DOI 10.11603/24116-4944.2025.2.15794
УДК 618.11-006.2-031.14:616-008.9-06:618.179

©С. В. Хміль [1, 2], Ю. Б. Правак [1, 2], С. О. Галникіна [1], А. С. Хміль Досвальд [1, 2], М. С. Хміль [1, 2]
[1] *Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України*
[2] *Медичний центр "Клініка професора Стефана Хміля", м. Тернопіль, Україна*

МЕТАБОЛІЧНИЙ ТА РЕПРОДУКТИВНИЙ ПІДТИПИ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ЇХ КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Мета дослідження – оцінити клінічні, дерматологічні та гормональні особливості різних субтипів синдрому полікістозних яєчників та визначити їхній зв'язок з ефективністю контрольованої овуляційної стимуляції.

Матеріали і методи. Досліджено 90 жінок зі СПКЯ, розподілених на дві групи: метаболічний субтип (СПКЯ у поєднанні з метаболічним синдромом, n=46) та репродуктивний субтип (чистий СПКЯ, n=44). Проаналізовано показники овуляційної стимуляції (тривалість, доза гонадотропінів, кількість ооцитів, частка MII, індекс чутливості яєчників – OSI), гормональний профіль (ЛГ, ФСГ, ЛГ/ФСГ, естрадіол, пролактин, загальний та вільний тестостерон, АМГ) та дерматологічні ознаки гіперандрогенії.

Результати дослідження та їх обговорення. Метаболічний субтип СПКЯ характеризувався значно більшою частотою дерматологічних проявів гіперандрогенії: гірсутизм виявлявся у 73,91 % пацієнток (у 1,5 раза частіше, ніж при чистому СПКЯ), а acanthosis nigricans – у 43,48 % (у 2,7 раза частіше). Середній бал гірсутизму був у 1,4 раза вищим. Ці зміни супроводжувалися підвищенням загального і вільного тестостерону, ЛГ, співвідношення ЛГ/ФСГ та АМГ. Пацієнтки метаболічного підтипу мали гірші показники овуляційної відповіді: тривалість стимуляції була більшою, а чутливість яєчників (OSI) – у 1,34 раза нижчою. Частка зрілих ооцитів MII була зниженою (62,4 % проти 74,7 %), що свідчить про погіршення якості фолікулогенезу на тлі метаболічних порушень.

Висновки. Метаболічний субтип СПКЯ асоціюється з більш вираженими дерматологічними проявами гіперандрогенії, глибшими гормональними порушеннями та зниженими показниками овуляційної відповіді. Наявність acanthosis nigricans та високих балів гірсутизму може розглядатися як клінічні предиктори менш сприятливої чутливості яєчників до КОС і нижчої частки зрілих ооцитів. Одержані результати підкреслюють необхідність персоналізованого підходу до лікування пацієнток зі СПКЯ із врахуванням їхнього субтипу.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників; інсулінорезистентність; гіперандрогенія; гірсутизм; гормональний профіль; зрілі ооцити; антимюллерів гормон; репродуктивні результати; дерматологічні маркери.

S. V. Khmil [1,2], Yu. B. Pravak [1, 2], S. O. Halnykina [1], A. S. Khmil Doswald [1, 2], M. S. Khmil [1, 2]
[1] *I. Horbachevsky Ternopil National Medical University*
[2] *Medical center "The Clinic of Professor Stefan Khmil", Ternopil, Ukraine*

METABOLIC AND REPRODUCTIVE SUBTYPES OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND THEIR CLINICAL SIGNIFICANCE

The aim of the study – evaluate the clinical, dermatological, and hormonal characteristics of different subtypes of polycystic ovary syndrome and determine their relationship with the effectiveness of controlled ovarian stimulation.

Materials and Methods. 90 women with PCOS were studied, divided into two groups: metabolic subtype (PCOS combined with metabolic syndrome, n=46) and reproductive subtype (pure PCOS, n=44). Ovarian stimulation parameters (duration, gonadotropin dose, number of oocytes, MII fraction, ovarian sensitivity index – OSI), hormonal profile (LH, FSH, LH/FSH, estradiol, prolactin, total and free testosterone, AMH) and dermatological signs of hyperandrogenism were analyzed.

Results and Discussion. The metabolic subtype of PCOS was characterized by a significantly higher frequency of dermatological manifestations of hyperandrogenism: hirsutism was found in 73.91 % of patients (1.5 times more often than in pure PCOS), and acanthosis nigricans – in 43.48 % (2.7 times more often). The average hirsutism score was 1.4 times higher. These changes were accompanied by an increase in total and free testosterone, LH, LH/FSH ratio, and AMH. Patients with the metabolic subtype had worse ovarian response parameters: the duration of stimulation was longer, and ovarian sensitivity index was 1.34 times lower. The proportion of mature MII oocytes was reduced (62.4 % vs. 74.7 %), indicating a deterioration in the quality of folliculogenesis against the background of metabolic disorders..

Conclusions. The metabolic subtype of PCOS is associated with more pronounced dermatological manifestations of hyperandrogenism, more severe hormonal disorders, and reduced ovarian response. The presence of acanthosis nigricans and high hirsutism scores can be considered clinical predictors of less favorable ovarian sensitivity to COCs and a lower proportion of mature oocytes. The results obtained emphasize the need for a personalized approach to the treatment of patients with PCOS, taking into account their subtype.

Key words: polycystic ovary syndrome; insulin resistance; hyperandrogenism; hirsutism; hormonal profile; mature oocytes; anti-Müllerian hormone; reproductive outcomes; dermatological markers.

ВСТУП. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є одним із найпоширеніших ендокринних розладів у жінок репродуктивного віку та провідною причиною ановуляторного безпліддя [1, 2]. Значна клінічна та патофізіологічна гетерогенність СПКЯ зумовлює варіабельність перебігу захворювання, гормональних характеристик та ефективності лікувальних стратегій, зокрема у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [3]. Сучасні міжнародні критерії (Rotterdam, 2003; ESHRE, 2023) визначають СПКЯ як синдром із мультифакторною природою, однак питання точного фенотипування залишалося відкритим [4, 5].

У 2025 році Gao, X. та співавт. запропонували нову класифікацію субтипів СПКЯ, засновану на аналізі великих масивів даних, яка дозволила виокремити два ключові фенотипи: метаболічний та репродуктивний [6]. Метаболічний субтип характеризується інсулінорезистентністю, порушеннями вуглеводного обміну, підвищеною андрогенною активністю, частішим фенотипом А та зниженою чутливістю яєчників до стимуляції. Репродуктивний субтип, навпаки, демонструє переважні порушення гонадотропної регуляції при відносно збереженому метаболічному профілі.

Важливою клінічною складовою фенотипування СПКЯ є дерматологічні прояви гіперандрогенії – акне, гірсутизм, андрогенна алопеція – а також шкірні маркери інсулінорезистентності, такі як acanthosis nigricans [7]. Вони відображають не лише ендокринні порушення, але й ступінь метаболічного дисбалансу, що робить їх інформативними характеристиками метаболічного субтипу СПКЯ. Наявність виражених дерматологічних змін, особливо у поєднанні з ознаками інсулінорезистентності, може корелювати з менш сприятливою відповіддю на контрольовану овариальну стимуляцію (КОС) та нижчими репродуктивними результатами.

Попри актуальність нової класифікації, недостатньо вивченими залишаються питання того, наскільки клінічні, дерматологічні та гормональні особливості різних субтипів СПКЯ відображають відмінності в ефективності КОС. Вивчення цих взаємозв'язків має ключове значення для персоналізації протоколів ДРТ та підвищення ефективності лікування безпліддя у жінок зі СПКЯ.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити ефективність контрольованої овариальної стимуляції та особливості гормонального і клінічного профілю у жінок із різними фенотипами СПКЯ, зіставивши показники пацієнток метаболічного субтипу з показниками пацієнток репродуктивного субтипу відповідно до класифікації Gao et al., 2025.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. У дослідження включено 90 жінок репродуктивного віку, які проходили лікування безпліддя методом ЕКЗ. Основну групу склали 46 пацієнток із СПКЯ та підтвердженим метаболічним синдромом, що відповідає метаболічному підтипу СПКЯ. До групи порівняння увійшли 44 пацієнтки з чистим СПКЯ без компонентів метаболічної дисфункції, які за новою класифікацією належать до репродуктивного підтипу. Усі пацієнтки проходили контрольовану овариальну стимуляцію з використанням протоколу антагоністів гонадотропін-рилізинг гормону. Дослідження проводили з дотриманням етичних принципів, викладених у Гельсінській декларації, та було схвалено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 82 від 03 вересня 2025 року). Оцінювали тривалість стимуляції, сумарну дозу гонадотропінів, кількість отриманих ооцитів та частку ооцитів стадії MII, а також індекс чутливості яєчників (OSI). Додатково вивчали базальні рівні гонадотропінів, естрадіолу, пролактину, загального і вільного тестостерону, антимюлерового гормону, а також кореляцію виявлених гормональних змін з дерматологічними проявами СПКЯ. Статистичний аналіз проводили з використанням параметричних і непараметричних методів, різницю вважали значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Отримані дані демонструють чіткий взаємозв'язок між дерматологічними проявами гіперандрогенії та гормонально-метаболічними змінами у пацієнток зі СПКЯ. Зокрема, гірсутизм у пацієнток метаболічного субтипу траплявся у 1,5 раза частіше, ніж у жінок із чистим СПКЯ (73,91 % проти 50 %), що супроводжувалося підвищенням рівня загального тестостерону в 1,3 раза та вільного тестостерону – у 1,1 раза. Наявність acanthosis nigricans була у 2,7 раза частішою у метаболічного підтипу порівняно з репродуктивним (43,48 % проти 15,91 %), що узгоджується з вищим рівнем ЛГ/ФСГ (в 1,08 раза) та підвищеними значеннями АМГ (в 1,1 раза) у цієї групи.

Вираженість гірсутизму за шкалою Феррімана–Голлвея також демонструвала кратні відмінності: середній бал у метаболічного субтипу був у 1,4 раза вищим, ніж у пацієнток зі СПКЯ без метаболічних порушень (13,6 проти 9,8), що відображає системне підсилення андрогенної активності на тлі інсулінорезистентності (табл. 1).

Таблиця 1**. Середній бал за шкалою Феррімана-Голлвея у групах дослідження**

Група пацієнток	Середній бал (± SD) за Феррімана-Голлвея
Основна група (n=46)	13,6 ± 2,1
Група порівняння (n=44)	9,8 ± 1,9

Примітка. p<0,05 * – статистична різниця між основною групою та групою контролю.

У клінічному аспекті такі дерматологічні маркери можуть слугувати індикаторами необхідності ранньої метаболічної корекції, а також пояснюють менш сприятливі параметри овариальної відповіді, виявлені у пацієнток цього фенотипу. Патогенез дерматологічних проявів у пацієнток із СПКЯ, особливо у метаболічному субтипі, визначається взаємодією кількох ключових механізмів [8, 9]. Центральним компонентом є інсулінорезистентність, яка призводить до компенсаторної гіперінсулінемії. Надлишковий інсулін стимулює текальні клітини яєчників до підвищеної продукції андрогенів та одночасно знижує рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, унаслідок чого зростає частка біодоступного вільного тестостерону. Підвищена андрогенна активність активує рецептори у волосяних фолікулах і сальних залозах, що клінічно проявляється гірсутизмом, акне та андрогенною алопецією. Паралельно інсулін та інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1) стимулюють проліферацію кератиноцитів і дермальних фібробластів, що зумовлює появу acanthosis nigricans як маркера вираженої інсулінорезистентності. Сукупна дія цих механізмів формує

фенотип, характерний для метаболічного підтипу СПКЯ, у якому клінічна гіперандрогенія поєднується із системними метаболічними порушеннями та може асоціюватися з менш сприятливою якістю ооцитів і зниженою чутливістю яєчників до гонадотропінів.

Порівняльний аналіз параметрів контрольованої овуляційної стимуляції продемонстрував суттєві відмінності між пацієнтками двох фенотипів СПКЯ. У жінок метаболічного підтипу, що поєднував СПКЯ та ознаки метаболічного синдрому, спостерігалася значно менш ефективна овуляційна відповідь. Тривалість стимуляції у цій групі була довшою (11,5 ± 2,1 дня), ніж у пацієнток репродуктивного підтипу (10,9 ± 1,8 дня), що супроводжувалося потребою у значно більшій сумарній дозі гонадотропінів – 2875 ± 780 МО проти 2460 ± 650 МО у групі порівняння. Такі відмінності підтверджують характерну для метаболічного субтипу знижену чутливість яєчників до екзогенної стимуляції.

Кількість отриманих ооцитів також відрізнялася: пацієнтки метаболічного підтипу мали в середньому 22,1 ± 5,4 ооцитів, тоді як у репродуктивного підтипу цей показник становив 25,3 ± 6,2. Однак більш показовою була частка зрілих ооцитів стадії MII, яка становила лише 62,4 % у жінок із метаболічним синдромом, тоді як у пацієнток чистого СПКЯ – 74,7 %. Це свідчить про погіршення якості ооцитів та порушення процесів їх дозрівання у метаболічно обтяженому фенотипі. Ключовим інтегральним маркером виявився індекс чутливості яєчників (OSI), який був суттєво знижений у метаболічного підтипу (7,68 ± 2,1 проти 10,28 ± 2,4), що додатково підтверджує його резистентність до стимуляції ($p<0,05$) (табл. 2).

У сукупності отримані результати підтверджують, що жінки з метаболічним субтипом СПКЯ мають більш несприятливу репродуктивну відповідь, нижчу ефективність стимуляції та вираженіші гормональні порушення порівняно з пацієнтками репродуктивного підтипу. Це повністю узгоджується з сучасною класифікацією СПКЯ, заснованою на аналізі великих масивів даних, і підкреслює необхідність врахування метаболічних характеристик під час планування протоколів ДРТ.

Таблиця 2. **Порівняння основних показників протоколу КОС від час проведення циклу ЕКЗ у пацієнток із СПКЯ та метаболічним синдромом**

Показник	Основна група (n=46)	Група порівняння (n=44)
Тривалість стимуляції, дні	11,5 ± 2,1	10,9 ± 1,8
Сумарна доза гонадотропінів, МО	2875 ± 780	2460 ± 650
Кількість отриманих ооцитів, mean ± SD	22,1 ± 5,4	25,3 ± 6,2
Кількість зрілих ооцитів стадії MII, mean ± SD (%)	13,8 ± 4,6 (62,4 %)	18,9 ± 4,1 (74,7 %)
Індекс чутливості яєчників (OSI), mean ± SD	7,68 ± 2,1	10,28 ± 2,4

Примітка. * – статистична різниця між основною та групою порівняння.

ВИСНОВКИ. Проведений аналіз продемонстрував, що пацієнтки з метаболічним субтипом СПКЯ мають менш ефективну овуляційну відповідь на КОС, що проявляється у нижчій чутливості яєчників до гонадотропінів, нижчій частці зрілих ооцитів та потребі в більших дозах препаратів. Виражені гормональні та дерматологічні ознаки гіперандрогенії, а також клінічні маркери інсулінорезистентності є патогенетично обґрунтованими характеристиками цього фенотипу і можуть слугувати предикторами менш сприятливих результатів програм ДРТ. На відміну від них, жінки репродуктивного субтипу мають більш збережену овуляційну відповідь і кращі прогностичні параметри стимуляції.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. Подальші дослідження у сфері синдрому полікістозних яєчників повинні бути спрямовані на поглиблене вивчення біологічної природи фенотипічної різноманітності СПКЯ та визначення її клінічного значення. Особливо актуальним є формування інтегрованих моделей, що поєднують дані гормонального профілю, метаболічного статусу, дерматологічних проявів, маркерів інсулінорезистентності та показників овуляційної відповіді. Такий підхід дозволить уточнити роль метаболічного та репродуктивного субтипів у прогнозуванні результатів програм допоміжних репродуктивних технологій. Перспективним є також створення прогностичних моделей для більш точної стратифікації пацієнток та оптимізації тактики їх менеджменту.

СПИСОК БІБЛІОГРАФІЧНИХ ПОСИЛАНЬ

1. Baba T. Polycystic ovary syndrome: Criteria, phenotypes, race and ethnicity. *Reproductive Medicine and Biology*. 2025. Vol. 24, No. 1. DOI: 10.1002/rmb2.12630.

2. Dokras A., Luque-Ramírez M., Escobar-Morreale H. F. Polycystic ovary syndrome: origins and implications: Long-term health outcomes in polycystic ovary syndrome. *Reproduction*. 2025. Vol. 170, No. 2. DOI: 10.1530/rep-25-0118.

3. Mahoney A., D'Angelo A. Treatment Options for Managing Anovulation in Women with PCOS: An Extensive Literature Review of Evidence-Based Recommendations for Future Directions. *Life*. 2025. Vol. 15, No. 6. P. 863. DOI: 10.3390/life15060863.

4. Geisthövel F., Rabe T. The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS) – an extended critical analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2007. Vol. 14, No. 4. P. 522–535. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60902-9.

5. Recommendations From the 2023 International Evidence-Based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome / H. J. Teede et al. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2023. Vol. 78, No. 12. P. 742–743. DOI: 10.1097/ogx.0000000000001233.

6. Data-driven subtypes of polycystic ovary syndrome and their association with clinical outcomes / X. Gao et al. *Nature Medicine*. 2025. DOI: 10.1038/s41591-025-03984-1.

7. Cutaneous manifestation of polycystic ovary syndrome / M. A. Abusailik et al. *Dermatology Reports*. 2021. Vol. 13, No. 2. DOI: 10.4081/dr.2021.8799.

8. Gainder S., Sharma B. Update on management of polycystic ovarian syndrome for dermatologists. *Indian Dermatology Online Journal*. 2019. Vol. 10, No. 2. P. 97. DOI: 10.4103/idoj.idoj_249_17.

9. Taieb A., Feryel A. Deciphering the Role of Androgen in the Dermatologic Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome Patients: A State-of-the-Art Review. *Diagnostics*. 2024. Vol. 14, No. 22. P. 2578. DOI: 10.3390/diagnostics14222578.

REFERENCES

1. Baba, T. (2025). Polycystic ovary syndrome: Criteria, phenotypes, race and ethnicity. *Reproductive Medicine and Biology*, 24(1), e12630. https://doi.org/10.1002/rmb2.12630

2. Dokras, A., Luque-Ramírez, M., & Escobar-Morreale, H.F. (2025). Polycystic ovary syndrome: origins and implications: Long-term health outcomes in polycystic ovary syndrome. *Reproduction (Cambridge, England)*, 170(2), e250118. https://doi.org/10.1530/REP-25-0118

3. Mahoney, A., & D'Angelo, A. (2025). Treatment Options for Managing Anovulation in Women with PCOS: An Extensive Literature Review of Evidence-Based Recommendations for Future Directions. *Life (Basel, Switzerland)*, 15(6), 863. https://doi.org/10.3390/life15060863

4. Geisthövel, F., & Rabe, T. (2007). The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS) – an extended critical analysis. *Reproductive Biomedicine Online*, 14(4), 522-535. https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60902-9

5. Teede, H.J., Tay, C.T., Laven, J.J.E., Dokras, A., Moran, L.J., Piltonen, T., ... & Joham, A.E. (2023). Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(10), 2447-2469. https://doi.org/10.1210/clinem/dgad463

6. Gao, X., Zhao, S., Du, Y., Yang, Z., Tian, Y., Zhao, J., et al. (2025). Data-driven subtypes of polycystic ovary syndrome and their association with clinical outcomes. *Nature Medicine*. Advance online publication. https://doi.org/10.1038/s41591-025-03984-1

7. Abusailik, M.A., Muhanna, A.M., Almuhisen, A.A., Alhasanat, A.M., Alshamaseen, A.M., Bani Mustafa, S.M., & Nawaiseh, M.B. (2021). Cutaneous manifestation of polycystic ovary syndrome. *Dermatology Reports*, 13(2), 8799. https://doi.org/10.4081/dr.2021.8799

8. Gainder, S., & Sharma, B. (2019). Update on Management of Polycystic Ovarian Syndrome for Dermatologists. *Indian Dermatology Online Journal*, 10(2), 97-105. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_249_17

9. Taieb, A., & Feryel, A. (2024). Deciphering the Role of Androgen in the Dermatologic Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome Patients: A State-of-the-Art Review. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 14(22), 2578. https://doi.org/10.3390/diagnostics14222578

Отримано 29.08.2025
Прийнято до друку 12.09.2025
Електронна адреса для листування: klinika_khmil@ukr.net