



DOI: 10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-3

УДК 575.162

# Ассоциация полиморфного локуса rs4880 гена супероксиддисмутазы 2 (*SOD2*) с синдромом поликистозных яичников: мета-анализ

Р.М. Али<sup>1</sup> , С.В. Ломтева<sup>2</sup> , А.А. Александрова<sup>1</sup> , М.Н. Аммар<sup>1</sup> ,  
И.Г. Буланов<sup>1</sup> , Т.П. Шкурат<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет», ул. Большая Садовая, д. 105/42, г. Ростов-на-Дону, 344006, Российская Федерация

<sup>2</sup> Центр репродукции человека и ЭКО, ул. Бодрая, д. 90, г. Ростов-на-Дону, 344068, Российская Федерация

Автор для переписки: Р.М. Али (*rubam.ali@mail.ru*)

## Резюме

**Актуальность:** По данным ВОЗ примерно 8-13% женщин репродуктивного возраста страдают синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), при этом до 70% женщин во всем мире с СПКЯ остаются не диагностированными. СПКЯ является наиболее распространенной причиной ановуляции и основной причиной бесплодия. Для СПКЯ характерны окислительный стресс и снижение антиоксидантного статуса. Активность антиоксидантных ферментов генетически детерминирована и зависит от наличия полиморфных аллелей. Показано, что полиморфный вариант Ala16Val гена *SOD2* может приводить к истощению фермента и быть ассоциированным с риском развития СПКЯ. В литературе присутствуют противоречивые данные об ассоциации полиморфного локуса rs4880 гена *SOD2* с СПКЯ. **Цель исследования:** Исследовать ассоциацию полиморфного локуса Val16Ala гена митохондриальной супероксиддисмутазы (*SOD2*) с синдромом поликистоза яичников по протоколу проведения систематических обзоров и мета-анализов PRISMA в исследованиях «случай-контроль». **Материалы и методы** Проведен всесторонний поиск по электронным базам данных, включая PubMed, eLibrary, Science Direct, Google Scholar, EMBASE, Scopus и Кокрановскую библиотеку исследований, опубликованных до декабря 2022 года и посвященных поиску ассоциаций между полиморфизмом rs4880 в гене *SOD2* и СПКЯ. Поиск проводился по следующим ключевым словам: «Синдром поликистозных яичников» или «СПКЯ», «супероксиддисмутазы 2» или «SOD2» или «MnSOD», «полиморфизм» или «SNP» или «вариант» или «rs4880» или Ala16Val или C47T на английском, арабском и русском языках. Из 95 релевантных публикаций критериям соответствовали 6 подходящих исследований «случай-контроль» с 1606 случаями СПКЯ и 1333 контролями для включения в данный мета-анализ. Большинство отобранных исследований были проведены в Западной Азии. Мета-анализ проводился в соответствии с протоколом PRISMA и использованием Review Manager версии 5.4. **Результаты:** Показано, что наличие, по крайней мере, одной

копии Т-аллеля в полиморфном локусе rs4880 у пациентов с СПКЯ увеличивает риск развития синдрома в трех генетических моделях: доминантной, аллельной и гетерозиготной. **Заключение:** Результаты мета-анализа демонстрируют, что полиморфизм rs4880 гена *SOD2* может быть фактором риска развития СПКЯ, и предполагается, что аллель Val может повышать риск развития СПКЯ.

**Ключевые слова:** мета-анализ; СПКЯ; rs4880; *SOD2*; Ala16Val; PRISMA; бесплодие

**Для цитирования:** Али РМ, Ломтева СВ, Александрова АА, и др. Ассоциация полиморфного локуса rs4880 гена супероксиддисмутазы 2 (*SOD2*) с синдромом поликистозных яичников: мета-анализ. Научные результаты биомедицинских исследований. 2025;11(1):57-74 DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-3

# Association of polymorphic locus rs4880 of superoxide dismutase 2 gene (*SOD2*) with Polycystic Ovary Syndrome: A meta-analysis

Ruba M. Ali<sup>1</sup> , Svetlana V. Lomteva<sup>2</sup> , Anzhela A. Alexandrova<sup>1</sup> ,  
Manar N. Ammar<sup>1</sup> , Igor G. Bulanov<sup>1</sup> , Tatyana P. Shkurat<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Southern Federal University,  
105/42 Bolshaya Sadovaya St., Rostov-on-Don, 344006, Russia

<sup>2</sup> Center for Human Reproduction and IVF,  
90 Bodraya St., Rostov-on-Don, 344068, Russia

Corresponding author: Ruba M. Ali (ruba.m.ali@mail.ru)

## Abstract

**Background:** According to WHO, approximately 8-13% of women of reproductive age suffer from polycystic ovary syndrome (PCOS), while up to 70% of women worldwide with PCOS remain undiagnosed. PCOS is the most common cause of anovulation and the main cause of infertility. PCOS is characterized by oxidative stress and a decrease in antioxidant status. The activity of antioxidant enzymes is genetically determined and depends on the presence of polymorphic alleles, and it has been shown that the polymorphic variant Ala16Val of the *SOD2* gene can lead to enzyme depletion and be associated with the risk of PCOS. There are contradictory data in the literature on the association of the polymorphic locus rs4880 of the *SOD2* gene with PCOS. **The aim of the study:** To investigate the association of the polymorphic locus Val16Ala of the mitochondrial superoxide dismutase (*SOD2*) gene with polycystic ovarian syndrome according to the PRISMA protocol of systematic reviews and meta-analyses in case-control studies. **Materials and methods:** A comprehensive search was conducted on electronic databases, including PubMed, eLibrary, Science Direct, Google Scholar, EMBASE, Scopus and the Cochrane Library of studies published before December 2022 and devoted to the search for associations between rs4880 polymorphism in the *SOD2* gene and PCOS. The search was conducted by the following keywords: "Polycystic ovary syndrome" or "PCOS", "superoxide dismutase 2" or "SOD2" or "MnSOD", "polymorphism" or "SNP" or "variant" or "rs4880" or Ala16Val or C47T in English, Arabic and Russian. Out of 95 relevant publications, 6 suitable case-control studies with 1,606 cases of PCOS and 1,333 controls

met the criteria for inclusion in this meta-analysis. Most of the selected studies were conducted in Western Asia. The meta-analysis was carried out in accordance with the PRISMA protocol and using Review Manager version 5.4. **Results:** It has been shown that the presence of at least one copy of the T-allele in the polymorphic locus rs4880 in patients with PCOS was shown to increase the risk of developing the syndrome in three genetic models: dominant, allelic and heterozygous. **Conclusion:** The results of the meta-analysis demonstrate that the rs4880 polymorphism of the *SOD2* gene may be a risk factor for the development of PCOS, and it is assumed that the Val allele may increase the risk of developing PCOS.

**Keywords:** meta-analysis; PCOS; rs4880; SOD2; Ala16Val; PRISMA; infertility

**For citation:** Ali RM, Lomteva SV, Alexandrova AA, et al. Association of polymorphic locus rs4880 of superoxide dismutase 2 gene (*SOD2*) with Polycystic Ovary Syndrome: A meta-analysis. Research Results in Biomedicine. 2025;11(1):57-74. Russian. DOI:10.18413/2658-6533-2025-11-1-0-3

**Введение.** Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – одно из самых распространенных патологических состояний среди женщин репродуктивного возраста: По данным ВОЗ примерно 8-13% женщин репродуктивного возраста страдают синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), при этом до 70% женщин во всем мире с СПКЯ остаются недиагностированными. СПКЯ является наиболее распространенной причиной ановуляции и основной причиной бесплодия [1, 2]. СПКЯ – хроническое системное заболевание со многими гетерогенными клиническими проявлениями, наиболее распространенными из которых являются гирсутизм, гиперандрогения, хронические нарушения менструального цикла или овуляции и морфология поликистозных яичников [3, 4]. Показано, что в 40% случаев СПКЯ приводит к бесплодию [5]. Это часто связано с метаболическими нарушениями, такими как дислипидемия [6], нарушение толерантности к глюкозе и резистентности к инсулину [7], что, в свою очередь, приводит к развитию ожирения, диабета 2 типа [8, 9], сердечно-сосудистым заболеваниям, раку эндометрия [10, 11] и метаболическим нарушениям [12], которые действуют синергически. Вариабельность клинических проявлений СПКЯ обуславливает наличие значительных трудностей при постановке диагноза.

Появляется все больше доказательств того, что в патогенезе участвуют хроническое воспаление и окислительный стресс [13, 14]. Недавно было обнаружено, что окислительный стресс и хроническое воспаление низкой степени активности сопровождаются снижением антиоксидантной способности у пациенток с СПКЯ [3, 15]. В то же время активные формы кислорода играют важную физиологическую роль в процессах женской репродукции, таких как оогенез, фолликулогенез, стероидогенез, эмбриональное развитие и беременность [16]. Избыточные уровни активных форм кислорода обладают достаточно разрушительным эффектом. Окислительный стресс изменяет овариальный стероидогенез в сторону увеличения выработки андрогенов, что приводит к атрезии фолликулов. Кроме того, это состояние сильно ассоциировано с хроническим воспалением. Таким образом, окислительный стресс может повлиять на созревание яйцеклеток и исход беременности [17]. СПКЯ имеет сложную этиологию, вызванную сочетанием генетических, эпигенетических факторов и факторов окружающей среды. Высокая интенсивность хронического воспаления и ассоциированная с ним повышенная интенсивность свободно-радикальных процессов влияют на развитие СПКЯ [13, 18, 19]. При изучении патогенеза СПКЯ

появляется все больше информации о повреждающем влиянии окислительного стресса на антиоксидантные свойства организма [20]. Биомаркеры окислительного стресса значительно повышены в сыворотке крови и фолликулярной жидкости, а общий уровень антиоксидантов в сыворотке крови снижен у женщин с СПКЯ, по сравнению со здоровыми женщинами [21, 22, 23]. Среди различных детерминант СПКЯ, ассоциированных с окислительным стрессом, важнейшая роль отводится генетическим факторам: полиморфизму генов, регулирующих окислительный стресс, и эпигенетической регуляции.

Супероксиддисмутаза 2 (SOD2) является митохондриальной изоформой SOD, или марганцевой SOD (MnSOD), которая является ведущим антиоксидантным ферментом в митохондриях и находится во всех клетках, потребляющих кислород. SOD2 детоксицирует супероксидные анион-радикалы ( $O_2^{\cdot-}$ ), превращая их в перекись водорода ( $H_2O_2$ ), которая затем восстанавливается каталазой (CAT) и глутатионпероксидазами (GPx) до воды [24]. По данным геномного браузера UCSC [25], структурная организация гена *SOD2* представлена пятью экзонами, расположенными на хромосоме 6q25.3. По данным проекта GTEx, экспрессия гена демонстрируется в 54 тканях человека. Суммарное медианное количество транскриптов на миллион пар оснований (TPM) – 3058. Наибольшее медианное значение отмечается в скелетной мышечной ткани – 496.1 TPM [26]. Было показано, что наличие полиморфизмов в гене *SOD2* ассоциировано с наличием ряда многофакторных заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, диабет и его осложнения, ожирение, рак простаты и рак молочной железы [27-30]. SOD2 является важным ферментом, который играет центральную роль в ответе на окислительный стресс. Полиморфный

локус rs4880 (Ala16Val или C47T) гена *SOD2*, приводит к замене аланина на валин, что приводит к накоплению супероксида в митохондриальном матриксе и, соответственно, большей выраженности окислительных повреждений мтДНК [31]. Ранее ассоциация полиморфизма rs4880 гена *SOD2* с СПКЯ была изучена в различных популяциях мира [13, 24, 32-35], однако результаты остаются противоречивыми.

**Цель исследования.** Исследовать ассоциацию полиморфного локуса Val16Ala гена митохондриальной супероксиддисмутазы (*SOD2*) с синдромом поликистоза яичников по протоколу проведения систематических обзоров и мета-анализов PRISMA в исследованиях «случай-контроль».

#### **Материалы и методы исследования** *Стратегия поиска исследований*

В течение декабря 2022 года мы систематически проводили всесторонний поиск по электронным базам данных, включая PubMed, eLibrary, Science Direct, Google Scholar, EMBASE, Scopus и Кокрановскую библиотеку исследований, выявив значимые ассоциации между полиморфизмом rs4880 в гене *SOD2* и СПКЯ. Поиск проводился по следующим ключевым словам: "Синдром поликистозных яичников" или "СПКЯ", "супероксиддисмутаза 2" или "SOD2" или "MnSOD", "полиморфизм" или "SNP" или "вариант" или "rs4880" или Ala16Val или C47T на английском, арабском и русском языках. Также был проведен ручной поиск в списке литературы для выявления других потенциальных публикаций. Данный систематический обзор был проведен в соответствии с основными требованиями к систематическим обзорам и мета-анализам PRISMA [36].

#### *Критерии включения и исключения*

Отбор работ для мета-анализа проводился в соответствии со следующими критериями: (i) исследования с дизайном «случай-контроль»; (ii) исследования, в

которых оценивалась ассоциация локуса rs4880 (Ala16Val или C47T) гена *SOD2* с СПКЯ; (iii) оригинальные исследования с генотипическими данными для расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Критерии исключения: (i) исследования, в которых не рассматривалась ассоциация rs4880 с СПКЯ; (ii) повторяющиеся публикации; (iii) рефераты, мета-анализы или обзорные статьи;

#### *Отбор исследований*

Извлечение данных из оригинальных публикаций и их методологическая оценка были проведены тремя исследователями независимо друг от друга. Для каждого исследования были определены следующие основные характеристики: (i) имя первого автора; (ii) год публикации; (iii) место проведения исследования; (iv) количество участников в экспериментальной и контрольной группах; (v) методы генотипирования; (vi) генотипические и аллельные распределения (Табл. 1).

#### *Статистический анализ*

Для каждого исследования в контрольных группах соблюдалось уравнение Харди–Вайнберга (HWE). Для проведения мета-анализа использовали программное обеспечение Review Manager версии 5.4 [37]. Величина ассоциации между полиморфизмом rs4880 гена *SOD2* и риском СПКЯ оценивалась с использованием критерия отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Изучалась общая ассоциация в рамках доминантной модели

(СС + СТ против ТТ), рецессивной модели (ТТ против ТС + СС), аллельной модели (С против Т), гомозиготной модели (СС против ТТ) и гетерозиготной модели (СТ против ТТ). Важность комбинированного ОШ оценивалась с использованием Z-значений, а p-значение <0,05 было установлено статистически значимым.

Статистическая неоднородность между исследованиями оценивалась с помощью Q-критерия на основе хи-квадрат и статистики  $I^2$ . Если  $I^2$  превышал 50%, неоднородность считалась высокой, и для объединения ОШ использовалась модель случайного эффекта. В противном случае, если  $I^2$  составлял менее 50%, использовалась модель с фиксированным эффектом.

#### **Результаты**

##### *Характеристика включенных исследований*

В результате поиска литературы было отобрано в общей сложности 95 релевантных публикаций. После исключения повторяющихся и нерелевантных публикаций, в мета-анализ были включены 6 оригинальных работ, исследующих ассоциацию rs4880 гена *SOD2* с СПКЯ (Рис. 1). Большинство отобранных исследований было проведено на популяциях, проживающих в Турции, Иране, Саудовской Аравии [32-35]. Две работы были проведены на китайской и словенской популяциях [13, 24]. Отобранные исследования и их основные характеристики представлены в таблице 1.

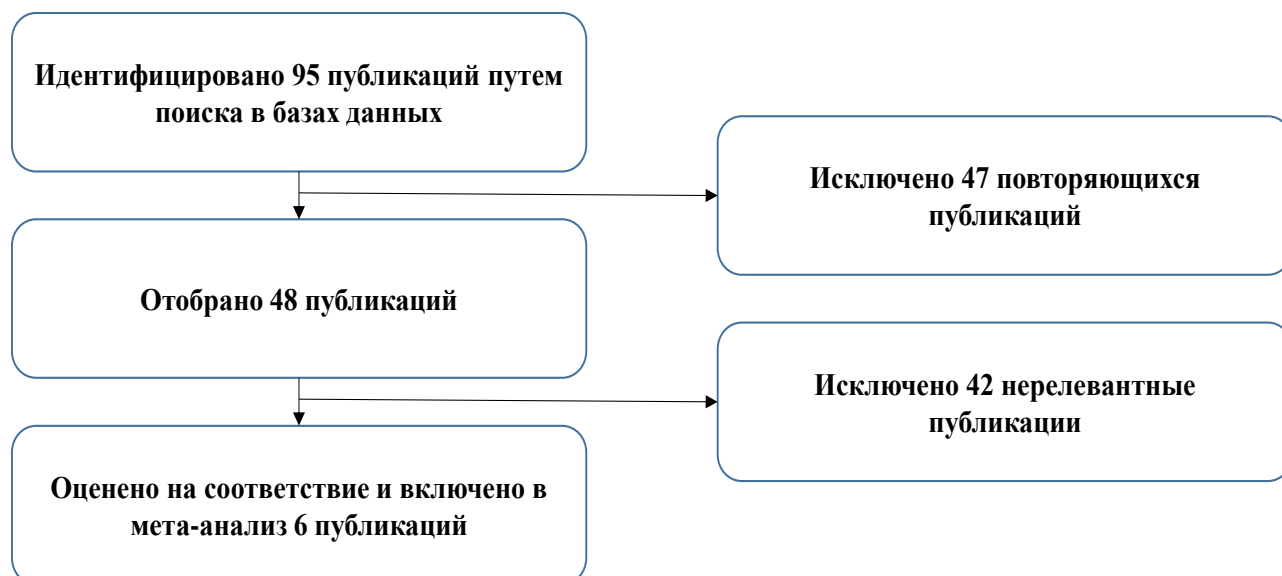


Рис. 1. Блок-схема отбора публикаций для мета-анализа  
Fig. 1. Block diagram of the selection of publications for meta-analysis

Таблица 1

Характеристика опубликованных исследований, включенных в мета-анализ

Table 1

Characteristics of published studies included in the meta-analysis

Первый автор, год	Страна	Размер выборки (n)		Метод генотипирования	Генотип					
		СПКЯ	Контроль		СПКЯ			Контроль		
					ТТ	СТ	СС	ТТ	СТ	СС
Alkhuriji, 2021	Саудовская Аравия	99	98	ПЦР-РВ TaqMan	7	60	32	10	42	46
Arslan, 2019	Турция	100	100	ПДРФ	36	45	19	44	39	17
Herman, 2020	Словения	168	82	ПЦР-РВ TaqMan	42	91	35	18	37	27
Liu, 2019	Китай	932	745	ПДРФ	687	22 3	22	589	14 7	9
Polat, 2020	Турция	132	133	ПДРФ	63	51	18	44	74	15
Salahshoor, 2018	Иран	175	175	ПДРФ	36	80	59	30	75	70

Результат мета-анализа

Данный мета-анализ был основан на 6 исследованиях, посвященных поиску ассоциаций полиморфного локуса rs4880 гена *SOD2* с СПКЯ, которые были опубликованы в период с 2018 по 2021 год. В общей сложности 1606 случая и 1333 контрольных исследований были оценены для поиска ассоциации между полиморфизмом rs4880 гена *SOD2* и СПКЯ. Аллель Т рассматривался как аллель риска. Мета-анализ продемонстрировал, что отсутствует статистически значимая ассоциация, как показано на рисунках 2, 3, 4, 5, 6 и таблице 2. Однако, за исключением

исследования [24], которое проводилось на китайской популяции, результаты показали значимую ассоциацию с СПКЯ при трех генетических моделях: доминантной, аллельной и гетерозиготной ( $p = 0,03$ , ОШ = 1,34, 95% ДИ 0,85 – 2,03;  $p = 0,03$ , ОШ = 1,19, 95% ДИ 1,01 – 1,40;  $p = 0,04$ , ОШ = 1,33, 95% ДИ 0,79 – 1,75), соответственно (Рис. 2, 3, 4; Табл. 2). Не было выявлено значимой связи между rs4880 и риском СПКЯ с использованием рецессивной и гомозиготной моделей ( $p = 0,24$ , OR = 1,17, 95% ДИ 0,90–1,53;  $p = 0,22$ , ОШ = 1,23, 95% ДИ 0,88–1,73), соответственно (Рис. 5, 6; Табл. 2).

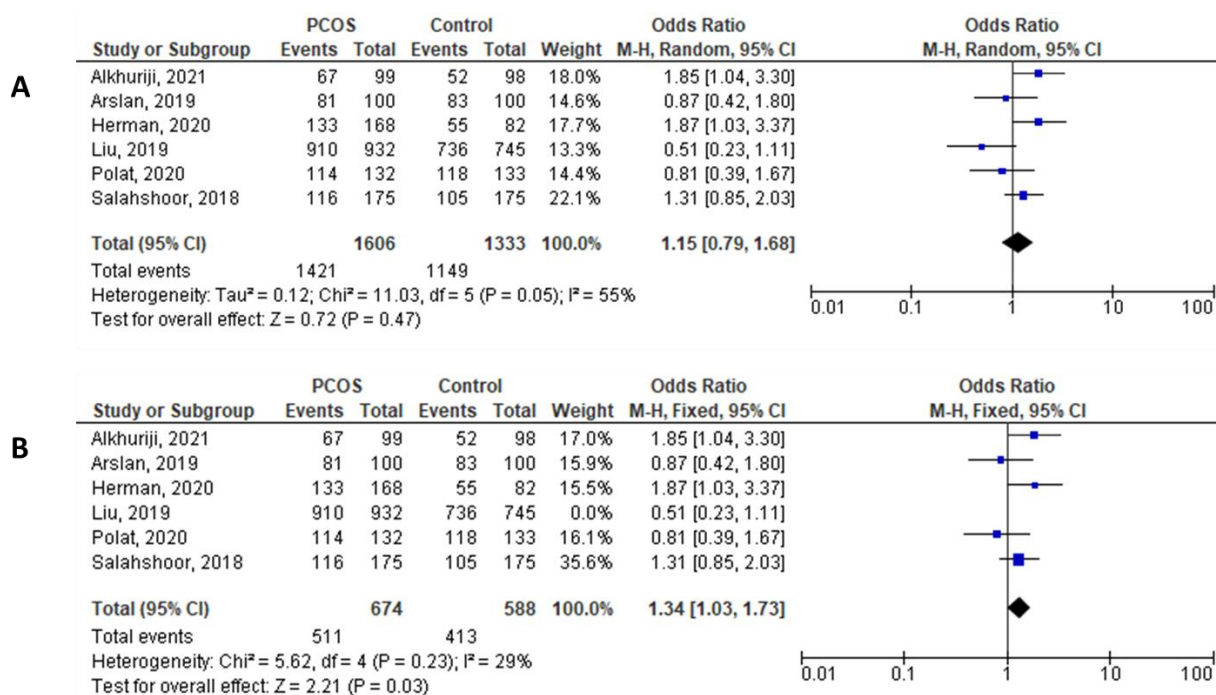


Рис. 2. Форест-график: ассоциация полиморфизма rs4880 с риском СПКЯ для доминантной модели (CC + CT против TT). А, В: с исследованием Liu и без него, соответственно  
Fig. 2. Forest plot: the association of rs4880 polymorphism with PCOS risk for the dominant model (CC + CT vs. TT). A, B: with and without Liu's study, respectively

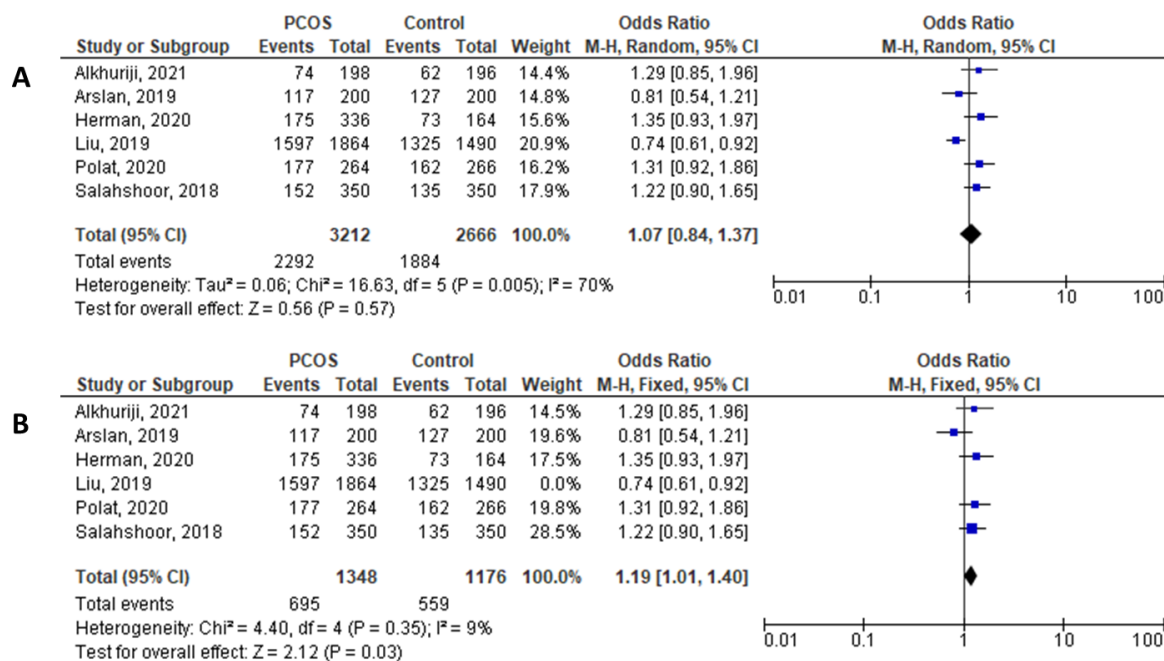


Рис. 3. Форест-график: ассоциация полиморфизма rs4880 с риском СПКЯ для аллельной модели (C против T). А, В: с исследованием Liu и без него, соответственно  
Fig. 3. Forest plot: the association of rs4880 polymorphism with PCOS risk for the allelic model (C vs. T). A, B: with and without Liu's study, respectively

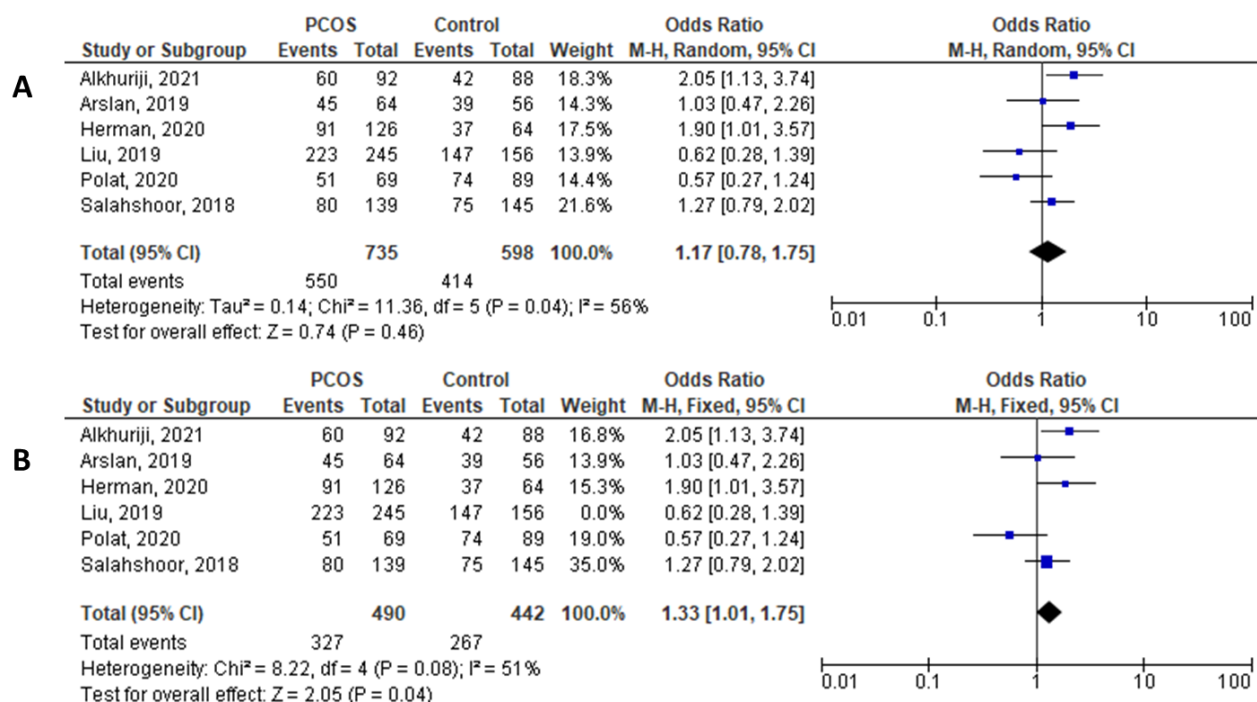


Рис. 4. Форест-график: ассоциация полиморфизма rs4880 с риском СПКЯ для гетерозиготной модели (СТ против ТТ). А, В: с исследованием Liu и без него, соответственно

Fig. 4. Forest plot: the association of rs4880 polymorphism with PCOS risk for the heterozygous model (CT vs. TT). A, B: with and without Liu's study, respectively

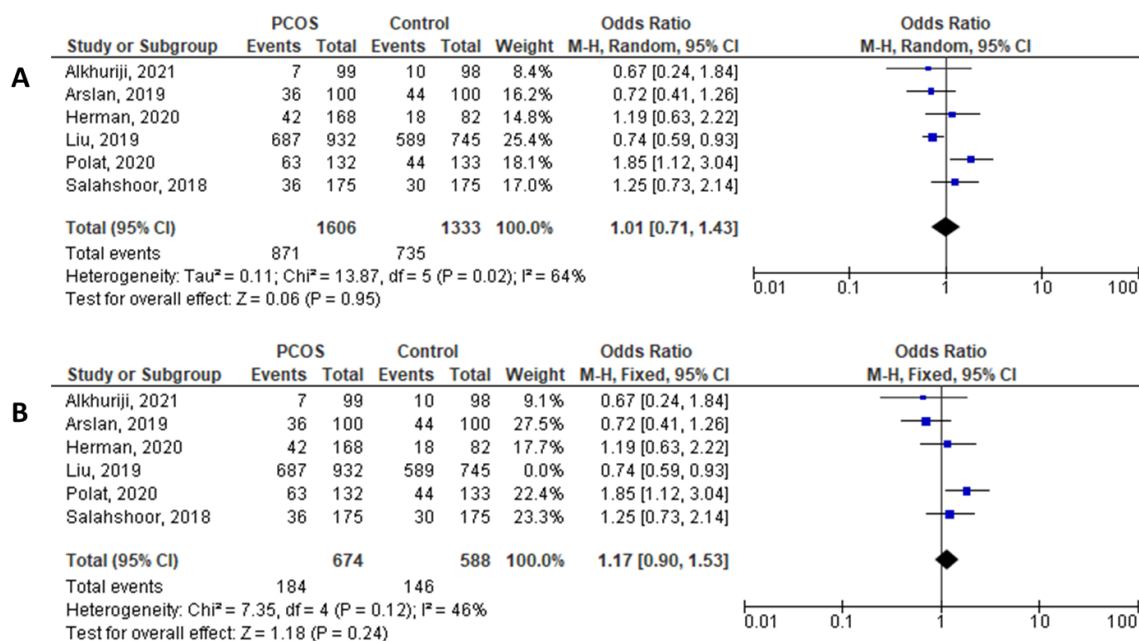


Рис. 5. Форест-график: ассоциация полиморфизма rs4880 с риском СПКЯ для рецессивной модели (СС против ТС + ТТ). А, В: с исследованием Liu и без него, соответственно

Fig. 5. Forest plot: the association of rs4880 polymorphism with PCOS risk for the recessive model (CC vs. TC + TT). A, B: with and without Liu's study, respectively



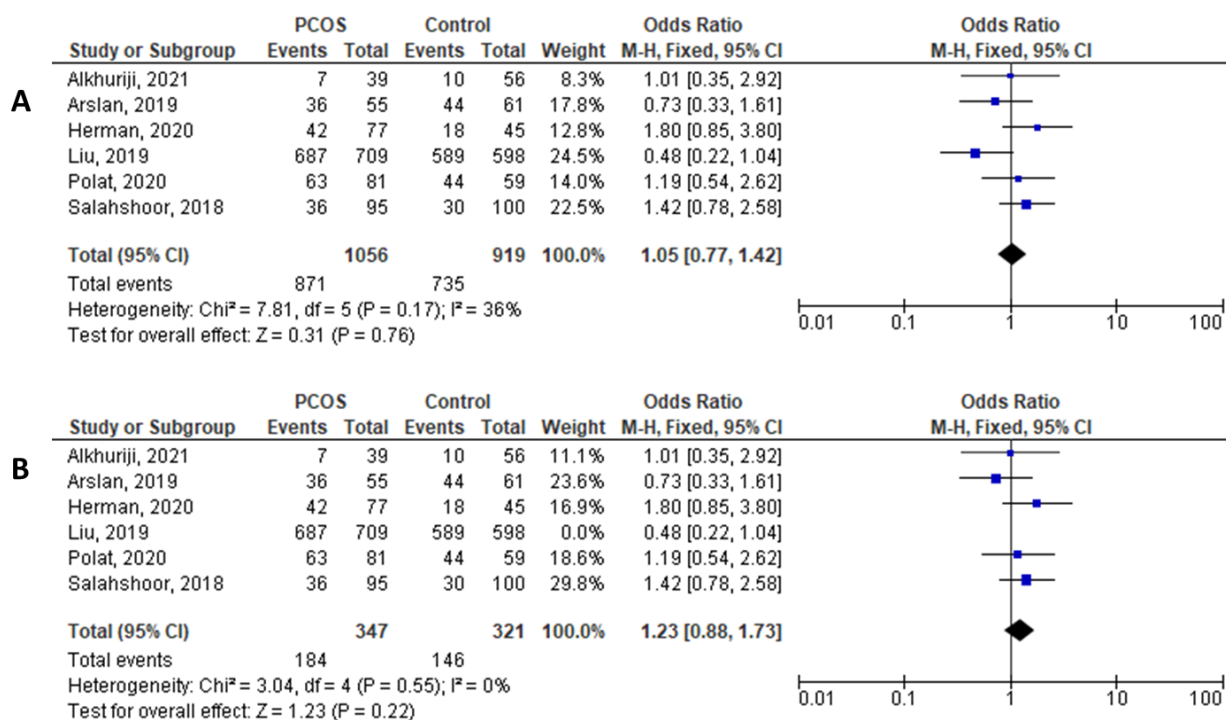


Рис. 6. Форест-график: ассоциация полиморфизма rs4880 с риском СПКЯ для гомозиготной модели (CC против TT). А, В: с исследованием Liu и без него, соответственно  
Fig. 6. Forest plot: the association of rs4880 polymorphism with PCOS risk for the homozygous model (CC vs. TT), A, B: with and without Liu's study, respectively

Таблица 2

Результаты мета-анализа для различных генетических моделей

Table 2

Meta-analysis results for various genetic models

Модель	Учитывая данные Liu, 2019			Без учёта данных Liu, 2019		
	ОШ	95% ДИ	p	ОШ	95% ДИ	p
Доминантная	1,15	[0,79, 1,68]	0,47	1,34	[0,85, 2,03]	0,03
Рецессивная	1,01	[0,71, 1,43]	0,95	1,17	[0,90, 1,53]	0,24
Аллельная	1,07	[0,84, 1,37]	0,57	1,19	[1,01, 1,40]	0,03
Гетерозиготная	1,17	[0,78, 1,75]	0,46	1,33	[0,79, 1,75]	0,04
Гомозиготная	1,05	[0,77, 1,42]	0,76	1,23	[0,88, 1,73]	0,22

Предвзятость публикаций

Систематическая ошибка публикации оценивалась с помощью воронкообразных диаграмм (Рис. 7). Они не

показали явной асимметрии, и это указывает на отсутствие предвзятости публикаций, отобранных для данного мета-анализа.

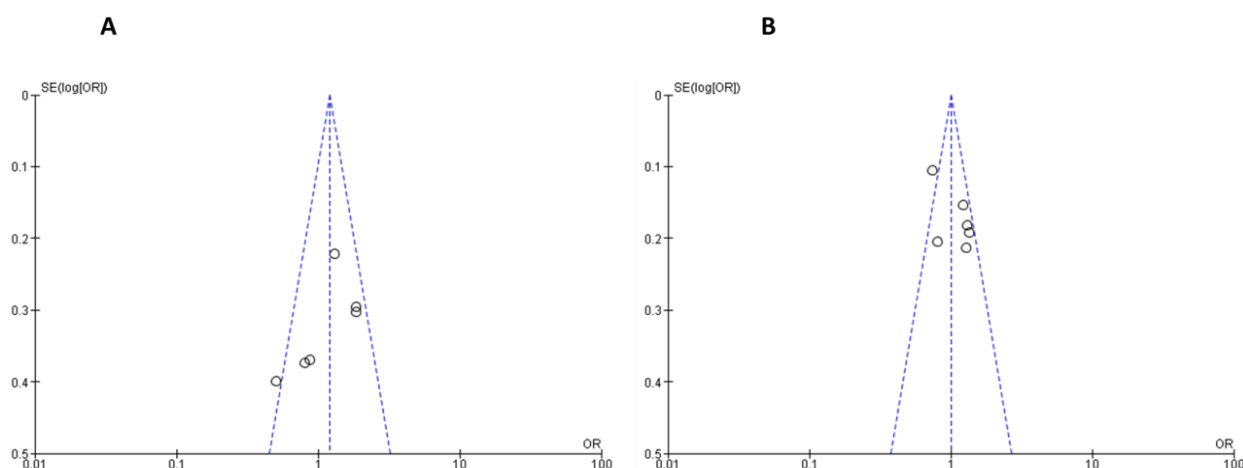


Рис. 7. Схема воронкообразных графиков для поиска ошибки публикации.

А) Доминантная модель, В) Аллельная модель.

Fig. 7. Funnel plot for finding a publication bias. A) Dominant model, B) Allelic model.

**Обсуждение.** Полиморфный локус *Ala9Val* (47C>T) гена *SOD2* изменяет последовательность, кодирующую сигнальный N-концевой пептид MTS (Matrix Targeting Signal), который направляет фермент в матрикс митохондрий. Установлено, что *SOD2*, содержащий Ala в сигнальном пептиде, на 30-40% эффективнее транспортируется в митохондрии, что способствует большей активности фермента. Val-вариант *SOD2* обладает меньшей активностью, что обуславливает повышенную продукцию супероксида и других АФК [38].

Распространенность данного полиморфизма значительно варьирует в разных этнических группах. Референсным аллелем является аллель А со средней частотой встречаемости 59% во всех популяциях мира [39]. Однако, у китайских женщин он регистрировался в 89% в контрольной группе, и в 85,7% в группе пациенток с СПКЯ [24]. Мы исключили исследование, проведенное Liu на китайской популяции [24], из-за генетической вариации, которая внесла бы повышенную гетерогенность в данный мета-анализ. Согласно данным 1000 Genome Browser, частота полиморфизма rs4880 гена *SOD2* значительно варьирует между популяциями Восточной Азии (12%) и другими популяциями, в том числе Южной и Западной Азии, Европы, Африки

и Америки, где она составляет от 41% до 58%. Такое различие в частоте аллелей наблюдалось в исследованиях, включенных в данный мета-анализ. Включение исследований из различных популяций со значительно отличающимися частотами аллелей может привести к появлению дополнительной варибельности, что потенциально может привести к необъективным или противоречивым результатам. Мы не включили исследование Liu в данный мета-анализ для сохранения сопоставимости и минимизации неоднородности данных. Проведенный мета-анализ показал снижение гетерогенности и выявил значительную ассоциацию между rs4880 гена *SOD2* и развитием СПКЯ в доминантной, аддитивной и гетерозиготной моделях. Эти результаты указывают на то, что наличие, по крайней мере, одной копии аллеля Т может быть фактором риска развития СПКЯ.

СПКЯ является наиболее распространенной эндокринопатией, многофакторность которой обусловлена генетическими, эпигенетическими факторами и факторами окружающей среды. Результаты современных исследований прояснили ключевую роль гиперандрогении и инсулинорезистентности в возникновении и прогрессировании СПКЯ [40].

Гиперандрогения и инсулинорезистентность запускают различные сигнальные пути и патологические процессы в организме, способствуя появлению сложного спектра симптомов и признаков, связанных с СПКЯ [11, 41]. При этом важно отметить, что гиперандрогения и инсулинорезистентность демонстрируют синергизм и циклическое взаимодействие. В то же время все большее внимание уделяется влиянию окислительного стресса и последующего хронического воспаления в яичниках пациенток с СПКЯ [15, 16, 42]. Окислительный стресс определяется как нарушение равновесия в системе прооксиданты↔антиоксиданты, сопровождающееся повышенной интенсивностью свободно-радикальных процессов, что приводит к повреждению биологических молекул и клеточных структур. Многочисленные исследования показали, что интенсивность свободно-радикальных процессов значительно повышена у женщин с СПКЯ [43, 44, 45]. Биомаркеры окислительного стресса значительно изменены в сыворотке крови и фолликулярной жидкости женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой. Окислительный стресс вступает в цикл синергетического эффекта с гиперандрогенизмом и резистентностью к инсулину. Поскольку окислительный стресс может ухудшать основные признаки синдрома, он способен влиять на поглощение глюкозы в таких тканях, как мышцы и жировая ткань, снижая секрецию инсулина. Он также может стимулировать пролиферацию тека-клеток яичников и выработку андрогенов [42]. На структуру и функцию белков, задействованных в регуляции окислительного стресса, может оказывать значимое влияние генетический полиморфизм. Функциональные миссенс-полиморфизмы могут приводить к изменению заряда белковой молекулы, а также могут изменять активность антиоксидантных ферментов, и ферментов, участвующих в стероидогенезе, таких как CYP17A и др.

Митохондрии являются важной структурой, которая продуцирует активные формы кислорода, что способствует развитию окислительного стресса, поскольку дисфункция митохондрий и снижение их способности элиминировать АФК связаны с такими проявлениями СПКЯ, как ожирение, инсулинорезистентность, гиперандрогения, гиперинсулинемия, патологическое развитие фолликулов и хроническое воспаление низкой степени активности [46]. Окислительный стресс в этом состоянии может индуцировать воспалительную среду, которая стимулирует выработку андрогенов яичниками путем стимуляции пролиферации тека-клеток и усиления экспрессии стероидогенных ферментов, таких как CYP11A1, CYP17A1 и 3βHSD. Кроме того, окислительный стресс и провоспалительные цитокины повышают резистентность к инсулину и влияют на сигнальный путь инсулина, что приводит к гиперинсулинемии, стимулируя стероидогенез тека-клеток [6]. Таким образом, накопление АФК, следовательно, способствует нарушению регуляции яичниковых тека-клеток и приводит к гиперандрогении, ановуляции, метаболическим и сердечно-сосудистым последствиям.

SOD2 является основным ферментом в системах антиоксидантной защиты, ключевая роль которого заключается в детоксикации митохондриальных супероксидных анион-радикалов ( $O_2^-$ ) до перекиси водорода ( $H_2O_2$ ) и далее до  $H_2O$  с помощью каталазы (CAT) и глутатион пероксидазы (GPx). Полиморфный локус rs4880 (Ala16Val или C47T) в гене *SOD2* представляет собой однонуклеотидный полиморфизм, который участвует в замене цитозина на тимин (аланина на валин) в N-концевой митохондриальной последовательности-мишени Matrix Targeting Signal (MTS) [31]. Предполагается, что этот SNP снижает эффективность транспорта SOD2 в матрикс митохондрий из-за образования вторичной

$\beta$ -структуры вместо амфифильных макромолекул с  $\alpha$ -спиральной структурой, что приводит к снижению активности SOD на 30-40%. В последнее время в нескольких публикациях исследовали ассоциацию между rs4880 и риском СПКЯ [13, 24, 32-35]. Однако их результаты противоречивы. Аналогично нашим результатам, исследования, проведенные среди популяций Саудовской Аравии и Словении [13, 32], показали, что гомозигота по аллелю Ala чаще встречается у здоровых женщин, в то время как у женщин с СПКЯ значимо чаще регистрируется в генотипе один аллель Val. Среди турецких женщин с СПКЯ носители генотипа TT имеют повышенный риск развития синдрома в 2 раза. Этот полиморфный локус гена *SOD2* отрицательно ассоциирован с базальным уровнем глюкозы у носителей по крайней мере одной копии аллеля Val среди турецких и словенских пациенток. Однако этот результат противоречит исследованию Liu, которое показало, что высокий риск СПКЯ у китайских женщин связан с аллелем Ala. Этот факт также наблюдается в исследовании Murti и др., которые показали, что у пациенток с СПКЯ средняя активность *SOD2* увеличивается в сыворотке на 34%, а активность GPx-1 снижается на 32% по сравнению с контролем [22]. Таким образом, более высокий уровень АФК и активность *SOD2* при сниженной способности выводить эти высокотоксичные АФК с помощью GPx-1 или CAT приводила к накоплению  $H_2O_2$  и усилению окислительного стресса. В других исследованиях, проведенных на курдских и турецких популяциях, ассоциация между полиморфным локусом rs4880(Ala/Val) и СПКЯ отсутствует. В совокупности накопление высокотоксичных АФК как внутри, так и снаружи митохондрий, со сниженной способностью выводить их с помощью *SOD2* и других антиоксидантных ферментов приводит к окислительному стрессу у пациенток с СПКЯ. Таким образом, логично предположить, что rs4880 потенциально ответственен за развитие СПКЯ.

Это исследование имеет некоторые ограничения, которые следует учитывать. Во-первых, относительно ограниченный размер выборки снижал статистическую мощность. Большинство исследований, включенных в данный мета-анализ, были проведены на западноазиатских популяциях. Во-вторых, гетерогенность в общем анализе и анализе между исследованиями, использованном для различных генетических моделей, не была статистически значимой, что, возможно, повлияло на результаты. Наконец, СПКЯ является многофакторным заболеванием, и на ассоциацию полиморфизма rs4880 и СПКЯ может влиять взаимодействие с факторами окружающей среды или другими генами.

**Заключение.** Наши результаты показывают, что наличие в генотипе аллеля Val полиморфного локуса rs4880 гена *SOD2* в гетерозиготном или гомозиготном состоянии может быть фактором риска развития СПКЯ.

#### **Информация о финансировании**

*Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда № РНФ 23-15-00464.*

#### **Financial support**

*This study was funded by the Russian Science Foundation (RSF) grant № 23-15-00464.*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### **Conflict of interests**

*The authors have no conflict of interest to declare.*

#### **Список литературы**

1 WHO. Polycystic Ovary Syndrome: Key Facts [Internet]. 28 June 2023 [cited 2023 Aug 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome#>

2 Шепелькевич АП, Мантачик МВ. Особенности ведения женщин с синдромом поликистозных яичников в клинической практике. Лечебное Дело: Научно-

практический Терапевтический Журнал. 2019;68(4):67-77.

3 Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA, et al. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian Journal of Medical Research*. 2019;150(4):333-344. DOI: [https://doi.org/10.4103/IJMR.IJMR\\_1937\\_17](https://doi.org/10.4103/IJMR.IJMR_1937_17)

4 Hong SH, Hong YS, Jeong K, et al. Relationship between the characteristic traits of polycystic ovary syndrome and susceptibility genes. *Scientific Reports*. 2020;10(1):10479. DOI: <https://doi.org/10.1038/S41598-020-66633-2>

5 Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Application of Clinical Genetics*. 2019;12(5):249-260. DOI: <https://doi.org/10.2147/TACG.S200341>

6 Perovic Blagojevic IM, Vekic JZ, Macut DP, et al. Overweight and obesity in polycystic ovary syndrome: association with inflammation, oxidative stress and dyslipidaemia. *The British journal of nutrition*. *British Journal of Nutrition*. 2022;128(4):604-612. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114521003585>

7 Xu Y, Qiao J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *Journal of Healthcare Engineering*. 2022;2022:9240569. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/9240569>

8 Chen W, Pang Y. Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites. *Metabolites*. 2021;11:869. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo11120869>

9 Li X, Xiao H, Ma Y, et al. Identifying novel genetic loci associated with polycystic ovary syndrome based on its shared genetic architecture with type 2 diabetes. *Frontiers in Genetics*. 2022;13(3):905716. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.905716>

10 Duică F, Dănilă CA, Boboc AE, et al. Impact of Increased Oxidative Stress on Cardiovascular Diseases in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12(1):614679. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.614679>

11 Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020;30(7):399-404. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.TCM.2019.08.010>

12 Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine Reviews*. 2016;37(5):467-520. DOI: <https://doi.org/10.1210/ER.2015-1104>

13 Herman R, Jensterle M, Janež A, et al. Genetic Variability in Antioxidative and Inflammatory Pathways Modifies the Risk for PCOS and Influences Metabolic Profile of the Syndrome. *Metabolites*. 2020;10(11):439. DOI: <https://doi.org/10.3390/METABO10110439>

14 Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:8589318. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/8589318>

15 Gharaei R, Mahdavinezhad F, Samadian E, et al. Antioxidant supplementations ameliorate PCOS complications: a review of RCTs and insights into the underlying mechanisms. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021;38(11):2817-2831. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02342-7>

16 Agarwal A, Tadros H, Tvrdá E. Role of oxidants and antioxidants in female reproduction. In: Armstrong D, Stratton RD, editors. *Oxidative Stress and Antioxidant Protection: The Science of Free Radical Biology and Disease*. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781118832431.ch16>

17 Terao H, Wada-Hiraike O, Nagumo A, et al. Role of oxidative stress in follicular fluid on embryos of patients undergoing assisted reproductive technology treatment. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019;45(9):1884-1891. DOI: <https://doi.org/10.1111/JOG.14040>

18 Chen A, Zhao H, Wang J, et al. Haplotype Analysis of Candidate Genes Involved in Inflammation and Oxidative Stress and the Susceptibility to Preeclampsia. *Journal of Immunology Research*. 2020;2020:4683798. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/4683798>

19 Zhang J, Bao Y, Zhou X, et al. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019;17(1):67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0509-4>

20 Mohammadi M. Oxidative Stress and Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Review. *International Journal of Preventive Medicine*. 2019;10(1):86. DOI: [https://doi.org/10.4103/IJPVM.IJPVM\\_576\\_17](https://doi.org/10.4103/IJPVM.IJPVM_576_17)

- 21 Gongdashetti K, Gupta P, Dada R, et al. Follicular fluid oxidative stress biomarkers and ART outcomes in PCOS women undergoing in vitro fertilization: A cross-sectional study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2021;19(5):449-456. DOI: <https://doi.org/10.18502/IJRM.V19I5.9254>
- 22 Murri M, Luque-ramírez M, Insenser M, et al. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2013;19(3):268-288. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dms059>
- 23 Nuñez-Calonge R, Cortés S, Gutierrez Gonzalez LM, et al. Oxidative stress in follicular fluid of young women with low response compared with fertile oocyte donors. *Reproductive BioMedicine Online*. 2016;32(4):446-456. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.12.010>
- 24 Liu Q, Liu H, Bai H, et al. Association of SOD2 A16V and PON2 S311C polymorphisms with polycystic ovary syndrome in Chinese women. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2019;42(8):909-921. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0999-5>
- 25 Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, et al. The human genome browser at UCSC. *Genome Research*. 2002;12(6):996-1006. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.229102>
- 26 GTEx Portal: Bulk tissue gene expression for *SOD2* [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 08]. Available from: <https://www.gtexportal.org/home/gene/ENSG00000112096>
- 27 Becer E, Çirakoğlu A. Association of the Ala16Val MnSOD gene polymorphism with plasma leptin levels and oxidative stress biomarkers in obese patients. *Gene*. 2015;568(1):35-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.05.009>
- 28 Kang SW. Superoxide dismutase 2 gene and cancer risk: evidence from an updated meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(9):14647-14655.
- 29 Nikic P, Dragicevic D, Jerotic D, et al. Polymorphisms of Antioxidant Enzymes SOD2 (rs4880) and GPX1 (rs1050450) Are Associated with Bladder Cancer Risk or Its Aggressiveness. *Medicina*. 2023;59(1):131. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina59010131>
- 30 Pourvali K, Abbasi M, Mottaghi A. Role of Superoxide Dismutase 2 Gene Ala16Val Polymorphism and Total Antioxidant Capacity in Diabetes and its Complications. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*. 2016;8(2):48-56.
- 31 Первушина ОА, Баирова ТА, Колесникова ЛИ. Полиморфизм Ala16Val гена супероксиддисмутазы 2 (SOD2) у подростков-европеоидов с эссенциальной артериальной гипертензией, проживающих в Восточной Сибири. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;(6):111-114.
- 32 Alkhuriji AF, Alomar SY, Babay ZA, et al. Association SOD2 and PON1 Gene Polymorphisms with Polycystic Ovary Syndrome in Saudi Women. *Molecular Syndromology*. 2021;13(2):117-122. DOI: <https://doi.org/10.1159/000519527>
- 33 Arslan AO, Celik F, Kucukhuseyin O, et al. Investigation of variants of critically important antioxidant enzyme genes in patients with polycystic ovary syndrome. *Experimental Biomedical Research*. 2019;2(1):8-19. DOI: <https://doi.org/10.30714/j-ebr.2019147578>
- 34 Polat S, Şimşek Y. Five variants of the superoxide dismutase genes in Turkish women with polycystic ovary syndrome. *Free Radical Research*. 2020;54(6):467-476. DOI: <https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1802022>
- 35 Salahshoor MR, Sohrabi M, Jalili F, et al. No evidence for a major effect of three common polymorphisms of the GPx1, MnSOD, and CAT genes on PCOS susceptibility. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;120(2):2362-2369. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.27564>
- 36 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
- 37 ReviewManager (RevMan) is Cochrane's bespoke software for writing Cochrane Reviews [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 08]. Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>.
- 38 Sutton A, Khoury H, Prip-Buus C, et al. The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria. *Pharmacogenetics*. 2003;13(3):145-157. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.FPC.0000054067.6400.08F>
- 39 Variant: rs4880 – 1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies [Internet]. 2015 [cited 2023 Aug 08]. Available from: [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=6:159692340-](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=6:159692340-)

159693340;v=rs4880;vdb=variation;vf=167107369

40 Ding H, Zhang J, Zhang F, et al. Resistance to the Insulin and Elevated Level of Androgen: A Major Cause of Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12(20):741764. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.741764>

41 Malini NA, Roy GK. Influence of Insulin on LH, Testosterone and SHBG in various PCOS Categories based on the Mode of Secretion of LH in relation to FSH Levels. *Acta Endocrinologica*. 2021;17(3):313-318. DOI: <https://doi.org/10.4183/AEB.2021.313>

42 Mancini A, Bruno C, Vergani E, et al. Oxidative Stress and Low-Grade Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Controversies and New Insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):1667. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22041667>

43 Bannigida DM, Nayak BS, Vijayaraghavan R. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2020;126(2):183-186. DOI: <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1499120>

44 Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, et al. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12(1):5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0480-x>

45 Uçkan K, Demir H, Turan K, et al. Role of Oxidative Stress in Obese and Nonobese PCOS Patients. *International Journal of Clinical Practice*. 2022;2022:4579831. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/4579831>

46 Zhang J, Bao Y, Zhou X, et al. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019;17(1):67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0509-4>

## References

1. WHO. Polycystic Ovary Syndrome: Key Facts [Internet]. 28 June 2023 [cited 2023 Aug 21]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome#>

2. Shepelkevich AP, Mantachik MV. Features of managing women with polycystic ovary syndrome in clinical practice. *Lechebnoe*

*Delo: Nauchno-prakticheskij Terapevticheskij Zhurnal*. 2019;68(4):67-77. Russian.

3. Ganie MA, Vasudevan V, Wani IA, et al. Epidemiology, pathogenesis, genetics & management of polycystic ovary syndrome in India. *Indian Journal of Medical Research*. 2019;150(4):333-344. DOI: [https://doi.org/10.4103/IJMR.IJMR\\_1937\\_17](https://doi.org/10.4103/IJMR.IJMR_1937_17)

4. Hong SH, Hong YS, Jeong K, et al. Relationship between the characteristic traits of polycystic ovary syndrome and susceptibility genes. *Scientific Reports*. 2020;10(1):10479. DOI: <https://doi.org/10.1038/S41598-020-66633-2>

5. Khan MJ, Ullah A, Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Application of Clinical Genetics*. 2019;12(5):249-260. DOI: <https://doi.org/10.2147/TACG.S200341>

6. Perovic Blagojevic IM, Vekic JZ, Macut DP, et al. Overweight and obesity in polycystic ovary syndrome: association with inflammation, oxidative stress and dyslipidaemia. *The British journal of nutrition. British Journal of Nutrition*. 2022;128(4):604-612. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114521003585>

7. Xu Y, Qiao J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *Journal of Healthcare Engineering*. 2022;2022:9240569. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/9240569>

8. Chen W, Pang Y. Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites. *Metabolites*. 2021;11:869. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo11120869>

9. Li X, Xiao H, Ma Y, et al. Identifying novel genetic loci associated with polycystic ovary syndrome based on its shared genetic architecture with type 2 diabetes. *Frontiers in Genetics*. 2022;13(3):905716. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.905716>

10. Duică F, Dănilă CA, Boboc AE, et al. Impact of Increased Oxidative Stress on Cardiovascular Diseases in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12(1):614679. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.614679>

11. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020;30(7):399-404. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.TCM.2019.08.010>

12. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine Reviews*. 2016;37(5):467-520. DOI: <https://doi.org/10.1210/ER.2015-1104>
13. Herman R, Jensterle M, Janež A, et al. Genetic Variability in Antioxidative and Inflammatory Pathways Modifies the Risk for PCOS and Influences Metabolic Profile of the Syndrome. *Metabolites*. 2020;10(11):439. DOI: <https://doi.org/10.3390/METABO10110439>
14. Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:8589318. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/8589318>
15. Gharaei R, Mahdavezhad F, Samadian E, et al. Antioxidant supplementations ameliorate PCOS complications: a review of RCTs and insights into the underlying mechanisms. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2021;38(11):2817-2831. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10815-021-02342-7>
16. Agarwal A, Tadros H, Tvrđá E. Role of oxidants and antioxidants in female reproduction. In: Armstrong D, Stratton RD, editors. *Oxidative Stress and Antioxidant Protection: The Science of Free Radical Biology and Disease*. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781118832431.ch16>
17. Terao H, Wada-Hiraike O, Nagumo A, et al. Role of oxidative stress in follicular fluid on embryos of patients undergoing assisted reproductive technology treatment. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019;45(9):1884-1891. DOI: <https://doi.org/10.1111/JOG.14040>
18. Chen A, Zhao H, Wang J, et al. Haplotype Analysis of Candidate Genes Involved in Inflammation and Oxidative Stress and the Susceptibility to Preeclampsia. *Journal of Immunology Research*. 2020;2020:4683798. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/4683798>
19. Zhang J, Bao Y, Zhou X, et al. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019;17(1):67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0509-4>
20. Mohammadi M. Oxidative Stress and Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Review. *International Journal of Preventive Medicine*. 2019;10(1):86. DOI: [https://doi.org/10.4103/IJPVM.IJPVM\\_576\\_17](https://doi.org/10.4103/IJPVM.IJPVM_576_17)
21. Gongadashetti K, Gupta P, Dada R, et al. Follicular fluid oxidative stress biomarkers and ART outcomes in PCOS women undergoing in vitro fertilization: A cross-sectional study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2021;19(5):449-456. DOI: <https://doi.org/10.18502/IJRM.V19I5.9254>
22. Murri M, Luque-ramírez M, Insenser M, et al. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2013;19(3):268-288. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dms059>
23. Nuñez-Calonge R, Cortés S, Gutierrez Gonzalez LM, et al. Oxidative stress in follicular fluid of young women with low response compared with fertile oocyte donors. *Reproductive BioMedicine Online*. 2016;32(4):446-456. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.12.010>
24. Liu Q, Liu H, Bai H, et al. Association of SOD2 A16V and PON2 S311C polymorphisms with polycystic ovary syndrome in Chinese women. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2019;42(8):909-921. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0999-5>
25. Kent WJ, Sugnet CW, Furey TS, et al. The human genome browser at UCSC. *Genome Research*. 2002;12(6):996-1006. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.229102>
26. GTEx Portal: Bulk tissue gene expression for SOD2 [Internet]. 2021 [cited 2023 Aug 08]. Available from: <https://www.gtexportal.org/home/gene/ENSG00000112096>
27. Becer E, Çirakoğlu A. Association of the Ala16Val MnSOD gene polymorphism with plasma leptin levels and oxidative stress biomarkers in obese patients. *Gene*. 2015;568(1):35-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.05.009>
28. Kang SW. Superoxide dismutase 2 gene and cancer risk: evidence from an updated meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(9):14647-14655.
29. Nikic P, Dragicevic D, Jerotic D, et al. Polymorphisms of Antioxidant Enzymes SOD2 (rs4880) and GPX1 (rs1050450) Are Associated with Bladder Cancer Risk or Its Aggressiveness. *Medicina*. 2023;59(1):131. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina59010131>
30. Pourvali K, Abbasi M, Mottaghi A. Role of Superoxide Dismutase 2 Gene Ala16Val Polymorphism and Total Antioxidant Capacity in



Diabetes and its Complications. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*. 2016;8(2):48-56.

31. Pervushina OA, Bairova TA, Kolesnikova LI. Ala16Val polymorphism of superoxidodismutase 2 (SOD2) gene in caucasoid teenagers with hypertension, living in the Eastern Siberia. *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;(6):111-114. Russian.

32. Alkhuriji AF, Alomar SY, Babay ZA, et al. Association SOD2 and PON1 Gene Polymorphisms with Polycystic Ovary Syndrome in Saudi Women. *Molecular Syndromology*. 2021;13(2):117-122. DOI: <https://doi.org/10.1159/000519527>

33. Arslan AO, Celik F, Kucukhuseyin O, et al. Investigation of variants of critically important antioxidant enzyme genes in patients with polycystic ovary syndrome. *Experimental Biomedical Research*. 2019;2(1):8-19. DOI: <https://doi.org/10.30714/j-ebr.2019147578>

34. Polat S, Şimşek Y. Five variants of the superoxide dismutase genes in Turkish women with polycystic ovary syndrome. *Free Radical Research*. 2020;54(6):467-476. DOI: <https://doi.org/10.1080/10715762.2020.1802022>

35. Salahshoor MR, Sohrabi M, Jalili F, et al. No evidence for a major effect of three common polymorphisms of the GPx1, MnSOD, and CAT genes on PCOS susceptibility. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018;120(2):2362-2369. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.27564>

36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>

37. ReviewManager (RevMan) is Cochrane's bespoke software for writing Cochrane Reviews [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 08]. Available from: <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software/revman>.

38. Sutton A, Houry H, Prip-Buus C, et al. The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria. *Pharmacogenetics*. 2003;13(3):145-157. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.FPC.0000054067.64000.8F>

39. Variant: rs4880 – 1000 Genomes Project Phase 3 allele frequencies [Internet]. 2015 [cited 2023 Aug 08]. Available from: [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=6:159692340-](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=6:159692340-159693340;v=rs4880;vdb=variation;vf=167107369)

159693340;v=rs4880;vdb=variation;vf=167107369

40. Ding H, Zhang J, Zhang F, et al. Resistance to the Insulin and Elevated Level of Androgen: A Major Cause of Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12(20):741764. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.741764>

41. Malini NA, Roy GK. Influence of Insulin on LH, Testosterone and SHBG in various PCOS Categories based on the Mode of Secretion of LH in relation to FSH Levels. *Acta Endocrinologica*. 2021;17(3):313-318. DOI: <https://doi.org/10.4183/AEB.2021.313>

42. Mancini A, Bruno C, Vergani E, et al. Oxidative Stress and Low-Grade Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Controversies and New Insights. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(4):1667. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22041667>

43. Bannigida DM, Nayak BS, Vijayaraghavan R. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2020;126(2):183-186. DOI: <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1499120>

44. Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, et al. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12(1):5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0480-x>

45. Uçkan K, Demir H, Turan K, et al. Role of Oxidative Stress in Obese and Nonobese PCOS Patients. *International Journal of Clinical Practice*. 2022;2022:4579831. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/4579831>

46. Zhang J, Bao Y, Zhou X, et al. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2019;17(1):67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0509-4>

Статья поступила в редакцию 3 мая 2023 г.  
Поступила после доработки 9 октября 2023 г.  
Принята к печати 30 января 2024 г.

Received 3 May 2023  
Revised 9 October 2023  
Accepted 30 January 2024

### Информация об авторах

**Руба Мухаммед Али**, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, E-mail: ruba.m.ali@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8617-5685>.

**Светлана Витальевна Ломтева**, кандидат биологических наук, врач генетик-эмбриолог, заведующий лабораторией эмбриогенеза ООО «Центр репродукции человека и ЭКО», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, E-mail: [embryolab61@gmail.com](mailto:embryolab61@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-1936>.

**Анжела Аслановна Александрова**, кандидат биологических наук, доцент кафедры генетики ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, E-mail: [aaleksandrova@mail.ru](mailto:aaleksandrova@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1948-4995>.

**Манар Нур-Альдин Аммар**, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, E-mail: [manarammarnour@gmail.com](mailto:manarammarnour@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6913-3969>.

**Игорь Геннадьевич Буланов**, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация, E-mail: [ibulanov@sfedu.ru](mailto:ibulanov@sfedu.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1108-0339>.

**Татьяна Павловна Шкурат**, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой генетики ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону,

Российская Федерация, E-mail: [tshkurat@yandex.ru](mailto:tshkurat@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6197-7374>.

### Information about the authors

**Ruba M. Ali**, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, E-mail: [ruba.m.ali@mail.ru](mailto:ruba.m.ali@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8617-5685>.

**Svetlana V. Lomteva**, Cand. Sci. (Biology), Geneticist-embryologist, Head of the Embryogenesis Laboratory, Center for Human Reproduction and IVF, Rostov-on-Don, Russia, E-mail: [embryolab61@gmail.com](mailto:embryolab61@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-1936>.

**Anzhela A. Aleksandrova**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor at the Department of Genetics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, E-mail: [aaleksandrova@mail.ru](mailto:aaleksandrova@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1948-4995>.

**Manar N.A. Ammar**, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, E-mail: [manarammarnour@gmail.com](mailto:manarammarnour@gmail.com), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6913-3969>.

**Igor G. Bulanov**, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Southern Federal University, Rostov-on-Don, Russia, E-mail: [ibulanov@sfedu.ru](mailto:ibulanov@sfedu.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1108-0339>.

**Tatiana P. Shkurat**, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Genetics, Southern Federal University; General Director, Nauka, Rostov-on-Don, Russia, E-mail: [tshkurat@yandex.ru](mailto:tshkurat@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6197-7374>.