

ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ

Н.М. Камилова

Азербайджанский медицинский Университет, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: гормональный статус, синдром поликистозных яичников, подростковый период

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – мультифакториальное, гетерогенное заболевание, связанное с эндокринными, репродуктивными и метаболическими проявлениями [1, 2, 3]. Симптомы СПКЯ могут появляться, начиная с позднего препубертатного и пубертатного периодов. Основные репродуктивные признаки – нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея), хроническая ановуляция, поликистозная трансформация яичников. СПКЯ сопровождается метаболическими нарушениями, включая ожирение, инсулинорезистентность (ИР) и нарушение толерантности к глюкозе, что увеличивает вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа [4, 5].

При СПКЯ нарушается баланс между количеством андрогенов, антимюллерова гормона (АМГ), ЛГ и ФСГ, в результате чего, несмотря на относительно быстрый и ранний рост фолликулов, не происходит селекции «доминантного» фолликула. Это ведет к хронической ановуляции. Данный процесс получил название «фолликулярного ареста», что морфологически проявляется мультифолликулярной структурой яичника [6, 7].

АМГ достигает максимума в препубертатном и пубертатном периодах, а затем снижается в течение репродуктивной жизни, по мере истощения фолликулярного резерва и становится неопределяемой после менопаузы. Также доказано, что уровень АМГ у здоровых девочек коррелирует с ультразвуковыми параметрами яичников [8-12]. АМГ представляет собой уникальный параметр эндокринного исследования, так как в отличие от половых стероидов, гонадотропинов и пептидов существенно не меняется в течение цикла [13-15]. В связи с этим можно полагать, что это единственный гормон, являющийся практически постоянной величиной в течение всего менструального цикла [13].

Для всех обследованных подростков медиана содержания АМГ в сыворотке крови была равной 3,57 нг/мл с колебаниями от 0,16 до 35,84 нг/мл. При этом у девочек в раннем пубертатном периоде (n=460) медиана концентрации АМГ составляла 3,25 нг/мл, а в позднем пубертатном периоде (n=848) – 3,81 нг/мл ($p \leq 0,001$). Уровни АМГ значительно отклоняются от нормативных значений при дисфункции, обусловленной нарушением роста и селекции фолликулов яичников [16-18].

Ряд авторов полагает, что уровень АМГ у пациентов с СПКЯ может быть использован в качестве альтернативы ультразвуковому исследованию, предлагаемому консенсусом 2003 г. - в Роттердаме [19-21]. Так, в систематическом обзоре и мета-анализе исследователи систематизировали данные, опубликованные Национальным центром биотехнологической информации США (NCBI) до января 2013 г. Были отобраны 10 из 314 обзорных работ, посвященных проблеме СПКЯ, в которых была представлена оценка значимости уровня АМГ в диагностике СПКЯ. Проведенный анализ выбранных публикаций позволил аналитикам вынести заключение о высокой специфичности (79,4%) и чувствительности (82,8%) использования показателя АМГ в качестве альтернативы УЗИ в диагностике СПКЯ. А также характерным для СПКЯ, по мнению исследователей, является уровень АМГ $\geq 4,7$ нг/мл [22-33].

В ряде исследований [23-26] показано, что уровень АМГ положительно коррелирует с уровнем тестостерона и андростендиона, а также с индексом свободных андрогенов, но не с наличием ожирения или инсулинорезистентности.

Цель исследования: изучение особенностей гормонального статуса у девушек-подростков при синдроме поликистозных яичников.

Материал и методы исследования. Проведено клиничко-лабораторное обследование 112 девушек - подростков в возрасте 14-18 лет. Из них – 72 пациенток с СПКЯ (основная, I группа) и 40

практически здоровых девочек аналогичного возраста с нормальными показателями физического и полового развития (группа сравнения, II группа). Протокол предусматривал полную информацию пациентов о цели, задачах и характере планируемых исследований, добровольное согласие пациентов на участие в них, а также возможность для пациентов свободного отказа от наблюдения и лечения на любом этапе [42, 43]. Протокол исследования соответствовал Хельсинской декларации и был одобрен этическими комитетами учреждений – участников работы.

При этом диагноз СПКЯ допустимо выставить не только при классическом течении (полная триада признаков), но и при наличии двух из трех неполных (неклассических) клинико-экспериментальных дуэтов. Критериями отбора пациенток в исследование явились клинико-лабораторные признаки СПКЯ:

- возраст – от 14 до 18 лет;
- отмена гормонотерапии за 3 месяца до проводимого обследования;
- отсутствие приема гормональных препаратов;
- отсутствие сопутствующей эндокринной и тяжелой экстрагенитальной патологии.

Критерии исключения:

- врожденная гиперплазия коры надпочечников;
- синдром Кушинга;
- андроген-продуцирующие опухоли яичников;
- дисфункция щитовидной железы;
- первичное центральное и периферическое поражение яичников.

Изучение гормонального статуса было проведено в динамике в фолликулярную и лютеиновую фазы на аппарате Mikroplate reader RT-2100С.

Полученные результаты подвергались статистической обработке путем определения среднего математического предела (M), стандартного отклонения, средней ошибки математического предела (m). Статистические исследования проводили с использованием программы «MS Microsoft 2016» и программы Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение.

Обследование пациенток обеих групп проведено по разработанной нами карте с углубленным изучением анамнестических данных, результатов клинико-лабораторных и специальных методов функциональной диагностики. Большинство пациенток основной группы 58 (80,5%) обратились к гинекологу по поводу нарушения становления менструального цикла; 14 (19,4%) – жаловались на

проблемную кожу (acne vulgaris, себорея); 31 (43,1%) – на избыточный вес; 24 (33,3%) – на повышенный рост волос на груди, передней линии живота, лице. Следует отметить, что у 29 (40,2%) пациенток головные боли, 15 (20,8%) – нарушение сна, 24 (33,3%) – трудности эмоциональной регуляции (слезливость, «взрывчатость», немотивированные перепады настроения, упрямство). Жалобы на болезненные менструации предъявляли 37 (51,3%) девочки, а у 38 (52,7%) пациенток отмечались боли внизу живота. На основании внешнего осмотра, индекса массы тела и балла полового развития, мы провели оценку морфотипа пациенток и получили следующие результаты: нормостенический тип телосложения встречался у 52 (46,4%) пациенток, астенический – 34 (30,3%), гиперстенический – 26 (23,2%) пациенток обеих групп. Наряду с этим почти одинаково встречался гиперэстрогенный и гипоестрогенный морфотипы 68 (94,4%) – 37 (51,3%). Гирсутное число в основной группе соответствовало 9,2±0,1 баллам, и было практически сопоставимо с аналогичным показателем в группе сравнения – 9,1±0,5 баллов. Обращало на себя внимание, что число больных с повышенной степенью гирсутного числа прогрессивно увеличивается с возрастом. У большинства (52-72,2%) пациенток основной группы отмечалось физиологическое пубархе, в группе сравнения – у 26 (65%) обследуемых пациенток. Среди обследованных нами девушек раннее начало роста молочных желез (раннее телархе) в возрасте (7-9 лет) отмечалось у 14 (19,4%). У большинства пациенток основной группы – 47 (65,2%) начало роста груди соответствовало 10-11 лет, таким образом, данный показатель не отличается от литературных данных и аналогичных показателей группы сравнения. Позднее начало телархе в 12 лет выявлено у 9 (12,5%), что свидетельствовало о сниженной функции яичников. Таким образом, наиболее типичными проявлениями СПКЯ, которые возникли с возраста менархе, явились:

- нарушение менструального цикла (86%), в основном по типу олигоменореи (52%);
- гирсутизм (81,2%).

Результаты гормонального исследования свидетельствовали о приближении к нормальному уровню исходно измененных показателей.

Пределы колебаний средних величин гормонов в обеих группах были достаточно широки (таблица №1 и диаграмма №1).

Таблица № 1.
Гормональный профиль в исследуемых группах

Гормоны	Единицы измерения	Фазы менструального цикла	Основная группа (M±m)	Контрольная группа (M±m)
ЛГ	мМЕ/мл	I	21,3±1,6	8,2±1,5
		II	11,8±1,4	6,1±1,6
ФСГ	мМЕ/мл	I	10,4±0,7	6,8±0,4
		II	8,7±0,8	5,2±0,1
ПРЛ	нг/мл	I	75±22,5	19,6±2,5
		II	120,2±21,3	20,5±1,6
Тестостерон	нг/мл		3,1±1,2	2,1±0,6
Эстрадиол	пг/мл	I	131,3±6,2	127± 4,1
		II	176,2±4,1	75,3± 3,4
Прогестерон	нмоль/л	I	1,5±0,2	1,2±0,9
		II	4,5±1,3	18,5±4,2
Кортизол	нм/л	I	650±21,3	640±24,3
		II	574±18,7	610±27,6
АМГ	нг/мл		7,2 ±2,3	3,4± 1,6

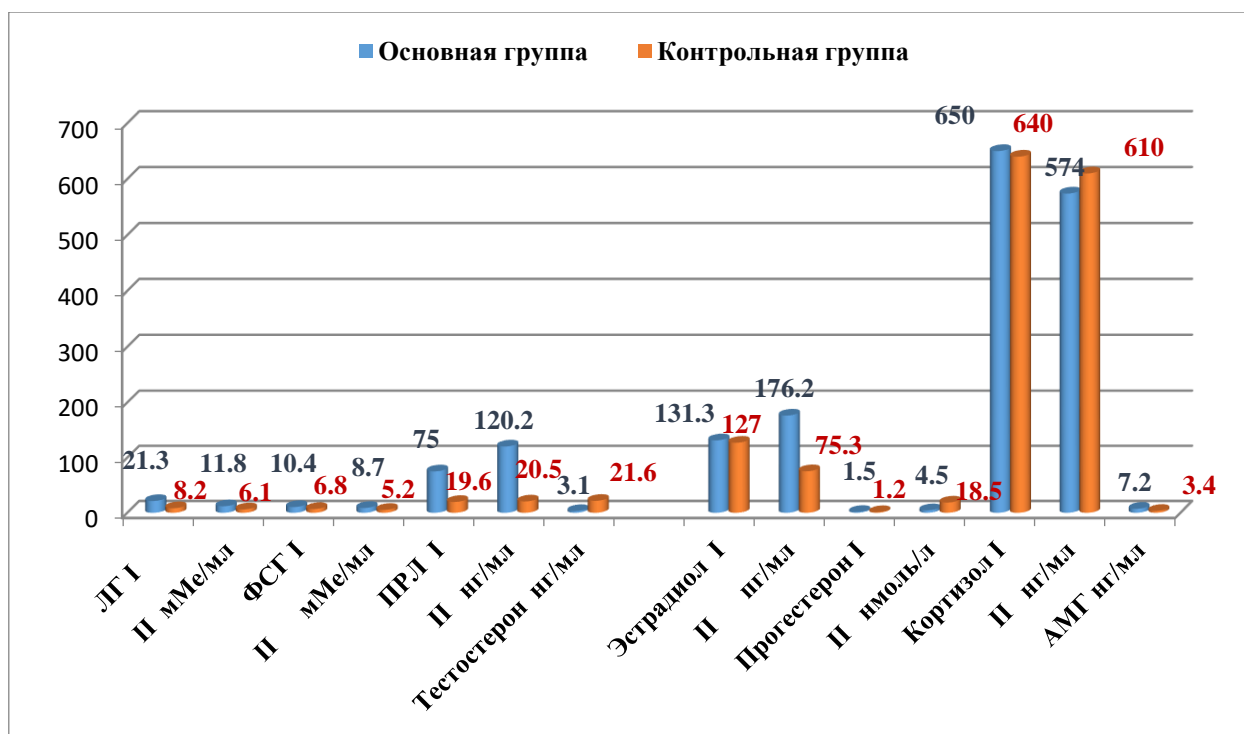


Диаграмма № 1. Пределы колебаний средних величин гормонов в обеих группах

Так для ФСГ был характерен разброс показателей в основной группе от 3,4 до 64,3 МЕ/л, в контрольной от 2,8 до 7,2 МЕ/л, при этом в I фазе общий показатель составил 10,4±0,7, в основной 6,8±0,3 МЕ/л. Во второй фазе – 8,7±0,8 и 5,2±0,6 соответственно. Как видно, в основной группе

уровень ФСГ значительно отличался от контрольной. Это, прежде всего, связано с гормональной функцией яичников.

Анализ содержания ЛГ выявил, что индивидуальные колебания средних величин также различался в группах и соответственно по фазам

(21,3±1,6 и 8,2±1,5 – в I фазе, 11,8±1,4 и 6,1±1,6). Показатель ЛГ/ФСГ составил 2,1±0,4.

Для более точного определения гормонального фона у девушек-подростков были проанализированы показатели стероидных гормонов – эстрадиола, прогестерона, тестостерона, пролактин и кортизола в сыворотке крови в различные фазы менструального цикла.

В обеих группах характерны значительные изменения содержания эстрадиола на протяжении цикла. Среднее содержание гормона в основной группе в фолликулярной фазе составила 131,3±6,2 пг/мл, а в лютеиновой 176,2±4,1, что значительно ниже показателей, представленных по литературным данным.

Динамика изменений содержания прогестерона в обеих также была аналогичной. У девушек-подростков обеих групп индивидуальные колебания были от 0,9 до 24,2, в среднем составило 1,5±0,2 и 1,2±0,9 в I-ой фазе и 4,5±1,3 и 18,5±4,2 во II-ой фазе менструального цикла.

У пациенток с синдромом поликистозных яичников индивидуальные показатели тестостерона варьировали в пределах 1,9-3,9 нг/мл, средние показатели составили 3,1±1,2, в контрольной группе с 2,1±0,6 нг/мл. Таким образом, среднее значение уровня тестостерона в общей группе соответствовали верхней границе нормы для девушек-подростков на стадии пубертата по Таннеру 4-5. Корреляции между уровнем общего тестостерона и выраженностью симптомов СПКЯ выявлено не было.

Отмечено значительное увеличение АМГ у пациенток с СПКЯ по сравнению с контрольной группой - 7,2±2,3 нг/мл и 3,4±1,6 нг/мл.

Обсуждение результатов

По данным проведенного нами исследования у девушек-подростков различались уровни всех изучаемых гормонов, что совпадает с данными зарубежных исследователей. Так, [27] на основании данных литературы отметили, что нарушение фолликулогенеза является результатом избытка андрогенов, которые нарушают нормальный синтез андрогенов. Избыток андрогенов способствует развитию примордиальных фолликулов и увеличению числа антральных фолликулов на ранней стадии гонадотропина [28]. Секретция ГнРГ из гипоталамуса активирует высвобождение

гонадотропного гормона из гипофиза. Лютеинизирующий гормон активирует рецептор ЛГ, стимулируя выработку андрогенов в тека-клетках яичников, а фолликулостимулирующий гормон действует на рецептор ФСГ. Одновременно в гранулезных клетках яичников трансформирует андрогены в эстрогены, которые способствуют росту фолликулов [29]. Предполагается, что нарушение регуляции в нейроэндокринной системе приводит к дисбалансу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, что приводит к избыточному уровню гонадотропина. Исследования [30,31], также подтверждают повышение уровня ГнРГ способствует выработке ЛГ по сравнению с ФСГ, что приводит к заметному гормональному увеличению соотношения ЛГ: ФСГ при СПКЯ [32-34].

Следует отметить, что в проведенном исследовании у девушек-подростков с СПКЯ были выявлены достоверное изменение гормональных показателей, характеризующие овариальный резерв. Было выявлено, повышение АМГ в 2,1 раза. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значительном изменении гормонов репродуктивной системы. АМГ в сыворотке значительно выше у пациентов с СПКЯ, чем у здоровых людей, и в настоящее время нельзя отрицать, что АМГ является ценным инструментом для диагностики СПКЯ [35,36]. Хотя уровни АМГ в сыворотке нельзя использовать независимо, они могут быть полезны как часть алгоритма, наряду с клиническими признаками, уровнями гормонов репродуктивной системы [37].

Выводы

Исследование гормонов репродуктивной системы и АМГ играет в значительной степени подтверждающую роль в диагностике синдрома поликистозных яичников. У пациента с ультразвуковым диагнозом поликистозных яичников результаты эстрадиола, тестостерона, прогестерона могут подтвердить клинический диагноз, но они не могут его исключить. Альтернативно, повышение АМГ не является надежным индикатором синдрома поликистозных яичников, но позволяет выявлять заболевание на ранних стадиях его развития.

XÜLASƏ

Yeniyyətə qızlarda polikistoz yumurtalıq sindromunda hormonal statusun qiymətləndirilməsi

N.M. Kamilova

Azərbaycan Tibb Universiteti, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: polikistoz yumurtalıq sindromu, hormonal status, yeniyyətlik dövrü

Polikistoz yumurtalıq sindromu (PYS) endokrin, reproduktiv və metabolik təzahürlərlə əlaqəli multifaktorial heterojen bir xəstəlikdir. PYS qadınların 6-21%-ində sonsuzluğun səbəbidir. PYS-un formalaşması və onun klinik variantların təzahürü məhz yeniyyətlik dövründə yaranır. **Tədqiqatın məqsədi:** polikistoz yumurtalıq sindromu olan yeniyyətə qızlarda hormonal vəziyyətin xüsusiyyətlərini öyrənmək. **Material və metodlar:** 14-18 yaşlı 112 yeniyyətə qızın klinik-laborator müayinəsi aparılmışdır. Bunlardan 72 PYS olan (əsas, I qrup) və fiziki, cinsi inkişafının normal göstəriciləri olan eyni yaşda olan 40 praktiki olaraq sağlam qızlar (müqayisə qrupu, II qrup). Hormonal vəziyyətin öyrənilməsi Mikroplate oxuyucu RT-2100C cihazında follikulyar və luteal fazalarda dinamikada aparılmışdır. Reprodaktiv sistemin hormonlarının və AMH-nin öyrənilməsi polikistoz yumurtalıq sindromunun diaqnozunda böyük ölçüdə təsdiqləyici rol oynayır. Polikistoz yumurtalıqların ultrasəs diaqnozu olan xəstədə estradiol, testosteron, progesteron nəticələri klinik diaqnozu təsdiqləyə bilər, lakin bunu istisna edə bilməzlər. Alternativ olaraq, AMH-nin artması polikistik yumurtalıq sindromunun etibarlı göstəricisi deyil, xəstəliyin inkişafının erkən mərhələlərində aşkar etməyə imkan verir.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сутурина, Л.В. Гипоталамический синдром: основные звенья патогенеза, диагностика, патогенетическая терапия и прогноз : автореф. дис.... докт. мед. наук : 14.00.01 / Л.В. Сутурина. – Иркутск, 2002. – 46 с.
2. Meier, R.K. Polycystic ovary syndrome / R. K. Meier // Nurs. Clin. North Am. – 2018. Vol. 53, № 3, – p. 407-420.
3. Varanasi, L.C. Polycystic ovarian syndrome: Prevalence and impact on the wellbeing of Australian women aged 16-29 years / L.C. Varanasi, A. Subasinghe, Y.L. Jayasinghe // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol. – 2018. Vol. 58, – p. 222-233.
4. Cappelli, V. Natural molecules for the therapy of hyperandrogenism and metabolic disorders in PCOS / V. Cappelli, M.C. Musacchio, A. Bulfoni [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., – 2017. – p. 15-29.

SUMMARY

Assessment of hormonal status in polycystic ovary syndrome in adolescent girls

N.M. Kamilova

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Key words: polycystic ovary syndrome, hormonal status, adolescence

PCOS is a multifactorial heterogeneous disease associated with endocrine, reproductive and metabolic manifestations. Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a 6-21% cause of infertility. The formation of PCOS and the manifestation of its clinical manifestations begin in adolescence. **Objective of study:** to investigate the hormone status features in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. **Material and methods:** The clinical and laboratory examination was provided to 112 adolescent girls aged 14 to 18 years. These included 72 patients with PCOS (study group I) and 40 virtually healthy girls of similar age with normal parameters of physical and sexual development (comparison group II). The study of hormone status was done at the follicular and luteal phases using a microplate reader RT-2100C. **Conclusions:** The study of reproductive system hormones and AMH plays a largely confirmatory role in the diagnosis of polycystic ovarian syndrome. In a patient with an ultrasound diagnosis of polycystic ovaries, estradiol, testosterone and progesterone can confirm the clinical diagnosis but they cannot exclude it. Alternatively, an increase in AMH is not a reliable indicator of polycystic ovarian syndrome, but it can detect the disease in its early stages.

5. Tehrani, F.R. Relationships between biochemical markers of hyperandrogenism and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis / F.R. Tehrani, R. Bidhendi-Yarandi, S. Behboudi-Gandevani [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2019. – Vol. 51, №1, – p. 22-34.
6. Ibanez, L. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence / L. Ibanez, Sh.E. Oberfield, S.F. Witchel [et al.] // *Horm Res Paediatr.* – 2017. Vol. 8896, – p. 371-395. DOI: 10.1159/000479371.
7. *Pediatric and adolescent gynecology: evidence-based clinical practice*/ed. Sultan C., 2nd, revised and extended edition. Endocr Dev. Basel, Karger, 2012, Vol. 22, p. 181–193.
8. Crisosto, N. Anti-Mullerian hormone levels in peripubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome / N. Crisosto, E. Codner, M. Maliqueo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. Vol. 92, – p. 2739-2743.
9. La Marca, A.V. Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause / A.V. La Marca, S. Leo De, Giulini [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2005. Vol. 12, – p. 545-548.
10. Lee, M.M. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood / M.M. Lee, P.K. Donahoe, T. Hasegawa [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. Vol. 81, – p. 571-576.
11. Van Rooij, I.A. AntiMullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition / I.A. Van Rooij, I. Tonkelaar, F.J. Broekmans [et al.] // *Menopause.* – 2004. Vol. 11, – p. 601-606.
12. Venturoli, S. Flamigni Longitudinal change of sonographic ovarian aspects and endocrine parameters in irregular cycles of adolescence / S. Venturoli, E. Porcu, R. Fabbri [et al.] // *Pediatr. Res.* – 1995. Vol. 38 (6), – p. 974-980.
13. Hehenkamp, W.J. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation / W.J. Hehenkamp, C.W. Looman, A.P. Themmen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. Vol. 91, – p. 4057-4063.
14. La Marca, A. Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? / A. La Marca, F.J. Broekmans, A. Volpe [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2009. Vol. 2 (9), – p. 2264-2275.
15. Streuli, I. Serum anti-Mullerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids / I. Streuli, T. Fraise, C. Pillet [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2008. Vol. 90, – p. 395-400.
16. Cook, C.L. Relationship between serum mullerian – Inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women / C.L. Cook, Y. Siow, A.G. Brenner [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2002. Vol. 77, – p. 141-146.
17. Eldar-Geva, T. Dynamic assays of inhibin B, anti – Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome / T. Eldar-Geva, A. Ben-Chetrit, I.M. Spitz [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. Vol. 20, – p. 3178-3183.
18. Wachs, D.S. Serum anti-mullerian hormone concentrations are not altered by acute administration of follicle stimulating hormone in polycystic ovary syndrome and normal women / D.S. Wachs, M.S. Coffler, P.J. Malcom [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. Vol. 92, – p. 1871-1874.
19. Dewailly, D. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries / D. Dewailly, H. Gronier, E. Poncelet [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. Vol. 11 (26), – p. 3123-3129.
20. Eilertsen, T.B. Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced? / T.B. Eilertsen, E. Vanky, S.M. Carlsen // *Hum. Reprod.* – 2012. Vol. 27 (8), – p. 2494-2502.
21. Homburg, R. The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study / R. Homburg, A. Ray, P. Bhide [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2013. Vol. 4 (28), – p. 1077-1083.
22. Iliodromiti, S. Can Anti-Mullerian Hormone Predict the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome? A Systematic Review and Meta-Analysis of Extracted Data / S. Iliodromiti, T.W. Kelsey, R.A. Anderson [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. Vol. 98 (8), – p. 3332-3340.
23. Piltonen, T. Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome / T. Piltonen, L. Morin-Papunen, R. Koivunen [et al.] // *Hum Reprod.* – 2005. Vol. 20(7), – p. 1820-1826.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deh850>

24. Nardo, L.G. The relationships between AMH, androgens, insulin resistance and basal ovarian follicular status in non-obese subfertile women with and without polycystic ovary syndrome / L.G. Nardo, A.P. Yates, S.A. Roberts [et al.] // *Hum Reprod.* – 2009. Vol. 24(11), 2917-2923. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep225>
25. Carlsen, S.M. Anti-Müllerian hormone concentrations in androgen-suppressed women with polycystic ovary syndrome / S.M. Carlsen, E. Vanky, R. Fleming // *Hum Reprod.* – 2009. Vol. 24(7), – p. 1732-1738. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep074>
26. Piouka, A. Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels / A. Piouka, D. Farmakiotis, I. Katsikis [et al.] // *Am J Phys Endocrinol Metab.* – 2009. Vol. 296(2), – p. 238-243. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90684.2008>
27. Bulsara, J. Brief insight into Polycystic Ovarian syndrome / J. Bulsara, P. Patel, A. Soni [et al.] // *Endocrine and Metabolic Science*, – 2021. Vol. 3.
28. Rosenfield, R.L. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited / R.L. Rosenfield, DA. Ehrmann // *Endocr. Rev.*, – 2016. Vol.37 (5), – p. 467-520. [10.1210/er.2015-1104](https://doi.org/10.1210/er.2015-1104)
29. Ashraf, S. Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review Egypt / S. Ashraf, M. Nabi, F. Rashid [et al.] // *J. Med. Hum. Genetics*, – 2019. Vol. 20 (1), – p. 25. [10.1186/s43042-019-0031-4](https://doi.org/10.1186/s43042-019-0031-4)
30. Tsutsumi, R. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction / R. Tsutsumi, N.J. Webster // *Endocr. J.*, – 2009. Vol. 56 (6), – p. 729-737. [10.1507/endocrj.K09E-185](https://doi.org/10.1507/endocrj.K09E-185)
31. Walters, K.A. New perspectives on the pathogenesis of PCOS: neuroendocrine origins / K.A. Walters, R.B. Gilchrist, W.L. Ledger [et al.] // *Trends in Endocrinol.Metabol.*, – 2018. Vol. 29 (12), – p. 841-852. [10.1016/j.tem.2018.08.005](https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.08.005)
32. De Leo, V. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update / V. De Leo, M.C. Musacchio, V. Cappelli [et al.] // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2016. Vol. 14(1), – p. 38. doi: [10.1186/s12958-016-0173-x](https://doi.org/10.1186/s12958-016-0173-x).
33. Carroll, J. Environmental and Genetic Factors Influence Age at Menarche in Women with Polycystic Ovary Syndrome / J. Carroll, R. Saxena, C.K. Welt // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, – 2012. Vol. 25, – p. 459-466. <https://doi.org/10.1515/jpem-2012-0047>
34. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (2018) ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetrics and Gynecology*, 131, e157-e171. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002656>
35. Hart, R. Serum antimullerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS) / R. Hart, D.A. Doherty, R.J. Norman [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. Vol. 94. – p. 1118-1121. doi: [10.1016/j.fertnstert.2009.11.002](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.11.002).
36. Sopher, A.B. Anti-Mullerian hormone may be a useful adjunct in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in nonobese adolescents / A.B. Sopher, G. Grigoriev, D. Laura [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2014. Vol. 27, – p. 1175-1179. doi: [10.1515/jpem-2014-0128](https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0128).
37. Goodman, N.F. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, And Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to The Best Practices in The Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome –PART 1 / N.F. Goodman, R.H. Cobin, W. Futterweit [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2015. Vol. 21, – p. 1291-1300. doi: [10.4158/EP15748.DSC](https://doi.org/10.4158/EP15748.DSC).