

ГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ У ЖІНОК

М.Є. Яроцький, Л.М. Семенюк

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



Яроцький Микола Євгенович

*доктор мед. наук, професор, керівник відділу репродуктивної медицини та хірургії 01021 м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел./факс: (044) 254-54-62*



Семенюк Людмила Миколаївна

*доктор мед. наук, доцент, провідний науковий співробітник відділу репродуктивної медицини та хірургії 01021 м. Київ, Кловський узвіз, 13-А
Тел./факс: (044) 254-54-62*

Синдром гіперандрогенії являє собою досить велику групу ендокринних захворювань, які виникають як результат різноманітних патогенетичних механізмів, та об'єднуються по принципу схожої клінічної симптоматики внаслідок надлишку кількості чи активності чоловічих статевих гормонів у жіночому організмі. Однією з актуальних проблем сучасної гінекологічної ендокринології є своєчасне та раннє виявлення порушень репродуктивної функції у жінок фертильного віку. Порушення функціонування репродуктивної системи найчастіше формуються на тлі гіперандрогенії (від 10 до 20%) за даними різних авторів [1, 2, 3, 4, 5]. Частота гіперандрогенних станів у структурі всіх гінекологічних захворювань складає 1,3-4% [6, 7, 8]. Синдром гіперандрогенії являє собою симптомокомплекс порушень у сфері специфічних та метаболічних ефектів які виникають у жіночому організмі та зумовлені патологічним станом біосинтезу, транспорту та метаболізму андрогенів [7, 9, 10, 11].

Найпоширенішими гіперандрогенними станами в роботі акушера-гінеколога є СПКЯ – склерополікістоз яєчників, або яєчникова форма гіперандрогенії, та неklasична форма ВДКН – вродженої дисфункції кори надниркових залоз. Інші форми гіперандрогенних станів зустрічаються рідше [7, 3, 8]:

- вірилізуючі пухлини надниркових залоз;
- ідіопатичний гірсутизм;

гіперандрогенія на тлі інших станів:

- гіперкортицизм (синдром/хвороба Кушинга);
- акромегалія;
- гіперпролактинемія;
- інсулінорезистентність (синдром HAIR-AN).

На сьогоднішній час багато дослідників розглядають СПКЯ як такий, що має сімейний характер, з мультифакторним типом наслідування [12, 8, 13].

У межах теми «Прогнозування, діагностика, лікування та реабілітація доброякісних захворювань матки та придатків у жінок різного віку з ендокринною патологією» 2013-2015 рр. (№ державної реєстрації 0113U002703) у відділі репродуктивної медицини та хірургії Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України для визначення гестаційних факторів ризику при домінуванні андрогенів було проаналізовано становлення менструальної функції та особливості репродуктивного анамнезу 133 жінок із СПКЯ. У 33 пацієнток відзначалися репродуктивні втрати в анамнезі, 100 жінок вагітностей не мали. Вивчалися та порівнювалися особливості становлення менструальної функції та репродуктивного здоров'я у матерів вказаних пацієнток. Проведений аналіз виявив у хворих з оваріальною гіперандрогенією пряму помірну лінійну залежність між зростанням кількості репродуктивних втрат від матері до потомства ($r = +0,7$; $p < 0,05$), зворотну виражену

лінійну залежність між вираженістю гірсутизму та формуванням овуляторних менструальних циклів ($r = -0,92$; $p < 0,05$), пряму помірну лінійну залежність між часом формування репродуктивних порушень та проліферативних захворювань молочних залоз, матки, ендометрію та щитоподібної залози ($r = +0,62$; $p < 0,05$). Отримані дані є свідченням генетичної схильності до СПКЯ та пов'язаних із ним порушень репродуктивної функції та соматичного здоров'я обстежених жінок.

Першими спробами пояснити випадки сімейного наслідування СПКЯ були цитогенетичні дослідження. А. Netter в 1961 році і N. Bishum в 1964 році вперше виявили високу поширеність анеуплоїдії Х-хромосоми у жінок з СПКЯ, проте в подальших дослідженнях було виявлено, що ці аномалії не впливають на частоту розвитку СПКЯ [14]. Довгий час обговорювалася роль генних мутацій у патогенезі СПКЯ. Н.Е. Cooper (1968) і J.R. Givens (1988) припустили аутомно-домінантний тип успадкування СПКЯ на підставі обстеження сімей з клінічними і біохімічними ознаками захворювання. Автори припускали успадкування захворювання як по материнській, так і по батьківській лінії з високим ступенем пенетрантності, проте у подальших дослідженнях тип успадкування визначити не вдалося [8, 15].

За сучасними уявленнями СПКЯ є полігенним захворюванням, в зв'язку з чим перспективним напрямком є вивчення ролі генів-кандидатів. В даний час активно вивчається участь генів, залучених у стероїдогенез в яєчниках, генів, відповідальних за дію гормонів гіпофіза, синтез і дію інсуліну, метаболізм вуглеводів, а також медіаторів запалення [8, 16, 17, 18, 19]. Ген CYP11A кодує фермент P450_{ssc}, який каталізує перетворення холестерину в прогестерон, тому розглядається як ген-кандидат гіперандрогенемії при СПКЯ. Докази асоціації локусу CYP11A з СПКЯ суперечливі, і результати варіюють в різних популяціях жінок [20, 21, 22, 23]. Одне з найбільших досліджень, присвячених вивченню ролі поліморфізмів цього гена в патогенезі СПКЯ, було проведено у Великій Британії за участю 370 жінок з СПКЯ. За результатами проведеної роботи авторами не було виявлено зв'язку між VNTR-поліморфізмом цього гена і підвищеною частотою розвитку СПКЯ [24].

Літературні дані переконливо демонструють важливу роль 5 α -редуктази в патогенезі СПКЯ. Даний фермент каталізує перетворення

тестостерону в дигідротестостерон. У дослідженні, проведеному за участю 287 жінок з СПКЯ, було продемонстровано зв'язок між поліморфізмом генів, які кодують ізоформи 5 α -редуктази (SRD5A1 і SRD5A2) і сприйнятливостю до розвитку СПКЯ [2, 25, 14]. Роль гена, що кодує рецептори андрогенів, також вивчається у патогенезі СПКЯ. Виявлено, що зменшення числа CAG повторів в екзоні цього гена призводить до збільшення активності андрогенів у периферичних тканинах, що клінічно виражається у розвитку в жінки синдрому андрогензалежної дермопатії. В одному з досліджень, що включало 330 жінок з СПКЯ, було виявлено значне зниження (13%) числа CAG повторів в гені андрогенового рецептора [19]. Отримані результати також були підтверджені і в інших дослідженнях [26].

Поліморфізм гена рецептора інсуліну (INSR) передбачається в якості маркера, що веде до розвитку СПКЯ і інсулінорезистентності (ІР). Поліморфізм в області тирозинкінази INSR (екзон 17-21) представляє особливий інтерес, тому що мутації у цій ділянці пов'язані з помірною гіперінсулінемією і ІР [27, 28, 29, 30]. Раніше було показано, що заміна С/Т в положенні 1058 пов'язана з СПКЯ. Проте в декількох інших дослідженнях такого зв'язку виявлено не було, хоча слід відзначити, що всі ці дослідження проводилися на малих вибірках пацієнток [31, 32].

Глобулін, що зв'язує статеві стероїди (ГЗСС), являє собою глікопротеїд, який регулює біодоступність андрогенів шляхом зв'язування статевих стероїдів [9, 33, 34]. Дослідження показали, що зниження рівня сироваткового ГЗСС асоційоване з ризиком розвитку СПКЯ у жінок, а також цукрового діабету (ЦД) 2 типу у чоловіків і жінок [22, 17, 35, 36]. Було показано, що наявність (ТАААА) поліморфізму пентануклеотидного повтору в промоторній області впливає на ефективність транскрипції ГЗСС, що призводить до зниження рівнів сироваткового ГЗСС [37, 30]. У двох невеликих когортних дослідженнях типу випадок-контроль в Греції була продемонстрована асоціація між наявністю великих повторів в гені (ТАААА) і СПКЯ [38, 33, 36]. Однак в інших дослідженнях такого зв'язку виявлено не було [39]. Калпаїн-10 є критичною цистеїн-протеазою інсуліну. Виявлено, що комбінація гаплотипів (112 і 121), що складаються з трьох поліморфізмів (UCSNP-43, -19 і -63), збільшує ризик розвитку ЦД 2 типу у гетерозиготних носіїв [39, 40]. У 2003 році А. Gonzalez і Е. Abril [23] першими виявили наявність зв'язку між

UCSNP-44 і СПЯ, а також гаплотипами калпаїна-10 та іншими фенотиповими характеристиками СПКЯ (в тому числі гіперхолестеринемією і гірсутизмом) у іспанських жінок. У дослідженні, проведеному в Туреччині, також виявлено значний кореляційний зв'язок між UCSNP-44 і СПЯ [1, 31, 41].

Продуктом гена CYP19 є ароматаза, за участі якої відбувається конверсія андрогенів в естрогени. Протягом багатьох років вивчається можлива роль поліморфізмів цього гена в патогенезі СПКЯ. N. Gharani та співавтори [40, 26] на підставі даних, отриманих в попередніх дослідженнях про розвиток гіперандрогенемії у пацієнок з дефіцитом ароматази, запропонували гіпотезу, згідно з якою поліморфізм гена ароматази призводить до зниження ароматазної активності клітин гранульози і формування відносного надлишку андрогенів, який порушує розвиток фолікулів [42]. Авторами був описаний клінічний випадок мутації CYP19, асоційованої з СПЯ, однак пізніше був зроблений висновок, що для мутацій гена CYP19 більш характерна клінічна картина гіпергонадотропного гіпогонадізму [43]. Проте недавнє дослідження показало, що наявність коротких мікросателітних (TTTA)_n повторів в четвертому інтроні гена CYP19 пов'язана з підвищенням рівня андрогенів і абдомінальним ожирінням серед жінок [31]. Роль даного поліморфізму в формуванні фенотипу СПКЯ була продемонстрована також у дослідженні, проведеному N. Xita і L. Lazaros [43]. Авторами виявлено, що жінки з СПКЯ, як правило, мають більш короткі (TTTA)_n повтори (9 або меншу кількість повторів), ніж здорові жінки контрольної групи (33,1% проти 29,5%), не дивлячись на відсутність статистичної значущості. Проте, пацієнтки з більш високим рівнем тестостерону в крові частіше були гомозиготними по даному поліморфізму в порівнянні з контрольною групою (59,1% проти 42,1%). Крім того, пацієнтки, гомозиготні по коротким алелям даного гена, мали більш високі співвідношення тестостерон/естрадіол, вищий рівень тестостерону в крові і співвідношення лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів (ЛГ/ФСГ) [31, 43].

Інформація про генетичну схильність до СПКЯ дозволяє виявити причинно-наслідкові зв'язки формування різних клінічних проявів СПКЯ (фенотипи) і може бути корисна при індивідуальному підборі методів лікування.

Результати проведених Николаєнковим І.П. і співавт. досліджень [2] вказують на патогенетичну

гетерогенність СПКЯ. Майже у половини хворих при СПКЯ визначалася знижена ароматазна активність фолікулів. На думку авторів, це може служити пусковим моментом для збільшення числа антральних фолікулів, спрямовано на підтримку рівня естрадіолу в крові, що перешкоджає «розгальмуванню» функції гіпофіза. Збільшення числа антральних фолікулів супроводжується посиленням секреції яєчниками антимюллерівому гормону (АМГ), який здатний гальмувати оваріальну ароматазу і ще більше сприяти порушенню фолікулогенезу і стероїдогенезу в яєчниках. У хворих з нормальною і підвищеною ароматазною активністю фолікулів істотну роль в розвитку СПКЯ можуть відігравати гіперпродукція ЛГ і підвищена чутливість до нього яєчників, наприклад, під впливом гіперінсулінемії [8, 29].

Генетичні чинники вродженої дисфункції кори надниркових залоз

ВГКН (вроджена гіперплазія кори надниркових залоз) - група вроджених порушень стероїдогенезу, які успадковуються за аутомно-рецесивним типом, і обумовлені дефіцитом одного з ферментів системи, що беруть участь в синтезі кортизолу і мінералокортикоїдів [1, 20, 44].

Дефект будь-якого з п'яти ферментів стероїдогенезу (P450c17 α , StAR, 3 β -HSD, P450c21 або P450c11) обумовлений мутаціями відповідного гена і полягає в частковій або повній втраті активності ферменту [45, 37].

Поширеність класичних форм ВГКН становить від 1:9800 до 1:13000 новонароджених, некласичні форми захворювання зустрічаються значно частіше і складають приблизно 0,2%. Серед європейського населення цей показник широко коливається в різних етнічних групах [45, 46, 36].

Недостатність 21-гідроксилази (недостатність P450c21) зустрічається найбільш часто з усіх ферментних порушень кори надниркових залоз, складаючи до 95% в структурі ВГКН [29]. Ген, що кодує 21-гідроксилазу (P450c21), локалізується на короткому плечі 6-ї хромосоми (6p) і представлений у вигляді активного гена CYP21 або неактивній копії CYP21P [29, 37]. Унаслідок недостатності 21-гідроксилази блокується перетворення 17-гідроксипрогестерону в 11-дезоксикортизол, що призводить до порушення синтезу кортизолу та накопичення його попередників – 17-гідроксипрогестерону, прегненолону, 17-гідроксипрегненолону і прогестерону, які

в сітчастому шарі кори надниркових залоз конвертуються в надниркові андрогени – дегідроепіандростерон, андростендіон і тестостерон. Клінічно недостатність 21-гідроксилази протікає в двох основних формах: класичній (вірильній і сіль-втрачаючій) і некласичній (більш «м'якій») [47, 37]. Нерідко рання діагностика некласичних форм ВГКН вкрай утруднена. Клінічна картина захворювання найчастіше представлена легкими формами гірсутизму і опсоменореї, а також безпліддям або звичним невиношуванням вагітності [45, 48]. Вірилізації зовнішніх статевих органів, як при класичних формах ВГКН, зазвичай не спостерігається [45, 32].

Однак при некласичній формі захворювання відзначається прискорення темпів росту або швидке збільшення кісткового віку, а також картина передчасного пубархе. Домінуючими симптомами, як правило, є гірсутизм (у 60% пацієток), опсоменорея (54%), акне (33%) і безпліддя (13%) [1, 20, 45]. За даними дослідження, проведеного Е.Л. Соболевою [45], розвиток нормогонадотропної недостатності яєчників у пацієток з некласичною формою ВГКН спостерігався в 77% випадків. З них у 89% жінок відзначалася хронічна ановуляція і у 11% - недостатність лютеїнової фази менструального циклу. Порушення менструального циклу були відзначені у 81% пацієток, з них у більшості (80%) діагностована опсоменорея, значно рідше - вторинна аменорея (16%), а також у 3% жінок - первинна аменорея і у 1% - менорагії. Крім того, результати проведеної роботи демонструють статистично значуще збільшення рівня андрогенів у крові пацієток з некласичною формою ВГКН в порівнянні з аналогічним показником як у здорових жінок, так і у хворих СПКЯ [45, 8, 49].

Існує група жінок, які мають клінічні ознаки гіперандрогенемії (гірсутизм, акне, порушення функції яєчників), але сукупність симптомів яких не вкладається в картину СПКЯ або некласичної форми ВГКН – найпоширеніших захворювань, що супроводжуються гіперандрогенемією. За даними літератури [33, 50, 51] частка гіперандрогенемії «неясного походження» становить 17,4%. Деякі автори вважають, що ідіопатичний гірсутизм в цьому випадку пов'язаний або з підвищеним вмістом дигідротестостерона або з підвищеною чутливістю рецепторів клітин волосяних фолікулів до впливу андрогенів [1]. Клінічна картина при «ідіопатичній» гіперандрогенемії подібна до такої при некласичній формі недостатності 21-гідроксилази, виключаючи

значне підвищення рівня 17-гідроксипрогестерону після проби з адренкортикотропним гормоном у хворих з некласичною формою ВГКН [20]. Можливо, частковий дефіцит ароматази р450, відповідальної за конверсію андрогенів в естрогени, відіграє ключову роль у патогенезі «ідіопатичної» гіперандрогенемії.

ВИСНОВКИ

Виходячи з вищезазначеного, стає зрозумілим актуальність ранньої діагностики, та своєчасної і адекватної терапії гіперандрогенних станів для збереження репродуктивного здоров'я жінки та дитини.

Дослідження доцільно проводити жінкам з:

- аменореєю та/або ановуляторною аменореєю, які страждають на безпліддя;
- жінкам з гіперандрогенією, виявленою клінічно чи лабораторно;
- жінкам, які страждають на безпліддя, при виключенні інших причин гіперандрогенії, таких як адреногенітальний синдром, синдром Іценко-Кушинга, гіперпролактинемія, андрогенопродукуючі пухлини;
- жінкам репродуктивного віку з безпліддям при наявності родичів першого ступеня спорідненості з діагнозом діабет 2 типу;
- жінкам з метаболічним синдромом (індексом маси тіла більше 26, окружністю талії більше 85 см);
- жінкам з полікістозно зміненими яєчниками за даними ультразвукового дослідження;
- жінкам з діагнозом «завмерла ембріональна вагітність»;
- жінкам із звичним невиношуванням вагітності;
- жінкам із діагнозом СПКЯ невстановленої етіології;
- дівчаткам пубертатного віку з проявами некласичної форми ВГКН: олігоменореєю, гірсутизмом, акне і інтерсексуальним типом статури;
- дівчаткам молодшого віку з вірилізацією зовнішніх геніталій для диференціальної діагностики ВДКН з ідіопатичною вродженою вірилізацією зовнішніх геніталій;
- дітям молодшого віку (2-4 років) з ознаками передчасного статевого дозрівання за чоловічим типом для диференціальної діагностики вірильної форми ВДКН з недостатністю надниркових залоз та гермафродитизмом іншого генезу, різними варіантами передчасного статевого дозрівання і андрогенопродукуючими пухлинами надниркових залоз.

Підводячи підсумок, хотілося б зазначити важливість та перспективність подальшого вивчення особливостей гена ароматази CYP19 та 5 α -редуктази в патогенезі СПКЯ, оскільки всі роботи, присвячені ролі поліморфізмів цих генів, були виконані на невеликих вибірках пацієнток, що обумовлює необхідність проведення подальших досліджень. Надзвичайно актуальним в репродуктивній гінекології, на нашу думку, є визначення α -редуктази типу 2A, яка працює не тільки в андроген-чутливих тканинах, але і в яєчниках. При інтерпретації результатів аналізу генетичних факторів розвитку СПКЯ важливо враховувати наявність варіантів генів INS, PPARG, CYP11 α , HSBG і AR, які призводять до розвитку СПКЯ, та «протективного» варіанту гена SRD5A2 з відсутністю такого ефекту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Долян Г. Г. Гирсутный синдром у женщин детородного возраста (некоторые вопросы патогенеза, клиники и диагностики) : автореф. дис. канд. мед. наук / Г. Г. Долян. – Ереван, 1981. – 20 с.
2. Активность овариальной ароматазы у больных синдромом поликистозных яичников / [И. П. Николаенков, В. В. Потин, М. А. Тарасова и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – №1. – С. 10–16.
3. Семенюк Л. М. Гіперандрогенія як чинник репродуктивних втрат / Л. М. Семенюк // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2013. – №1 (42). – С. 71–80.
4. Mediators of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome (PCOS) / M. Ojeda-Ojeda, M. Murri, M. Insenser, H.F. Escobar-Morreale // Curr. Pharm. Des. – 2013. – Vol. 19, N 32. – P. 5775–5791.
5. Weiss R.V. Female infertility of endocrine origin / R.V. Weiss, R. Clapauch // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. – 2014. – Vol. 58, N 2. – P. 144–452.
6. Оценка качества жизни пациенток с андрогензависимыми дерматопатиями / [Е. М. Кузнецова, И. Б. Манухин, М. А. Геворкян и др.] // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 337–339.
7. Манухина Е. И. Современный взгляд на механизмы нарушений репродуктивной функции у пациенток с гиперандрогенией / Е. И. Манухина, М. А. Геворкян, Е. М. Кузнецова // Проблемы репродукции. – 2010. – № 6. – С. 21–33.
8. Унанян А. Л. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога / А. Л. Унанян, О. Д. Руднева. – М.: StatusPraesens, 2014. – 20 с.
9. Рыкова О. В. Синдром поликистозных яичников – диагноз исключения и междисциплинарная проблема / О. В. Рыкова // Здоров'я України. – 2014. – №7. – С. 60–64.
10. Яроцкий Н. Е. Роль генетического фактора в возникновении неразвивающейся беременности / Н. Е. Яроцкий, Н. М. Воронкова, Л. Н. Семенюк // Проблемы репродукции : Международный конгресс по репродуктивной медицине (17–20 января, г. Москва). – 2012. – Спецвып. VI. – С. 46.
11. Арутюнян Э.М. Основные принципы диагностики и гормональной коррекции надпочечниковой гиперандрогении у больных с врожденной дисфункцией коры надпочечников : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 / Э.М. Арутюнян. – М., 2009. – 106 с.
12. Соболева Е. Л. Синдром поликистозных яичников / Е. Л. Соболева // Signatura. – 2007. – № 2. – С. 41–45.
13. Calpain 10 gene single-nucleotide 44 polymorphism may have an influence on clinical and metabolic features in patients with polycystic ovary syndrome / [M. Yilmaz, E. Yurtcu, H. Demirci et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2009. – Vol. 32. – P. 13–7.
14. Layman L.C. The genetic basis of female reproductive disorders: etiology and clinical testing / L.C. Layman // Mol. Cell. Endocrinol. – 2013. – Vol. 370, N 1–2. – P. 138–48.
15. Franks S. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors / S. Franks, M. I. McCarthy, K. Hardy // Int. J. Androl. – 2006. – Vol. 29, N 1. – P. 278–85.
16. Sex hormone-binding globulin genetic variation: associations with type 2 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome / [C. Chen, J. Smothers, A. Lange et al.] // Minerva Endocrinol. – 2010. – Vol. 35, N 4. – P. 271–80.
17. Ebrahimi M. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update / M. Ebrahimi, F. Akbari Asbagh // Int. J. Fertil. Steril. – 2011. – Vol. 5, N 2. – P. 54–65.
18. Goodarzi M.O. DHEA, DHEAS and PCOS / M.O. Goodarzi, E. Carmina, R. Azziz // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2015. – Vol. 145. – P. 213–25.
19. Association of androgen receptor CAG repeat polymorphism and polycystic ovary syndrome / [N.A. Shah, H.J. Antoine, M. Pall et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, N 5. – P. 1939–1945.
20. Мутационные нарушения при различных формах

- ВГКН и особенности молекулярной диагностики дефицита 21-гидроксилазы при стертых формах заболевания / Н. С. Осинковская, Т. Э. Иващенко, Е. Л. Соболева, В. С. Баранов // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 35–41.
21. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism / [N. Gharani, D.M. Waterworth, S. Batty et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 1997. – Vol. 6, N 3. – P. 397–402.
 22. Ebejer K. The role of cytokines in polycystic ovarian syndrome / K. Ebejer, J. Calleja-Agius. // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 29, N 6. – P. 536–540.
 23. Specific CAPN10 gene haplotypes influence the clinical profile of polycystic ovary patients / [A. Gonzalez, E. Abril, A. Roca et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 5529–5536.
 24. Barber T. M. Genetics of polycystic ovary syndrome / T. M. Barber, S. Franks. // *Front. Horm. Res.* – 2013. – Vol. 40. – P. 28–39.
 25. Genetic studies to characterise the origin of the mutation in placental aromatase deficiency / N. Harada, H. Ogawa, M. Shozu, K. Yamada // *Am. J. Hum. Genet.* – 1992. – Vol. 51, N 3. – P. 666–667.
 26. Mendoza N. Common genetic aspects between polycystic ovary syndrome and diabetes mellitus / N. Mendoza // *Curr. Diabetes Rev.* – 2011. – Vol. 7, N 6. – P. 377–91.
 27. Ивашкин В. Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2010. – Т. 20, № 1. – С. 4–13.
 28. Genetic variation in exon 17 of INSR is associated with insulin resistance and hyperandrogenemia among lean Indian women with polycystic ovary syndrome / [S. Mukherjee, N. Shaikh, S. Khavale et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160, N 5. – P. 855–62.
 29. Ridderstrale M. Type 2 diabetes candidate gene CAPN10: first, but not last / M. Ridderstrale, E. Nilsson // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2008. – Vol. 10, N 1. – P. 19–24.
 30. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men / [Y. Song, E.L. Ding, J.E. Manson et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, N 12. – P. 1152–1163.
 31. Lakkakula B.V. Genetic variants associated with insulin signaling and glucose homeostasis in the pathogenesis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review / B.V. Lakkakula, M. Thangavelu, U.R. Godla // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2013. – Vol. 30, N 7. – P. 883–895.
 32. Nimkarn S. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: A paradigm for prenatal diagnosis and treatment / S. Nimkarn, M.I. New // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1192. – P. 5–11.
 33. Baptiste C.G. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome / C.G. Baptiste, M.C. Battista, A. Trottier // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2010. – Vol. 122, N 1-3. – P. 42–52.
 34. Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes / [J.R. Perry, M.N. Weedon, C. Langenberg et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2010. – Vol. 19. – P. 535–544.
 35. The role of sex hormone-binding globulin and androgen receptor gene variants in the development of polycystic ovary syndrome / [N. Xita, I. Georgiou, L. Lazaros et al.] // *Hum. Reprod.* – 2008. – Vol. 23. – P. 693–698.
 36. Association of the (TAAAA)_n repeat polymorphism in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with polycystic ovary syndrome and 134 relation to SHBG serum levels / N. Xita, A. Tsatsoulis, A. Chatzikiyakidou, I. Georgiou // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 88. – P. 5976–5980.
 37. Sahakitrungruang T. Clinical and molecular review of atypical congenital adrenal hyperplasia / T. Sahakitrungruang // *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2015. – Vol. 20, N 1. – P. 1–7.
 38. SHBG (TAAAA)_n is associated with serum SHBG in a PCOS case-control cohort / [C.M. Ackerman, O.A. Garcia, R.S. Legro et al.] // *Endocr. Rev.* – 2011. – Vol. 32. – P. 2–66.
 39. Variants in the 5alpha-reductase type 1 and type 2 genes are associated with polycystic ovary syndrome and the severity of hirsutism in affected women / [M.O. Goodarzi, N.A. Shah, H.J. Antoine et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91, N 10. – P. 4085 – 91.
 40. Association between CYP19 gene SNP rs2414096 polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chinese women / [J.L. Jin, J. Sun, H.J. Ge et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2009. – Vol. 10. – P. 139.
 41. CYP19 gene variants affect the assisted reproduction outcome of women with polycystic ovary syndrome / [L. Lazaros, N. Xita, E. Hatzi et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 29, N 5. – P. 478–482.
 42. The CYP19 gene and associations with androgens and abdominal obesity in premenopausal women /

- [F. Baghaei, R. Rosmond, L. Westberg et al.] // *Obes. Res.* – 2003. – Vol. 11, N 4. – P. 578–85.
43. CYP19 gene: a genetic modifier of polycystic ovary syndrome phenotype / N. Xita, L. Lazaros, I. Georgiou, A. Tsatsoulis // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94, N 1. – P. 250–254.
 44. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue / [K. Unluhizarci, C. Gokce N. Atmaca et al.] // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2004. – Vol. 112, N 9. – P. 504–509.
 45. Соболева Е. Л. Дифференциальная диагностика и патогенетическая терапия врожденной гиперплазии коры надпочечников и синдрома поликистозных яичников : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / Е. Л. Соболева ; Науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта. – СПб., 2011. – 40 с.
 46. Polymorphisms in the SHBG gene influence serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome / [E.P. Wickham, K.G. Ewens, R.S. Legro et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, N 4. – P. 719–727.
 47. Диагностика и лечение неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников / Э. К. Айламазян, Е. Л. Соболева, В. В. Потин, Н. С. Осинская // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2011. – № 1. – С. 85–94.
 48. Чеботникова Т.В. Синдром поликистозных яичников [Текст] : учеб.-метод. пособие для врачей / Т. В. Чеботникова, Ж. Л. Холодова ; под ред. И. И. Дедова. – М. : 2008. – С. 41–43.
 49. Merke D.P. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia / D.P. Merke, D.P. Poppas // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2013. – Vol. 1, N 4. – P. 341–352.
 50. Jacob S. Autoimmune oophoritis: a rarely encountered ovarian lesion / S. Jacob, M. Koc // *Indian J. Pathol. Microbiol.* – 2015. – Vol. 58, N 2. – P. 249–231.
 51. Nonclassical congenital adrenal hyperplasia: targets of treatment and transition / [B. McCann-Crosby, M.J. Chen, S.K. Lyons et al.] // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2014. – Vol. 12, N 2. – P. 224–238.
 2. Nikolaenkov IP, Potin VV, Tarasova MA, Tkachenko NN, Yarmolinskaya MI, Timofeeva EM, Samoylovich YA. [Ovarian aromatase activity in patients with polycystic ovary syndrome]. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney.* 2014;(1):10–6. Russian.
 3. Semeniuk LM. [Hyperandrogenism as a factor of reproductive losses]. *Klinichna Endokrynolohiia ta Endokrynna Khirurgiia.* 2013;(1):71–80. Ukrainian.
 4. Ojeda-Ojeda M, Murri M, Insenser M, Escobar-Morreale HF. Mediators of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Curr Pharm Des.* 2013;19(32):5775-91.
 5. Weiss RV, Clapauch R. Female infertility of endocrine origin. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Mar;58(2):144-52.
 6. Kuznetsova EM, Manukhin IB, Gevorkyan MA, Manukhina EI, Kuznetsov MI. Otsenka kachestva zhizni patsientok s androgenzavisimymi dermatopatiyami. In: *Materialy XII vserossiyskogo nauchnogo foruma "Mat i ditya"*; 2011 Sep 27-30; Moscow. Moscow: [publisher unknown]; 2011. p. 337–9. Russian.
 7. Manukhina EI, Gevorkyan MA, Kuznetsova EM. [The modern view on mechanisms of reproductive dysfunction in female patients with hyperandrogenism]. *Problemy Reproduktsyi.* 2010;(6):21–33. Russian.
 8. Unanyan AL, Rudneva OD. Sindrom giperandrogenizma v praktike ginekologa [Hyperandrogenism syndrome in gynecological practice]. Moscow: StatusPraesens; 2014. 20 p. Russian.
 9. Rykova OV. [Polycystic ovary syndrome: diagnosis of exclusion and interdisciplinary problem]. *Zdorovya Ukrainy.* 2014;(7):60–4. Russian.
 10. Yarotskiy NE, Voronkova NM, Semenyuk LN. Rol geneticheskogo faktora v vzniknovenii nerazvivayushcheyasya beremennosti. In: *Problemy reproduktsii: Mezhdunarodnyy kongress po reproduktivnoy meditsine*; 2012 Jan 17-20; Moscow. Moscow: [publisher unknown]; 2012. p. 46. Russian.
 11. Arutyunyan E.M. Osnovnye principy diagnostiki i gormonalnoy korrektsii nadpochechnikovoy giperandrogenii u bolnykh s vrozhdennoy disfunktsiey kory nadpochechnokov [dissertation]. [Moscow]: Moskovskaya Meditsinskaya Akademiya imeni I.M. Sechenova; 2009. 122 p. Russian.
 12. Soboleva EL. [Polycystic ovary syndrome]. *Signatura.* 2007;(2):41–5. Russian.
 13. Yilmaz M, Yurtcu E, Demirci H, Ergun MA, Ersoy R, Karakoc A, et al. Calpain 10 gene single-nucleotide 44 polymorphism may have an influence on clinical and metabolic features in patients with polycystic ovary

REFERENCES

1. Dolyan GG. Girsutnyi sindrom u zhenshchin detorodnogo vozrasta (nekotorye voprosy patogeneza, kliniki i diagnostiki) [synopsis of dissertation]. [Erevan]: [publisher unknown]; 1981. 20 p. Russian.

syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:13-7.

14. Layman LC. The genetic basis of female reproductive disorders: etiology and clinical testing. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 May 6;370(1-2):138-48. doi: 10.1016/j.mce.2013.02.016. Epub 2013 Mar 14.

15. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl.* 2006 Feb;29(1):278-85. Epub 2005 Dec 22.

16. Chen C, Smothers J, Lange A, Nestler JE, Strauss lii JF, Wickham lii EP. Sex hormone-binding globulin genetic variation: associations with type 2 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2010 Dec;35(4):271-80.

17. Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. Pathogenesis and causes of premature ovarian failure: an update. *Int J Fertil Steril.* 2011 Jul;5(2):54-65. Epub 2011 Sep 23.

18. Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Jan;145:213-25. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.06.003. Epub 2014 Jul 5.

19. Shah NA, Antoine HJ, Pall M, Taylor KD, Azziz R, Goodarzi MO. Association of androgen receptor CAG repeat polymorphism and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 May;93(5):1939-45. doi: 10.1210/jc.2008-0038. Epub 2008 Feb 26.

20. Osinovskaya NS, Ivashchenko TE, Soboleva EL, Baranov VS. [Mutational disorders in various forms of CAH and features of the molecular diagnosis of 21-hydroxyl. *Meditinskaya Genetika.* 2007;6(4):35-41. Russian.

21. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet.* 1997;6(3):397-402.

22. Ebejer K, Calleja-Agius J. The role of cytokines in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Jun;29(6):536-40. doi: 10.3109/09513590.2012.760195. Epub 2013 Feb 1.

23. Gonzalez A, Abril E, Roca A, Aragon MJ, Figueroa MJ, Velarde P, et al. Specific CAPN10 gene haplotypes influence the clinical profile of polycystic ovary patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5529-36.

24. Barber TM, Franks S. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Front Horm Res.* 2013;40:28-39. doi: 10.1159/000341682. Epub 2012 Oct 18.

25. Harada N, Ogawa H, Shozu M, Yamada K. Genetic studies to characterize the origin of the mutation in placental aromatase deficiency. *Am J Hum Genet.* 1992 Sep; 51(3): 666-672. PMID: PMC1682702

26. Mendoza N. Common genetic aspects between polycystic ovary syndrome and diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2011 Nov;7(6):377-91.

27. Ivashkin VT, Maevskaya MV. [Lipotoxicity and metabolic disorders at obesity]. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii Gepatologii Koloproktologii.* 2010;20(1):4-13. Russian.

28. Mukherjee S, Shaikh N, Khavale S, Shinde G, Meherji P, Shah N, Maitra A. Eur J Endocrinol. Genetic variation in exon 17 of INSR is associated with insulin resistance and hyperandrogenemia among lean Indian women with polycystic ovary syndrome. 2009 May;160(5):855-62. doi: 10.1530/EJE-08-0932. Epub 2009 Feb 11.

29. Ridderstrale M, Nilsson E. Type 2 diabetes candidate gene CAPN10: first, but not last. *Curr Hypertens Rep.* 2008 Feb;10(1):19-24.

30. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12):1152-63. doi: 10.1056/NEJMoa0804381. Epub 2009 Aug 5.

31. Lakkakula BV, Thangavelu M, Godla UR. Genetic variants associated with insulin signaling and glucose homeostasis in the pathogenesis of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *J Assist Reprod Genet.* 2013 Jul;30(7):883-95. doi: 10.1007/s10815-013-0030-1. Epub 2013 Jun 22.

32. Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: A paradigm for prenatal diagnosis and treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Mar;1192:5-11. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05225.x.

33. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010 Oct;122(1-3):42-52. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.12.010. Epub 2009 Dec 28.

34. Perry JR, Weedon MN, Langenberg C, Jackson AU, Lyssenko V, Sparso T, et al. Genetic evidence that raised sex hormone binding globulin (SHBG) levels reduce the risk of type 2 diabetes. *Hum Mol Genet.* 2010;19:535-44.

35. Xita N, Georgiou I, Lazaros L, Psfaki V, Kolios G, Tsatsoulis A. The role of sex hormone-binding globulin and androgen receptor gene variants in the development of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23:693-8.

36. Xita N, Tsatsoulis A, Chatzikiyiakidou A, Georgiou I. Association of the (TAAA)n repeat polymorphism in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with

polycystic ovary syndrome and relation to SHBG serum levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5976-80.

37. Sahakitrungruang T. Clinical and molecular review of atypical congenital adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015 Mar; 20(1): 1-7. Published online 2015 Mar 31. doi: 10.6065/apem.2015.20.1.1 PMID: PMC4397267

38. Ackerman CM, Garcia OA, Legro RS, Dunaif A, Urbanek M. SHBG (TAAA)n Is Associated with Serum SHBG in a PCOS Case-Control Cohort. *Endocr Rev.* 2011;32:2-66.

39. Goodarzi MO, Shah NA, Antoine HJ, Pall M, Guo X, Azziz R. Variants in the 5alpha-reductase type 1 and type 2 genes are associated with polycystic ovary syndrome and the severity of hirsutism in affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct;91(10):4085-91. Epub 2006 Jul 18.

40. 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 Dec 16;10:139. doi: 10.1186/1471-2350-10-139.

41. Lazaros L, Xita N, Hatzi E, Takenaka A, Kaponis A, Makrydimas G, et al. CYP19 gene variants affect the assisted reproduction outcome of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2013 May;29(5):478-82. doi: 10.3109/09513590.2013.774359. Epub 2013 Mar 6.

42. Baghaei F1, Rosmond R, Westberg L, Hellstrand M, Eriksson E, Holm G, Björntorp P. The CYP19 gene and associations with androgens and abdominal obesity in premenopausal women. *Obes Res.* 2003 Apr;11(4):578-85.

43. Xita N, Lazaros L, Georgiou I, Tsatsoulis A. CYP19 gene: a genetic modifier of polycystic ovary syndrome phenotype. *Fertil Steril.* 2010 Jun;94(1):250-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.147. Epub 2009 Mar 26.

44. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004 Oct;112(9):504-9.

45. Soboleva EL. *Differentsialnaya diagnostika i patogeneticheskaya terapiya vrozhdennoy giperplazii kory nadpochechnikov i sindroma polikistoznykh yaichnikov [synopsis of dissertation]. [St. Petersburg]: Nauchno-Issledoavtelskiy Institut Akusherstva i Ginekologii im. D. O. Otta; 2011. 40 p. Russian.*

46. Wickham EP 3rd, Ewens KG, Legro RS, Dunaif A, Nestler JE, Strauss JF 3rd. Polymorphisms in the SHBG gene influence serum SHBG levels in women with

polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Apr;96(4):E719-27. doi: 10.1210/jc.2010-1842. Epub 2011 Jan 20.

47. Aylamazyan EK, Soboleva EL, Potin VV, Osinovskaya NS. [Diagnosis and treatment of the non-classical form of the adrenal cortex congenital hyperplasia]. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Boleznay.* 2011;(1):85-94. Russian.

48. Chebotnikova TV, Kholodova ZhL. *Sindrom polikistoznykh yaichnikov: uchebno-metod posobie dlya vrachey [Polycystic ovary syndrome: a teaching manual for physicians].* Dedov II, editor. Moscow: B. I.; 2008. Russian.

49. Merke DP, Poppas DP. Management of adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Dec;1(4):341-52. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70138-4. Epub 2013 Nov 15.

50. Jacob S, Koc M. Autoimmune oophoritis: a rarely encountered ovarian lesion. *Indian J Pathol Microbiol.* 2015 Apr-Jun;58(2):249-51. doi: 10.4103/0377-4929.155335.

51. McCann-Crosby B, Chen MJ, Lyons SK, Lin Y, Axelrad M, Dietrich JE, et al. Nonclassical congenital adrenal hyperplasia: targets of treatment and transition. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Dec;12(2):224-38.

РЕЗЮМЕ

Генетичні фактори розвитку гіперандрогенії у жінок

Л.М. Семенюк, Н.Є. Яроцький

У огляді наведено аналіз літературних даних щодо найпоширеніших гіперандрогенних станів у роботі акушера-гінеколога: синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та некласичної форми вродженої дисфункції кори надниркових залоз (ВДКН). Розглянуто гени-кандидати, які, імовірно, зумовлюють схильність до розвитку СПКЯ, ВДКН та супутніх метаболічних розладів (SRD5A1, SRD5A2, CYP19, CYP11a, ген інсулінових рецепторів INSR, P450c21). Описано особливості домінування андрогенів при поліморфізмі генів ферментів групи цитохрому при наднирковій гіперандрогенії та їхнього впливу на статеву приналежність, мінеральний обмін, становлення менструальної та реалізацію репродуктивної функції в даного контингенту пацієнтів. Зроблено висновок про важливість даних щодо генетичної схильності до гіперандрогенних станів для забезпечення ранньої діагностики та індивідуального підходу до лікування цієї групи пацієнтів.

Ключові слова: гіперандрогенія, метаболічний синдром, гени сприйнятливості.

Ключевые слова: гиперандрогения, метаболический синдром, гены восприимчивости.

РЕЗЮМЕ

Генетические факторы развития гиперандрогении у женщин

Л.Н. Семенюк, Н.Е. Яроцкий

В обзоре приведен анализ литературных данных о наиболее распространенных гиперандрогенных состояниях в работе акушера-гинеколога: синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и неклассической форме врожденной дисфункции коры надпочечных желез (ВДКН). Рассмотрены гены-кандидаты, которые, вероятно, обуславливают предрасположенность к развитию СПКЯ, ВДКН и сопутствующих метаболических расстройств (SRD5A1, SRD5A2, CYP19, CYP11a, ген инсулиновых рецепторов INSR, P450c21). Описаны особенности доминирования андрогенов при полиморфизме генов ферментов группы цитохрома при надпочечниковой гиперандрогении и их влияния на половую принадлежность, минеральный обмен, становление менструальной и реализацию репродуктивной функции у данного контингента пациентов. Сделан вывод о важности данных о генетической предрасположенности к гиперандрогенным состояниям для обеспечения ранней диагностики и индивидуального подхода к лечению этой группы пациентов.

SUMMARY

Genetic factors of hyperandrogenism development among women

Semeniuk LM, Yarotskyi NYe

The review presents a literature review on the most common hyperandrogenic states in the work of an obstetrician-gynecologist: polycystic ovary syndrome (PCOS) and nonclassic congenital adrenal hyperplasia (CAH). The candidate genes that are likely to cause a predisposition to the development of PCOS, CAH and related metabolic disorders (SRD5A1, SRD5A2, CYP19, CYP11a, the insulin receptor gene INSR, P450c21) are considered. The features of androgen dominance in the polymorphism of the cytochrome group enzymes genes with adrenal hyperandrogenism and their impact on gender, mineral metabolism, the formation of menstrual and implementation of reproductive functions in such patients are described. The concluding remark emphasizes the importance of data on genetic predisposition to hyperandrogenic states for provision of early diagnosis and individual approach to treatment of this group of patients.

Key words: hyperandrogenism, metabolic syndrome, susceptibility genes.

Дата надходження до редакції 04.11.2016 р.