

УДК 575

DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-8

Изучение локусов, ассоциированных с синдромом поликистозных яичников по результатам полногеномных ассоциативных исследований (GWAS)

Мельников Д.В.^{1,2}, Колесникова А.М.¹, Шкурят Т.П.¹

¹*Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия*

²*АО «Южморгеология», Краснодарский край, г. Геленджик, Россия*

Аннотация

Целью данной работы является изучение локусов, ассоциированных с синдромом поликистозных яичников по результатам полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) в различных популяциях. Используя генотипические данные из ранее опубликованных исследований поиска ассоциаций с СПКЯ, мы исследовали, существуют ли воспроизводимые генетические ассоциации. Приведен анализ количества совпадений генов и SNP в различных GWAS исследованиях, представленных в браузере (<https://www.ebi.ac.uk/gwas>). Используя структурную информацию Gene Ontology (GO) представлена классификация генов ассоциированных с СПКЯ по их функциям и определены связи между этими генами.

Ключевые слова: СПКЯ, GWAS, DENND1A, Gene Ontology, полиморфные локусы, полногеномные исследования.

УДК 575

DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-8

Study of loci associated with polycystic ovary syndrome based on the results of genome-wide association studies (GWAS)

Melnikov D.V.^{1,2}, Kolesnikova A.M.¹, Shkurat T.P.¹

Southern Federal University, 194/1 Stachki Avenue, Rostov on Don 344090, Russian Federation, tshkurat@sfedu.ru

² JSC «Yuzhmorgeologiya», Krasnodar region, Gelendzhik, Russia

The aim of this work is to study the loci associated with polycystic ovary syndrome based on the results of genome-wide association studies (GWAS) in various populations. Using genotypic data from previously published studies searching for associations with PCOS, we investigated whether reproducible genetic associations exist. An analysis of the number of gene and SNP matches in various GWAS studies is presented in the browser (<https://www.ebi.ac.uk/gwas>). Using the structural information of Gene Ontology (GO), a classification of genes associated with PCOS by their functions is presented and the relationships between these genes are determined.

Key words: PCOS, GWAS, DENND1A, Gene Ontology, polymorphic loci, SNP.

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным многофакторным метаболическим и эндокринным заболеванием, которое встречается у 8-13% женщин репродуктивного возраста, согласно статистике Всемирной организации здравоохранения на 2023 год. Распространенность СПКЯ варьирует в различных популяциях: 6,4 % в Российской популяции (Дедов et al., 2010). Термин «синдром поликистозных яичников» (СПКЯ) был впервые описан Ирвингом Штейном и Михаэлем Левенталем В 1935 году Штейн и Левенталь впервые описали этот синдром на основании наличия увеличенных двусторонних поликистозных яичников, связанных с нарушениями менструального цикла, бесплодием, гирсутизмом и ожирением у женщин (Leventhal, M. L. (1958), с тех пор он известен как синдром Штейна-Левенталя. В дальнейшие годы были установлены различные диагностические критерии для идентификации СПКЯ. В 1990 году Национальным институтом здоровья (НИН, США) были предложены формальные диагностические критерии, которые впоследствии широко использовали и определяли СПКЯ как сочетание избытка андрогенов и олиго-ановуляции при отсутствии других причин ановуляторного бесплодия. В 2003 году Европейское общество репродукции человека и эмбриологии внесли изменения в диагностические критерии, включив морфологию поликистозных яичников в качестве третьего диагностического маркера, и предложили новые диагностические рекомендации. Критерии были установлены группой экспертов на конференции в Роттердаме, состоявшейся в 2003 году. "Роттердамские критерии" были призваны переопределить СПКЯ как синдром дисфункции яичников. Хотя СПКЯ обладает широким спектром, было трудно согласовать отсутствие

избытка андрогенов в диагнозе. Общество по изучению избытка андрогенов (AES) предложило альтернативные критерии в 2006 году, выделив гиперандрогению с клиническими и/или биохимическими данными в качестве основного диагностического критерия. Все эти критерии требовали исключения эндокринных заболеваний, имитирующих симптомы СПКЯ, таких как гиперплазия надпочечников, андрогенсекретирующие опухоли, и дисфункция щитовидной железы.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) часто сопровождается ожирением, инсулинорезистентностью и нарушениями метаболизма глюкозы и липидов (Панарина и др. 2017; Ефименко и др. 2024). Он значительно увеличивает риск различных распространенных осложнений беременности, таких как гестационная гипертензия и ряд других заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, диабет, рак эндометрия. СПКЯ - это сложное генетическое заболевание, характеризующееся нарушением секреции гонадотропинов, гиперандрогенией, СПКЯ и резистентностью к инсулину. Каждая из этих биохимических особенностей играет причинную роль в развитии СПКЯ. В GWAS каталоге на сегодня (август, 2024) зарегистрировано 23 полногеномных исследования по поиску ассоциаций с синдромом поликистоза яичника в общей сложности они охватывают несколько сотен пациентов с СПКЯ из Китая, Кореи и Европейских стран. На сегодняшний день идентифицировано более 90 различных локусов генов ассоциированных с СПКЯ, что ставит важнейший научный вопрос о том, какие гены играют ключевую роль в патогенезе СПКЯ и как они способствуют его развитию.

Целью данной работы является изучение локусов, ассоциированных с синдромом поликистозных яичников по результатам полногеномных

ассоциативных исследований (GWAS) в различных субклинических группах и популяциях.

Материалы и методы

В работе были использованы следующие базы данных и инструменты .

База данных GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>) – информация об ассоциациях генов с различными заболеваниями, позволившая отследить уже известные ассоциации SNP с СПКЯ. BioGPS (<http://biogps.org/>) - портал генных аннотаций с наиболее подробной информацией об экспрессии генов в определенных тканях. 1000 геномов (<https://www.internationalgenome.org/>) – референсные геномы, позволившие оценить распространенность SNP в разных популяциях. Ensembl (<https://www.ensembl.org/>) – источник данных о генах и SNP, предоставивший информацию о их функциях и влиянии на регуляцию генов. Научные публикации: PubMed, Web of Science, Scopus, Google Scholar – источники актуальных научных знаний, позволившие изучить результаты последних исследований о генетических вариантах ассоциированных с СПКЯ. Следующие инструменты помогли спрогнозировать влияние SNP на функции белков, используя структурную информацию: Gene Ontology (GO) – предоставил классификацию генов по их функции, что позволило определить связи между генами и СПКЯ. AmiGO– инструмент для поиска и анализа данных GO (<http://amigo.geneontology.org/amigo>).

Чтобы выделить действительно значимые SNP, были применены строгие критерии:

- ✓ Уровень значимости ассоциации с заболеванием ($p\text{-value} \leq 5 \times 10^{-8}$: исключил случайные связи и выделил SNP, статистически значимо ассоциированные с СПКЯ.

- ✓ SNP расположены в генах: ограничил сферу поиска SNP, которые могут влиять на функцию генов.
- ✓ Наличие информации о частоте аллелей в популяции: позволил оценить распространенность SNP и его потенциальное влияние на заболеваемость СПКЯ.

Для анализа данных использовали скриптовой язык программирования R посредством интегрированной среды разработки (IDE) RStudio. Язык разметки Markdown посредством библиотек: Rmarkdown; knitr; kable/kableExtra; dplyr.

Результаты исследований

GWAS является мощным методом для скрининга генов ассоциированных с мультифакторными заболеваниями (Hirschhorn, Daly, 2005). Одним из достоинств GWAS является возможность обнаружения значимых SNP и новых генов, ассоциированных с заболеванием. Первые результаты GWAS для СПКЯ были проведены среди китайских женщин и выявили однонуклеотидные полиморфные варианты (SNPs) на хромосомах 2p16.3, 2p21 и 9p33.3; эти SNPs были расположены в генах, ассоциированных с аденомой щитовидной железы (*THADA*) и *DENN/MADD* домен-содержащий 1A (*DENND1A*), а также рецептором лютеинизирующего гормона (*LHCGR*) (Chen et al., 2011). В когортном исследовании с более крупным китайским населением было обнаружено восемь новых локусов, включая *FSHR*, *C9orf3*, *YAP1*, *RAB5B/SUOX*, *HMG2*, *TOX3*, *INSR* и *SUMO1P1* (Shi et al., 2012). В этом китайском GWAS были идентифицированы локусы множественной восприимчивости (2p16.3, 2p21, 9q33.3, 9q22.3, 11q22.1, 12q13.2, 12q14.3, 16q12.1, 19p13.3 и 20q13.2) как локусы риска для СПКЯ (Chen et al., 2011; Shi et al., 2012). Дальнейшие исследования выявили ассоциации несколько локусов-кандидатов СПКЯ,

включая *LHCGR*, *FSHR*, *ZNF217*, *YAP1*, *INSR*, *RAB5B* и *C9orf3* (McAllister J. M. et al., 2015). Авторы полагали, что эти кандидаты включают иерархическую сигнальную сеть, с помощью которой *DENND1A*, *LHCGR*, *INSR*, *RAB5B*, адаптерные белки и связанные с ними каскады нисходящих сигналов сходятся для регулирования биосинтеза андрогенов в клетках теки. В популяции жителей Кореи были зарегистрированы новые локусы на хромосоме 8q24.2 (rs10505648) ассоциированных локусов для СПКЯ в корейской популяции (Lee H. et al., 2015). Показано, что некоторые из этих локусов обуславливают риск развития СПКЯ у европейских женщин (Welt et al., 2012; Louwers et al., 2013a). Европейское исследование, проведенное на кавказской популяции, обнаружило два новых гена, *FSHB* и *GATA4/NEIL2*, и один идентичный локус, ранее обнаруженный в китайском исследовании, *C9orf3* (Hayes et al., 2015). В совокупности эти исследования вылились в крупнейшее исследование СПКЯ GWAS от Международного консорциума СПКЯ, которое включало мета-анализ 10,074 случаев СПКЯ и 103,164 контролей (Day et al., 2018). В общей сложности было обнаружено 19 локусов, которые обуславливают риск развития СПКЯ у китайских и европейских женщин (рис.1)

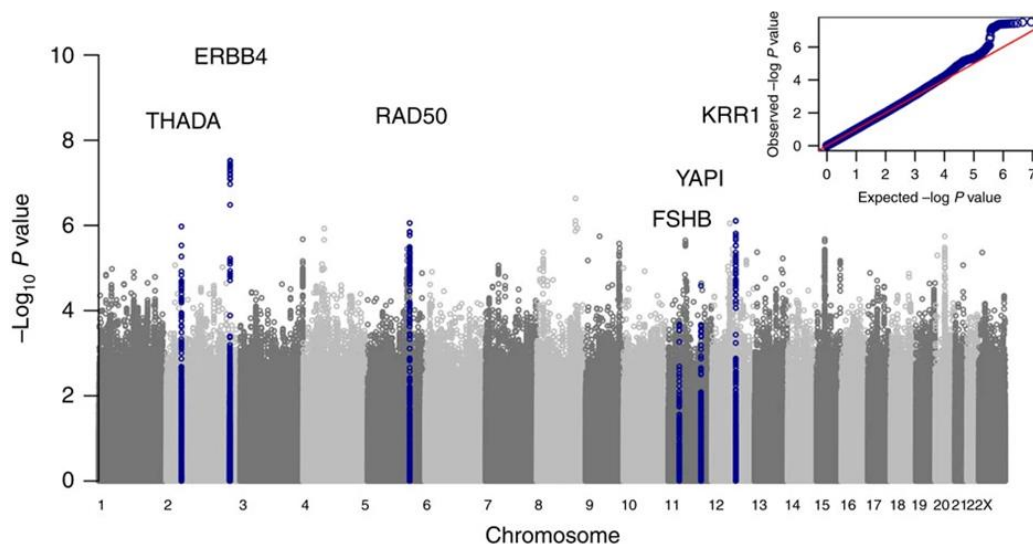


Рис. 1. Манхэттенские и QQ-диаграммы, демонстрирующие результаты ассоциаций СПКЯ по всему геному (Day F. R. et al, 2015)

По результатам GWAS с СПКЯ в 5184 случаях пациентов белой европейской расы, и 82759 контрольных группах, с последующим наблюдением еще в ~2000 клинически подтвержденных случаях и ~100000 контрольных группах. Выделено шесть значимых локусов для СПКЯ с общегеномной статистической значимостью ($P < 5 \times 10^{-8}$), локализованных около или в генах ERBB4/HER4, YAP1, THADA, FSHB, RAD50 и KRR1 (Day F. R. et al, 2015).

Для определения функциональной ассоциации генов с СПКЯ были проведены исследования корреляции генотипа с фенотипом, в результате которых были выявлены варианты, ассоциированные с симптомами СПКЯ. Локус в гене рецептора фолликулостимулирующего гормона (*FSHR*) ассоциирован со снижением его содержания в сыворотке крови (Laven, 2019), а варианты в гене рецептора лютеинизирующего гормона/хориогонадотропина, *LHCGR*, ассоциированы с ановуляцией у больных СПКЯ европейского происхождения (Louwers et al., 2013b). Вариант для DENN/MADD домен, содержащий 1A (*DENND1A*) был ассоциирован с метаболической дисфункцией

у китайских пациентов с СПКЯ, а также с гиперандрогенизмом и поликистозом яичников у пациентов европейского происхождения (Chen et al., 2017). *DENDD1A* значительно повышена в клетках теки, выделенных от пациенток с СПКЯ, а воздействие на вариант 2 *DENDD1A* в клетках теки приводит к успешному изменению биосинтеза андрогенов (McAllister et al., 2014). Однако полиморфные варианты *DENDD1A* не были ассоциированы с СПКЯ в корейской популяции (Lee et al., 2016), что указывает на этнические различия. Несколько исследований воспроизвели эффекты идентифицированных локусов на СПКЯ у женщин европейского происхождения (; Goodarzi et al., 2012; Welt et al., 2012; Mutharasan et al., 2013). В метаанализе китайских, американских и голландских данных 12 из 17 генетических вариантов, сопоставленных с китайскими локусами СПКЯ, показали схожий размер эффекта и одинаковое направление у пациентов с СПКЯ североευропейского происхождения, что указывает на общий генетический профиль риска СПКЯ в разных популяциях (Louwers et al., 2013). В популяции женщин Северной Европы удалось воспроизвести сигналы, обычно регистрируемые в GWAS при СПКЯ - *DENND1A*, *ERBB4 (HER4)*, *ZBTB16* и *FSHB*, кроме того в этой популяции были выявлены три новые значимые ассоциации с СПКЯ, с двумя предполагаемыми независимыми локусами в гене контрольной точки киназы 2 (*CHEK2*) и третьим в миозине X - *MYO10* (Turmi J. S. et al., 2022). На рисунке 2 Сеть PPI показывает, что как *ERBB4*, так и *WWTR1* взаимодействуют с *YAP1* который также ассоциирован с СПКЯ как у европейцев, так и у китайцев (Zhang Y. et al., 2020). В таблице 1 приведен анализ количества совпадений генов и SNP в различных GWAS исследованиях, представленных в браузере (<https://www.ebi.ac.uk/gwas>).

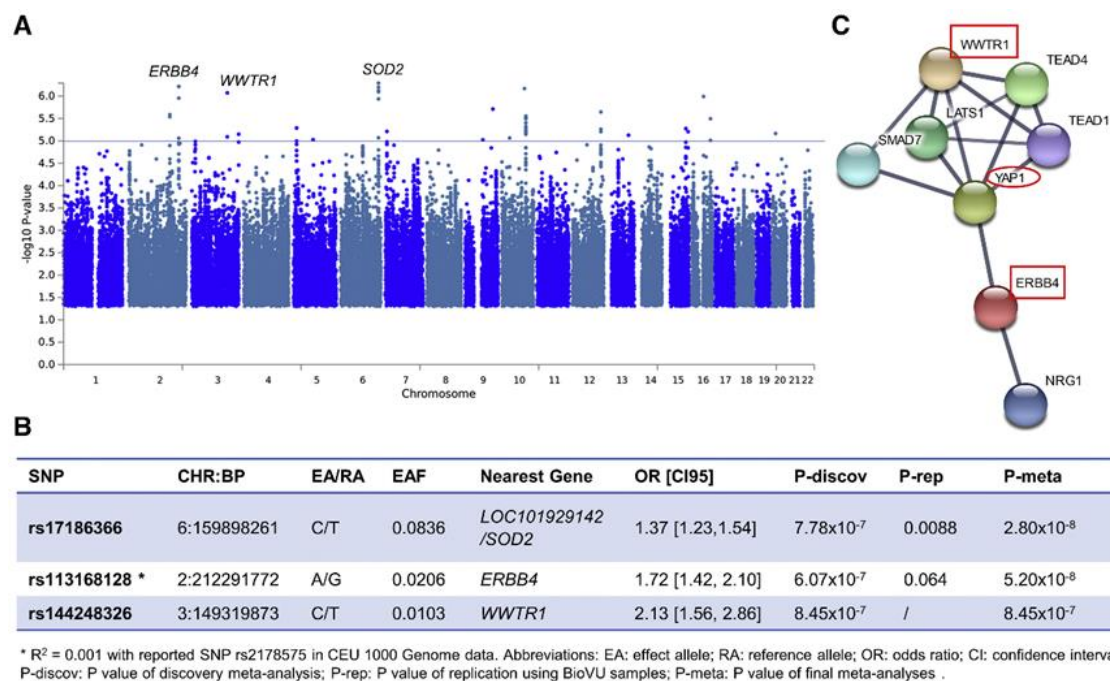


Рис. 2 Анализы GWAS СПКЯ и функциональной оценки (Zhang Y. et al., 2020)

А. Манхэттенский график для метаанализа фаз I и II Geisinger MyCode и когорт фазы III eMERGE. В. Три основных ассоциированных варианта с $P < 1e-6$ в метаанализе открытия и их репликация и окончательный метаанализ. С. Сеть белок-белкового взаимодействия для ERBB4, WWTR1 и YAP1 с использованием STRING. Показаны только высокодостоверные взаимодействия (уровень достоверности $\geq 0,7$).

Несмотря на различия в исследуемых популяциях и диагностических критериях, эти независимые GWAS отчеты выявили схожие гены восприимчивости, что предполагает общую генетическую архитектуру СПКЯ у разных предков. Как видно из представленных результатов различные локусы гена *DENND1A* (*DENN Domain Containing 1A*) встречались в большинстве GWAS исследований. И если в начале его роль в СПКЯ была неизвестна, то в работе Ян М. МакАллистера на клетках теки было показано что принудительная экспрессия *DENND1A.V2* увеличила экспрессию генов, кодирующих стероидогенные ферменты, что приводило к усилению биосинтеза андрогенов.

Таблица 1: Таблица с количеством совпадений генов и SNP в различных GWAS исследованиях

Ген	Риск-аллель	Частота возникновения в популяции	Количество совпадений генов	Количество совпадений SNP
DENND1A	rs9696009-A	0.070	7	1
DENND1A	rs10818854-A	0.090	7	1
DENND1A	rs2479106-G	0.220	7	1
DENND1A	rs3945628-C	0.070	7	2
ARL14EP-DT	rs11031005-T	0.850	6	1
ARL14EP-DT	rs11031006-A	0.140	6	2
ARL14EP-DT	rs10835638-T	0.160	6	1
ARL14EP-DT	rs11031002-A	0.122	6	1
ERBB4	rs2178575-A	0.150	5	1
ERBB4	rs1351592-G	0.170	5	1
ERBB4	rs113168128-A	0.021	5	1
ERBB4	rs7564590-T	0.356	5	2
THADA	rs7563201-A	0.450	5	1
THADA	rs7563201-G	0.540	5	1
THADA	rs13429458-A	0.910	5	1
THADA	rs12478601-C	0.710	5	1
ZBTB16	rs1784692-T	0.820	4	1
ZBTB16	rs1672716-G	0.145	4	1
AOPEP	rs7864171-A	0.430	3	1
AOPEP	rs10993397-C	0.560	3	1
AOPEP	rs3802457-G	0.904	3	1
FTO	rs8050136-A	0.410	3	1
FTO	rs9930501-A	0.550	3	1
FTO	rs8047587-T	0.450	3	1
GATA4	rs804279-A	0.260	3	2
GATA4	rs745379-A	0.480	3	1
PROX1	rs72753599-T	0.200	3	3
YAP1	rs11225154-A	0.090	3	2
YAP1	rs1894116-G	0.194	3	1
ADCY5	rs3934729-T	0.610	2	1
ADCY5	rs9844212-C	0.590	2	1
CHEK2	rs182075939-G	0.044	2	1
CHEK2	rs182075939-A	0.044	2	1
ERBB3	rs2271194-A	0.420	2	1
GIPR	rs2238689-T	0.570	2	2
IRF1	rs13164856-T	0.730	2	2
MYO10	rs9312937-C	0.446	2	1
STON1-	rs13405728-A	0.760	2	1

GTF2A1L	rs8043701-A	0.820	2	1
TOX3	rs4784165-G	0.325	2	1
ACKR3	rs76182733-G	0.010	1	1
CD274	rs10739076-A	0.310	1	1
CDH10	rs7735176-A	0.010	1	1
CKAP5	rs6485690-A	0.340	1	1
CUX2	rs1265564-A	0.580	1	1
FSHR	rs2268361-C	0.504	1	1
HMGA2	rs2272046-A	0.907	1	1
IKZF3	rs2060941-A	0.027	1	1
INSR	rs2059807-G	0.301	1	1
KAZN	rs78025940-A	0.020	1	1
KRR1	rs1795379-T	0.240	1	1
LINC01229	rs3813583-A	0.620	1	1
LINC02055	rs10505648-A	0.906	1	1
LINC02529	rs17186366-C	0.084	1	1
LMOD2	rs4731113-T	0.970	1	1
MAPRE1	rs853854-T	0.500	1	1
PPARG	rs4135247-A	0.560	1	1
PRDX4P1	rs10938398-A	0.420	1	1
RAB5B	rs705702-G	0.245	1	1
RNA5SP110	rs1509097-T	0.500	1	1
RNU4-17P	rs9675376-A	0.300	1	1
RNU6-627P	rs55762028-C	0.010	1	1
RNU7-14P	rs6022786-A	0.339	1	1
RPL10P13	rs1275468-C	0.750	1	1
UNC5C	rs17023134-G	0.050	1	1
ZNRF3	rs145598156-T	0.005	1	1

Супрессия DENND1A.V2 в клетках теки СПКЯ возвращала их к нормальному фенотипу (McAllister, J. M., 2014). DENND1A.V2 способствует патологическому состоянию повышенной экспрессии генов CYP17A1 и CYP11A1 (McAllister, J. M., 2014). Эти наблюдения предполагают, что DENND1A участвует в каскаде сигналов, который усиливает транскрипцию стероидогенных генов, что впоследствии приводит к увеличению продукции андрогенов. В работе Л. Шанкаранараянан было выявлено увеличение продукции тестостерона, зависящее от DENND1A (Sankaranarayanan L. et al., 2024). Роль многих других генов, за исключением хорошо известных- FSHR, Мельников Д. В., Колесникова А. М., Шкурат Т. П., Изучение локусов, ассоциированных с синдромом поликистозных яичников по результатам полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) // «Живые и биокосные системы». – 2024. – № 49; URL: <https://jbks.ru/archive/issue-49/article-8>; DOI: 10.18522/2308-9709-2024-49-8

FTO, *INSR*, остается практически не известной в патогенезе СПКЯ. Используя структурную информацию Gene Ontology (GO) на рисунке 3 представлена классификация генов ассоциированных с СПКЯ по их функциям, что позволило определить связи между этими генами, которые представлены на рисунке 4.

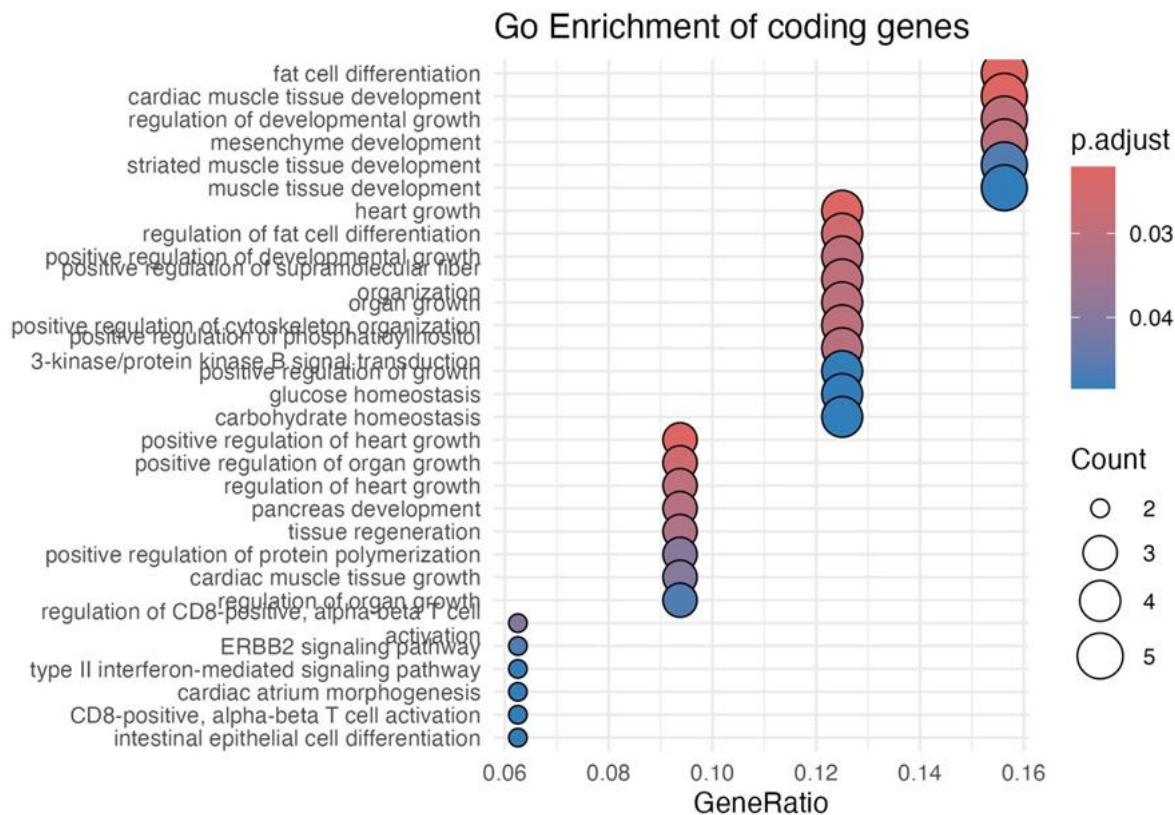


Рис.3 Функциональная аннотация генов (GO) ассоциированных с СПКЯ по результатам GWAS исследований.

Как видно из представленных результатов помимо генов углеводного и липидного обменов многие гены, которые показывают значимую ассоциацию с СПКЯ функционально связаны с процессами регуляции роста различных соматических органов и сигнальных противовоспалительных путей.

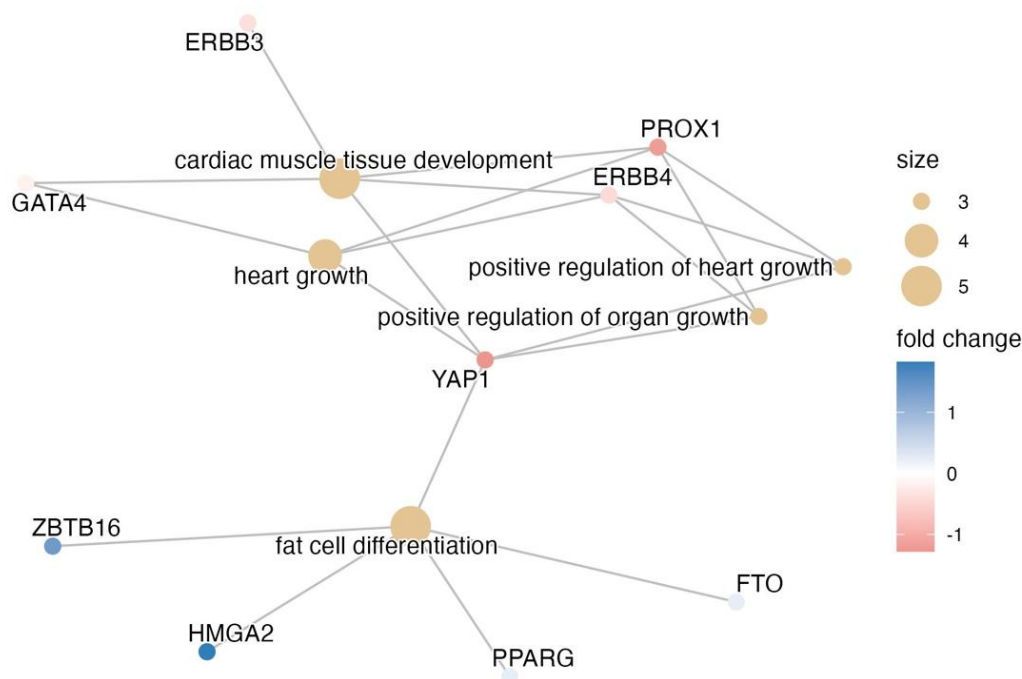


Рис. 4 Функциональные связи генов ассоциированных с СПКЯ по результатам GWAS исследований и обогащенные по концепции GO.

Этиопатогенез СПКЯ активно изучается, но многие механизмы его неясны. Ранее проведены обширные исследования изучения молекулярно-генетических причин СПКЯ, в которых основное внимание уделялось генам, участвующим в важнейших физиологических путях, таких как стероидогенез, сигнальные пути инсулина и регуляция окислительного стресса (Чернуха, Г. Е., и др., 2021, Welt, 2021; Али, Р. М., и др., 2024, Ефименко, В. В., и др. 2024). Изучение генетических факторов СПКЯ привело к ценному пониманию многогранной природы этого заболевания. Клиническая картина СПКЯ разнообразна: пациентки могут оставаться бессимптомными или иметь многочисленные гинекологические или метаболические проявления, причем различия наблюдаются среди разных этнических групп и географических

регионов. Достижения в изучении генетики СПКЯ развиваются революционными скачками. Исследователи провели полногеномные анализы женщин с СПКЯ в поисках подходящего универсального маркера, однако сложная клиническая картина заболевания с различными коморбидными состояниями требует разделения женщин с СПКЯ на субклинические группы для выявления вариантов предрасположенности к различным репродуктивным и метаболическим нарушениям.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда № 23-15-00464.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Али, Р. М., Прокофьев, В. Н., Ломтева, С. В., Гутникова, Л. В., Александрова, А. А., Аммар, М. Н., & Шкурят, Т. П. (2024). Генетические ассоциации между полиморфными локусами генов ферментов антиоксидантной защиты GPX4 (rs713041), GSTP1 (rs1695) и PON1 (rs662) и синдромом поликистозных яичников у российских женщин. *Медицинская генетика*, 23(3), 21-30.
2. Дедов, И. И., Мельниченко, Г. А., Чеботникова, Т. В., Ильин, А. В., Давыдова, Г. Н., Колесникова, Г. С., & Иванникова, Е. В. (2010). Распространенность и клиническая картина синдрома поликистозных яичников в популяции Москвы. *Проблемы эндокринологии*, 56(4), 3-8.
3. Ефименко, В. В., Хачатуров, М. В., Гасанова, А. М., Мартиросян, Н. С., Кузина, И. А., Гончарова, Е. В., & Тельнова, М. Э. *Новые аспекты в диагностике и лечении синдрома поликистозных яичников. Медицинский Совет*. 2024;(6): 140–147.
4. Панарина, О. В., Рашидова, М. А., Беленькая, Л. В., Трофимова, Т. А., & Шолохов, Л. Ф. (2017). Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников (обзор литературы). *Acta biomedica scientifica*, 2(4 (116)), 9-14.

5. Чернуха, Г. Е., Найдуква, А. А., Каприна, Е. К., & Донников, А. Е. (2021). Молекулярно-генетические предикторы формирования синдрома поликистозных яичников и его андрогенных фенотипов. *Акушерство и гинекология*, (4), 120-127.
6. Chen, Z. J., Zhao, H., He, L., Shi, Y., Qin, Y., Shi, Y., ... & Zhao, Y. (2011). Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nature genetics*, 43(1), 55-59.
7. Day, F. R., Hinds, D. A., Tung, J. Y., Stolk, L., Styrkarsdottir, U., Saxena, R., ... & Perry, J. R. (2015). Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nature communications*, 6(1), 8464.
8. Dapas, M., Lin, F. T., Nadkarni, G. N., Sisk, R., Legro, R. S., Urbanek, M., ... & Dunaif, A. (2020). Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS medicine*, 17(6), e1003132.
9. Goodarzi, M. O., Jones, M. R., Antoine, H. J., Pall, M., Chen, Y. D. I., & Azziz, R. (2008). Nonreplication of the type 5 17β -hydroxysteroid dehydrogenase gene association with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(1), 300-303.
10. Hayes, M. G., Urbanek, M., Ehrmann, D. A., Armstrong, L. L., Lee, J. Y., Sisk, R., ... & Dunaif, A. (2015). Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nature communications*, 6(1), 7502.
11. Leventhal, M. L. (1958). The stein-leventhal syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*, 76(4), 825-838.
12. Lee, H., Oh, J. Y., Sung, Y. A., Chung, H., Kim, H. L., Kim, G. S., ... & Kim, J. T. (2015). Genome-wide association study identified new susceptibility loci for polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 30(3), 723-731.
13. McAllister, J. M., Legro, R. S., Modi, B. P., & Strauss, J. F. (2015). Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(3), 118-124.
14. McAllister, J. M., Modi, B., Miller, B. A., Biegler, J., Bruggeman, R., Legro, R. S., & Strauss III, J. F. (2014). Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(15), E1519-E1527.
15. Mutharasan, P., Galdones, E., Peñalver Bernabé, B., Garcia, O. A., Jafari, N., Shea, L. D., ... & Urbanek, M. (2013). Evidence for chromosome 2p16.3

- polycystic ovary syndrome susceptibility locus in affected women of European ancestry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(1), E185-E190.
16. Sankaranarayanan, L., Brewer, K. J., Johnson, G. D., Barrera, A., Venukuttan, R., Sisk, R., ... & Reddy, T. E. (2024). Gene regulatory activity associated with PCOS revealed DENND1A-dependent testosterone production. *bioRxiv*, 2024-05.
17. Shi, Y., Zhao, H., Shi, Y., Cao, Y., Yang, D., Li, Z., ... & Chen, Z. J. (2012). Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nature genetics*, 44(9), 1020-1025.
18. Tyrmi, J. S., Arffman, R. K., Pujol-Gualdo, N., Kurra, V., Morin-Papunen, L., Sliz, E., ... & Laivuori, H. (2022). Leveraging Northern European population history: novel low-frequency variants for polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 37(2), 352-365.
19. Zhang, Y., Ho, K., Keaton, J. M., Hartzel, D. N., Day, F., Justice, A. E., ... & Lee, M. T. M. (2020). A genome-wide association study of polycystic ovary syndrome identified from electronic health records. *American journal of obstetrics and gynecology*, 223(4), 559-e1.

Статья поступила в редакцию 20 августа 2024 г.

Поступила после доработки 12 сентября 2024 г.

Принята к печати 20 сентября 2024 г.

Received 20, August, 2024

Revised 12, September, 2024

Accepted 20, September, 2024