

УДК:618.1-007.17:575.113

ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ОВАРІАЛЬНОЇ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ У ЖІНОК

Л.М. Семенюк, М.Є. Яроцький

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ



Семенюк Людмила Миколаївна

*канд. мед. наук, доцент,
пров. наук. співр. відділу репродуктивної
медицини та хірургії
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел.: (044) 253-66-26
E-mail: ludmilaboss@mail.ru*



Яроцький Микола Євгенович

*д-р мед. наук, проф.,
зав. відділу репродуктивної медицини
та хірургії
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел.: (044) 253-66-26*

Актуальною проблемою сучасного акушерства та гінекології є порушення репродуктивного здоров'я жінок з гіперандрогенним дисбалансом. Синдром гіперандрогенії (ГА) становить собою досить велику групу ендокринних захворювань, які виникають як результат різноманітних патогенетичних механізмів та об'єднуються за принципом подібної клінічної симптоматики впливу чоловічих стероїдів на жіночий організм, що призводить до зниження його фемінізуючих ознак і порушення репродуктивної функції [1, 4]. Гіперандрогенію на сьогодні вважають не тільки медичною, а й соціальною проблемою. Частота гіперандрогенних станів у структурі всіх гінекологічних захворювань складає 1,3–4%[1].

Донині немає єдиної класифікації ГА. Більшість дослідників виділяють дві основні її форми [1]:

- пухлинна;
- непухлинна, або функціональна (зумовлена підвищенням периферичної андрогенної активності та порушенням статевого диференціювання), яку залежно від генезу поділяють на:

- яєчникову;
- надниркову;
- змішану.

Крім того, ГА поділяють на:

- істинну (лабораторно підтверджену);
- рецепторну, за якої клінічні симптоми пов'язані з підвищеною чутливістю тканин-мішеней до андрогенів;

- транспортну, яка формується внаслідок порушення зв'язування тестостерону (Т) з білками крові і, як наслідок, підвищення вмісту вільного гормону.

Оваріальна (яєчникова) ГА – стан, за якого джерелом надлишку андрогенів є яєчники. Зміни в яєчниках, які призводять до домінування андрогенів, можуть бути пов'язаними з пухлинами (андроген-продукуючі пухлини яєчників), а також непухлинними формами оваріальної ГА (синдром полікістозних яєчників – СПКЯ). На сьогодні відомо, що в етіології і патогенезі СПКЯ велику роль відіграє генетична схильність [2–5]. Спадковий характер виникнення даної патології підтверджує наявність менструальних та репродуктивних розладів у сестер та матерів пацієнток із СПКЯ. На даний момент проведено безліч досліджень з пошуку генетичних механізмів, що лежать в основі гіперандрогенії і метаболічних порушень при СПКЯ. Багато робіт присвячені вивченню генів-кандидатів, відповідальних за розвиток симптомокомплексу СПКЯ, що базуються на існуючих теоріях його патогенезу.

На сьогодні відкрито понад 1000 генів-кандидатів, які визначають синтез близько 500 специфічних білків, відповідальних за варіабельні прояви СПКЯ [6].

Вплив поліморфізмів певних генів і синтезованих ними білкових продуктів на клінічні прояви гіперандрогенії при СПКЯ (одного з критеріїв діагностики при фенотипах А, В і С) виявлено при мутаціях у генах CYP11A (ген ферменту відщеплення бічного ланцюга P450_{sc}), CYP21A2 і AR (ген рецептора андрогенів). Гетерозиготні мутації в гені CYP21A2 призводять до порушення синтезу і дефіциту ферменту 21-гідроксилази (P450_{c21}), що відіграє велику роль в розвитку вродженої

дисфункції кори надниркових залоз і гіперандрогенії наднирково-залозного генезу [7].

Ген CYP11A лімітує швидкість реакції утворення стероїдів у яєчниках і надниркових залозах. Було доведено, що посилення активності CYP11A лежить в основі підвищеної продукції андрогенів.

Відзначено STR-поліморфізм (shot tandem repeat) (tttta)_n у промоторній ділянці даного гена, довгі алелі якого з числом повторів більше 16 розглядаються як фактор, що обумовлює розвиток гіперандрогенії наднирково-залозного та яєчникового генезу. Даний поліморфізм асоціюється з підвищенням ризику розвитку СПКЯ [8].

На основі дослідження Т. Hickey і співавт. [9] вивчено вплив поліморфізму гена рецептора андрогенів AR. Виявлено, що короткі алелі з числом повторів менше 22 VNTR (variable number tandem repeat) (CAG)_n AR пов'язані з активацією рецептора, а наявність великого числа повторів (>22) – з інактивацією гена. Таким чином, поліморфізм AR може призводити до зміни чутливості периферичних тканин до андрогенів [10]. На сьогодні поліморфізм AR вважається не самостійним, а лише додатковим предиктором ризику гіперандрогенії, оскільки відсутні достовірні дані ізольованого впливу поліморфізму гена рецептора андрогенів на формування дерматопатії у хворих СПКЯ.

За результатами міжнародного проекту HarMap (2002) створено каталог однонуклеотидних поліморфізмів генома людини і розроблено метод повногеномного пошуку асоціацій (GWAS – genome-wide association studies). Останній пов'язаний з дослідженням асоціацій між геномними варіантами і фенотиповими ознаками, що дозволило виявити велику кількість локусів, які визначають поліморфний характер спадковості при СПКЯ. На даний момент проведено два великих повногеномних пошуки асоціацій (GWAS) предикторів СПКЯ.

За даними опублікованого в 2011 р. першого дослідження (GWAS-1), Z.J. Chen і співавт., проаналізувавши великий спектр генів, вказують на наявність трьох нових локусів схильності до захворювання (2p16.3, 2p21 і 9q33.3) [11]. Локус 2p16.3 пов'язаний з генами GTF2A1L і LHCGR. Ген GTF2A1L є специфічним для клітин гонад і надалі визначає морфологію яєчок; експресія аномально зміненого гена може бути причиною безпліддя. Ген LHCCR кодує білок-рецептор G лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і хоріонічного гонадотропіну (ХГЛ). В яєчниках LHCGR експресується в клітинах гранульози на більш пізніх стадіях преовуляторних

фолікулів. Слід зазначити, що індукція LHCGR під час диференціювання клітин гранульози забезпечує відповідь преовуляторних фолікулів на викид ЛГ посеред менструального циклу, що призводить до овуляції зрілого ооциту. Інактивуючі мутації гена LHCGR обумовлюють підвищену концентрацію ЛГ у сироватці крові, збільшення розмірів яєчників, олігоменорею, а також резистентність до ЛГ або ХГЛ і безпліддя. Активуючі ж мутації даного гена призводять тільки до розвитку гіперандрогенії [12].

Ген DENND1A, розташований на хромосомі 9q33.3, кодує домен білка, який зв'язується з амінопептидазою-1 ЕПР клітин як негативний регулятор. Таким чином, відбувається регульований екзоцитоз у клітинах гіпофізу, що обумовлює секрецію гонадотропних гормонів. Порушення регуляції амінопептидази-1 і внаслідок цього її підвищений вміст у сироватці крові обумовлюють розвиток СПКЯ, що супроводжується появою метаболічного синдрому [13]. DENND1A експресується в клітинах теки яєчників і спричинює розвиток гіперандрогенії та нерегулярних менструацій.

При фенотипах А, В і С поширеність метаболічного синдрому значно вище, ніж при четвертому фенотипі [14]. Якщо досліджувати прояви метаболічного синдрому як супутньої патології при СПКЯ, можна виділити гени ферментів, що беруть участь в продукції і метаболізмі інсуліну, а також вуглеводному обміні. За даними літератури, існує міні-сателітний поліморфізм гена інсуліну VNTR INS, алелі III класу якого пов'язані з підвищеною секрецією інсуліну в зв'язку з посиленою експресією гена, а гомозиготний варіант III/III пов'язаний з гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю у жінок із СПКЯ [10]. При цьому носійство алелей класу III пов'язане з абдомінальним ожирінням і призводить до розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу.

Ген PPAR γ 2 експресується в жировій тканині і регулює диференціювання адипоцитів і генну експресію в них. Крім того, ген експресується і в β -клітинах підшлункової залози.

Поліморфізм Pro12Ala пов'язаний з ризиком розвитку ожиріння і може модулювати чутливість до глюкози й інсуліну в осіб із СПКЯ [13]. Причому з розподілу частот варіантів даного гена пацієнтки із СПКЯ з нормальною масою тіла істотно не відрізняються від здорових жінок.

У результаті проведеного великого Європейського дослідження GWAS25 було показано, що локус 2p21 гена THADA, згадуваний вище, є маркером схильності до ЦД 2 типу і визначає розвиток таких проявів

метаболического синдрому, як інсулінорезистентність і зниження толерантності до глюкози [15]. На підставі отриманих даних GWAS-1 і проведення нових клінічних аналізів у ході другого дослідження (GWAS-2) в 2012 р. на додачу до підтверджених раніше трьох локусів Y. Shi і співавт. було виявлено 8 нових локусів, пов'язаних із СПКЯ: 9q22.32, 11q22.1, 12q13.2, 12q14.3, 16q12.1, 19p13.3, 20q13.2, і другий додатковий предиктор на 2p16.3 (ген FSHR) [16]. Показано, що генетичні варіанти, розташовані в межах інтронів або поблизу генів, що беруть участь у реалізації гонадотропних гормонів (LHCGR і FSHR – визначають відповідь яєчників на дію ФСГ), задіяні в передачі сигналів інсуліну (INSR) та розвитку СД2 типу (THADA і HMGGA2), контролі зростання і проліферації фолікулів (YAP1 і SUMO1P1), факторів архітектоники, необхідних для ремоделювання хроматину (TOX3), а також у ділянках геному, пов'язаних із СД 1 типу (RAB5B, SUOX і ERBB3). Дані гени вважаються найбільш ймовірними кандидатами розвитку СПКЯ з метаболічним синдромом або за його відсутності.

За даними останніх досліджень, ген, пов'язаний з ожирінням (FTO), визначає розвиток ожиріння в дитячому і дорослому віці в осіб європеїдної раси [17, 18]. Оскільки ожиріння часто є супутнім проявом СПКЯ, це вказує на можливість спільної генетичної схильності до обох захворювань. Однак характер взаємозв'язку між FTO і синдромом залишається нез'ясованим, оскільки фенотипні прояви СПКЯ часто плутають із звичайним збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) (тобто у випадках можливого поліпшення репродуктивних фенотипів СПКЯ після зниження маси тіла [20]). S. Tan і співавт., а також I. Kowalska і співавт. [21] вказують, що середній показник зростання ІМТ, пов'язаний з наявністю алелей FTO, у пацієнток із СПКЯ більше, ніж у здорових жінок.

Attaoua і співавт. відзначають кореляцію між FTO і даним захворюванням, але тільки у пацієнток з метаболічним синдромом, які страждають на ожиріння [22]. Ймовірно, можливі прояви наявності алелей даного гена обмежуються метаболічними змінами при СПКЯ. Внаслідок цього предиктори, що визначають ІМТ і є факторами ризику розвитку ожиріння, також можуть вважатися ймовірними кандидатами для СПКЯ. Сучасні теорії патогенезу СПКЯ доповнені не тільки дослідженнями геноміки, а й численними роботами в галузі протеоміки. В результаті проведеного Guo Dai і Guangxiu Lu дослідження вмісту різних білків у фолікулярній рідині було виявлено, що існують відмінності між

експресією 32 білків у жінок із СПКЯ і у здорових жінок з наявністю гіперстимуляції яєчників. Було встановлено, що 20 з них пов'язані з клітинним метаболізмом і фізіологічними процесами. При СПКЯ 13 із цих білків активовані в фолікулярній рідині, в той час як 7 – інактивовані. До активованих білків належать α 1-антитрипсин, аполіпопротеїн А-1 і трансферин. Крім того, аналіз показав, що при СПКЯ значно знижені концентрації мРНК серинової пальмітоїлтрансферази-2, серин/треонін-протеїнкінази, кінази чоловічих статевих клітин і протеїн-2-модулятора автофагії ушкоджених ДНК. Гени, що кодують синтез даних білків, можуть слугувати кандидатами в біомаркери для розробки діагностичних тестів і терапевтичних методик при СПКЯ.

Існує багато робіт, спрямованих на пошук біологічних субстанцій, на підставі яких можливо спрогнозувати розвиток тих чи інших фенотипів СПКЯ. Були знайдені асоціації між компонентами сигнального шляху трансформуючого ростового фактора- β (TGF- β) і проявами фенотипів з метаболічним синдромом. Виховні лежить вказівка на роль TGF- β у тканинному диференціюванні, гормональній регуляції, клітинній проліферації, імунній системі і нормальному функціонуванні м'язової, жирової тканин, а також тканини яєчників.

Маркером розвитку інсулінорезистентності може слугувати поліморфізм гена субстрату рецептора інсуліну-1 (ген IRS1), що є медіатором передачі сигналів інсуліну як білка, який зв'язує інсуліновий рецептор і внутрішньоклітинні сигнальні молекули. На основі проведеного A. Ioannidis і співавт. мета-аналізу було виявлено, що алель Gly972Arg є фактором ризику для СПКЯ, опосередкованого підвищенням рівня інсуліну натще [23].

P. Christopoulos і співавт. повідомляють про зв'язок поліморфізму гена TCF7L2 і СПКЯ [24]. Транскрипційний фактор TCF7L2 має вирішальне значення в процесі ембріогенезу і клітинній проліферації, у тому числі розвитку підшлункової залози і острівців Лангерганса.

S. Tan і співавт. виявили асоціацію даного гена тільки з показниками ожиріння (маса тіла, ІМТ, обвід талії) [20]. Багато авторів дотримуються думки, що різні варіанти даного гена обумовлюють схильність до формування різних фенотипів [25]. Зокрема, при аналізі 58 SNP TCF7L2 за наявності поліморфізму rs4506565 існує велика ймовірність розвитку порушення толерантності до глюкози як одного з проявів метаболічного синдрому. Однак

відсутній взаємозв'язок між представленими SNP і становленням співвідношення проінсулін/інсулін у жінок з нормоглікемією при СПКЯ.

Останні дослідження в різних етнічних групах доводять передбачувану роль гена *CAPN10* у розвитку СПКЯ. Ген *CAPN10* кодує білок кальпаїну-10, який є цистеїновою протеазою, і несе в собі локус схильності до ЦД 2 типу, відіграючи важливу роль у секреції і ефектах дії інсуліну.

A. Gonzalez і співавт. уперше повідомляють про істотний зв'язок між *CAPN10* і фенотипними характеристиками СПКЯ (в тому числі гіперхолестеринемією і гірсутизмом) [26]. Особливістю поліморфізму гена *UCSNP-4* кальпаїну-10 є його асоціація з підвищеним рівнем андростендіону і 17-гідроксипрогестерону при фенотипі А. Важливо те, що поліморфізм даного гена може бути чинником розвитку серцево-судинних захворювань у жінок із СПКЯ при даному фенотипі [27].

Підсумовуючи вищевикладене, варто зазначити, що зниження рівня сироваткових глобулінів, які зв'язують статеві гормони (SHBG), визначає підвищений ризик розвитку СПКЯ у жінок, а також інсулінорезистентність та ЦД 2 типу [28, 29].

У дослідженнях N. Xita і співавт. [30] показано асоціацію між поліморфізмом великого числа повторів алелів (TAAAA)_n (>8 повторів) і СПКЯ, проте ці дані досі є неоднозначними. Ймовірно, SHBG впливає на фенотип СПКЯ побічним шляхом через зміну рівня біодоступних андрогенів у тканинах мішенях.

Істотним для розуміння патогенезу СПКЯ є визначення експресії фібриліну-3 (ген *FBN3*), що локалізується виключно в перифолікулярній стромі на стадії трансформації примордіального фолікула в первинний. При СПКЯ кількість перехідних фолікулів у яєчниках значно менша порівняно з нормою, в результаті чого значення фібриліну-3 у цих тканинах нижче [31]. Крім того, недавнє дослідження N. Hatzirodos і співавт. показало, що *FBN3* експресується в стромі яєчників плода в першому триместрі вагітності, коли відбувається формування фолікулів [32]. Існує думка, що фібрилін-3 реалізує свою дію в період внутрішньоутробного розвитку і впливає на схильність до СПКЯ. Таким чином, підтримуються раніше висунуті гіпотези про ембріональну природу захворювання [33]. N. Raja-Khan і співавт. уперше довели вплив поліморфізму *FBN3* на сигнальні молекули TGF- β [33].

Нещодавні генетичні дослідження СПКЯ показують, що існує зв'язок між полікістозною

морфологією яєчників і експресією певних генів у пацієток. Так, експресія *ZP4* (*zona pellucida 4 gene*), що кодує глікопротеїн екстрацелюлярного матриксу ооцитів, найбільш висока в жінок з фенотипом С (овуляторний СПКЯ з регулярним циклом) та визначає формування великої кількості зрілих фолікулів. У частини пацієток при мутації в цьому гені визначають хронічну ановуляцію і безпліддя [31].

ВИСНОВОК

Таким чином, існує взаємозв'язок між розвитком і вираженістю клінічних та біохімічних проявів гіперандрогенії, а також порушенням вуглеводного обміну та розвитком метаболічного синдрому при СПКЯ і наявністю генетичних поліморфізмів генів-кандидатів у даних хворих. Дослідження особливостей СПКЯ в підлітковому віці, в тому числі молекулярно-генетичне тестування (особливо у пацієток, що мають обтяжений сімейний анамнез щодо СПКЯ), дозволяє використовувати його як метод скринінгу факторів, що надалі сприятимуть розвитку порушень репродуктивного здоров'я.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доброхотова Ю.Э., Рагимов З.Э., Ильина И.Ю. и др. Гиперандрогения и репродуктивное здоровье женщины / М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2015. – 141 с.
2. Зелінська Н.Б. Діагностика та лікування синдрому полікістозних яєчників. Клінічні настанови Ендокринологічного товариства (2013) // Український журнал дитячої ендокринології. – 2014. – № 3 (11). – С. 39-66.
3. Андреева Е.Н., Веснина А.Ф., Семичова Т.В. и др. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза СПКЯ // Проблемы репродукции. – 2007. – № 7. – С. 29-35.
4. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) // Hum. Reprod. 2004. Vol. 19, N 1. P. 41-47.
5. Sultan C., Paris F. Clinical expression of polycystic ovary syndrome in adolescent girls // Fertil. Steril. 2006. Vol. 86, suppl. 1. P. S6.
6. Franks S., McCarthy M.I., Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors // Int. J. Androl. 2006. Vol. 29, N 1. P. 278-285.
7. Lukanova D.M. Molecular genetic aspects of polycystic ovary syndrome phenotypes

- development in adolescent girls / Lukyanova D.M., Khaschenk E.P., Buralkina N.A. // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. –№ 5. 015 – С. 46-55
8. Zeti. Azura M.-H., Sarahani H. Construction of a polycystic ovarian syndrome (PCOS) pathway based on the interactions of PCOS-related proteins retrieved from bibliomic data // Theor. Biol. Med. Model. 2009. Vol. 6. P. 18.
 9. Neocleous V., Shammas C. Phenotypic variability of hyperandrogenemia in females heterozygous for CYP21A2 mutations // Indian J. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 18, suppl. 1. P. S72-S79.
 10. Hickey T., Chandy A., Norman R.J. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87, N 1. P. 161-165.
 11. Chen Z.J., Zhao H., He L. et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3 // Nat. Genet. 2011. Vol. 43, N 1. P. 55-59.
 12. Huang M., Wang H., Li J. et al. Involvement of ALF in human spermatogenesis and male infertility // Int. J. Mol. Med. 2006. Vol. 17, N 4. P. 599-604.
 13. Olszanecka-Glinianowicz M., Banas M., Zahorska-Markiewicz B. et al. Is the polycystic ovary syndrome associated with chronic inflammation per se? // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2007. Vol. 133, N 2. P. 197-202.
 14. Shroff R., Syrop C.H., Davis W. et al. Risk of metabolic complications in the new PCOS phenotypes based on the Rotterdam criteria // Fertil. Steril. 2007. Vol. 88, N 5. P. 1389-1395.
 15. Zeggini E., Scott L.J., Saxena R. et al. Meta-analysis of genomewide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes // Nat. Genet. 2008. Vol. 40, N 5. P. 638-645.
 16. Shi Y., Zhao H., Shi Y. et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome // Nat. Genet. 2012. Vol. 44, N. 9. P. 1020-1025.
 17. Scuteri A., Sanna S., Chen W.M. et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits // PLoS Genet. 2007. Vol. 3, N 7. P. 115.
 18. Dina C., Meyre D., Gallina S. et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity // Nat. Genet. 2007. Vol. 39, N 6. P. 724-726.
 19. Goodarzi M.O., Dumesic D.A., Chazenbalk G., Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis // Nat. Rev. Endocrinol. 2011. Vol. 7, N 4. P. 219-231.
 20. Tan S., Scherag A., Janssen O.E. et al. Large effects on body mass index and insulin resistance of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) // BMC Med. Genet. 2010. Vol. 11. P. 12.
 21. Kowalska I., Adamska A., Malecki M.T. et al. Impact of the FTO gene variation on fat oxidation and its potential influence on body weight in women with polycystic ovary syndrome // Clin. Endocrinol. 2012. Vol. 77, N 1. P. 120-125.
 22. Attaoua R., Ait El Mkaadem S., Radian S. et al. FTO gene associates to metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008. Vol. 373, N 2. P. 230-234.
 23. Ioannidis A., Ikonomi E., Dimou N.L. et al. Polymorphisms of the insulin receptor and the insulin receptor substrates genes in polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization meta-analysis // Mol. Genet. Metab. 2010. Vol. 99, N 2. P. 174-183.
 24. Christopoulos P., Mastorakos G., Gazouli M. et al. Genetic variants in TCF7L2 and KCNJ11 genes in a Greek population with polycystic ovary syndrome // Gynecol. Endocrinol. 2008. Vol. 24, N 9. P. 486-490.
 25. Biyasheva A., Legro R.S., Dunaiif A., Urbanek M. Evidence for association between polycystic ovary syndrome (PCOS) and TCF7L2 and glucose intolerance in women with PCOS and TCF7L2 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94, N 7. P. 2617-2625.
 26. Gonzales A., Abril E., Roca A. et al. Specific CAPN10 gene haplotypes influence the clinical profile of polycystic ovary patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88, N 11. P. 5529-5536.
 27. Anastasia K., Koika V., Roupas N.D. et al. Association of Calpain (CAPN) 10 (UCSNP-43, rs3792267) gene polymorphism with elevated serum androgens in young women with the most severe phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) // Gynecol. Endocrinol. 2015. Vol. 31, N 8. P. 630-634.
 28. Bendlova B., Zavadilova J., Vankova M. et al. Role of D327N sex hormone-binding globulin gene polymorphism in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2007. Vol. 104, N 1-2. P. 68-74.
 29. Wickham E.P. 3rd, Ewens K.G., Legro R.S. et al. Polymorphisms in the SHBG gene influence serum SHBG levels in women with polycystic ovary

- syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, N 4. P. 719-727.
30. *Jordan C.D., Bohling S.D., Charbonneau N.L., Sakai L.Y.* Fibrillins in adult human ovary and polycystic ovary syndrome: is fibrillin3 affected in PCOS // *J. Histochem. Cytochem.* 2010. Vol. 58, N 10. P. 903-915.
31. *Hatzirodos N., Bayne R.A., Irving-Rodgers H.F. et al.* Linkage of regulators of TGF-beta activity in the fetal ovary to polycystic ovary syndrome // *FASEB J.* 2011. Vol. 25, N 7. P. 2256-2265.
32. *Raja-Khan N., Kunselman A.R., Demers L.M. et al.* A variant in the fibrillin-3 gene is associated with TGF-beta and inhibin B levels in women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 94, N 7. P. 2916-2919.
33. *Meczekalski B., Nawrot R., Nowak W. et al.* Study on the zona pellucida 4 (ZP4) gene sequence and its expression in the ovaries of patients with polycystic ovary syndrome // *J. Endocrinol. Invest.* 2015. Vol. 38, N 7. P. 791-797.

РЕЗЮМЕ

Генетичні чинники розвитку овариальної гіперандрогенії у жінок*Л.М. Семенюк, М.Є. Яроцький*

В огляді наведено аналіз літературних даних про класифікацію гіперандрогенних захворювань у жінок, генетичні фактори схильності до формування різних фенотипів СПКЯ і метаболічного синдрому у цих хворих, їх вплив на статеву приналежність, становлення менструальної і реалізацію репродуктивної функції даного контингенту пацієнтів.

Ключові слова: гіперандрогенія, метаболічний синдром, гени схильності.

РЕЗЮМЕ

Генетические факторы развития овариальной гиперандрогении у женщин*Л.Н. Семенюк, Н.Е. Яроцкий*

В обзоре приведен анализ литературных данных о классификации гиперандрогенных заболеваний у женщин, генетических факторах предрасположенности к формированию различных фенотипов СПКЯ и метаболического синдрома у этих больных и их влиянии на половую принадлежность, становление менструальной и реализацию репродуктивной функции данного контингента пациентов.

Ключевые слова: гиперандрогения, метаболический синдром, гены предрасположенности.

SUMMARY

Genetic factors responsible for ovarian hyperandrogenism in women*L.N. Semenyuk, N.E. Yarotsky*

The review provides an analysis of published data on the classification of hyperandrogenic diseases in women, the genetic factors predisposing to the formation of different phenotypes of PCOS and metabolic syndrome in these patients and their impact on gender, onset of the menstrual cycle and reproductive function in the patient population.

Key words: hyperandrogenism, metabolic syndrome, susceptibility genes.

Дата надходження до редакції 18.04.2016 р.