

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Шепелькевич А.П.¹,
Барсуков А.Н.²,
Мантачик М.В.¹

УО «Белорусский
государственный
медицинский университет»¹
ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»²

■ АННОТАЦИЯ

Представлен обзор литературы, посвященной проблеме СПКЯ. Отражена распространенность синдрома поликистозных яичников среди всех заболеваний женской репродуктивной системы.

Рассматриваются теории, объясняющие этиологию и патогенез заболевания: яичниковая и центральная теории, роль инсулинорезистентности и генов-кандидатов, отвечающих за развитие патологии, а также возможность фенокопий. В статье представлены диагностические критерии СПКЯ согласно консенсусу экспертов ESHRE/ASRM (Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины) 2003 г. Определены ведущие клинические проявления заболевания, а также основные подходы к лечению.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, морфология яичников, ановуляция, бесплодие, стимуляция овуляции

Первое описание заболевания, известного ныне как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), принадлежит А. Валлиснери и датируется 1721 годом. Затем в 1935 г. I.F. Stein и M.L. Leventhal описали классическую клиническую картину «склерокистозных яичников» как синдрома аменореи и увеличенных яичников, сочетающийся с гирсутизмом, бесплодием и ожирением. В мировой литературе данная патология часто обозначается как «синдром Штейна-Левенталя», в 1984 году

экспертами ВОЗ предложен термин «синдром поликистозных яичников». Важным этапом в изучении данной патологии явилось открытие взаимосвязи СПКЯ и инсулинорезистентности (ИР), сделанное С. Khan и соавт. в 1976 г. и Burghen в 1980 г. В дальнейшем СПКЯ рассматривается не только как гинекологическая патология, но и как системное эндокринное заболевание [1].

В настоящее время распространенность СПКЯ среди всех заболеваний репродуктивной системы составляет около от 2 до 8%. Среди причин нарушения менструальной функции СПКЯ составляет 15,3%, а в структуре ановуляторного бесплодия – 50,2%. Сочетание с СПКЯ всех форм гиперандрогении достигает 80%, а по данным И.И. Дедова и соавт. – до 90% [2]. Варибельность представленных данных обусловлена в первую очередь использованием различных методологических подходов.

Этиопатогенетические особенности. До настоящего времени вопрос этиологии и патогенеза заболевания остается предметом дискуссии. Обсуждается несколько патогенетических гипотез, поясняющих механизм развития заболевания. Согласно яичниковой теории первичная недостаточность ароматазной активности в клетках гранулы приводит к гиперандрогении и бесплодию. Недостатком указанной гипотезы является экспериментально доказанное наличие адекватной ароматазной активности фолликулов диаметром более 8 мм у пациенток с СПКЯ, и у здоровых женщин. Схема продукции гормонов в тека- и гранулезных клетках яичника представлены

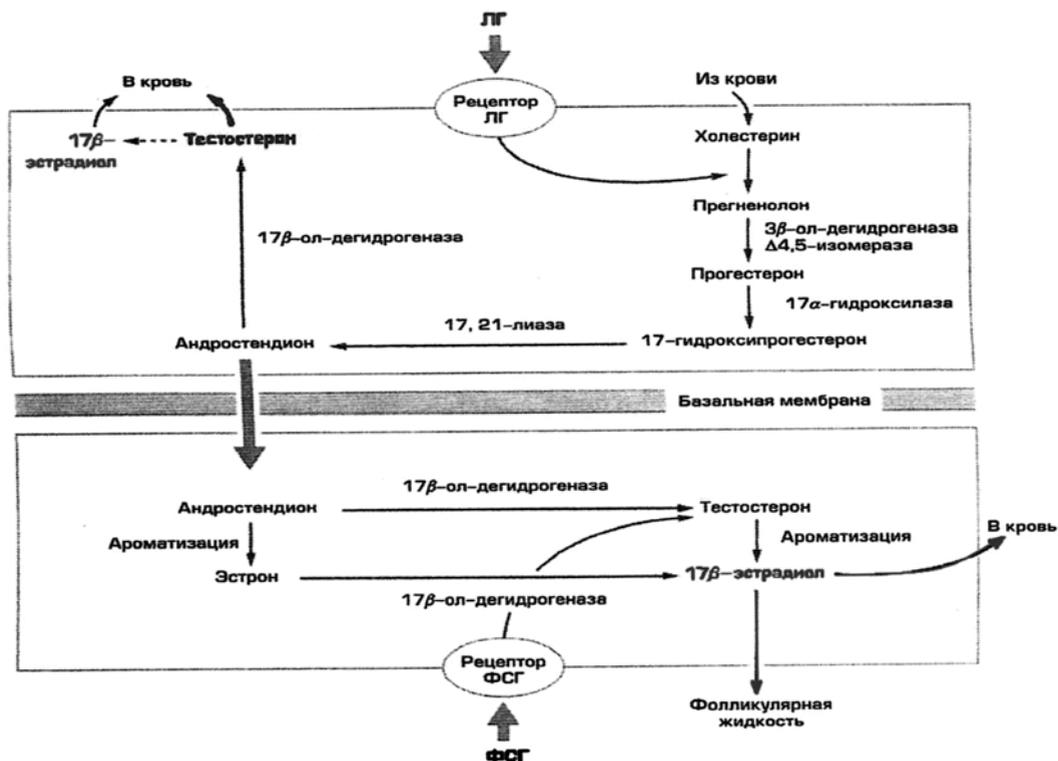


Рисунок 1. Схема метаболизма гормонов в тека- и гранулезных клетках яичника [9]

на рисунке 1 [5].

Центральная теория патогенеза СПКЯ, предложенная S.C. Yen в 1980 году, легла в основу понимания функциональной овариальной гиперандрогении [1]. Согласно этой теории, в период адренархе под влиянием неизвестного субстрата (возможно, адренокортикотропный гормон (АКТГ)-подобного фактора) чрезмерно повышается синтез андрогенов в сетчатой зоне надпочечников. Кроме того, при достижении критической массы тела увеличивается периферическая конверсия андрогенов в эстрогены, последние приводят к увеличению продукции гипоталамусом гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ) и чрезмерной сенсibiliзации гипофиза к ГнРГ. Это влечет за собой повышение синтеза лютеинизирующего гормона (ЛГ) и относительную недостаточность фолликулостиму-

лирующего гормона (ФСГ) [1]. Усиленное влияние ЛГ на тека-клетки яичников приводит к гиперпродукции ими андрогенов, недостаток ФСГ ведет к недостаточной ароматазной активности клеток гранулезы. Следовательно, в яичнике не происходит адекватной конверсии андрогенов в эстрогены. Андрогены в периферических тканях конвертируются в эстрогены, в еще большей степени подавляя синтез ФСГ. Так замыкается порочный круг, приводя к яичниковой гиперандрогении [1].

В последнее десятилетие обсуждается роль инсулинорезистентности (ИР) в формировании СПКЯ. Имеются данные о том, что генетически детерминированная ИР чаще проявляется в детском и подростковом возрасте [1]. При наличии у пациентки ИР возникает компенсаторная гиперинсулинемия, инсулин, в свою очередь, стимулирует клетки

теки через рецепторы к инсулиноподобному фактору роста-I (ИФР-I) наподобие ЛГ, вызывая повышение синтеза андрогенов [16]. Также результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что инсулин способствует активации АКТГ-зависимого цитохром Р450 в надпочечниках и повышению синтеза андрогенов в сетчатой зоне [17]. Помимо прочего, гиперинсулинемия ассоциирована со снижением уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что является причиной повышения свободного тестостерона в крови [1].

Высокая частота встречаемости СПКЯ среди женщин, связанных кровным родством, свидетельствует о наличии наследственной предрасположенности. В настоящее время ведется поиск среди генов-кандидатов, которые потенциально смогут стать маркерами заболевания [14]. В тоже время, проявление заболевания у женщин из одной семьи может быть следствием действия на них однотипных факторов внешней среды, вызывая развитие фенотипий (ненаследственных изменение фенотипа, сходных с проявлением наследственного заболевания) [1]. Воздействие на плод повышенных концентраций андрогенов матери, малоподвижный образ жизни и нерациональное питание могут рассматриваться в качестве пусковых факторов развития метаболических и эндокринных нарушений, проявляющихся клиникой СПКЯ. Поскольку образ жизни родителей и детей часто сходны, формирование фенотипий возможно в ряде поколений без участия генетических механизмов [1].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

СПКЯ отличается значительной клинической вариабельностью. Наряду с классическими проявлениями (ановуляция, ожирение, гирсутизм) [1], возможны нетипичные и часто скудные клинические симптомы, что затрудняет диагностику заболевания. Ведущей причиной обращения пациенток за медицинской помощью является наличие бесплодия вследствие нарушения овуляции. Однако, ввиду возможности нетипичной картины СПКЯ, вероятны спонтанные овуляции и, следовательно,

но, беременности. Нарушения менструального цикла чаще проявляются олигоменореей (менее 9 менструальных циклов в год) и, примерно, у 10–15% пациенток нарушения менструального цикла имеют характер дисфункциональных маточных кровотечений на фоне гиперпластических процессов эндометрия [2]. Результаты последних клинических исследований свидетельствуют о том, что женщины с СПКЯ входят в группу риска развития аденокарциномы эндометрия [1].

При ультразвуковом исследовании пациенток с СПКЯ, как правило, определяется увеличение объема и наличие поликистозной структуры яичников [15].

Морфологически характерно двухстороннее увеличение размеров яичников в 2–6 раз, гиперплазия стромы и клеток теки с участками лютеинизации, наличие множества кистозно-атрезирующихся фолликулов диаметром до 10 мм, утолщение капсулы яичников [1]. Распределение фолликулов может быть диффузным, либо большинство из них находится на периферии. Второй морфологический вариант распределения фолликулов чаще сопровождается избыточной массой тела, большей выраженностью гиперандрогении, проявляющейся гирсутизмом [8] (наличием у женщины избыточного роста волос в андрогензависимых зонах [1]). Оценка степени гирсутизма традиционно проводится с помощью шкалы Ферримана-Голлвея (1961), при гирсутном числе более 12 верифицируется гирсутизм.

Частыми проявлениями гиперандрогенной дермопатии являются акне и себорея, приводящие к значительным психологическим проблемам у женщин с СПКЯ.

Избыточная масса тела и ожирение встречается у более чем у 40% пациенток с СПКЯ, которые являются доказанным фактором риска развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой патологии в будущем. *Acanthosis nigricans* или «черный акантоз» представляет собой папиллярно-пигментную дистрофию кожи, проявляющуюся гиперкератозом и гиперпигментацией преимущественно в паховой и подмышечной областях. Наличие *acanthosis nigricans* рассматривается

в качестве как дерматологического проявления ИР. Сочетание гиперандрогении и ИР, названное R. Barbieri «волосатый синдром» (HAIR-синдром), встречается более чем у половины женщин с СПКЯ; в 5% случаев сочетается с *acantosis nigricans* (синдром HAIR-AN) и является отражением гиперинсулинемии. ИР при СПКЯ выявляется в 2–3 раза чаще, чем в общей популяции [1]. Однако чувствительность к инсулину в андрогенпродуцирующих структурах яичников и надпочечников при этом не нарушена, и в ответ на гиперинсулинемию выработка мужских половых гормонов только возрастает, что усугубляет клинику гиперандрогении. Среди клинических проявлений - психические нарушения, чаще в виде депрессивных расстройств, обусловленных изменениями внешности и репродуктивной дисфункцией .

Согласно **консенсусу экспертов ESHRE/ASRM** (Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины) 2003 г. [3,4] **диагноз СПКЯ** правомочен после исключения иных сходных состояний, при наличии любых двух критериев из трех следующих:

1. менструальная дисфункция с ановуляцией;
2. клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенемии;
3. наличие поликистозных яичников по данным ультразвукового исследования.

В отсутствие другой патологии, сопровождающейся гиперандрогенией, диагноз СПКЯ допустимо выставлять не только при классическом течении (полной триаде признаков), но и при наличии одного из трех неполных (неклассических) клинико-инструментальных дуэтов. К ним отнесены:

- сочетание гиперандрогении с УЗИ признаками овариального поликистоза, но на фоне регулярных по ритму менструаций и ановуляторных по незрелости фолликулов;
- сочетание менструальной дисфункции с УЗИ признаками овариального поликистоза, но в отсутствие гиперандрогении (безгирсутная форма СПКЯ);
- сочетание менструальной дисфункции

с гиперандрогенией, но в отсутствие явной ультразвуковой картины овариального поликистоза (УЗИ-нетипичная форма).

Ультразвуковая семиотика поликистозных яичников (ПКЯ) согласно консенсусу:

- ПКЯ должны иметь хотя бы один из следующих признаков: либо 12 или более фолликулов, имеющих диаметр 2–9 мм, либо увеличение объема яичника (более 10 см³). При наличии доминантного фолликула (более 10 мм³) или желтого тела ультразвуковое исследование необходимо повторить во время следующего менструального цикла;

- субъективное впечатление о ПКЯ не должно заменять настоящую дефиницию. Нельзя пропускать описание распределения фолликулов, так же как повышения эхогенности стромы и/или объема. Хотя последнее специфично для СПКЯ, и было показано, что в клинической практике измерение овариального объема является хорошим заменителем количественной оценки стромы;

- только тот яичник, который удовлетворяет настоящему определению или отвечает хотя бы одному из перечисленных выше критериев, определяется как СПКЯ. При наличии доминантного фолликула (более 10 мм³) или желтого тела УЗИ-исследование необходимо повторить во время следующего менструального цикла. Наличие патологической кисты или асимметрии яичников, которое может указывать на гомогенную кисту, требует дальнейшего обследования;

- настоящее определение неприменимо к женщинам, принимающим пероральные контрацептивные препараты, в связи с тем, что размер яичников уменьшается даже при возможном сохранении «поликистозного» вида;

- женщина, имеющая СПКЯ в отсутствие нарушений овуляции или гиперандрогении (бессимптомные СПКЯ), не должна рассматриваться как имеющая СПКЯ до дальнейшего выяснения ситуации.

Наряду с особой ролью в диагностике СПКЯ, УЗИ полезно для прогнозирования окончательной фертильности у пациенток с СПКЯ (ответная реакция на прием кломифена цитрата, риск синдрома гиперстимуляции яичников, принятие решения о зрелости яйце-

клеток *in vitro*). Имеются данные о том, что появление СПКЯ в отсутствие явных признаков СПКЯ возможно у женщин, подвергающихся стимуляции яичников для оплодотворения *in vitro*. УЗ-исследование позволяет также проводить скрининг гиперплазии эндометрия.

С целью повышения точности и специфичности УЗИ яичников экспертами даны следующие технические рекомендации [2]:

- требуется оборудование экспертного класса и обученный специалист;

- необходимо отдавать предпочтение трансвагинальному исследованию, особенно у тучных пациенток;

- регулярно менструирующие женщины должны обследоваться в раннюю фолликулярную фазу (3–5-й день цикла), а женщины с аменореей – в случайный день или на 3–5-й день после начала прогестаген-индуцированного кровотечения;

- при наличии доминантного фолликула (более 10 мм³) или желтого тела УЗ-исследование необходимо повторить во время следующего менструального цикла;

- расчет овариального объема проводится с использованием упрощенной формулы для вытянутого эллипсоида (0,5 длина ширина толщина);

- подсчет фолликулов должен проводиться как в продольном, поперечном, так и в переднезаднем сечениях яичников. Размер фолликулов должен выражаться как средний диаметр, измеренный в трех срезах.

Важно помнить, что СПКЯ является диагнозом исключения. Необходимо исключение ряда синдромов и нозологий [1]: врожденная дисфункция коры надпочечников, различные формы гиперкортицизма, гиперпролактинемия, вирилизирующие опухоли, врожденный гипертрихоз, первичный гипотиреоз, акромегалия, заболевания печени с нарушениями синтетической функции, ятрогении, идиопатический гирсутизм.

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Комплексная терапия пациенток с СПКЯ направлена на восстановление фертильности, нормализацию менструального цикла, минимизацию метаболических нарушений,

коррекцию массы тела и устранение косметических де-фектов (андрогензависимой дермопатии).

Важным принципом ведения пациенток с СПКЯ является индивидуализация лечения с учетом жизненных целей и планов пациентки. Перед началом медикаментозной терапии важное внимание акцентируется на образ жизни, прежде всего снижение массы тела, а также отказ от курения. Своевременная коррекция массы тела приводит к нормализации менструального цикла у 80% женщин без назначения какой-либо другой терапии, у 29% из них наступает беременность без стимуляции овуляции [1]. Длительная стимуляция овуляции без снижения массы тела ассоциирована с синдромом преждевременного истощения яичников [1]. Современные исследования свидетельствуют о большей эффективности рационального питания со снижением массы тела на 5-10% по сравнению с применением метформина в отношении снижения ИР у пациенток с СПКЯ и избыточной массой тела [10].

С целью снижения степени выраженности гирсутизма используют препараты, содержащие антиандрогены. В ходе клинических исследований доказана эффективность лекарственного средства «Диане» (ципротерон ацетат в сочетании с этинилэстрадиолом), при применении курсами по 6 месяцев [2, 16]. У женщин, не заинтересованных в наступлении беременности, для профилактики гиперпластических процессов в эндометрии и снижения риска развития аденокарциномы рекомендуется прием гестагенов (дюфастон 10–20 мг внутрь, утрожестан 100–200 мг интравагинально) или медроксипрогестерон (провера) по 10 мг в день с 10-го по 25-й день от начала менструации или индуцированной менструальноподобной реакции. Указанные лекарственные средства принимают в течение 6 месяцев.

В случае необходимости восстановления фертильности (при неэффективности немедикаментозных методов и назначения метформина) лечение проводится в несколько этапов. **Первая линия терапии** - индукции овуляции с использованием кло-

мифена цитрата. Терапия дексаметазоном, предварительная терапия комбинированными оральными контрацептивами увеличивают вероятность наступления беременности [2]. Кломифена цитрат (кlostилбегит) применяется в дозе 50–150 мг в день с 5-го по 9-й день от начала менструации или индуцированного менструального цикла. Эффективность стимуляции овуляции оценивают путем УЗИ контроля за ростом доминантного фолликула и увеличением толщины эндометрия с 10-го по 16-й день менструального цикла. Стимуляцию овуляции кломифена цитратом проводят в течение 3–4 менструальных циклов. Этот препарат обладает антиэстрогенным эффектом, в связи с чем при его приеме уменьшается количество слизи в канале шейки матки, снижается пролиаеваемость шейечной слизи для сперматозоидов. Поэтому при терапии кломифена цитратом рекомендуется применение этинилэстрадиола в дозе 0,025 мг в день с 10-го по 16-й день менструального цикла. Препараты прогестерона (например, Дюфастон 20–40 мг) вводятся с 16-го дня модулируемого менструального цикла до установления факта наличия или отсутствия беременности. При наступлении беременности прием прогестерона продолжается, дозы корректируются индивидуально. Протоколы не нашла.

При отсутствии наступления беременности назначается **вторая линия терапии**: использование гонадотропинов или хирургического вмешательства (лапароскопические методы) на яичниках. Гонадотропины назначаются в течение 3–5 менструальных циклов со 2-го или 5-го дня менструального цикла. Применяют человеческий менопаузальный гонадотропин – Пергонал, Хумегон, Неопергонал, содержащие ЛГ и ФСГ в равных количествах в суточной дозе 75–150 ЕД. Эффективность препаратов также контролируется при помощи УЗИ. При достижении доминантным фолликулом диаметра 16–17 мм и увеличении толщины эндометрия до 8–10 мм вводят препарат хорионического гонадотропина Профази (3000–5000–10000 ЕД), либо Прегнил (5000 ЕД) на 14 день индуцированного цикла [2, 16].

Эффективность восстановления овуляции составляет 80% при использовании кломифенцитрата, 90% – при использовании гонадотропинов; частота наступления беременности: 45 и 60% соответственно. Примерно у 6% пациенток индуцированная беременность прерывается, обычно в I триместре [2]. Пульс-терапия гонадотропным релизинг-гормоном способствует индукции овуляции у 73% пациенток, беременность наступает у 46 % [11].

Лапароскопические вмешательства без проведения медикаментозной терапии бесплодия эффективны менее чем у 50% женщин, что вызывает необходимость использования дополнительной экзогенной индукции овуляции [6]. Интересны результаты исследований, проведенных у пациенток с СПКЯ, резистентных к кломифена цитрату: после 6-и месячной терапии метформинном частота наступления беременности составляет 21%, преждевременное прерывание беременности – 9,3%, рождение детей – 80,6%, в то время как после электрокаутеризации яичников: 13,4%, 29,0%, 64,5%, соответственно [7].

Третья линия терапии, использование оплодотворения *in vitro*, применяется при неэффективности всех приведенных выше методик. Оплодотворение *in vitro* и перенос эмбриона является результативным методом лечения бесплодия при СПКЯ [12]. Однако, несмотря на эффективность терапии, при СПКЯ повышен риск спонтанных абортoв до 26,0% по сравнению с 10,2% в группе женщин с трубным фактором бесплодия. Пациентки с СПКЯ относятся к группе риска развития осложнений беременности (гестационного сахарного диабета, гестоза, преждевременных родов), высока частота родоразрешения путем операции кесарева сечения. Вместе с тем, отсутствуют данные о достоверности увеличения частоты рождения детей в асфиксии, маловесных или крупных к сроку гестации, а также неонатальной смертности и врожденных пороков развития от матерей с СПКЯ [12]. Также имеются данные о том, что прием метформина во время беременности снижает вероятность развития гестацион-

ного сахарного диабета и рождения детей, маловесных к сроку гестации [13].

Таким образом, вокруг синдрома поликистозных яичников и по сей день остается много загадок. Существует несколько теорий, объясняющих механизмы развития СПКЯ: центральная, яичниковая, инсулиновая, во внимание принимается возможность развития фенокопий, также ведется поиск генов-кандидатов, ответственных за развитие патологии [1]. Несмотря на неоднозначность этиологии и патогенеза, четко определены диагностические критерии заболевания. Лечение направлено на восстановление фертильности, нормализацию менструального цикла, минимизацию метаболических нарушений и коррекцию массы тела, устранение андрогензависимой дерматопии. Следует обращать внимание на то, что лечебная тактика определяется не только клинической картиной, но в большей степени согласуется с планами пациентки. Модификация образа жизни, возможности медикаментозной терапии, методики хирургических вмешательств и вспомогательные репродуктивные технологий позволяют приблизить каждую пациентку к желаемому результату.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синдром поликистозных яичников: Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007.- 386с.
2. И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадеев. Эндокринология: Учебник. - Москва: Медицина, 2000. 632с.
3. CONSILIUM-MEDICUM »» Том 06/N 9/2004 «Синдром поликистозных яичников» Международный диагностический консенсус (2003 г.) и современная идеология терапии. Д.Е.Шилин Российская медицинская академия последипломного образования МЗ и СР РФ, Москва
4. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reproduct 2004;19:41-7; FertilSteril 2004;81:19-25
5. Акушерство от десяти учителей: Учебное пособие / под ред С.К. Кэмпбелла, К. Лиза ; Перевод с английского под ред. В.Н. Серова – семнадцатое издание – М. : Мед. информ агентств, 2004 – 464 с.
6. The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group* March 2–3, 2007, Thessaloniki, Greece
7. Paloba C. Orio F. Jr., Nardo L.G. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy citrate-resistant women with PCOS: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial // JCE & M. - 2004; 89 (10): 4801-4809.
8. И.Б. Манухин, М.А. Геворкян. Синдром поликистозных яичников. М, 2004
9. Акушерство от десяти учителей: Учебное пособие / под ред С.К. Кэмпбелла, К. Лиза ; Перевод с английского под ред. В.Н. Серова – семнадцатое издание – М. : Мед. информ агентств, 2004 – 464 с.
10. Effect of Metformin compared with hypocaloric diet on serum C-reactive protein level and insulin resistance in obese and overweight women with polycystic ovary syndrome/Esfahanian F, Zamani MM, Heshmat R, MoiniNia F. – 2012 //http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279603/ Дата доступа 14.01.2013
11. Prospective, randomized comparison between pulsatile GnRH therapy and combined gonadotropin (FSH+LH) treatment for ovulation induction in women with hypothalamic amenorrhea and underlying polycystic ovary syndrome / Dubourdiou S, Fr our T, Dessolle L, Barri re P - 2012 //http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23298894 / Дата доступа 14.01.2013
12. Pregnancy outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer in infertile women with polycystic ovarian syndrome / Wang XX, Luan CX, Zhang W, Hu SM – 2012 //http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23302728 / Дата доступа 13.01.2013
13. Polycystic ovary syndrome and pregnancy / Sir-Petermann T, Ladr n de Guevara A, Villarroel AC, Preisler J, Echibur B, Recabarren S – 2012 //http://www.ncbi.

- nlm.nih.gov/pubmed/23282707 / Дата доступа 13.01.2013
14. Genetics of polycystic ovary syndrome / Barber TM, Franks S. – 2012 //http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24002403 / Дата доступа 15.09.2013
 15. Ovarian volume and antral follicle count assessed by MRI and transvaginal ultrasonography: a methodological study / Leonhardt H, Gull B, Stener-Victorin E, Hellström M. / Acta Radiol. 2013 Aug 7 / http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23926234 / Дата доступа 15.09.2013
 16. Polycystic ovary syndrome: physiopathology review / Fux Otta C, Fiol de Cuneo M, Szafryk de Mereshian P / Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2013;70(1):27-30 //http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23920100 / Дата доступа 15.09.2013
 17. Continuous administration of a P450 aromatase inhibitor induces polycystic ovary syndrome with a metabolic and endocrine phenotype in female rats at adult age / Maliqueo M, Sun M, Johansson J, Benrick A, Labrie F, Svensson H, Linn M, Duleba AJ, Stener-Victorin E / Endocrinology. 2013 Jan;154(1):434-45 / http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23183180 / Дата доступа 15.09.2013