчника, а в групі 2-В – рівень тестостерону. Такий поступовий аналіз дає можливість правильно побудувати схему лікування жінок в різних клінічних групах.

Загалом, проаналізувавши побудовані моделі, можна сказати, що впливовість обраних для моделювання факторів в різних групах є різною, що підкреслює логічність формування досліджуваних груп жінок, а також підкреслює необхідність диференційованого підходу до лікування жінок з метою відновлення овуляції.

Література:

1. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е. М. Вихляева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2002. – С. 360–395.
2. Гладчук І. З. Лікувальні підходи при полікістозі яєчників / І. З. Гладчук, В. Г. Дубініна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 3. – С. 120–122.
3. Давыдова Г.Н. Клинические проявления синдрома поликистозных яичников / Г.Н.Давыдова, Ж.Л.Холодова // Вестник РГМУ. – 2008. – № 53. – С. 88–89.
4. Дедов И.И. Синдром поликистозных яичников:руководство для врачей / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – С. 158–169, 335.
5. Доброхотова Ю. Э. Синдром поликистозных яичников: современные возможности гормональной терапии [Текст] / Ю.Э. Доброхотова, Э. М. Джобавя, Л.А. Филатова // Гинекология : Журнал для практических врачей. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 57–59
6. Дубініна В. Г. Диференційований підхід до лікування безпліддя у хворих з полікістозом яєчників [Електронний ресурс] : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 / В. Г. Дубініна ; Київ. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. – К., 2001. – 18 с.
7. Манухин И.Б. Синдром поликистозных яичников / И.Б.Манухин, М. А.Геворкян, Н.Е.Кушлинский. – М., 2004. – 240 с.
8. Метаболіческие нарушения при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста / И.П.Серебрякова, С.Ю.Чубриева, Н. В.Глухов [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2005. – № 1. – С.74–87.
9. Назаренко Т. А. Эндокринное бесплодие у женщин. Диагностика и лечение / Т. А. Назаренко, Э. Р. Дуринян, Т. Н. Чечурова. – М., 2004. – 72 с.
10. Наказ МОЗУ № 676 від 31.12.2004 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041231_676.html
11. M. Eddowes, R. Stansfield. Decision making techniques. 2. ed. – London: Longman Group UK Ltd, 1991. – 675 p.

Reference:

1. Vikhlyaeva Ye. M. Guidance on endocrine gynecology. – Moscow: Medical informational agency, 2002. – P. 360–395 (Рус.).

2. Gladchuck I. Z.. Treatment approaches at polycystosis of ovaries // Pediatrics, obstetrics and gynecology. – 1999. – № 3. – P. 120–122 (Ukr.).
3. Davydova G. N. Clinical signs of ovarian polycystosis // Herald of Russian Mmedical University. – 2008. – № 53. – P. 88–89 (Rus.).
4. Dedov I. I. Syndrome of polycystic ovaries: guidance for doctors. – Moscow: “Medical Informational Agency”, Ltd., 2007. – P. 158–169, 335 (Rus.).
5. Dobrokhotova Yu. E. Syndrome of polycystic ovaries: modern possibilities of hormonal therapy [Text] // Gynecology: Journal for practical doctors. – 2007. – Vol. 9, № 1. – P. 57–59 (Rus.).
6. Dubinina V. G. Differential approach to the treatment of infertility in the ovarian polycystosis patients [E-resource]: synopsis for candidate degree on medicine: specialty. 14.01.01 / V.G. Dubinina; P. L. Shchupik Kiev Medical academy of postgraduate education. – Kiev, 2001. – 18 p. (Ukr.)
7. Manukhin I. B. Syndrome of polycystic ovaries. – Moscow, 2004. – 240 p. (Rus.)
8. Metabolic disorders at syndrome of polycystic ovaries in the womwn of reproductive age // Medical academic journal. – 2005. – № 1. – P. 74–87 (Rus.).
9. Nazarenko T. A. Endocrine infertility in women. Diagnosis and treatment. – Moscow, 2004. – 72 p. (Rus.)
10. Ministry of health care of Ukraine. Order № 676, dated 31.12.2004 «About approval of clinical protocols on obstetric and gynecological aid» [E-resource]. – Team review: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041231_676.html
11. M. Eddowes, R. Stansfield. Decision making techniques. 2. ed. – London: Longman Group UK Ltd, 1991. – 675 p.

Работа поступила в редакцию 18.06.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования