

УДК 618.11-006.2-031.14
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2019.2.10607

М. С. Хміль, А. С. Хміль-Досвальд, С. В. Хміль

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ЯК ЧИННИК ЕНДОКРИННОГО БЕЗПЛІДДЯ

Синдром полікістозних яєчників як чинник ендокринного безпліддя

М. С. Хміль, А. С. Хміль-Досвальд, С. В. Хміль

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. Актуальність проблеми синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) стрімко зростає, все більша кількість наукових праць спрямована на вивчення даної патології. Триває інтенсивне вивчення механізму виникнення цього захворювання на рівні гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи. Доведена ключова роль оваріальної гіперандрогенії у розвитку вказаної патології. Хоча на сьогодні етіологія та патогенез СПКЯ залишаються до кінця не вивченими, науковці відносять його до мультифакторних захворювань, що спричинені різноманітними спадковими, метаболічними, ендокринними факторами та чинниками зовнішнього середовища, та зумовлюють ендокринне безпліддя.

Мета дослідження – проаналізувати літературні дані щодо етіопатогенетичних чинників синдрому полікістозних яєчників у розвитку ендокринного безпліддя.

Матеріали і методи. У дослідженні опрацьовано наукові публікації за останнє десятиліття, які доступні у мережі «Інтернет», ключовими словами були «синдром полікістозних яєчників», «ендокринне безпліддя».

Результати. У 80–90 % жінок причиною ановуляторного безпліддя є СПКЯ. Механізм ановуляції при СПКЯ залишається не зрозумілим, але є дані про те, що порушення росту фолікулів, яке характерне для ановуляторних жінок із СПКЯ, відображає ендокринний дисбаланс. Ключова роль у патогенезі СПКЯ належить дефекту ензимних систем. Для жінок із СПКЯ характерна наявність резистентності до інсуліну, центральне ожиріння та дисліпідемія, які також впливають на фертильність.

Висновки. Розуміння патогенезу СПКЯ (спадкових, метаболічних, ендокринних факторів та чинників зовнішнього середовища) дозволяє обґрунтувати тактику лікування ановуляторного безпліддя, спричиненого даним захворюванням.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників; безпліддя; етіопатогенез.

Polycystic ovary syndrome as a factor in endocrine infertility

M. S. Khmil, A. S. Khmil-Doswald, S. V. Khmil

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: hmil@tdmu.edu.ua

Summary. The urgency of the problem of polycystic ovary syndrome (PCOS) is increasing rapidly, an increasing number of scientific works are directed to the study of this pathology. There is an intensive study of the mechanism of this disease at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian system. The key role of ovarian hyperandrogenism in the development of this pathology has been proved. Although the etiology and pathogenesis of PCOS remain unknown, scientists attribute it to multifactorial diseases caused by various hereditary, metabolic, endocrine and environmental factors, and cause endocrine infertility.

The aim of the study – to analyze the literature on the etiopathogenetic factors of polycystic ovary syndrome in the development of endocrine infertility.

Materials and Methods. The study looked at scientific publications over the past decade, which are available on the Internet, with the keywords “polycystic ovary syndrome”, “endocrine infertility”.

Results. PCOS is the cause of anovulatory infertility in 80–90 % of women. The mechanism of anovulation in PCOS remains unclear, but there is evidence that impaired follicular growth, which is characteristic of anovulatory women with PCOS, reflects endocrine imbalance. A key role in the pathogenesis of PCOS is the defect of enzyme systems. Women with PCOS are characterized by insulin resistance, central obesity, and dyslipidemia, which also affect fertility.

Conclusions. Understanding the pathogenesis of PCOS (hereditary, metabolic, endocrine, and environmental factors) makes it possible to justify the treatment of anovulatory infertility caused by the disease.

Key words: polycystic ovary syndrome; infertility; etiopathogenesis.

ВСТУП

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є найбільш частою ендокринопатією у жінок репродуктив-

ного віку з поширеністю від 6 до 20 % [1–3]. Дослідники зазначають, що СПКЯ буває у жінок різного віку, розпочинаючи від пубертатного періоду до менопау-

©М. С. Хміль та ін., 2019

ISSN 2706-6282(print)
ISSN 2706-6290(online)

Вісник медичних і біологічних досліджень
Bulletin of Medical and Biological Research

2,2019

зи, обов'язковими проявами якого є порушення менструального циклу, гіперандрогенія (ГА), полікістозна морфологія яєчників і метаболічні порушення [4]. За даними літератури, СПКЯ діагностують майже у 50 % жінок із порушеннями менструальної та овуляторної функцій, та у 40 % пацієнок, які мають ендокринне безпліддя [5, 6]. Поширеність СПКЯ залежить від вибору діагностичних критеріїв. Так, згідно з розробленими критеріями Національного інституту дитячого здоров'я і розвитку людини (National Institute of Child Health and Human Development, NICHD, США) і американського Національного інституту охорони здоров'я (National Institutes of Health, NIH, США) поширеність СПКЯ становить 4–8 % серед жінок репродуктивного віку, тоді як згідно з Роттердамськими критеріями (Rotterdam ESHRE/ASRM; Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2003) близько 18 % жінок мають СПКЯ [7]. За загальними підрахунками у всьому світі 105 млн жінок у віці від 15 до 49 років мають СПКЯ і саме вони відповідають від 72 до 82 % причин гіперандрогенії [8]. Встановлено, що поширеність СПКЯ у жінок репродуктивного віку в популяції змінюється залежно від географічного регіону, може зумовлюватися генетичними та екологічними факторами, коливаючись від 1 до 19 % [9, 10]. Низький соціально-економічний розвиток також пов'язаний із погіршенням здоров'я, що може призвести до гормональних змін та/або активізувати генетичну схильність до розвитку СПКЯ [11].

Актуальність проблеми синдрому полікістозних яєчників стрімко зростає, все більша кількість наукових праць спрямована на вивчення даної патології. Триває інтенсивне вивчення механізму виникнення цього захворювання на рівні гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи. Доведена ключова роль оваріальної гіперандрогенії у розвитку вказаної патології [12]. Хоча на сьогодні етіологія та патогенез СПКЯ залишаються до кінця не вивченими, науковці відносять його до мультифакторних захворювань, що спричинені різноманітними спадковими, метаболічними, ендокринними факторами та чинниками зовнішнього середовища [13–16].

Метою дослідження було проаналізувати літературні дані щодо етіопатогенетичних чинників синдрому полікістозних яєчників у розвитку ендокринного безпліддя.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні опрацьовано наукові публікації за останнє десятиліття, які доступні у мережі «Інтернет», ключовими словами були «синдром полікістозних яєчників», «ендокринне безпліддя».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Від безпліддя страждає 40 % жінок із СПКЯ, що є найпоширенішою причиною ановуляторного без-

пліддя [17]. Приблизно 90–95 % ановуляторних жінок, які звертаються у клініки репродуктології через безпліддя, мають СПКЯ [18]. При цьому в них підвищений ризик не тільки репродуктивних проблем, включаючи безпліддя чи субфертильність, але й раку ендометрія та гестаційних захворювань. Наукові дослідження останніх років переконливо свідчать про те, що СПКЯ асоціюється не лише з гіперандрогенією, а й із різноманітними метаболічними розладами – надмірною масою, ожирінням абдомінального типу, порушенням вуглеводного та ліпідного обміну тощо [19]. Серед порушень вуглеводного обміну, що спостерігають при полікістозі, характерними є інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, гіперглікемія, порушення толерантності до глюкози та високий ризик розвитку цукрового діабету 2 типу [20, 21]. Хоча для клініки СПКЯ характерний андродний тип ожиріння, в останні роки спостерігали тенденцію до діагностики цього захворювання у жінок із нормальною масою тіла. Хворі з СПКЯ також складають групу ризику розвитку онкологічних захворювань. Згідно з даними літератури, у 75–91 % хворих із СПКЯ трапляється гіперплазія ендометрія [22]. Гіперпластичні процеси ендометрія у жінок із СПКЯ виникають у результаті хронічної ановуляції, спричиненої гіперестрогенією. Отже, СПКЯ є значним фактором ризику виникнення не лише гіперплазії ендометрія, а й розвитку його злоякісної патології [22–24]. Крім того, такі клінічні прояви як ожиріння і гірсутизм істотно знижують якість життя. У нещодавно проведених дослідженнях виявлено патологічні зміни не тільки ендокринної системи, а й імунної, кардіоваскулярної та системи згортання крові [25–29]. У численних дослідженнях висвітлено факти про ризик розвитку серцево-судинних захворювань у жінок зі склерополікістозом. Доведено, що дисліпідемія, яка є характерною для СПКЯ, призводить до ризику виникнення серцево-судинних захворювань (атеросклероз, стенокардія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда тощо) [30].

СПКЯ характеризується ановуляцією через дефект розвитку фолікулів розміром понад 10 мм. Клінічні прояви, включаючи безпліддя, пов'язані з гіперсекрецією лютеїнізуючого гормону (ЛГ) (70 %) у жінок з ановуляторною гіперандрогенією. Більшість циклів є ановуляторними, що зумовлює необхідність стимуляції овуляції [31].

Механізм ановуляції при СПКЯ залишається незрозумілим, але є дані про те, що порушення росту фолікулів, яке характерне для ановуляторних жінок із СПКЯ, відображає ендокринний дисбаланс [32]. Результати досліджень свідчать про передчасний прогрес у процесі дозрівання субпопуляції фолікулів у полікістозному яєчнику [33]. Гранульозні клітини цих фолікулів значно менших розмірів набувають чутливості до ЛГ (зазвичай діа-

метром 3–4 мм порівняно з 10 мм у нормальному доміантному фолікулі). Вони виробляють невідповідні для їх розміру рівні естрадіолу (і прогестерону) [33], і пригнічують ендogenous рівень ФСГ, тим самим запобігаючи дозріванню малих «здорових» фолікулів, які наявні в одній популяції [34]. Існують також дані про внутрішню аномалію раннього розвитку фолікулів у полікістозному яєчнику [35], що порушує дозрівання фолікулів, проте в основі цього патологічного процесу також лежить гормональний дисбаланс. Причина недостатнього прогресування дозрівання фолікулів до кінця не з'ясована. Гіперсекреція ЛГ може відігравати важливу роль, але гіперінсулінемія, яка характерна для ановуляторних жінок із СПКЯ, є провідною причиною [33]. Стероїдогенна реакція гранульозних клітин на ЛГ *in vitro* значно посилюється при додаванні інсуліну [36]. Це доводить те, що інсулін є ключовим фактором передчасної диференціації гранульозних клітин. Вплив ожиріння та, навпаки, обмеження калорій на овуляторну функцію, підтверджує вплив гіперінсулінемії на яєчники. Близько 50 % безплідних жінок також має ожиріння. Існує чіткий зв'язок між ожирінням і порушеннями менструального циклу, оскільки жирова тканина є найбільшою периферичною ділянкою для ароматизації андрогенів до естрогенів, що сприяють виробленню естрогенів. У жінок з ожирінням і СПКЯ (які мають гіперінсулінемію), швидше за все спостерігають порушення менструального циклу [37]. З іншого боку, обмеження калорійності у жінок з ожирінням і СПКЯ призводить до зниження рівня інсуліну та нормалізації менструального циклу і фертильності [38]. Жінки з СПКЯ мають більший ризик ановуляції та безпліддя. Доза прогестерону може бути корисною в якості додаткового скринінг-тесту. Також рекомендують виключити інші причини безпліддя, крім ановуляції у пар, в яких у жінки є СПКЯ. Діагноз СПКЯ є дуже важливим, оскільки він визначає метаболічні ризики, потенційний ризик серцево-судинної системи і, головним чином, тому, що такий діагноз безпосередньо впливає на стан фертильності цих пацієнтів [39].

У літературі є дані про спадкову схильність до розвитку СПКЯ [40]. Деякі клініко-генетичні дослідження вказують на аутосомно-домінантний тип успадкування цієї ендокринопатії [41, 42].

Нейроендокринна система має важливе значення у функціональній діяльності організму та є незамінною в регулюванні репродуктивної системи жінки та підтримці внутрішнього гомеостазу всього організму [43]. Як відомо, репродуктивна система жінки має п'ять рівнів нейрогуморальної регуляції. Лише повноцінна взаємодія всіх ланок цієї системи сприяє нормальному функціонуванню репродуктивної системи організму жінки, що повноцінно встановлюється до віку менархе, коли

формується цирхоральна секреція гонадотропін-релізинг гормонів (ГнРГ) гіпоталамусом [43–45]. Первинне порушення цирхорального ритму виділення ГнРГ може бути зумовлене як спадковим фактором, так і чинниками зовнішнього середовища. Безумовно, важлива роль належить стресу, при якому підвищується синтез β -ендорфінів і, як наслідок, виникає порушення в нейроендокринній регуляції секреції ГнРГ та гонадотропінів [46]. Підвищена секреція лютеїнізуючого гормону сприяє порушенню нормального фолікулогенезу з розвитком множинних кістозно-змінених фолікулів, гіперплазії тека-клітин, строми яєчника та гіперандрогенії [47]. Як наслідок, знижується секреція ФСГ, у результаті чого порушується секреція ферменту цитохрому P450, який бере участь у перетворенні андрогенів на естрогени в жировій тканині [48–50]. Результатом цього є гормональний дисбаланс, що характеризується підвищенням концентрації андрогенів порівняно з естрадіолом. Як відомо, ступінь андрогенії прямо пов'язаний з рівнем інгібіну В, який пригнічує секрецію ФСГ. У результаті цих порушень збільшується кількість жирової тканини, яка бере участь у метаболізмі статевих гормонів. Одним із механізмів формування гіперінсулінемії, характерної для хворих із СПКЯ, є надходження в печінку великих кількостей вільних жирних кислот (ВЖК). Їх дія опосередкована із синтезом та вивільненням ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛДНЩ), які сприяють підвищенню інсулінорезистентності в скелетній мускулатурі, зниженню поглинання глюкози, що спричинене конкурентним метаболізмом вільних жирних кислот. З цього можна зробити висновок, що надлишок вільних жирних кислот сприяє розвитку гіперглікемії та гіперінсулінемії [50–53]. На тлі даних порушень у сироватці крові знижується концентрація глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), який з'єднується із тестостероном. У результаті цього збільшується концентрація вільного тестостерону в крові [54–57].

Ключова роль у патогенезі СПКЯ належить дефекту ензимних систем. У жінок із склерополікістозом спостерігають підвищення 17 α -гідрогенази, що бере участь у перетворенні 17-гідроксипрегненолону в дегідроепіандростерон та 17-оксипрогестерону в андростендіон. Важливу роль у патогенезі СПКЯ відіграє недостатність 17 β -гідроксистероїд-дегідрогенази, яка блокує перетворення андростендіону в естрон та естрон у естрадіол, та недостатність 19-гідроксилази на одному із заключних етапів стероїдогенезу. В результаті порушення функціонування цих ферментних систем виникає підвищення концентрації андрогенів при зниженій кількості естрогенів у крові. Дизрегуляція цитохрому P450c17 (ключовий фермент синтезу андрогенів у надниркових залозах та яєчниках) пов'язана з

гіперандрогенією у жінок з нормальною масою тіла [58, 59].

ВИСНОВКИ

У 80–90 % жінок причиною ановуляторного безпліддя є СПКЯ. Для пацієнток із СПКЯ характерною є наявність резистентності до інсуліну,

центральне ожиріння та дисліпідемія, які також впливають на фертильність.

Розуміння патогенезу СПКЯ (спадкових, метаболічних, ендокринних факторів та чинників зовнішнього середовища) дозволяє обґрунтувати тактику лікування ановуляторного безпліддя, спричиненого даним захворюванням.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis / M. Goodarzi, D. Dumesic, G. Chazenbalk [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2011. – No. 7. – P. 219–231.
2. Escobar-Morreale H. F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment / H. F. Escobar-Morreale // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2018. – No. 14 (5). – P. 270–284.
3. Polycystic ovary syndrome / R. Azziz, E. Carmina, Z. Chen [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2016. – No. 2(1). – P. 16057.
4. Урбанович А. М. Синдром полікістозних яєчників у щоденній практиці / А. М. Урбанович // *Міжнародний ендокринологічний журнал.* – 2018. – No. 14(1). – P. 40–45.
5. Natural molecules for the therapy of hyperandrogenism and metabolic disorders in PCOS / V. Capelli, M. C. Musacchio, A. Bulfoni [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* – 2017. – No. 21 (2). – P. 15–29.
6. Comparison of myo-inositol versus metformin on anthropometric parameters in polycystic ovarian syndrome in women / J. Nehra, J. Kaushal, S. R. Singhal [et al.] // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* – 2017. – No. 9 (4). – P.144–148.
7. Sirmans S. M. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome / S. M. Sirmans, K. A. Pate // *Clinical Epidemiology.* – 2014. – No.6. – P. 1–13.
8. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and fertility / G. Barbosa, L.B.P.C. de Sá, D.R.T.W. Rocha [et al.] // *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases.* – 2016. – No. 6. – P. 58–65.
9. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome / S. Stein, L. Jennifer, C. K. Sites [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2016. – No. 106. – P. 16–24.
10. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria / B. O. Yildiz, G. Bozdog, Z. Yapici [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – No.27. – P. 3067–3073.
11. Epidemiology and comorbidities of polycystic ovary syndrome in an indigent population / S. M. Sirmans, R. C. Parish, S. Blake [et al.] // *J. Investig. Med.* – 2014. – No. 62. – P. 868–874.
12. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess guideline / R. Azziz, E. Carmina, D. Dewailly [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – No. 91 (1). – P. 4237–4245.
13. Franks S. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors / S. Franks, M. Carthy, K. Hardy // *Int. J. Androl.* – 2006. – No. 29. – P. 278–285.
14. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome / S. S. Merkin, J. L. Phy, C. K. Sites [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2016. – No. 106 (1). – P. 16–24.
15. Diamanti-Kandarakis E. Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS / E. Diamanti-Kandarakis, C. Christakou, E. Marinakis // *Curr. Pharm. Des.* – 2012. – No. 18 (3). – P. 270–282.
16. Environmental risk factors for women with polycystic ovary syndrome in China: a population-based case-control study / J. Zhang, X. F. Liu, Y. Liu [et al.] // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2014. – No. 28 (2). – P. 203–211.
17. Teede H. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan / H. Teede, A. Deeks, L. Moran // *BMC Med.* – 2010. – No. 8. – P. 41.
18. Brassard M. Basic infertility including polycystic ovary syndrome / M. Brassard, Y. AinMelk, J. P. Baillargeon // *Med. Clin. North Am.* – 2008. – No. 92. – P. 1163–1192.
19. Hacker N. F. Hacker and Moore's essentials of Obstetrics and Gynecology: 5th ed / N. F. Hacker // *China: Elsevier.* – 2012.
20. Bagos P. G. MTHFR C677T polymorphisms in PCOS: a meta-analysis / P. G. Bagos // *Mol. Hum. Reprod.* – 2009. – No. 15 (1). – P. 19–26.
21. Архипкіна Т. Л. Особливості гомоцистеїнемії у молодих жінок, хворих на синдром полікістозних яєчників / Т. Л. Архипкіна // *Мир медицини и биологии.* – 2015. – № 1(48). – С. 9–13.
22. Пономаренко И. В. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов – кандидатов / И. В. Пономаренко, А. В. Полоников, М. И. Чурносков // *Акушерство и гинекология.* – 2019. – № 1. – С. 13–18.
23. Mutter G. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia / G. Mutter, R. Zaino, J. Baak // *J. Int. J. Gynecolog. Patholog.* – 2007. – No. 26 (2). – P. 103–114.
24. Доброкачественные заболевания матки / А. Н. Стрижаков, А. И. Давыдов, В. М. Пашков [и др.]. – ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 312.
25. Farrell R. Insulin resistance, obesity, inflammation and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions / R. Farrell // *Fertil. Steril.* – 2010. – No. 94. – P. 1565–1574.
26. Giallauria F. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome / F. Giallauria, F. Orio, S. Palomba // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).* – 2008. – No. 9 (10). – P. 987–992.
27. Giallauria F. Inflammatory markers and visceral fat are inversely associated with maximal oxygen consumption

- in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) / F. Giallauria, S. Palomba, I. De Sio // *Clin. Endocrinol.* – 2009. – No. 70 (3). – P. 394–400.
28. Evidence of proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome / F. González, N. S. Rote, J. Minium [et al.] // *Metabolism.* – 2009. – No. 58. – P. 954–962.
29. Guzick D. S. Polycystic ovary syndrome / D. S. Guzick // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – No. 103. – P. 181–193.
30. Капшук І. М. Особливості терапії синдрому полікістозних яєчників на фоні надлишкової маси тіла / І. М. Капшук // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2015. – № 5(25). – С. 21–26.
31. Izzo C. R. Infertilidade de causa hormonal para o ginecologista / C. R. Izzo // *Boletim da SBRH: Artigos Científicos.* – 2013. – No. 2.
32. Gorry A. Infertility in polycystic ovary syndrome / A. Gorry, D. M. White, S. Franks // *Endocrine.* – 2006. – No. 30 (1). – P. 27–33.
33. Loss of LH-induced down-regulation of anti-Müllerian hormone receptor expression may contribute to anovulation in women with polycystic ovary syndrome / A. Pierre, M. Peigné, M. Grynberg [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2013. – No. 28 (3). – P. 762–769.
34. Hendrix A. O. Modeling endocrine control of the pituitary-ovarian axis: androgenic influence and chaotic dynamics / A. O. Hendrix, C. L. Hughes, J. F. Selgrade // *Bull. Math. Biol.* – 2014. – No. 76 (1). – P. 136–56.
35. Webber L. J. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary / L. J. Webber, S. Stubbs, J. Stark // *Lancet.* – 2003. – No. 362 (9389). – P. 1017–1021.
36. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries / S. Rice, N. Christoforidis, C. Gadd [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2005. – No. 20 (2). – P. 373–381.
37. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome / S. Franik, S. M. Eltrop, J. A. Kremer [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – No. 24. – P. 5:CD010287.
38. Polymorphic CAG repeat in the androgen receptor gene in polycystic ovary syndrome patients / Y. Xia, Y. Che, X. Zhang [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2012. – No. 5 (5). – P. 1330–1334.
39. Клинико-функциональные тесты в оценке состояния репродуктивной системы у больных с синдромом поликистозных яичников / А. Т. Терешин, А. Х. Болатчиев, Л. Л. Логвина, Л. А. Бучко // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2013 – Т. 20, № 3 – С. 55–59.
40. Amato P. The genetics of polycystic ovary syndrome / P. Amato, J. L. Simpson // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2005. – No. 18. – P. 707–718.
41. Семенюк Л. М. Генетичні фактори розвитку оваріальної гіперандрогенії у жінок / Л. М. Семенюк, М. Є. Яроцький // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* – 2016. – № 2 (54). – С. 14–19.
42. Neocleous V. Phenotypic variability of hyperandrogenemia in females heterozygous for CYP21A2 mutations / V. Neocleous, C. Shammas // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2014. – No. 18 (1). – P. 72–79.
43. Ахундова Н. Э. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы и функциональной активности щитовидной железы у женщин с гиперандрогенией на фоне гиперпролактинемии / Н. Э. Ахундова // *Вестник современной клинической медицины.* – 2017. – № 10(5). – С. 7–11.
44. Терешин А. Т. Клиникофункциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы у больных синдромом поликистозных яичников / А. Т. Терешин, Л. Л. Логвина, Л. А. Бучко // *Вестник новых медицинских технологий.* – 2013. – № 20(3). – С. 37–40.
45. Гасанова А. С. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниково-яичниковой системы и функциональной активности щитовидной железы при синдроме поликистозных яичников и инсулинорезистентности / А. С. Гасанова, Э. М. Алиева // *Український журнал клінічної та лабораторної медицини.* – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 166–168.
46. Гуриев Т. Д. Синдром поликистозных яичников / Т. Д. Гуриев // *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2010. – № 4(2). – С. 10–15.
47. Robert L. R. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited / L. R. Robert, A. E. David // *Endocr. Rev.* – 2016. – No. 37 (5). – P. 467–520.
48. Qin K. N. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome / K. N. Qin, R. L. Rosenfield // *Molecular and Cellular Endocr.* – 1998. – No. 145 (1–2). – P. 111–121.
49. Genetics of PCOS: A systematic bioinformatics approach to unveil the proteins responsible for PCOS / P. K. Panda, R. Rane, R. Ravichandran [et al.] // *Genomics Data.* – 2016. – No. 8. – P. 52–60.
50. Maggofin D. A. Ovarian enzyme activities in women with polycystic ovary syndrome / D. A. Maggofin // *Fertil. and Steril.* – 2006. – No. 86 (1). – P. 9–11.
51. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: Navigating the pathophysiologic labyrinth / J. Rojas, M. Chavez, L. Olivar [et al.] // *Int. J. Reprod. Med.* – 2014. – No. 28.
52. Diamanti-Kandarakis E. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications / E. Diamanti-Kandarakis, A. Dunaif // *Endocr. Rev.* – 2012. – No. 12.
53. Al-Jefout M. Insulin resistance and obesity among infertile women with different polycystic ovary syndrome phenotypes / M. Al-Jefout M, N. Alnawaiseh, A. Al-Qtaitat // *Sci. Rep.* – 2017. – No. 13.
54. Deswal R. Sex hormone binding globulin – an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis / R. Deswal, A. Yadav, A. S. Dang // *Syst. Biol. Reprod. Med.* – 2018. – No. 64 (1). – P. 12–24.
55. Mehrabian F. Can sex-hormone binding globulin considered as a predictor of response to pharmacological treatment in women with polycystic ovary syndrome? / F. Mehrabian, M. Afghahi // *Int. J. Prev. Med.* – 2013. – No. 4 (10). – P. 1169–1174.
56. Sex hormone-binding globulin genetic variation: Associations with type 2 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome / C. Chen, J. C. Smothers, A. Lange [et al.] // *Minerva Endocrinol.* – 2010. – No. 35 (4). – P. 271–280.
57. The biological variation of testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) in polycystic ovarian syndrome: Implications for SHBG as a surrogate marker of insulin resistance / V. Jayagopal, E. S. Kilpatrick,

P. E. Jennings [et al.] // JCEM. – 2003. – No. 88 (4). – P. 1528–1533.

58. 17-hydroxyprogesterone responses to gonadotropin-releasing hormone disclose distinct phenotypes of functional ovarian hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome / R. Pasquali, L. Patton, P. Pocognoli [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – No. 92 (11). P. 4208–4217.

REFERENCES

1. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(4): 219-31. doi: 10.1038/nrendo.2010.217.

2. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(5): 270-84.

3. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2(1): 16057.

4. Urbanovich AM. [Polycystic ovary syndrome in daily practice]. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2018;14(1): 40-5. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127090. Ukrainian.

5. Cappelli V, Musacchio MC, Bulfoni A, Morgante G, De Leo V. Natural molecules for the therapy of hyperandrogenism and metabolic disorders in PCOS. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2017;21(2): 15-29.

6. Nehra J, Kausha J, Singhal SR, Ghalaut VS. Comparison of myo-inositol versus metformin on anthropometric parameters in polycystic ovarian syndrome in women. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2017;9(4): 144-8.

7. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology.* 2014;6: 1-13.

8. Barbosa G, de Sá LBPC, Rocha DRTW, Arbex AK. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and fertility. *Open Journal of Endocrine and Metabolic Diseases.* 2016;6: 58-65.

9. Stein S, Jennifer L, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106: 16-24. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.339.

10. Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012;27: 3067-3073. doi: 10.1093/humrep/des232.

11. Sirmans SM, Parish RC, Blake S, Wang X. Epidemiology and comorbidities of polycystic ovary syndrome in an indigent population. *J Investig Med.* 2014;62: 868-74. doi: 10.1097/01.JIM.0000446834.90599.5d.

12. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1): 4237-45.

13. Franks S, Carthy M, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl.* 2006;29: 278-85.

59. Wickenheisser J. K. Dysregulation of cytochrome P450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome / J. K. Wickenheisser, V. L. Nelson-Degrave, J. M. McAllister // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – No. 90 (3). – P. 1720–1727.

14. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1): 16-24.

15. Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Marinakis E. Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS. *Curr Pharm Des.* 2012;18(3): 270-82.

16. Zhang J, Liu XF, Liu Y, Xu LZ, Zhou LL, Tang LL, Zhuang J, et al. Environmental risk factors for women with polycystic ovary syndrome in China: a population-based case-control study. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2014;28(2): 203-11.

17. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8: 41.

18. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am.* 2008;92: 1163-92.

19. Hacker N, Gambone J, Hobel C. Hacker and Moore's essentials of Obstetrics and Gynecology: 5th ed. China: Elsevier. 2012.

20. Bagos PG. MTHFR C677T polymorphisms in PCOS: a meta-analysis. *Mol Hum Reprod.* 2009;15(1): 19-26.

21. Arkhipkina TL. [Peculiarities of homocysteinemia among young women ill for polycystic erythematous syndrome]. *Mir meditsyni i biologii.* 2015;1(48): 9-13. Ukrainian.

22. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. [Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, polymorphism of candidate genes]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;1: 13-8. Russian.

23. Mutter G, Zaino R, Baak J. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(2): 103-14.

24. Strizhakov AN, Davydov AI, Pashkov VM, Lebedev VA. Benign diseases of the uterus. [Доброякачественные заболевания матки] Moscow: GEOTAR-Media; 2014. Russian.

25. Farrell R. Insulin resistance, obesity, inflammation and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions. *Fertil Steril.* 2010;94: 1565-1574.

26. Giallauria F, Orio F, Palomba S. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2008;9(10): 987-92.

27. Giallauria F, Palomba S, De Sio I. Inflammatory markers and visceral fat are inversely associated with maximal oxygen consumption in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin. Endocrinol.* 2009;70(3): 394-400.

28. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Evidence of proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2009;58: 954-62.

29. Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2004;103: 181-93.

30. Kapshuk IM. [Features of therapy of polycystic ovary syndrome on the background of excess body weight]. *Reprod endokryn.* 2015;5(25): 21-6. Ukrainian.
31. Izzo CR. Infertilidade de causa hormonal para o ginecologista. *Boletim da SBRH: Artigos Científicos.* 2013;6(2). Available at: <http://www.sbrh.org.br/Acesso>
32. Gorry A, White DM, Franks S. Infertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2006;30(1): 27-33.
33. Pierre A, Peigné M, Grynberg M, Arouche N, Taieb J, Hesters L, Gonzalès J, et al. Loss of LH-induced down-regulation of anti-Müllerian hormone receptor expression may contribute to anovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2013;28(3): 762-9.
34. Hendrix AO, Hughes CL, Selgrade JF. Modeling endocrine control of the pituitary-ovarian axis: androgenic influence and chaotic dynamics. *Bull Math Biol.* 2014;76(1): 136-56.
35. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, Franks S. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet.* 2003;362(9389): 1017-21.
36. Rice S, Christoforidis N, Gadd C, Nikolaou D, Seyani L, Donaldson A, Margara R, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2005;20(2): 373-81.
37. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;24(5): CD010287.
38. Xia Y, Che Y, Zhang X, Zhang C, Cao Y, Wang W, Xu P, et al. Polymorphic CAG repeat in the androgen receptor gene in polycystic ovary syndrome patients. *Mol Med Rep.* 2012;5(5): 1330-4.
39. Teroshin AT, Bolatchiev AH, Logvina LL, Buchko LA. [Clinical and functional state of the hypothalamo-hypophysial-adrenalo-ovarian system in the patients with polycystic ovary syndrome]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2013;20(3): 55-9. Russian.
40. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;18: 707-18.
41. Semeniuk LM, Yarotskyi MYe. [Genetic factors development of ovarian hyperandrogenism in women]. *Klin endocrin i endokryn khirurgiia.* 2016;2(54): 14-9. Ukrainian.
42. Neocleous V, Shamma C. Phenotypic variability of hyperandrogenemia in females heterozygous for CYP21A2 mutations. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(1): 72-9.
43. Akhundova NE. [The state of the hypothalamic-pituitary-adrenal-ovarian system and the functional activity of the thyroid gland in women with hyperandrogenism on the background of hyperprolactinemia]. *Vest sovrem klin med.* 2017;10(5): 7-11. Russian.
44. Teroshin AT, Logvina LL, Buchko LA. [Clinical and functional state of the hypothalamic-pituitary-adrenal-ovarian system in patients with polycystic ovary syndrome]. *Vestnik novykh med tekhnol.* 2013;20(3): 37-40. Russian.
45. Gasanova AS, Aliyeva EM. [The state of the hypothalamic-pituitary-adrenal-ovarian system and functional activity of the thyroid glands in polycystic ovary syndrome and insulin resistance]. *Ukr zhurn klin i lab med.* 2013;8(2): 166-8. Russian.
46. Guriev TD. [Polycystic ovary syndrome]. *Akush, ginekol i reprod.* 2010;4(2): 10-5. Russian.
47. Robert LR, David AE. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr rev.* 2016;37(5): 467-520.
48. Qin KN, Rosenfield RL. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Molecular and Cellular Enocr.* 1998; 145(1-2): 111-21.
49. Panda PK, Rane R, Ravichandran R, Singh S, Panchal H. Genetics of PCOS: A systematic bioinformatics approach to unveil the proteins responsible for PCOS. *Genomics Data.* 2016;8: 52-60.
50. Maggofin DA. Ovarian enzyme activities in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil and Steril.* 2006;86(1): 9-11.
51. Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, Calvo M, et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiologic labyrinth. *Int J Reprod Med.* 2014;28.
52. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: An update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;12.
53. Al-Jefout M, Alnawaiseh N, Al-Qtaitat A. Insulin resistance and obesity among infertile women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Sci Rep.* 2017;13.
54. Deswal R, Yadav A, Dang AS. Sex hormone binding globulin – an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med.* 2018;64(1): 12-24.
55. Mehrabian F, Afghahi M. Can sex-hormone binding globulin considered as a predictor of response to pharmacological treatment in women with polycystic ovary syndrome? *Int J Prev Med.* 2013;4(10): 1169-74.
56. Chen C, Smothers J, Lange A, Nestler JE, Strauss JF, Wickham Iii EP. Sex hormone-binding globulin genetic variation: Associations with type 2 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2010;35(4): 271-80.
57. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE, Hepburn DA, Atkin SL. The biological variation of testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) in polycystic ovarian syndrome: Implications for SHBG as a surrogate marker of insulin resistance. *JCEM.* 2003;88(4): 1528-33.
58. Pasquali R1, Patton L, Pocognoli P, Cognigni GE, Gambineri A. 17-hydroxyprogesterone responses to gonadotropin-releasing hormone disclose distinct phenotypes of functional ovarian hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11): 4208-17.
59. Wickenheisser JK, Nelson-Degrave VL, McAllister JM. Dysregulation of cytochrome P450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3): 1720-27.

Отримано 10.10.19