

УДК 618.11-006-2-031.14-07:616-056.53

DOI: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.110027

Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Молдован П.М., Попелюк Н.О.

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

## Нормогонадотропна оваріальна недостатність у підлітковому віці (огляд літератури й клінічний випадок)

For cite: Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal. 2017;13:366-73. doi: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.110027

**Резюме.** Мета огляду — аналіз даних літератури щодо нормогонадотропної оваріальної недостатності в підлітковому віці. Наведено дані огляду літератури та клінічний випадок нормогонадотропної оваріальної недостатності в дівчинки 16 років. Виділені основні клінічно-лабораторні та генетичні критерії. Проведений огляд наукової літератури за ключовими словами «нормогонадотропна оваріальна недостатність», «ароматаза», «молекулярна діагностика», «синдром полікістозних яєчників», «підлітки», «клінічні випадки» з використанням PubMed як пошукової системи. Беручи до уваги дослідження, проведені за останні 15 років, проаналізували тези 256 статей. Критерій для відбору статей для дослідження — тісний зв'язок з темою. Більш детально вивчено результати досліджень, висвітлені в 34 статтях. Оскільки в підлітковому віці можуть проявлятися деякі особливості синдрому полікістозних яєчників, рекомендується застосовувати лише основні критерії для встановлення діагнозу в підлітковому віці: гіперандрогенність, олігоменорея та морфологічні зміни яєчників. Найчастішими клінічними проявами дефіциту ароматази оваріальних фолікулів є опсоменорея та андрогензалежна дермопатія, а генотипом за геном CYP19 ((TTTA)<sub>n</sub> поліморфізм) — (TTTA)<sub>7</sub>(TTTA).

**Ключові слова:** нормогонадотропна оваріальна недостатність; ароматаза; синдром полікістозних яєчників; підлітки

Нормогонадотропна оваріальна недостатність (НОН) — форма оваріальної недостатності, що характеризується незмінним базальним рівнем фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у крові. За даними ВООЗ [1], поширеність НОН становить 85 % від усіх порушень функції яєчників. До захворювань, що найчастіше призводять до розвитку НОН, відносять синдром полікістозних яєчників (СПЯ), ендометріоз, уроджену гіперплазію кори надниркових залоз, автоімунний оофорит, хронічний сальпінгоофорит, уроджений та набутий гіпотиреоз, гіперпролактинемію [2], супутню патологію (ожиріння, цукровий діабет, дефіцит маси тіла тощо) [3].

СПЯ — клінічний симптомокомплекс, що розвивається на тлі ендокринних порушень і характеризується особливими структурними змінами яєчників. Формування цього синдрому в дівчаток частіше пов'язане з періодом статевого дозрівання й розтягнуте в часі. У зв'язку з цим у дитячій

гінекології доцільніше використовувати термін «СПЯ, що формується». СПЯ — гетерогенне захворювання. До цього часу багато питань етіології й патогенезу СПЯ залишаються остаточно не вивченими. Відповідно до сучасних уявлень, СПЯ належить до мультифакторних станів, різноманіття клінічних та біохімічних проявів якого зумовлено впливом різних екзо- і ендогенних факторів [4, 5]. Сімейне накопичення випадків СПЯ спонукало до активного пошуку генетичних маркерів захворювання. Показано, що захворювання спостерігається у 20–40 % родичок першого ступеня спорідненості осіб із СПЯ, що набагато більше, ніж у загальній популяції (4–6 %) [6]. У дослідженнях близнюків, конкордантних щодо СПЯ, виявлений взаємозв'язок клінічних проявів захворювання з генетичними факторами, що вказує на генетичну природу деяких проявів захворювання зі значним впливом чинників довкілля [7]. Вважається, що вплив несприятливих

факторів на плід у період внутрішньоутробного розвитку може призводити до формування фенотипу СПЯ. До цього часу клінічні дослідження не підтверджують ролі надлишку тестостерону в період внутрішньоутробного розвитку людини в генезі СПЯ [8]. Потенційні механізми патогенезу СПЯ подані на рис. 1. За цією моделлю основний контролер частоти впливу пубертатного гонадотропін-рилізінг-гормону (Gonadotropin-releasing hormone, GnRH) залежить від стану сну. «Вхідні сигнали» дуже чутливі до негативного зворотного зв'язку з боку прогестерону. Проте чутливість до негативного зворотного зв'язку зменшується внаслідок нормального статевого дозрівання (підвищення концентрації тестостерону), що дозволяє поступово збільшувати частоту впливу.

Висока концентрація прогестерону може зменшитися, а гіперандрогенемія може збільшуватися відповідно до тривалості сну. Коли нейроендокринне статеве дозрівання розпочинається в умовах гіперандрогенії, частота впливу GnRH досить швидко підвищується через андроген-індуковану стійкість до негативного зворотного зв'язку з прогестероном. Отже, такі дівчата не проходять через стадію низької частоти імпульсів GnRH під час пробудження та високої частоти впливу GnRH під час сну.

Спектр клінічних проявів залежить від віку, наявності ожиріння й метаболічних порушень [10, 11]. Маніфестація СПЯ найчастіше відбувається в підлітковому або ранньому репродуктивному віці, коли після своєчасного менархе не встановлюється регулярний менструальний цикл і формується опсоменорея [12]. Проте порушення менструального циклу не є облігатною ознакою СПЯ, оскільки навіть при регулярних менструаціях можлива ановуляція, що є причиною безплідності. Клінічні ознаки гіперандрогенемії (гірсутизм, акне, себорея й алопеція) спостерігаються приблизно в 40 % пацієток.

Існує припущення, що порушення росту фолікула при СПЯ зумовлено дефіцитом ароматази в клітинах гранульози, що виникає через надлишок 5-альфа-редуктази в тканинах яєчника. Важливим механізмом порушення диференціювання клітин гранульози антральних фолікулів та її низької ароматазної активності при СПЯ є гіперпродукція лютеїнізуючого гормону (ЛГ) гіпофізом, що призводить до порушення росту й дозрівання доміантного фолікула, кістозної атрезії антральних фолікулів, а також підвищення секреції андрогенів клітинами теки з потенціюванням кістозних змін в яєчниках. Підвищення продукції ЛГ та інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) під впливом гіперінсулінемії призводить до збільшення проліферативної активності клітин внутрішньої теки фолікула й посилення синтезу андрогенів [13]. Надлишок інсуліну сприяє передчасній лютеїнізації фолікулів за допомогою зниження ФГС-індукованої диференціації клітин гранульози [14]. Крім того, гіперпродукція

антимюллерова гормону (АМГ) клітинами гранульози фолікулів при СПЯ протидіє ефектам ФГС у малих антральних фолікулах, що призводить до дефіциту естрогенів, незважаючи на достатню біодоступність ФГС [15].

З огляду на полігенність СПЯ перспективним напрямком залишається вивчення ролі генів-кандидатів. У даний час активно вивчається участь генів, залучених в стероїдогенез у яєчниках, генів, відповідальних за дію гормонів гіпофіза, синтез і дію інсуліну, метаболізм вуглеводів, а також медіаторів запалення [16]. Ген CYP11A кодує ферменти P450<sub>scc</sub> і каталізує перетворення холестерину в прогестерон і розглядається як ген-кандидат гіперандрогенемії при СПЯ. Докази асоціації локусу CYP11A з СПЯ суперечливі, і результати відрізняються в різних популяціях жінок [17]. В одному з найбільших досліджень, присвячених вивченню ролі поліморфізмів цього гена в патогенезі СПЯ, не було виявлено зв'язку між його VNTR-поліморфізмом і підвищеною частотою розвитку СПЯ [18].

Дані літератури переконливо демонструють важливу роль 5-альфа-редуктази в патогенезі СПЯ. Цей фермент каталізує перетворення тестостерону в дигідротестостерон. У дослідженні, проведеному за участю 287 жінок із СПЯ, продемонстровано зв'язок між поліморфізмом генів, що кодують ізоформи 5-альфа-редуктази (SRD5A1 і SRD5A2), і схильністю до розвитку СПЯ [19].

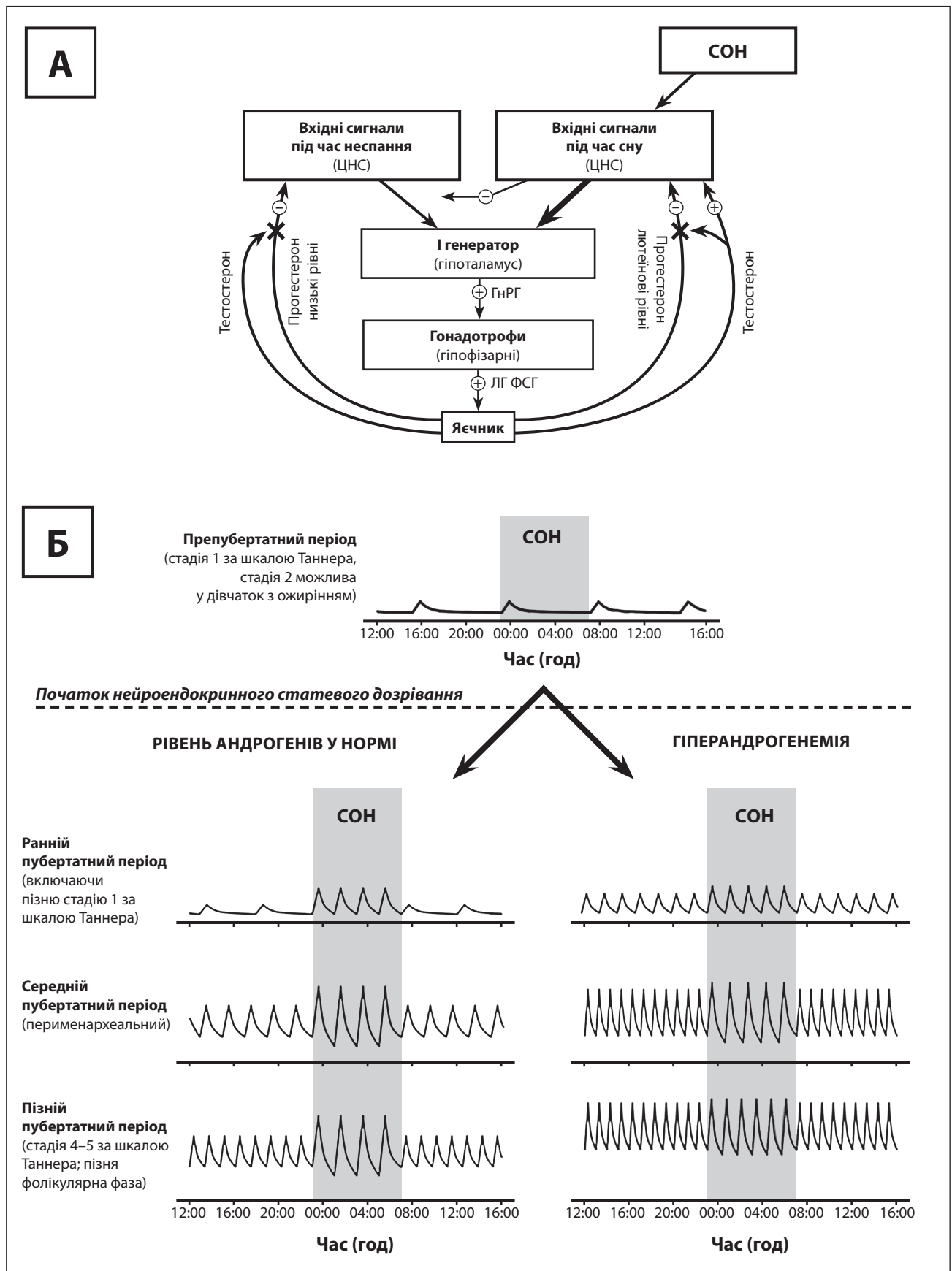
У патогенезі СПЯ також вивчається роль гена, що кодує рецептори андрогенів. Виявлено, що зменшення числа CAG-повторів в екзоні цього гена призводить до збільшення активності андрогенів у периферичних тканинах, що клінічно виражається в розвитку в жінки синдрому андрогенезалежних дермопатій.

Передбачається, що поліморфізм у гені рецептора інсуліну (INSR) є маркером, що призводить до розвитку СПЯ та інсулінорезистентності (ІР). Особливий інтерес становить поліморфізм тирозинкінази INSR (екзон 17-21), оскільки мутації в цій ділянці пов'язані з помірною гіперінсулінемією та ІР [20].

Дослідження показали, що зниження рівня сироваткового глобуліну, який зв'язує статеві стероїди (ГЗС), асоційоване з ризиком розвитку СПЯ. Було показано, що наявність (TAAAA) поліморфізму пентануклеотидного повтору в промоторній ділянці впливає на ефективність транскрипції ГЗС, що призводить до зниження рівнів сироваткового ГЗС [21].

Встановлено зв'язок між цистеїн-протеазою інсуліну (калпаїн-10, особливо комбінація гаплотипів 112 і 121, що складаються з трьох поліморфізмів — UCSNP-43, -19 і -63) та наявністю СПЯ [22].

Продуктом гена CYP19 є ароматаза, за допомогою якої здійснюється конверсія андрогенів у естрогени. Перетворення андрогенів у естрогени відбувається під впливом ферментного комплексу ароматази, що складається з гемопротеїнів



**Рисунок 1. Потенційні механізми патогенезу СПЯ (Christopher R., McCartney [9]): А) модель робочої гіпотези щодо контролю частоти імпульсів гонадотропін-рилізінг-гормону після настання нейроендокринного пубертатного періоду; Б) зміна частоти впливу лутеїнізуючого гормону в ритмі «день-ніч» у нормальних та гіперандрогенних дівчат перипубертатного періоду**

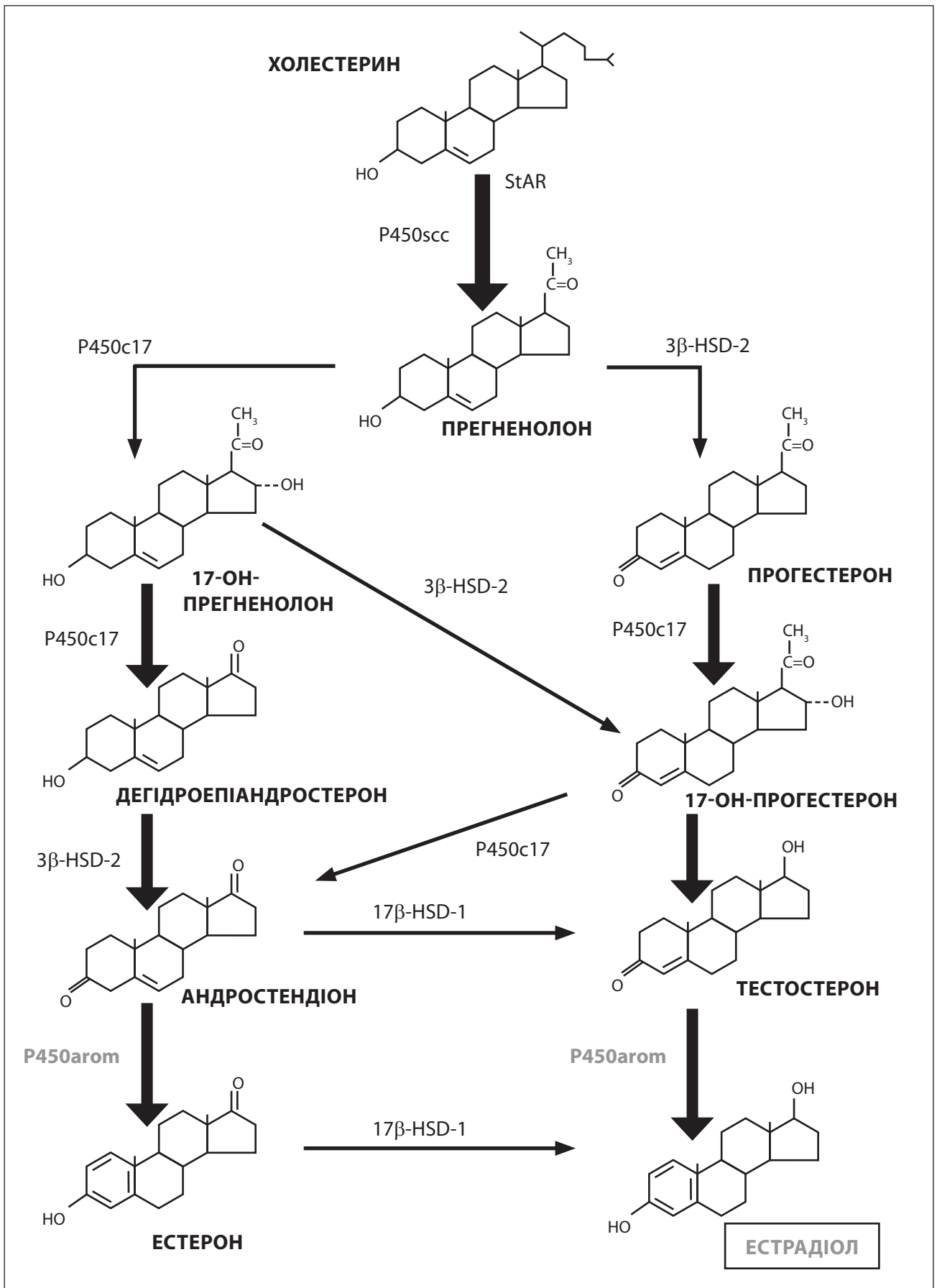


Рисунок 2. Синтез стероїдних гормонів (Nothnick W.B., 2011 [25])

Примітка: StAR — стероїдогенний гострий регуляторний білок.

P450 і флавопротеїнів нікотинамідаденіннуклеотидфосфату у відновленій формі (НАДФ-Н) редукази. Це білок ендоплазматичного ретикулу, що відповідає за передачу відновлювальних еквівалентів від НАДФ-Н до будь-якої форми мікросомального цитохрому P450, з якою він вступає в контакт [23]. На відміну від редукази, яка може бути продуктом лише одного гена, цитохром P450aom є членом надродини генів. Вона в даний час містить понад 220 членів, що належать до 36 родин. Ароматаза — одноланцюговий протеїн, що складається з 419 амінокислот і каталізує 3 різні реакції в одному активному центрі [24]. Фізіологічним субстратом ароматази є андростендіон, тестостерон і 16 $\alpha$ -гідрокситестостерон, які перетворюються в естрон, 17 $\beta$ -естрадіол, і 17 $\beta$ , 16 $\alpha$ -естриол, відповідно. Ця реакція називається ароматизацією, оскільки відбувається приєднання кисню з утворенням фенольного кільця, характерного для естрогенів (рис. 2). У недавніх дослідженнях було показано, що фермент також здатний перетворювати дигідротестостерон у 19-гідрокси- і 19-оксопохідні, а також у нестероїдні продукти в результаті втрати 19-метилгрупи.

В організмі людини експресію ароматази і, отже, синтез естрогенів виявлено в багатьох тканинах і органах. До них належать яєчники та яєчка, плацента, печінка, жирова тканина, хондроцити і остеобласти кістки, гладкі м'язи судин, а також численні ділянки головного мозку, у тому числі деякі ділянки гіпоталамуса, лімбічної системи і кори великих півкуль. Ген, що кодує ароматазу (CYP19A1), знаходиться на довгому плечі 15-ї хромосоми (15q21.2) з напрямком транскрипції, орієнтованим від теломери до центромери. Білок кодує ділянку гена, що містить екзони з другого по десятий [26]. В яєчниках ароматаза експресується клітинами гранульози преовуляторних фолікулів і клітинами жовтого тіла. Недиференційовані клітини гранульози преантральних фолікулів не експресують ароматазу [27]. Зростання й дозрівання фолікулів від преантральної до преовуляторної стадії супроводжується диференціацією зернистих клітин і індукцією експресії ароматази, що стимулюється ФСГ. Після овуляції відбувається швидке пригнічення експресії ароматази у міру того, як зернисті клітини диференціюються в лютеїнові. У преовуляторних фолікулах градієнт експресії ароматази найбільш високий у клітинах зовнішньої оболонки фолікула, але повністю відсутній у клітинах кумулюса. У даний час фізіологічний сенс такої диференційованої експресії залишається не з'ясованим. Виявлено, що в клітинах кумулюса експресія ароматази пригнічується специфічними факторами, такими як кістковий морфогенетичний білок-15 (BMP 15) і фактор росту й диференціювання 9 (GDF9) [28]. Роль інгібуючого впливу цих факторів була продемонстрована на моделях GDF9-дефіцитних мишей, у яких спостерігалася передчасна індукція ароматази в преантральних фолікулах [29]. Отже,

негативний вплив ростових факторів і стимулюючий ефект ФСГ визначають градієнт експресії ароматази в клітинах гранульози преовуляторних фолікулів.

Експресія ароматази в преовуляторних фолікулах приводить до піку секреції ЛГ, що викликає овуляцію. Отже, своєчасна експресія ароматази в яєчниках визначає автокринну регуляцію фолікулогенезу, ендокринного контролю циклічних процесів, що відбуваються в жіночій репродуктивній системі, і координацію секреції гонадотропнів.

У яєчниках субстратом для ароматази є андрогени клітин теки фолікула. Андрогени, що виробляються клітинами теки, також беруть участь у регуляції цього ферменту. У дослідженнях продемонстровано, що тестостерон стимулює експресію ароматази за відсутності ФСГ [30].

Описано дев'ять варіантів першого екзону. Ці альтернативні варіанти першого екзону транскрибуються тканинноспецифічними промоторами, а сплайсинг РНК відбувається на випадковому акцепторному сайті другого екзону. Отже, мРНК містить специфічний 5'-кінець, але кодується тією ж ділянкою гена, і, отже, білок із 503 амінокислот не змінюється. 3'-нетрансльована ділянка гена містить полі(А)ділянку й послідовність змінної довжини. Окремі потенційні регуляторні послідовності описані в 5'-кінці гена, вони включають сайти зв'язування нейтрофіл/інтерлейкін-6, активатор білка 1, стероїдогенного фактора 1, що трансформує ростовий фактор бета (TGF- $\beta$ ) у промоторі (P) II, і деякі інші [31]. Велика кількість негативних регуляторних ділянок також описана в 5'-кінці, особливо між екзонами I.6 і I.3. Вони чинять гальмівний вплив на транскрипцію гена, але їх фактичне значення в природних умовах до цього часу не з'ясовано. Отже, транскрипція CYP19A1 регулюється комплексним впливом тканинноспецифічних факторів. У різних тканинах, як правило, транскрипція гена відбувається з використанням різних промоторів. Найбільш активний промотор PII в основному виявляється в яєчниках.

Сучасні досягнення молекулярної генетики дозволили уточнити функціональну роль ароматази шляхом вивчення поліморфних варіантів і мутацій гена CYP19A1. У даний час у літературі відомі кілька генів, що відновлюють ДНК, і, як продукти цих генів, певні поліморфізми, що змінюють активність білків. Визначено зв'язок між XRCC1 Arg194Trp, XRCC1 Arg399Gln, APE1 Asp148Glu та поліпептидами XPD Lys751Gln з метою уточнення патогенезу СПЯ. Відзначено, що частота мутантної алелі (Glu) та частота генотипу гомозиготного мутанта (Glu/Glu) була вищою в пацієнток із СПЯ [32].

Перші симптоми захворювання проявляються ще до народження дитини розвитком прогресуючої вірилізації матері (вугрі, зниження тембру голосу, гіпертрофія клітора) через неможливість ароматизації андрогенів у плаценті. Ці симптоми

поступово зникають після пологів. При нульовій активності ароматази в плодово-плацентарному комплексі початок маскулінізації матері відзначено на 12-му тижні вагітності, у разі збереження близько 1 % ароматазної активності подібні прояви не спостерігаються. Клінічна картина у хворих жіночої статі (каріотип 46, XX) залежить від активності даного ферменту й виражається внутрішньоутробною вірилізацією різного ступеня тяжкості, гіпергонадотропним гіпогонадизмом, недорозвиненням вторинних статевих ознак, первинною аменореєю, безплідністю. Надалі виявляються кістозні зміни в яєчниках, прогресуюча втрата кісткової маси, а також ознаки метаболічного синдрому. Крім дефіциту ароматази, у літературі описано кілька сімейних випадків синдрому надлишку естрогенів унаслідок підвищеної експресії ароматази [33]. Цей синдром характеризується тяжкою препубертатною гінекомастією у хлопчиків, передчасним статевим дозріванням, у дівчаток — збільшенням матки й порушеннями менструального циклу.

До цього часу описано понад 1080 різних генетичних поліморфізмів гена CYP19A1. Більшість із них є поодинокими нуклеотидними поліморфізмами (SNP), що присутні в некодуючій ділянці гена. Є тільки 4 види SNP, що не впливають на активність ароматази: Trp39Arg і Thr201Met, а також SNP, які зменшують її активність — Arg264Cys і Met364Thr [34]. Найбільше досліджений поліморфізм в інтроні IV у вигляді мікросателітних (TTTA)<sub>n</sub> повторів, а також поліморфізм TCT з делецією трьох нуклеотидів у цьому ж інтроні.

Найчастішим генотипом за геном CYP19 ((TTTA)<sub>n</sub> поліморфізм) у хворих із низькою ароматазною активністю фолікулів є (TTTA)<sub>7</sub>(TTTA), що дозволяє припускати генетичну зумовленість дефіциту ароматази антральних фолікулів. Дефіцит ароматази антральних фолікулів на початку менструального циклу (до ініціації домінантного фолікула) виявляється у 26,3 % хворих із нормогонадотропною ановуляцією. Найчастішими клінічними проявами дефіциту ароматази оваріальних фолікулів є опсоменорея (70 %), андрогенозалежна дермопатія (60 %) і надлишкова маса тіла (28 %).

Наводимо **клінічний випадок** нормогонадотропної оваріальної недостатності з дефіцитом ароматази та синдромом полікістозних яєчників у дівчинки 16 років. З анамнезу відомо, що дитина від першої вагітності у 18-річної матері, яка перебігала на тлі хронічного пієлонефриту, дифузного зоба I ступеня. Неодноразово лікувалась стаціонарно у відділенні патології вагітних. Під час вагітності виникли вугрі, зниження тембру голосу, гіпертрофія клітора, усі ознаки регресували після пологів. Пологи перші, у терміні 39–40 тижнів гестації шляхом кесарського розтину. Маса при народженні 2200 г, довжина 48 см, оцінка за шкалою Апгар 7/8 балів. Через добу на тлі гіпотонії, гіпореклексії спостерігались генералізовані тоніко-клонічні судоми, напади апное, що

потребувало проведення штучної вентиляції легень, яка тривала 5 днів. Неврологом запідозрено енцефаліт (спастичний тетрапарез, бульбарний синдром), однак при лабораторно-інструментальному дослідженні (діагностична люмбальна пункція, комп'ютерна томографія головного мозку) діагноз не підтверджено. У динаміці спостереження нечасті зригування, при огляді зовнішніх статевих органів — незначна гіпертрофія клітора. Проводилося обстеження щодо вродженого адреногенітального синдрому. Оскільки класичні клініко-лабораторні ознаки цієї патології (зригування, блювання, відсутність прибавки в масі, електролітні порушення, нормальні показники калію та 17-гідроксипрогестерону) не виявлено, діагноз не виставлявся. У подальшому дитина розвивалася відповідно до віку. Менархе в 14,5 року. З 11 років спостерігаються помірне збільшення клітора, надлишок маси тіла, гірсутизм, акне. Порушення менструального циклу — опсоменорея. З підозрою на гіпоталамічний синдром пубертатного віку направлена на консультацію дитячого ендокринолога. При огляді звертали на себе увагу ознаки гірсутизму (гірсутний індекс 15) і вірилізації (ріст волосся на грудях, животі, внутрішній поверхні стегон, збільшення ширини плечей, множинні вугрі на шкірі обличчя, спини, плечей I–II ступеня). Порушення жирового обміну з рівномірним розподілом підшкірної жирової клітковини. При біохімічному дослідженні крові — підвищення в сироватці крові рівня тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності; порушення толерантності до глюкози, підвищення рівня інсуліну. Рівні 17-ОН-прогестерону, ДГЕА і ДГЕА-С у крові не змінені. Гормональний профіль (другий день циклу): рівень ФСГ — 4,5 МО/л (норма 1,8–11,3 МО/мл), ЛГ — 5,9 МО/л (норма 1,1–3,8, МО/л), коефіцієнт ЛГ/ФСГ — 1,3, естрадіол — 150,7 пмоль/л (норма 68–1269 пмоль/л), пролактин — 316,3 мМО/л (норма 67–726 мМО/л), тестостерон — 1,6 нмоль/л (норма 0,45–3,75), вільний тестостерон 7,0 пмоль/л (норма 5,5–8,7 пмоль/л), антимюллерів гормон — 8,3 нг/мл (норма 4–6,8 нг/мл), прогестерон — 6,2 нмоль/л (норма 45,8–53,5 нмоль/л). Ультразвукове дослідження органів малого таза: поздовжній розмір матки 4,6 см, сагітальний розмір матки 3,6 см, поперечний розмір матки 3,8 см, об'єм правого яєчника 14,7 см<sup>3</sup>, об'єм лівого яєчника 13,7 см<sup>3</sup>, кількість антральних фолікулів — 20, гіперплазія стромы (> 25 % обсягу), > 10 атретичних фолікулів діаметром 5–8 мм, розташованих по периферії під потовщеною капсулою, середній розмір фолікула 3,8 мм, максимальний розмір фолікула 8,3 мм. Рентгенологічна остеоденситометрія — ознаки початкової остеопенії хребта. За результатами проведеного обстеження виставлено діагноз: синдром полікістозних яєчників. Нормогонадотропна оваріальна недостатність. Дефіцит ароматази (CYP19:(TTTA)<sub>7</sub>(TTTA)<sub>11</sub>).

Отже, аналіз цього клінічного випадку свідчить про складність своєчасної діагностики НОН з дефіцитом ароматази. Найчастішими клінічними проявами дефіциту ароматази оваріальних фолікулів є опсоменорея та андрогенозалежна дермопатія. При ультразвуковому дослідженні виявляється збільшення об'єму яєчників та кількості антральних фолікулів із зменшенням розмірів фолікулів, що супроводжується підвищенням ЛГ, АМГ на другий день менструального циклу. При цьому вміст естрадіолу і ФСГ у сироватці крові хворих із дефіцитом ароматази фолікулів не відрізняється від відповідних показників у здорових дівчаток. Збереження фізіологічного базального рівня естрогенів у крові хворих із дефіцитом ароматази дозволяє вважати, що збільшення когорти антральних фолікулів спрямовано на підтримку продукції естрогенів яєчниками в кількості, що перешкоджає розблокуванню функції гіпофіза й розвитку гіпергонадотропної оваріальної недостатності. За даними літератури можна припускати генетичну зумовленість дефіциту ароматази антральних фолікулів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems*. London (UK): RCOG Press; 2004 Feb. PMID: 21089236.
2. Weiss RV, Clapauch R. Female infertility of endocrine origin. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014 Mar;58(2):144-52. doi: 10.1590/0004-2730000003021. PMID: 24830591.
3. Serhienko MYu, Yakovleva EB, Mironenko DM. *Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome in Pediatric Gynaecology*. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal*. 2015;2(66):158-61. (in Russian).
4. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcarea VL, Hudita D. The Polycystic Ovary Syndrome: An update on metabolic and hormonal mechanisms. *J Med Life*. 2015 Apr-Jun;8(2):142-5. PMID: 25866568.
5. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: update on diagnosis and treatment. *Am J Med*. 2014 Oct;127(10):912-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.04.017.
6. Welt CK, Duran JM. The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med*. 2014 May; 32(3): 177-82. doi: 10.1055/s-0034-1371089.
7. Kosova G, Urbanek M. Genetics of the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2013 Jul 5;373(1-2):29-38. doi: 10.1016/j.mce.2012.10.009.
8. Chen ZJ, Shi Y. Polycystic ovary syndrome. *Front Med China*. 2010 Sep;4(3):280-4. doi: 10.1007/s11684-010-0098-2.
9. Raicevic M, Saxena AK. Asynchronous bilateral ovarian torsions in girls-systematic review. *World J Pediatr*. 2017 Jun 22. doi: 10.1007/s12519-017-0052-3.
10. Azziz R, Dumesic D, Goodarzi M. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1544-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.032.
11. Carmina E. Obesity, adipokines and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Front Horm Res*. 2013;40:40-50. doi: 10.1159/000341840.
12. Carmina E, Oberfield SE, Lobo R.A. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Sep;203(3):201.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.008.
13. Ben-Shlomo I, Younis JS. Basic research in PCOS: are we reaching new frontiers? *Reprod Biomed Online*. 2014 Jun;28(6):669-83. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.02.011.
14. Homburg R, Ray A, Bhide P, et al. The relationship of serum anti-Mullerian hormone and polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2013 Apr;28(4):1077-83. doi: 10.1093/humrep/det015.
15. Corbett S, Morin-Papunen L. The Polycystic Ovary Syndrome and recent human evolution. *Mol Cell Endocrinol*. 2013 Jul 5;373(1-2):39-50. doi: 10.1016/j.mce.2013.01.001.
16. Welt CK, Duran JM. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2014 May;32(3):177-82. doi: 10.1055/s-0034-1371089.
17. Insenser M, Escobar-Morreale HF. Proteomics and polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Proteomics*. 2013 Oct;10(5):435-47. doi: 10.1586/14789450.2013.837665.
18. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet*. 1997 Mar;6(3):397-402. PMID: 9147642.
19. 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.
20. Mukherjee S, Shaikh N, Khavale S, et al. Genetic variation in exon 17 of INSR is associated with insulin resistance and hyperandrogenemia among lean Indian women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009 May;160(5):855-62. doi: 10.1530/EJE-08-0932.
21. Ackerman CM, Garcia OA, Legro RS, Dunaif A, Urbanek M. SHBG (TAAAA)n Is Associated with Serum SHBG in a PCOS Case-Control Cohort. *Endocr Rev*. 2011;32:P2-66.03\_Meeting Abstracts.
22. Ridderstrale M, Nilsson E. Type 2 diabetes candidate gene CAPN10: first, but not last. *Curr Hypertens Rep*. 2008 Feb;10(1):19-24. PMID: 18367022.
23. Nykolayenkov IP, Potin VV, Tarasova MA, et al. Ovarian aromatase activity in polycystic ovarian syndrome. *Z akus zen bolezni*. 2014;1(63):10-6. doi: 10.17816/JOWD63110-16. (in Russian).
24. Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, Siiteri PK, Brodie A. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *Endocr Rev*. 2009 Jun;30(4):343-75. doi: 10.1210/er.2008-0016.

25. Nothnick WB. The emerging use of aromatase inhibitors for endometriosis treatment. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011 Jun 21;9:87. doi: 10.1186/1477-7827-9-87.
26. Demura M, Martin RM, Shozu M, et al. Regional rearrangements in chromosome 15q21 cause formation of cryptic promoters for the CYP19 (aromatase) gene. *Hum Mol Genet.* 2007 Nov 1;16(21):2529-41. doi: 10.1093/hmg/ddm145.
27. Stocco C. Aromatase expression in the ovary: hormonal and molecular regulation. *Steroids.* 2008 May;73(5):473-87. doi: 10.1016/j.steroids.2008.01.017.
28. Silva JR, van den Hurk R, van Tol HT, Roelen BA, Figueiredo JR. Expression of growth differentiation factor 9 (GDF9), bone morphogenetic protein 15 (BMP15), and BMP receptors in the ovaries of goats. *Mol Reprod Dev.* 2005 Jan;70(1):11-9. doi: 10.1002/mrd.20127.
29. Elvin JA, Yan C, Wang P, Nishimori K, Matzuk MM. Molecular characterization of the follicle defects in the growth differentiation factor 9-deficient ovary. *Mol Endocrinol.* 1999 Jun;13(6):1018-34. doi: 10.1210/mend.13.6.0309.
30. Wu YG, Bennett J, Talla D, Stocco C. Testosterone, not 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone, stimulates LRH-1 leading to FSH-independent expression of Cyp19 and P450scc in granulosa cells. *Mol Endocrinol.* 2011 Apr;25(4):656-68. doi: 10.1210/me.2010-0367.
31. Mendelson CR, Jiang B, Shelton JM, Richardson JA, Hinshelwood MM. Transcriptional regulation of aromatase in placenta and ovary. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 May;95(1-5):25-33. doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.04.016.
32. Gulbay G, Yesilada E, Celik O, Yologlu S. The Investigation of Polymorphisms in DNA Repair Genes (XRCC1, APE1 and XPD) in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18(5): 1219-23. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.5.1219.
33. Martin RM, Lin CJ, Nishi MY, et al. Familial hyperestrogenism in both sexes: clinical, hormonal, and molecular studies of two siblings. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jul;88(7):3027-34. doi: 10.1210/jc.2002-021780.
34. Czajka-Oraniec I, Simpson ER. Aromatase research and its clinical significance. *Endokrynol Pol.* 2010 Jan-Feb;61(1):126-34. PMID: 20205115.

Отримано 25.07.2017 ■

Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Молдован П.М., Попелюк Н.А.

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

### Нормогонадотропная овариальная недостаточность у подростков (обзор литературы и клинический случай)

**Резюме.** Цель обзора — анализ данных литературы относительно нормогонадотропной овариальной недостаточности у подростков. Проведен обзор научной литературы по ключевым словам «нормогонадотропная овариальная недостаточность», «ароматаза», «молекулярная диагностика», «синдром поликистозных яичников», «подростки», «клинические случаи» с использованием в качестве поисковой системы PubMed. Принимая во внимание исследования, проведенные в последние 15 лет, проанализировали тезисы 256 статей. Критерий для отбора статей для исследования — их тесная связь с темой. Более подробно изучены результаты исследований, которые освещены в 34 статьях. Поскольку

в подростковом возрасте могут проявляться некоторые особенности синдрома поликистозных яичников, рекомендуется применять только основные критерии для установления диагноза в подростковом возрасте: гиперандрогенность, олигоменорея и морфологические изменения яичников. Наиболее частыми клиническими проявлениями дефицита ароматазы овариальных фолликулов являются опсоменорея и андрогензависимая дерматопатия, а генотипом по гену CYP19 ((TTTA)<sub>n</sub> полиморфизм) — (TTTA)<sub>7</sub>(TTTA).

**Ключевые слова:** нормогонадотропная овариальная недостаточность; ароматаза; синдром поликистозных яичников; подростки

T.V. Sorokman, S.V. Sokolnyk, P.M. Moldovan, N.O. Popeliuk

Higher State Education Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine

### Normogonadotropic ovarian insufficiency in adolescence (review of literature and clinical case)

**Abstract.** The objective of the review. Analysis of literature data related to the normogonadotropic ovarian insufficiency. Basic statements. The article presents a literature review and clinical case of normogonadotropic ovarian insufficiency in girls aged 16 years. The basic clinical-laboratory and genetic criteria are distinguished. We searched for published and unpublished studies using Pubmed as the search engine by the keywords: "normogonadotropic ovarian insufficiency", "aromatase", "molecular diagnosis", "polycystic ovary syndrome", "adolescents", "clinical cases", taking into consideration researches conducted for the last 15 years, citation review of relevant primary and review articles, conference abstracts, personal files, and contact with expert informants. The criterion for the

selection of articles for the study was based on their close relevance to the topic, thus out of 256 analysed articles, the findings of the researchers covered in 34 articles were crucial. Because several features of polycystic ovary syndrome may be in evolution in adolescents, we suggest that only firm criteria should be used to make a diagnosis in adolescence: hyperandrogenism, oligomenorrhea and ovarian morphology. The most frequent clinical manifestations of aromatase deficiency of ovarian follicles are opsomenorrhea and androgen-dependent dermatopathy and genotype CYP19 ((TTTA)<sub>n</sub> polymorphism) — (TTTA)<sub>7</sub>(TTTA).

**Keywords:** normogonadotropic ovarian insufficiency; aromatase; polycystic ovary syndrome; adolescents