

Синдром поликистозных яичников: современные представления патогенеза, диагностики и лечения

З.С. Зайдиева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5270-2915>, dr.zaydieva@mail.ru

А.Т. Уруймагова², <https://orcid.org/0000-0001-5650-3377>, ada.uruimagova@yandex.ru

¹ Родильный дом Городской клинической больницы №40; 129336, Россия, Москва, ул. Таймырская, д. 6

² Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Обзорная статья посвящена одному из наиболее распространенных полигенных эндокринопатий женщин репродуктивного возраста – синдрому поликистозных яичников (СПКЯ). Рассмотрены современные критерии, используемые для правильной постановки диагноза по четырем фенотипам СПКЯ: классический (фенотип А) – биохимическая и/или клиническая гиперандрогения, олиго-/ановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ; ановуляторный (фенотип В) – олиго-/ановуляция, биохимическая и/или клиническая гиперандрогения; овуляторный (фенотип С) – биохимическая и/или клиническая гиперандрогения, поликистозная морфология яичников по УЗИ; неандрогенный (фенотип D) – олиго-/ановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ.

В статье представлены основные теории патогенеза СПКЯ: периферическая, центральная, инсулиновая, генетическая, а также рассмотрены эпигенетические факторы.

СПКЯ – многофакторное заболевание, при котором гены отвечают за механизмы развития процесса, а средовые факторы через эпигенетику воздействуют на генетический материал.

Фенотипы СПКЯ играют немаловажную роль в клинической практике, поскольку позволяют индивидуализировать подход при подборе терапии в каждом конкретном случае с учетом патогенеза заболевания и прогнозировать его течение в дальнейшем. Рассмотрены основные варианты терапевтических подходов к лечению пациенток с СПКЯ с учетом мультифакторности заболевания, заинтересованности пациентки в беременности. В статье приводятся современные методы коррекции гиперандрогении, ановуляции, особое внимание уделяется необходимости прогестероновой терапии.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, микронизированный прогестерон, инозитол, фолиевая кислота, пиколинат хрома, галлат эпигаллокатехина, холекальциферол

Для цитирования: Зайдиева З.С., Уруймагова А.Т. Синдром поликистозных яичников: современные представления патогенеза, диагностики и лечения. *Медицинский совет*. 2021;(13):102–111. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-102-111>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Polycystic ovarian syndrome: current understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment

Zulya S. Zaydiyeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5270-2915>, dr.zaydieva@mail.ru

Ada T. Uruimagova², <https://orcid.org/0000-0001-5650-3377>, ada.uruimagova@yandex.ru

¹ Birth Centre of City Clinical Hospital No. 40; 6, Taymyrskaya St., Moscow, 129336, Russia

² Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Review article is devoted to one of the most common polygenic endocrinopathies in women of reproductive age, polycystic ovarian syndrome (PCOS). We review the current criteria used to make a correct diagnosis based on four phenotypes of PCOS: Frank (phenotype A) – biochemical and/or clinical hyperandrogenism, oligo-/anovulation, polycystic ovarian morphology according to ultrasound; anovulatory (phenotype B) – oligo-/anovulation, biochemical and/or clinical hyperandrogenism; ovulatory (phenotype C) – biochemical and/or clinical hyperandrogenism, polycystic ovarian morphology according to ultrasound; non-androgenic (phenotype D) – oligo-/anovulation, polycystic ovarian morphology according to ultrasound.

This article presents the main theories of PCOS pathogenesis: peripheral, central, insulin, genetic, and also considers epigenetic factors. PCOS is a multifactorial disease in which genes are responsible for the mechanisms of the process, and environmental factors through epigenetics affect the genetic material.

PCOS phenotypes play an important role in clinical practice, as they allow an individualised approach to the selection of therapy in each case, taking into account the pathogenesis of the disease and predicting its course in the future.

The main therapeutic options for treating patients with PCOS, taking into account the multifactorial nature of the disease and the patient's interest in pregnancy, are reviewed. The article presents modern methods for the correction of hyperandrogenism and anovulation, with special emphasis on the need for progesterone therapy.

Keywords: polycystic ovarian syndrome, micronized progesterone, inositol, folic acid, chromium picolinate, epigallocatechin gallate, cholecalciferol

For citation: Zaydiyeva Z.S., Uruymagova A.T. Polycystic ovarian syndrome: current understanding of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(13):102–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-13-102-111>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это распространенное полигенное эндокринное расстройство у женщин репродуктивного возраста, которое обусловлено как генетическими факторами, так и влиянием внешней среды [1]. Несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению патогенеза, диагностики, клинических проявлений и терапии СПКЯ, в настоящее время перед учеными и клиницистами все еще стоит множество нерешенных вопросов. Основными признаками СПКЯ являются: клиническая и/или биохимическая гиперандрогения, менструальная дисфункция с олиго-/ановуляцией, поликистозная морфология яичников [2].

В настоящее время для диагностики СПКЯ используются:

1) Критерии Национального института здоровья США (NIH) 1990 г., пересмотренные в 2012 г. Согласно этим критериям для диагностики СПКЯ необходимо обязательное наличие 2 из 2 критериев: биохимическая и/или клиническая гиперандрогения; олиго- и/или ановуляция и гирсутизм [3].

2) Критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE), принятые в Роттердаме в 2003 г., предполагают обязательное наличие любых 2 из 3 признаков: биохимическая и/или клиническая гиперандрогения; олиго- и/или ановуляция; поликистозная трансформация яичников по УЗИ. В 2012 г. было принято решение о предпочтительном использовании данных критериев диагностики при исключении других источников гиперандрогении [4].

3) Международные рекомендации по диагностике и лечению СПКЯ, опубликованные в 2018 г., в которых предложено диагностировать СПКЯ у подростков только при сочетании гиперандрогемии и олиго-/ановуляции, а УЗИ не рекомендовано для постановки диагноза в этой возрастной группе [5].

На основании Роттердамских критериев диагностики были выделены основные фенотипы СПКЯ: классический (фенотип А) – биохимическая и/или клиническая гиперандрогения, олиго-/ановуляция – поликистозная морфология яичников по УЗИ; ановуляторный (фенотип В) – олиго-/ановуляция, биохимическая и/или клиническая гиперандрогения, поликистозная морфология яичников

по УЗИ; неандрогенный (фенотип D) – олиго-/ановуляция, поликистозная морфология яичников по УЗИ.

Распространенность СПКЯ зависит от используемых диагностических критериев и составляет от 6 до 15% в общей популяции [2]. Встречаемость пациенток с фенотипом А занимает лидирующее место в структуре СПКЯ и составляет 44–65%, в то время как фенотип В определяется у 8–33% пациенток. Таким образом, фенотипы СПКЯ играют немаловажную роль в клинической практике, поскольку позволяют индивидуализировать подход при подборе терапии в каждом конкретном случае и прогнозировать заболевание в дальнейшем.

ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Периферическая теория. На сегодняшний день учеными рассматривается большое количество теорий патогенеза СПКЯ. Исторически более ранней является периферическая теория, заключающаяся в нарушении функции ферментного комплекса P450. Известно, что яичниковый цитохром P450c17a, кодируемый геном CYP17, – фермент, отвечающий за биосинтез андрогенов в яичниках. Он одновременно обладает активностью 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы. В тека-клетках прогестерон преобразуется в 17 α -гидроксипрогестерон благодаря 17 α -гидроксилазе, а 17 α -гидроксипрогестерон уже превращается в андростендион за счет действия 17,20-лиазы [6]. Две трети случаев функциональной яичниковой гиперандрогении (ФЯГ) характеризуются гиперчувствительностью яичникового стероидогенеза к ЛГ, что проявляется в усилении активности яичникового цитохрома P450c17a за счет его 17 α -гидроксилазной и в меньшей мере за счет 17,20-лиазной активности, что может явиться причиной гиперпродукции андрогенов в яичниках [6].

Также нарушение функции ферментного комплекса может наблюдаться на уровне P450 ароматазы. Ароматаза относится к комплексу P450 и участвует в синтезе эстрогена из андростендиона, эстрадиола из тестостерона [7]. Отмечено, что недостаточность ароматаз, как правило, наблюдается в фолликулах с замедленными темпами развития [8].

Центральная теория. Позже появилась теория, согласно которой триггером заболевания может служить избыточная секреция андрогенов надпочечниками

в период адrenaрхе, в результате чего накапливается избыточная жировая ткань. Это приводит к увеличению периферической конверсии андрогенов в эстрогены. Повышается уровень эстрогенов, в частности эстрона, что, с одной стороны, приводит к увеличению выработки гипоталамусом гонадолиберина с повышением частоты и амплитуды импульсов секреции, а с другой стороны, способствует гиперсенсibilизации клеток гипофиза к ГнРГ. Повышается продукция ЛГ гипофизом, что способствует относительной недостаточности ФСГ. В результате гиперстимуляции ЛГ увеличивается синтез тека-клетками андрогенов, происходит их гиперплазия, но за счет относительной недостаточности ФСГ, который принимает участие в синтезе энзимов, ароматизирующих андрогены в эстрогены, развивается яичниковая гиперандрогения. Гиперандрогения нарушает нормальный рост фолликулов, что приводит к кистозной атрезии и еще большему дефициту ФСГ. Относительная недостаточность ФСГ усугубляется и за счет увеличения периферической конверсии андрогенов в эстроны, что замыкает «порочный круг» [6, 8].

Гиперсекреция ЛГ является ключевым звеном центральной теории патогенеза СПКЯ. Причины повышенной частоты и амплитуды секреции ЛГ могут быть многообразны: нарушение цирхорального ритма выделения ГнРГ и гонадотропинов, подавление дофаминергической регуляции ЛГ, сенсibilизация рецепторов к действию ГнРГ под влиянием эндогенных опиоидов [9].

Инсулиновая теория. В середине 80-х годов XX в. начали появляться данные, демонстрирующие сочетание гиперинсулинемии и гиперандрогении у пациенток с СПКЯ, на основании чего появилась инсулиновая теория. Согласно данной теории, повышенная концентрация инсулина, являясь следствием инсулинорезистентности, совместно с ИРФ-1 индуцируют действие ФСГ, что приводит к усиленной выработке ароматазы клетками гранулезы. Как следствие, повышается конверсия андрогенов в эстрадиол, что способствует увеличению количества рецепторов к ЛГ и еще больше стимулирует продукцию андрогенов. В результате накапливающихся андрогенов наблюдается атрезия фолликулов с гиперплазией тека-клеток и гипоплазией гранулезных клеток. Развивается гиперандрогения с нарушением функции ароматизации андрогенов в эстрогены [8]. Кроме того, при гиперинсулинемии снижается синтез глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что приводит к повышению содержания свободных фракций андрогенов; гиперинсулинемия приводит к активации 5-альфа-редуктазы, фермента, катализирующего необратимое превращение тестостерона в дигидротестостерон [10]. Несмотря на вышеизложенное, далеко не у всех пациенток с инсулинорезистентностью развивается СПКЯ [11]. Известно, что захват глюкозы клеткой происходит благодаря инсулину, который, связываясь с инсулиновым рецептором (иР) клетки, активирует целый механизм. Одним из звеньев этого механизма является аутофосфорилирование тирозина иР, что запускает работу самого рецептора и способствует фосфорилированию проме-

жуточных звеньев инсулиновой внутриклеточной сигнальной системы. У пациенток с имеющейся инсулинорезистентностью развитие СПКЯ может объясняться нарушением аутофосфорилирования β -субъединиц иР, заключающимся в активации инсулин-независимого фосфорилирования остатков серина (PCOS-ser) β -субъединиц иР и инактивации инсулин-зависимого фосфорилирования остатков тирозина со снижением активности тирозинкиназы, которая отвечает за чувствительность иР к инсулину. Вышеописанное нарушение встречается у пациенток с сочетанием инсулинорезистентности и СПКЯ в отличие от других проявлений инсулинорезистентности без СПКЯ (сахарный диабет 2-го типа, метаболические нарушения, ожирение). Выявлены факторы-кандидаты, приводящие к нарушению фосфорилирования иР (снижению тирозинкиназной активности иР): ингибитор тирозинкиназы иР, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) [6]. В 1990 г. были выявлены случаи серинового фосфорилирования P450c17 α [12]. Возможно, существуют факторы, приводящие к одновременному фосфорилированию серина иР и серина P450c17 α , способствуя развитию инсулинорезистентности и СПКЯ.

Генетические механизмы. Особое значение в этиопатогенезе СПКЯ отводится генетической предрасположенности. Вероятно, инициация вышеуказанных механизмов, описываемых во всех теориях развития СПКЯ, происходит вследствие генетических и эпигенетических нарушений при наличии определенных средовых факторов.

Гены-кандидаты, приводящие к развитию СПКЯ, можно объединить в патогенетические группы:

1) гены, участвующие в синтезе стероидных гормонов яичников и надпочечников, которые принадлежат к суперсемейству цитохромов P450:

■ CYP11a. Ген CYP11a кодирует фермент 20,22-десмолаза, расщепляющий боковую цепь холестерина, необходимый для превращения холестерина в прегненолон. Данные, подтверждающие роль данного гена в развитии СПКЯ, противоречивы: одни исследования демонстрируют, что полиморфизм гена CYP11a является фактором, ассоциированным с развитием СПКЯ [13, 14], в то время как другие исследования опровергают эту гипотезу [15].

■ Ген CYP17 кодирует ферменты 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы. Как отмечалось ранее, 17 α -гидроксилаза отвечает за превращение прегненолона и прогестерона в 17-гидроксипрегненолон и 17-гидроксипрогестерон. В исследовании Carey et al. сообщалось о существовании полиморфизма в промоторной области гена, который приводит к развитию СПКЯ [16].

■ Ген CYP19, кодирующий ароматазу P450, необходимую для образования эстрогена, находится на 15-й хромосоме. Было выявлено, что более низкая активность ароматазы наблюдается у женщин с СПКЯ вне зависимости от значений индекса массы тела, что, возможно, связано с полиморфизмами гена [17].

2) гены, принимающие участие в действии гормонов:

■ Ген андрогенового рецептора (Ar) расположен на X-хромосоме в локусе Xq11.2–12. У женщин в каждой

клетке имеется не одна (как у мужчин), а 2 X-хромосомы, причем одна из них инактивирована. В разных клетках даже одной ткани могут быть инактивированы разные X-хромосомы, поэтому в разных клетках яичника могут быть включены разные варианты андрогеновых рецепторов [18]. Hickey et al. в 2002 г. были представлены данные, демонстрирующие, что классическая форма СПКЯ ассоциирована с «длинными» (больше 22 повторов) вариантами гена Ar. На сегодняшний день считается, что у женщин длинные формы гена Ar (более 22 повторов) являются дополнительным фактором риска классической (сопровождающейся повышенными цифрами тестостерона) формы СПКЯ. Короткие формы (менее 22 повторов) считаются дополнительным фактором риска развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности, но только в сочетании с другими факторами риска [19].

■ Ген ГСПГ расположен на хромосоме 17p13-p12 и отвечает за синтез ГСПГ, который контролирует уровень половых гормонов в организме путем связывания с андрогенами и эстрогенами [20]. Большая часть ГСПГ синтезируется в печени, что контролируется андрогенами и инсулином. Повышенный уровень инсулина при инсулинорезистентности обладает ингибирующим влиянием на синтез ГСПГ, в результате чего повышается уровень свободного тестостерона [21]. Данные многочисленных исследований свидетельствуют, что полиморфизм в гене ГСПГ ассоциирован с развитием СПКЯ [22].

3) гены, отвечающие за синтез и регуляцию гормонов гипофиза:

■ ЛГ и ген ЛГ-рецептора. Действие ЛГ достигается при связывании гормона с его рецептором, расположенным на поверхности клетки. Ген ЛГ-рецептора расположен на участке хромосомы 2p21, его также называют LHCGR, поскольку с этим рецептором связывается как ЛГ, так и ХГЧ. Было продемонстрировано, что полиморфизмы rs4539842 22 (18insLeuGln, лейцин – глутамин), rs12470652 (Asn291Ser, аспарагин – серин) и rs2293275 (Ser312Asn) гена LHCGR приводят к повышенной активации рецептора [23]. Также имеются данные, доказывающие, что LHCGR ассоциирован с уровнем в сыворотке крови ГСПГ, в результате чего изменяется концентрация андрогенов и эстрогенов в сыворотке крови [24].

■ Ген АМГ. Ген, кодирующий АМГ, расположен на хромосоме 19p13.3, а ген рецептора АМГ 2-го типа локализован на хромосоме 12q13. Было показано, что у пациенток с полиморфизмами гена АМГ чаще встречался СПКЯ [25].

■ Ген рецептора ФСГ. Ген ФСГр располагается на хромосоме 2p21 и состоит из 10 экзонов. Выявлено, что полиморфизм rs2268361 ФСГр (Asn/Ser) приводит к более низкому уровню ФСГ и ассоциирован с развитием СПКЯ [26].

4) гены, отвечающие за синтез и действие инсулина:

■ Ген, кодирующий инсулин. Как отмечалось выше, инсулин принимает активное участие в синтезе андрогена тека-клетками. Ген располагается на 11-й хромосо-

ме в участке 11p15.5 между геном тирозингидроксилазы и геном инсулиноподобного фактора роста 2 (ИФР-2) и состоит из tandemно повторяющихся единиц размером 14–15 пар нуклеотидов. Число этих повторов в составе VNTR может варьировать от 26 до 200. В зависимости от числа повторов аллели VNTR подразделяют на 3 класса. Аллели класса I содержат от 26 до 63 повторяющихся единиц, аллели класса II содержат от 64 до 140 VNTR, аллели класса III включают от 141 до 209 VNTR [27]. Носительство аллелей класса III обладает доминантным протективным эффектом в отношении аутоиммунных заболеваний, однако увеличивает риск гестационного [27] и инсулин-независимого сахарного диабета 2-го типа, а также синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). При аллелях гена INS с короткими VNTR-повторами, напротив, повышен риск аутоиммунных заболеваний (особенно сахарного диабета 1-го типа и целиакии), а также рака поджелудочной железы [28].

■ Белки субстрата инсулинового рецептора. Имеются данные, свидетельствующие о более высокой частоте встречаемости СПКЯ у женщин, имеющих полиморфизм Gly972Arg в IRS-1 [29].

5) гены, регулирующие массу тела:

■ Ген, ассоциированный с жировой массой и ожирением (*fat mass and obesity associated – FTO gene*), кодирует белок FTO, принимающий участие в энергетическом обмене. Ген расположен на “q”-плече хромосомы 16, в локусе 12.2. Имеются данные об ассоциации данного гена с ожирением, СД 2-го типа. Генетическим маркером гена является G(45 + 52261) A-участок ДНК в регуляторной области гена FTO, в которой происходит замена гуанина (G) на аденин (A). В зависимости от вида азотистого основания (гуанин либо аденин), находящегося в данной позиции гена FTO в каждой из гомологичных хромосом, выделяют генотипы G/G, G/A, A/A. Ген FTO экспрессируется в основном в клетках гипоталамуса и регулируется процессами, ответственными за чувства насыщения и голода. Данные исследований показывают, что при носительстве аллеля A чаще наблюдается повышение массы тела и окружности талии, чем при носительстве G-аллелей. Таким образом, риск развития ожирения у людей с генотипом A/A достоверно выше, чем у людей с генотипом G/G и G/A [30]. Также имеются данные, свидетельствующие, что полиморфизм rs9939609 данного гена был достоверно связан с развитием СПКЯ [31].

Было доказано, что и мужчины наследуют генетические факторы, приводящие к развитию СПКЯ у женщин, что позволяет предполагать наличие мужского эквивалента СПКЯ [32]. При этом отмечается повышение уровня дегидроэпиандростерона, АМГ, ЛГ, ФСГ [33], наблюдается более высокий ответ ЛГ и ФСГ на стимуляции ГнРГ, что свидетельствует о наличии аномального выброса гонадотропинов, вызванного ГнРГ [34]. Ряд авторов показали возникновение ранней (<35 лет) андрогенетической алопеции (АГА) [степень ≥ III, шкала Гамильтона – Норвуда] у мужчин – родственников женщин с СПКЯ [35]. Поэтому было предложено расценивать раннюю АГА как клинический признак мужского эквивалента СПКЯ.

По этой причине гормональный и метаболический паттерн оценивался у мужчин с ранним началом АГА независимо от родства с женщинами с СПКЯ в метаанализе, проведенном с участием 1 000 мужчин. Результаты показали повышение уровня ЛГ и ДГЭАС, снижение ГСПГ, тенденцию к снижению уровня ФСГ и тенденцию к повышению отношения ЛГ/ФСГ у пациентов с ранним развитием АГА по сравнению с контрольной группой [36]. В том же метаанализе было продемонстрировано значительное увеличение уровня инсулина и индекса НОМА, общего холестерина и холестерина ЛПНП, а также триглицеридов у пациентов по сравнению с контрольной группой уже в возрасте до 35 лет. Также существуют данные о негативных отдаленных метаболических последствиях и сердечно-сосудистых осложнениях у мужчин с ранней АГА [37, 38]. Было доказано, что у мужчин с ранним началом АГА чаще отмечались случаи нарушения функции предстательной железы: воспаление, гиперплазия, рак [39].

Эпигенетические факторы. Эпигенетические факторы приводят к изменению экспрессии генов, не затрагивая при этом последовательность ДНК, но имея способность передаваться по наследству. Имеются данные о вкладе эпигенетических механизмов в целый ряд заболеваний, таких как СПКЯ, СД 2-го типа, рак предстательной железы [40–42]. Исследования последних лет показали, что воздействие повышенного уровня андрогенов на плод внутриутробно предрасполагает к развитию СПКЯ у потомства в отдаленных сроках. Было продемонстрировано, что гиперандрогения приводит к эпигенетическим изменениям, а именно к метилированию CpG островка генов PPARG1, NCOR1 в гранулезных клетках, что приводило к дисфункции яичников [43].

Таким образом, СПКЯ – многофакторное заболевание, в котором гены отвечают за механизмы развития процесса, а средовые факторы через эпигенетику воздействуют на генетический материал.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Варианты терапевтических подходов многообразны ввиду мультифакторного характера развития заболевания, существования различных фенотипов с преобладанием того или иного симптома и зависят от заинтересованности пациентки в беременности.

К методам коррекции метаболических нарушений при СПКЯ относится терапевтическая модификация образа жизни, состоящая из физических нагрузок и диеты, снижающая инсулинорезистентность, нарушения менструальной функции [44]. Однако выявлено, что модификация образа жизни не влияет на гирсутизм при СПКЯ [45].

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) считаются первой линией терапии у пациенток, не планирующих беременность. КГК могут быть эффективны при нарушении менструальной функции, клинической/биохимической гиперандрогении (гиперандрогения, акне, гирсутизм). Действие препаратов объясняется

снижением уровня ЛГ, в результате чего подавляется синтез андрогенов тека-клетками яичников; эстрогенный компонент повышает уровень ГСПГ, что способствует снижению концентрации свободного тестостерона [1]. Кроме того, некоторые прогестины, входящие в состав КГК, обладают антиандрогенными свойствами из-за их антагонистического действия на андрогеновые рецепторы и ингибирования активности 5 α -редуктазы [32]. Однако существуют данные и о побочных эффектах КГК, таких как гипергликемия, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность [46].

Вопрос о назначении антиандрогенов можно рассматривать при гирсутизме и/или алопеции только после 6 мес. безуспешной терапии КГК ввиду гепатотоксичности препарата [47].

Метформин возможно рекомендовать пациенткам с СД 2-го типа или при отсутствии эффекта от модификации образа жизни при метаболических нарушениях, нарушении толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности [32].

При планировании беременности пациенткам с ановуляторным бесплодием при СПКЯ рекомендуется применение кломифена цитрата, летрозолола [1]. Как известно, назначение прогестерона в качестве поддержки лютеиновой фазы в циклах индукции овуляции демонстрирует хорошие результаты, в т. ч. микронизированный прогестерон [48, 49]. Препараты прогестерона являются одними из самых популярных в акушерско-гинекологической практике. Доверие к ним со стороны врачей завоевано многолетним клиническим опытом и доказательствами, полученными в ходе научных исследований. Одним из самых известных и давно существующих на рынке является препарат микронизированного прогестерона, имеющего такое же строение молекулы действующего вещества, как эндогенный прогестерон – оригинальный препарат Утрожестан®. Он имеет удобную форму выпуска в виде желатиновых капсул, содержащих 100 или 200 мг микронизированного прогестерона, и два пути введения – пероральный и интравагинальный, что делает его востребованным в клинической практике, в т. ч. у пациенток с СПКЯ.

Существуют данные, что у пациенток с СПКЯ за счет неполноценности гранулезных клеток, даже при достижении овуляции, отмечается нарушение способности выработки прогестерона лютеиновыми клетками [50]. При недостаточности лютеиновой фазы препарат микронизированного прогестерона назначается как в виде монотерапии, так и в сочетании с индукторами овуляции [51]. При оценке влияния прогестерона на частоту возникновения беременности в циклах индукции овуляции кломифена цитратом и летрозололом было выявлено, что у пациенток, которым назначался микронизированный прогестерон интравагинально, были достигнуты лучшие исходы по сравнению с пациентками без назначения прогестерона, особенно при индукции овуляции летрозололом [52]. Также существуют данные о влиянии препаратов прогестерона на гормональные параметры, метаболические показатели (углеводный обмен, липидный профиль)

у пациенток с СПКЯ. Отмечено, что при назначении препаратов прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, микронизированного прогестерона перорально) уровень ЛГ, ЛПНП (только в случае медроксипрогестерона ацетата) снижался, повышалась чувствительность к инсулину, в то время как при назначении вагинальных форм микронизированного прогестерона гормональные и метаболические параметры не изменялись [53]. Данный факт еще раз указывает о необходимости индивидуального подбора доз и схем терапии гестагенами, что возможно при назначении Утрожестана, имеющего форму выпуска по 100 и 200 мг, а также пероральный и интравагинальный пути введения.

В последнее время появляется много исследований по применению микронутриентов, таких как инозитол (витамин В8), холекальциферол (витамин D3), фолиевая кислота (витамин В9), хрома пиколинат, галлат эпигаллокатехина (экстракт зеленого чая) и т. д., в комплексной терапии СПКЯ [54, 55]. Инозитол-зависимые белки принимают участие в работе репродуктивной системы, оказывают благотворное влияние на гормональную регуляцию функции яичников, метаболические процессы, снижают риск нарушений обмена веществ при СПКЯ [55]. Воздействие инозитола на такие проявления СПКЯ, как инсулинорезистентность, избыточная масса тела, гиперандрогения, ановуляция, повышенный уровень ЛГ, а также его антиоксидантное действие сделали его применение незаменимым для дополнительной терапии СПКЯ и подготовки при лечении бесплодия с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [54, 55]. Регулярное употребление антиоксидантов, в т. ч. природных, таких как экстракт листьев зеленого чая (галлат эпигаллокатехина), способствует уменьшению угревой сыпи при инсулинорезистентности и андроген-зависимой дерматопии у пациенток с СПКЯ за счет блокирования 5 α -редуктазы, оказывает антибактериальный и противовоспалительный эффекты [56]. Хром (пиколинат хрома) играет основополагающую роль в усвоении глюкозы и участвует в углеводном, белковом и липидном обменах, усиливая действие инсулина на ткани и ингибируя активность протеин-тирозин-фосфатазы-1в (ртр-1в) и других негативных регуляторов передачи сигнала инсулина [57]. Витамин D3 (холекальциферол) оказывает влияние на уровень глюкозы натощак и гликированного гемоглобина, чувствительность к инсулину, снижает

уровень эндотелиального фактора роста и триглицеридов [24]. При приеме витамина D наблюдается тенденция к нормализации соотношения гонадотропных гормонов (ЛГ/ФСГ) и показателей глюкозотолерантного теста, индекса НОМА, что отражается на антропометрических показателях: уменьшается окружность талии и масса тела.

Дотация витамина D оказывает влияние на репродуктивную функцию женщин, способствует нормализации менструального цикла, овуляции, формированию доминантного фолликула. Адекватная обеспеченность витамином D женщин репродуктивного возраста повышает фертильность, а также значительно увеличивает количество положительных результатов при использовании ВРТ.

Холекальциферол способствует выработке прогестерона в яичниках, потенцируя его действие, повышает рецептивность эндометрия и способность к зачатию, в т. ч. и в программах ВРТ [58, 59]. Фолиевая кислота (витамин В9) играет важную роль в метаболизме аминокислот, синтезе белка и нуклеиновых кислот (прежде всего в продукции ДНК и РНК), репарации хромосом, она необходима для нормального деления клеток и роста тканей. Применение фолиевой кислоты профилактирует повышение гомоцистеина в плазме крови, развитие эндотелиальной дисфункции и повреждающее действие оксидативного стресса [10]. На сегодняшний день разработаны и внедряются в практику биологически активные добавки, содержащие состав микронутриентов, оказывающих комплексное положительное влияние на различные аспекты СПКЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, терапия пациенток с СПКЯ должна быть строго индивидуализирована и подбираться с учетом клинической картины и планированием репродуктивной функции пациентки. При подборе методов лечения необходимо помнить не только о существующих проявлениях заболевания на момент обращения пациентки к врачу, но и о профилактике метаболических нарушений, роли прогестогенотерапии и дополнительном назначении микронутриентов.



Поступила / Received 01.09.2021

Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2021

Принята в печать / Accepted 23.09.2021

Список литературы

1. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н., Гаспарян С.А., Геворкян М.А., Григорян О.Р., Гринева Е.Р. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): клинические рекомендации. М.; 2015. Режим доступа: https://zdrav.nso.ru/sites/zdrav.nso.ru/wodby_files/files/document/2016/01/documents/sindrom_polikistozyh_yaichnikov_v_reproduktivnom_vozraste.pdf.
2. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28–38.e25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024>.
3. Zawadzki J., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F.P., Merriam G.R. (eds.). *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 1992, pp. 377–384.
4. 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 Reprod.* 2004;19(1):41–47. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>.
5. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome.

- Clinical Endocrinology*, 2018;89(3):251–268. <https://doi.org/10.1111/cen.13795>.
6. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Дедов И.И. *Синдром поликистозных яичников: этиология, патогенез, диагностика и лечение*. 3-е изд. М.: Видар-М; 2016. 62 с.
 7. Merlotti D., Gennari L., Stolakis K., Nuti R. Aromatase activity and bone loss in men. *J Osteoporos*. 2011;2011:230671. <https://doi.org/10.4061/2011/230671>.
 8. Калугина А.С., Бобров К.Ю. Синдром поликистозных яичников: современные представления и роль в проблеме бесплодия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015;21(2):31–35. <https://doi.org/10.17116/repro201521231-35>.
 9. Соснова Е.А. Синдром поликистозных яичников. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016;3(3):116–129. <http://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129>.
 10. Wotherspoon F., Laight D.W., Turner C., Meeking D.R., Allard S.E., Munday L.J. et al. The effect of oral folic acid upon plasma homocysteine, endothelial function and oxidative stress in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Int J Clin Pract*. 2008;62(4):569–574. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01658.x>.
 11. Corbett S., Morin-Papunen L. The Polycystic Ovary Syndrome and recent human evolution. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;373(1–2):39–50. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.01.001>.
 12. Miller W.L. The molecular basis of premature adrenarche: an hypothesis. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(433):60–66. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1999.tb14405.x>.
 13. Diamanti-Kandaraki E., Bartzis M.I., Bergiele A.T., Tsianateli T.C., Kouli C.R. Microsatellite polymorphism (tttta)_n at –528 base pairs of gene CYP11 α influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73(4):735–741. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00628-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00628-7).
 14. Wang Y., Wu X., Cao Y., Yi L., Chen J. A microsatellite polymorphism (tttta)_n in the promoter of the CYP11 α gene in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(1):223–226. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.037>.
 15. Gaasenbeek M., Powell B.L., Sovio U., Haddad L., Gharani N., Bennett A. et al. Large-scale analysis of the relationship between CYP11A promoter variation, polycystic ovarian syndrome, and serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2408–2413. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031640>.
 16. Carey A.H., Waterworth D., Patel K., White D., Little J., Novelli P. et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet*. 1994;3(10):1873–1876. <https://doi.org/10.1093/hmg/3.10.1873>.
 17. Bulun S.E., Takayama K., Suzuki T., Sasano H., Yilmaz B., Sebastian S. Organization of the human aromatase p450 (CYP19) gene. *Semin Reprod Med*. 2004;22(1):5–9. <https://doi.org/10.1055/s-2004-823022>.
 18. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(2):103–111. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0400>.
 19. Hickey T., Chandy A., Norman R.J. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):161–165. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8137>.
 20. Hammond G.L. Molecular properties of corticosteroid globulin and the sex-steroid binding proteins. *Endocr Rev*. 1990;11(1):65–79. <https://doi.org/10.1210/edrv-11-1-65>.
 21. Nestler J.E., Powers L.P., Matt D.W., Steingold N.A., Plymate S.R., Rittmaster S.R. et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(1):83–89. <https://doi.org/10.1210/jcem-72-1-83>.
 22. Wickham E.P., Ewens K.G., Legro R.S., Dunaif A., Nestler J.E., Strauss J.F. Polymorphisms in the SHBG gene influence serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):E719–E727. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1842>.
 23. Simoni M., Tempfer C.B., Destenaves B., Fauser B.C. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary syndrome and ovarian response. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):459–484. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn024>.
 24. O'Brien T.J., Kalmin M.M., Harralson A.F., Clark A.M., Gindoff I., Simmens S.J. et al. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (LHCGR) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:71. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-71>.
 25. Gorsic L.K., Kosova G., Werstein B., Sisk R., Legro R.S., Hayes M.G. et al. Pathogenic Anti-Müllerian Hormone Variants in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2862–2872. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00612>.
 26. Laven J.S.E. Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR) Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:23. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00023>.
 27. Khan M.J., Ullah A., Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet*. 2019;12:249–260. <https://doi.org/10.2147/TACG.S200341>.
 28. Krechler T., Jachymova M., Pavlikova M., Vecka M., Zeman M., Krska Z. et al. Polymorphism -23HPH1 in the promoter of insulin gene and pancreatic cancer: a pilot study. *Neoplasma*. 2009;56(1):26–32. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152242/>.
 29. Dilek S., Ertunc D., Tok E.C., Erdal E.M., Aktas A. Association of Gly972Arg variant of insulin receptor substrate-1 with metabolic features in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005;84(2):407–412. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.133>.
 30. Rampsaud E., Mitchell B.D., Pollin T.I., Fu M., Shen H., O'Connell J.R. et al. Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. *Arch Intern Med*. 2008;168(16):1791–1797. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.16.1791>.
 31. Rizwan S., Ghazanvi S., Rasheed N., Mi U. Association of FTO common RS9939609 polymorphism with obesity and association of FTO common RS9939609 polymorphism with obesity and polycystic ovarian syndrome in Pakistani women. *J Med Res Biol Stud*. 2018;1(1). Available at: <http://article.scholarena.com/Association-of-FTO-Common-RS9939609-Polymorphism-with-Obesity-and-Polycystic-Ovarian-Syndrome-in-Pakistani-Women.pdf>.
 32. Aversa A., La Vignera S., Rago R., Gambineri A., Nappi R.E., Calogero A.E., Ferlin A. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:516. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516>.
 33. Lenarcik A., Bidzińska-Speichert B., Tworowska-Bardzińska U., Krepuła K. Hormonal abnormalities in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endokrynol Pol*. 2011;62(2):129–133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21528474>.
 34. Torchen L.C., Kumar A., Kalra B., Savjani G., Sisk R., Legro R.S., Dunaif A. Increased antimüllerian hormone levels and other reproductive endocrine changes in adult male relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):50–55. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.029>.
 35. Dusková M., Cermáková I., Hill M., Vanková M., Šamáliková P., Stárka L. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Physiol Res*. 2004;53(3):287–294. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15209536>.
 36. Cannarella R., La Vignera S., Condorelli R.A., Calogero A.E. Glycolipid and hormonal profiles in young men with early-onset androgenetic alopecia: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:7801. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08528-3>.
 37. Trieu N., Eslick G.D. Alopecia and its association with coronary heart disease and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):687–695. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.079>.
 38. Su L.H., Chen L.S., Lin S.C., Chen H.H. Association of androgenetic alopecia with mortality from diabetes mellitus and heart disease. *JAMA Dermatol*. 2013;149(5):601–606. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.130>.
 39. Lesko S.M., Rosenberg L., Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA*. 1993;269(8):998–1003. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500080046030>.
 40. Martin-Gronert M.S., Ozanne S.E. Programming of appetite and type 2 diabetes. *Early Hum Dev*. 2005;81(12):981–988. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.10.006>.
 41. Xu N., Azziz R., Goodarzi M.O. Epigenetics in polycystic ovary syndrome: a pilot study of global DNA methylation. *Fertil Steril*. 2010;94(2):781–783.e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.020>.
 42. Ho S.M., Tang W.Y., Belmonte De Frausto J., Prins G.S. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res*. 2006;66(11):5624–5632. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0516>.
 43. Qu F., Wang F.F., Yin R., Ding G.L., El-Prince M., Gao Q. et al. A molecular mechanism underlying ovarian dysfunction of polycystic ovary syndrome: hyperandrogenism induces epigenetic alterations in the granulosa cells. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(8):911–923. <https://doi.org/10.1007/s00109-012-0881-4>.
 44. Crave J.C., Fimbel S., Lejeune H., Cugnardey N., Déchaud H., Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(7):2057–2062. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.7.6708255>.
 45. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M., Murad M.H., Pasquali R., Welt C.K. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565–4592. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>.

46. Rimm E.B., Manson J.E., Stampfer MJ, Colditz G.A., Willett W. C., Rosner B. et al. Oral contraceptive use and the risk of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia*. 1992;35:967–972. <https://doi.org/10.1007/BF00401427>.
47. Gao Y.F., Zhang M.N., Wang T.X., Wu T.C., Ai R.D., Zhang Z.S. Hypoglycemic effect of D-chiro-inositol in type 2 diabetes mellitus rats through the PI3K/Akt signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;433:26–34. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.05.013>.
48. Hubayter Z.R., Muasher S.J. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril*. 2008;89(4):749–758. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.095>.
49. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B., Papanikolaou E., Donoso P., Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod*. 2007;13(6):581–590. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm021>.
50. Doldi N., Gessi A., Destefani A., Calzi F., Ferrari A. Polycystic ovary syndrome: anomalies in progesterone production. *Hum Reprod*. 1998;13(2):290–293. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.2.290>.
51. Cook C.L., Schroeder J.A., Yussman M.A., Sanfilippo J.S. Induction of luteal phase defect with clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;149(6):613–616. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(84\)90244-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(84)90244-8).
52. Montville C.P., Khabbaz M., Aubuchon M., Williams D.B., Thomas M.A. Luteal support with intravaginal progesterone increases clinical pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome using letrozole for ovulation induction. *Fertil Steril*. 2010;94(2):678–683. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.088>.
53. Bagis T., Gokcel A., Zeyneloglu H.B., Tarim E., Kilicdag E.B., Haydardedeoglu B. The effects of short-term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4536–4540. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020294>.
54. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Перспективы использования миоинозитолов у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах предгравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;(5):12–23. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/perspektivy_ispolzovaniya_mioinozitola_u_zhenshchin_s_polikistozom_yaichnikov_i_insulinorezistentnos.html.
55. Вартамян Э.В., Цатурова К.А., Девятова Е.А., Михайлюкова А.С., Левин В.А., Петухова Н.Л. и др. Резервы улучшения качества ооцитов при синдроме поликистозных яичников. *Проблемы репродукции*. 2017;23(3):50–54. <https://doi.org/10.17116/repro201723350-54>.
56. Lu P.H., Hsu C.H. Does supplementation with green tea extract improve acne in post-adolescent women? A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2016;25:159–163. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2016.03.004>.
57. Ashoush S., Abou-Gamrah A., Bayoumy H., Othman N. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(3):279–285. <https://doi.org/10.1111/jog.12907>.
58. Monastra G., De Grazia S., De Luca L., Vittorio S., Unfer V. Vitamin D: a steroid hormone with progesterone-like activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(8):2502–2512. https://doi.org/10.26355/eurrev_201804_14845.
59. Kim C.H. A functional relay from progesterone to vitamin D in the immune system. *DNA Cell Biol*. 2015;34(6):379–382. <https://doi.org/10.1089/dna.2015.2857>.

References

1. Adamyant L.V., Andreeva E.N., Gasparyan S.A., Gevorkyan M.A., Grigoryan O.R., Grineva E.R. *Polycystic ovary syndrome in reproductive age (modern approaches to diagnosis and treatment): clinical guidelines*. Moscow, 2015. (In Russ.) Available at: https://zdrav.nso.ru/sites/zdrav.nso.ru/wodby_files/files/document/2016/01/documents/sindrom_polikistoznyh_yaichnikov_v_reproduktivnom_vozraste.pdf.
2. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28–38.e25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024>.
3. Zawadzki J., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A., Givens J.R., Haseltine F.P., Merriam G.R. (eds.). *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 1992, pp. 377–384.
4. 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 Reprod*. 2004;19(1):41–47. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>.
5. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 2018;89(3):251–268. <https://doi.org/10.1111/cen.13795>.
6. Andreeva E.N., Sheremet'yeva E.V., Dedov I.I. *Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment*. 3rd ed. Moscow: Vidar-M; 2016. 62 p. (In Russ.)
7. Merlotti D., Gennari L., Stolakis K., Nuti R. Aromatase activity and bone loss in men. *J Osteoporos*. 2011;2011:230671. <https://doi.org/10.4061/2011/230671>.
8. Kalugina A.S., Bobrov K.Yu. Polycystic ovary syndrome: modern view and its role in infertility (a review). *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction*. 2015;21(2):31–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro201521231-35>.
9. Sosnova E.A. Polycystic ovary syndrome. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva = V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2016;3(3):116–129. (In Russ.) <http://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129>.
10. Witherspoon F., Laight D.W., Turner C., Meeking D.R., Allard S.E., Munday L.J. et al. The effect of oral folic acid upon plasma homocysteine, endothelial function and oxidative stress in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Int J Clin Pract*. 2008;62(4):569–574. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01658.x>.
11. Corbett S., Morin-Papunen L. The Polycystic Ovary Syndrome and recent human evolution. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;373(1–2):39–50. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.01.001>.
12. Miller W.L. The molecular basis of premature adrenarche: an hypothesis. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88(433):60–66. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1999.tb14405.x>.
13. Diamanti-Kandarakis E., Bartzis M.I., Bergiele A.T., Tsianateli T.C., Kouli C.R. Microsatellite polymorphism (tttta)_n at –528 base pairs of gene CYP11 α influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2000;73(4):735–741. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00628-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00628-7).
14. Wang Y., Wu X., Cao Y., Yi L., Chen J. A microsatellite polymorphism (tttta)_n in the promoter of the CYP11 α gene in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(1):223–226. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.037>.
15. Gaasenbeek M., Powell B.L., Sovio U., Haddad L., Gharani N., Bennett A. et al. Large-scale analysis of the relationship between CYP11A promoter variation, polycystic ovarian syndrome, and serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2408–2413. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031640>.
16. Carey A.H., Waterworth D., Patel K., White D., Little J., Novelli P. et al. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genet*. 1994;3(10):1873–1876. <https://doi.org/10.1093/hmg/3.10.1873>.
17. Bulun S.E., Takayama K., Suzuki T., Sasano H., Yilmaz B., Sebastian S. Organization of the human aromatase p450 (CYP19) gene. *Semin Reprod Med*. 2004;22(1):5–9. <https://doi.org/10.1055/s-2004-823022>.
18. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(2):103–111. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0400>.
19. Hickey T., Chandy A., Norman R.J. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):161–165. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8137>.
20. Hammond G.L. Molecular properties of corticosteroid binding globulin and the sex-steroid binding proteins. *Endocr Rev*. 1990;11(1):65–79. <https://doi.org/10.1210/edrv-11-1-65>.
21. Nestler J.E., Powers L.P., Matt D.W., Steingold N.A., Plymate S.R., Rittmaster S.R. et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;72(1):83–89. <https://doi.org/10.1210/jcem-72-1-83>.
22. Wickham E.P., Ewens K.G., Legro R.S., Dunaif A., Nestler J.E., Strauss J.F. Polymorphisms in the SHBG gene influence serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):E719–E727. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1842>.
23. Simoni M., Tempfer C.B., Destenaves B., Fauser B.C. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: Part I: Polycystic ovary

- syndrome and ovarian response. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):459–484. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn024>.
24. O'Brien T.J., Kalmin M.M., Harralson A.F., Clark A.M., Gindoff I., Simmens S.J. et al. Association between the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor (LHCGR) rs4073366 polymorphism and ovarian hyperstimulation syndrome during controlled ovarian hyperstimulation. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:71. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-71>.
 25. Gorsic L.K., Kosova G., Werstein B., Sisk R., Legro R.S., Hayes M.G. et al. Pathogenic Anti-Müllerian Hormone Variants in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2862–2872. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00612>.
 26. Laven J.S.E. Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR) Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:23. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00023>.
 27. Khan M.J., Ullah A., Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet*. 2019;12:249–260. <https://doi.org/10.2147/TACG.S200341>.
 28. Krechler T., Jachymova M., Pavlikova M., Vecka M., Zeman M., Krska Z. et al. Polymorphism -23HPH in the promoter of insulin gene and pancreatic cancer: a pilot study. *Neoplasma*. 2009;56(1):26–32. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152242/>.
 29. Dilek S., Ertunc D., Tok E.C., Erdal E.M., Aktas A. Association of Gly972Arg variant of insulin receptor substrate-1 with metabolic features in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005;84(2):407–412. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.01.133>.
 30. Rampersaud E., Mitchell B.D., Pollin T.I., Fu M., Shen H., O'Connell J.R. et al. Physical activity and the association of common FTO gene variants with body mass index and obesity. *Arch Intern Med*. 2008;168(16):1791–1797. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.16.1791>.
 31. Rizwan S., Ghazanvi S., Rasheed N., Mi U. Association of FTO common RS9939609 polymorphism with obesity and association of FTO common RS9939609 polymorphism with obesity and polycystic ovarian syndrome in Pakistani women. *J Med Res Biol Stud*. 2018;1(1). Available at: <http://article.scholarena.com/Association-of-FTO-Common-RS9939609-Polymorphism-with-Obesity-and-Polycystic-Ovarian-Syndrome-in-Pakistani-Women.pdf>.
 32. Aversa A., La Vignera S., Rago R., Gambineri A., Nappi R.E., Calogero A.E., Ferlin A. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome: Expert Consensus Resolutions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:516. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516>.
 33. Lenarcik A., Bidzińska-Speichert B., Tworowska-Bardzińska U., Krępa K. Hormonal abnormalities in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endokrynol Pol*. 2011;62(2):129–133. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21528474/>.
 34. Torchen L.C., Kumar A., Kalra B., Savjani G., Sisk R., Legro R.S., Dunaif A. Increased antimüllerian hormone levels and other reproductive endocrine changes in adult male relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):50–55. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.029>.
 35. Dusková M., Cermáková I., Hill M., Vanková M., Sámáliková P., Stárka L. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Physiol Res*. 2004;53(3):287–294. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15209536>.
 36. Cannarella R., La Vignera S., Condorelli R.A., Calogero A.E. Glycolipid and hormonal profiles in young men with early-onset androgenetic alopecia: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7:7801. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08528-3>.
 37. Trieu N., Eslick G.D. Alopecia and its association with coronary heart disease and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):687–695. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.079>.
 38. Su L.H., Chen L.S., Lin S.C., Chen H.H. Association of androgenetic alopecia with mortality from diabetes mellitus and heart disease. *JAMA Dermatol*. 2013;149(5):601–606. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.130>.
 39. Lesko S.M., Rosenberg L., Shapiro S. A case-control study of baldness in relation to myocardial infarction in men. *JAMA*. 1993;269(8):998–1003. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03500080046030>.
 40. Martin-Gronert M.S., Ozanne S.E. Programming of appetite and type 2 diabetes. *Early Hum Dev*. 2005;81(12):981–988. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2005.10.006>.
 41. Xu N., Azziz R., Goodarzi M.O. Epigenetics in polycystic ovary syndrome: a pilot study of global DNA methylation. *Fertil Steril*. 2010;94(2):781–783. e1. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.020>.
 42. Ho S.M., Tang W.Y., Belmonte De Frausto J., Prins G.S. Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res*. 2006;66(11):5624–5632. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0516>.
 43. Qu F., Wang F.F., Yin R., Ding G.L., El-Prince M., Gao Q. et al. A molecular mechanism underlying ovarian dysfunction of polycystic ovary syndrome: hyperandrogenism induces epigenetic alterations in the granulosa cells. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(8):911–923. <https://doi.org/10.1007/s00109-012-0881-4>.
 44. Crave J.C., Fimbel S., Lejeune H., Cugnardey N., Déchaud H., Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(7):2057–2062. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.7.7608255>.
 45. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M., Murad M.H., Pasquali R., Welt C.K. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4565–4592. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>.
 46. Rimm E.B., Manson J.E., Stampfer M.J., Colditz G.A., Willett W.C., Rosner B. et al. Oral contraceptive use and the risk of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a large prospective study of women. *Diabetologia*. 1992;35:967–972. <https://doi.org/10.1007/BF00401427>.
 47. Gao Y.F., Zhang M.N., Wang T.X., Wu T.C., Ai R.D., Zhang Z.S. Hypoglycemic effect of D-chiro-inositol in type 2 diabetes mellitus rats through the PI3K/Akt signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;433:26–34. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.05.013>.
 48. Hubayter Z.R., Muasher S.J. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. *Fertil Steril*. 2008;89(4):749–758. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.02.095>.
 49. Fatemi H.M., Popovic-Todorovic B., Papanikolaou E., Donoso P., Devroey P. An update of luteal phase support in stimulated IVF cycles. *Hum Reprod*. 2007;13(6):581–590. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm021>.
 50. Doldi N., Gessi A., Destefani A., Calzi F., Ferrari A. Polycystic ovary syndrome: anomalies in progesterone production. *Hum Reprod*. 1998;13(2):290–293. <https://doi.org/10.1093/humrep/13.2.290>.
 51. Cook C.L., Schroeder J.A., Yussman M.A., Sanfilippo J.S. Induction of luteal phase defect with clomiphene citrate. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;149(6):613–616. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(84\)90244-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(84)90244-8).
 52. Montville C.P., Khabbaz M., Aubuchon M., Williams D.B., Thomas M.A. Luteal support with intravaginal progesterone increases clinical pregnancy rates in women with polycystic ovary syndrome using letrozole for ovulation induction. *Fertil Steril*. 2010;94(2):678–683. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.088>.
 53. Bagis T., Gokcel A., Zeyneloglu H.B., Tarim E., Kilicdag E.B., Haydardedeoglu B. The effects of short-term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4536–4540. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-020294>.
 54. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A. Perspectives of using myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance as a part of pregravid preparation for in vitro fertilization. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*. 2013;(5):12–23. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/perspektivy_izpolzovaniya_mioinozitola_u_zhenshchin_s_polikistozom_yaichnikov_i_insulinorezistentnos.html.
 55. Vartanyan E.V., Tsaturova K.A., Devyatova E.A., Mikhaylyukova A.S., Levin V.A., Petuhova N.L. et al. The reserves for improvement of quality of oocytes in polycystic ovarian syndrome. *Problemy reproduktivii = Russian Journal of Human Reproduction*. 2017;23(3):50–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro201723350-54>.
 56. Lu P.H., Hsu C.H. Does supplementation with green tea extract improve acne in post-adolescent women? A randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2016;25:159–163. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2016.03.004>.
 57. Ashoush S., Abou-Gamrah A., Bayoumy H., Othman N. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(3):279–285. <https://doi.org/10.1111/jog.12907>.
 58. Monastra G., De Grazia S., De Luca L., Vittorio S., Unfer V. Vitamin D: a steroid hormone with progesterone-like activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(8):2502–2512. https://doi.org/10.26355/eurev_201804_14845.
 59. Kim C.H. A functional relay from progesterone to vitamin D in the immune system. *DNA Cell Biol*. 2015;34(6):379–382. <https://doi.org/10.1089/dna.2015.2857>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Зайдиева З.С., Уруймагова А.Т.

Написание текста – Уруймагова А.Т., Зайдиева З.С.

Обзор литературы – Уруймагова А.Т., Зайдиева З.С.

Перевод на английский язык – Уруймагова А.Т.

Редактура – Зайдиева З.С.

Contribution of authors:

Concept of the article – Zulya S. Zaydiyeva, Ada T. Uruymagova

Text development – Ada T. Uruymagova, Zulya S. Zaydiyeva

Literature review – Ada T. Uruymagova, Zulya S. Zaydiyeva

Translation into English – Ada T. Uruymagova

Editing – Zulya S. Zaydiyeva

Информация об авторах:

Зайдиева Зуля Семеновна, к.м.н., заведующая консультативно-диагностическим отделением, Родильный дом Городской клинической больницы №40; 129336, Россия, Москва, ул. Таймырская, д. 6; dr.zaydieva@mail.ru

Уруймагова Ада Тимуровна, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ada.uruimagova@yandex.ru

Information about the authors:

Zulya S. Zaydiyeva, Cand. Sci. (Med.), Head of Consultative and Diagnostic Department, Birth Centre of City Clinical Hospital No. 40; 6, Taymyrskaya St., Moscow, 129336, Russia; dr.zaydieva@mail.ru

Ada T. Uruymagova, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ada.uruimagova@yandex.ru