

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Беглова Анжелика Юрьевна

**ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОВАРИАЛЬНОГО
РЕЗЕРВА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ**

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук, доцент

Елгина Светлана Ивановна

Кемерово – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1 Эпидемиология синдрома поликистозных яичников.....	15
1.2 Современные теории патогенеза синдрома поликистозных яичников	18
1.3 Роль жировой ткани и лептина в патогенезе синдрома поликистозных яичников.....	24
1.4 Принципы диагностики синдрома поликистозных яичников.....	28
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Общий дизайн исследования	43
2.2 Методы исследования.....	46
2.2.1 Клиническое обследование женщин репродуктивного возраста.....	46
2.2.2 Методы исследования специфичных для СПЯ уровней гормонов гипофиза, ряда стероидных гормонов и ГСПГ у женщин репродуктивного возраста.....	48
2.2.3 Методы исследования метаболических критериев и лептина у женщин репродуктивного возраста	50
2.2.4 Ультразвуковое исследование параметров овариального резерва у женщин.....	51
2.3 Общая характеристика женщин репродуктивного возраста I и II групп.	51
2.4 Общая характеристика женщин репродуктивного возраста с СПЯ в зависимости от фенотипа.....	59
2.5 Статистическая обработка материала.....	77
ГЛАВА 3 ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И БЕЗ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ	81

3.1	Параметры овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников и без синдрома поликистозных яичников.	81
3.2	Параметры овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников в зависимости от фенотипа и без синдрома поликистозных яичников	82
3.3	Сравнение параметров овариального резерва у женщин с разными фенотипами синдрома поликистозных яичников.....	89
ГЛАВА 4 КОМПЛЕКСНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА И НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЕЕ ВНЕДРЕНИЯ		94
4.1	Комплексная программа диагностики синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста	94
4.2	Сравнительная оценка информативности клинико-anamnestических факторов, лабораторных и ультразвуковых маркеров в диагностике синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста	99
ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ		104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		111
ВЫВОДЫ		112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ		114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ		115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) признан наиболее часто встречающейся проблемой современной гинекологии, приводящей к гиперандрогении и ановуляторному бесплодию [2, 11, 18, 35, 38, 68]. Согласно мировой статистике, СПЯ диагностируется примерно у 8,0-11,0 % женщин репродуктивного возраста, в структуре эндокринного бесплодия достигает до 70,0 %, а у женщин с гирсутизмом данный синдром выявляется в 65,0-70,0 % случаев [55, 67, 131]. СПЯ диагностируется у половины фертильных женщин репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла [3, 58, 90].

В последнее десятилетие СПЯ рассматривают не только как гинекологическое заболевание, но и как метаболическое, связанное с высоким риском развития нарушений всех видов обменов [125, 140, 142, 145, 153, 220, 221].

Существуют четкие доказательства того, что родственницы первой линии женщин, страдающих СПЯ, с большей вероятностью будут иметь этот синдром [37, 68, 111, 190, 218, 225]. Перспективными являются исследования в области генетики и молекулярной биологии. Семейная агрегация заболевания и достижения молекулярной биологии стали основанием для поиска генов-кандидатов СПЯ. Обнаружение специфических генетических маркеров позволит выявлять генетическую предрасположенность, проводить прогнозирование и диагностировать доклинические стадии заболевания [42, 118, 120].

Однако сущность, этиология и патогенез СПЯ до настоящего времени не ясны, и ни одна из более чем десяти предложенных теорий его происхождения не может объяснить всего многообразия форм и проявлений этого заболевания [18, 35, 38, 43, 68, 90].

Способность к зачатию зависит от состояния овариального резерва. Изучение параметров овариального резерва у женщин с СПЯ является новым направлением в исследовании, которое позволит более точно определить репродуктивный потенциал женщины [2, 13, 178, 194, 199, 210, 213].

К проблеме данного заболевания относится отсутствие ранней диагностики СПЯ, которое приводит к поздней постановке диагноза и отсрочке назначении лечения [99, 230]. Поэтому, поиск совокупности факторов и маркеров СПЯ для ранней диагностики данного заболевания приобретает особую значимость для выявления пациенток с СПЯ.

Степень разработанности темы исследования

Авторами Микляевой И.А. Даниловой И.К., Алексаян Я.Н., Сосновой Е. А., Neven A. C. H., Laven J., Teede H. J., Goodman N. F., Cobin R. H., Futterweit W., Azziz R., Dumesic D. A., Goodarzi M. O., Brassard M., AinMelk Y., Baillargeon J. P., Bozdog G., Mumusoglu S., Zengin D. проведен ряд исследований изучения этиологии и патогенеза СПЯ [23, 24, 38, 50, 55, 67, 77, 131, 223].

На современном этапе, СПЯ рассматривается, как сложная эндокринная патология, проявляющаяся хронической ановуляцией и бесплодием, нарушениями менструального цикла, продукцией андрогенов, избытком массы тела и ожирением, инсулинорезистентностью [14, 56, 206].

В 2015 г. рабочей группой был разработан клинический протокол «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения)» [8, 33]. В 2021 г. клинические рекомендации по СПЯ «Синдром поликистозных яичников. Клинические рекомендации» пересмотрены [35]. Комбинация клинических, лабораторных и ультразвуковых признаков СПЯ служит обоснованием диагноза.

Изучение авторами параметров овариального резерва у женщин с СПЯ позволило предположить, что показатель сывороточного АМГ становится отличной альтернативой фолликулярному количеству и, вероятно, станет маркером СПЯ [52, 89, 91, 213].

Остается актуальным поиск четких, специфических маркеров СПЯ, позволяющих выявлять заболевание на ранних стадиях его развития.

Цель исследования

Усовершенствовать диагностику синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста на основании уточнения клинико-анамнестических особенностей лабораторных (гормональных) и ультразвуковых параметров овариального резерва.

Задачи исследования

1. Провести оценку параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ и без СПЯ.
2. Провести оценку параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ.
3. Провести оценку параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ между фенотипами.
4. Разработать, внедрить и оценить эффективность компьютерной программы диагностики, основанной на мультифокусном анализе наиболее значимых клинико-анамнестических, гормональных и ультразвуковых показателей СПЯ.

Научная новизна

На основании проведенного исследования определена значимость уровней АМГ и ультразвуковых показателей яичников (объема, количества антральных фолликулов и среднего диаметра фолликулов) в диагностике СПЯ у женщин 18-35 лет.

В работе впервые проведена оценка параметров овариального резерва у женщин с СПЯ репродуктивного возраста. Установлено, что параметры овариального резерва у женщин с СПЯ отличаются от женщин без СПЯ.

В работе впервые проведена оценка параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ в зависимости от фенотипа.

Впервые установлено, что параметры овариального резерва у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа отличаются от женщин без СПЯ.

Впервые доказано, что женщины с СПЯ в зависимости от фенотипа имеют разные параметры овариального резерва.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате исследования выявлены особенности: клинические, анамнестические, антропометрические, лабораторные (биохимические и гормональные), ультразвуковые, у женщин репродуктивного возраста с СПЯ в сравнении с женщинами без СПЯ.

Установлено, что у женщин с СПЯ характерно преобладание основного фенотипа (А), который встречается в 53,0 % наблюдений. Остальные фенотипы диагностируются гораздо реже: ановуляторный (В) – в 27,0 %, овуляторный (С) – в 15,0 % и неандрогенный (D) – в 5,0 %.

По результатам исследования определены пороговые значения уровня АМГ и ультразвуковых параметров яичников (объема, количества антральных фолликулов, среднего диаметра фолликулов), которые могут быть рекомендованы к использованию для диагностики фенотипов СПЯ у пациенток в возрасте 18–35 лет.

По результатам исследования, используя метод бинарной логистической регрессии, выявлены наиболее значимые факторы и маркеры, в совокупности определяющие комплексную диагностику СПЯ у женщин репродуктивного возраста. СПЯ диагностируется при наличии олиго/аменореи $> 38,5$ дней, уровне общего тестостерона – $> 1,70$ нмоль/л, АМГ $> 8,3$ нг/мл, объеме правого яичника $> 10,2$ см³, левого – $> 10,7$ см³, количестве антральных фолликулов в правом яичнике > 11 , в левом – > 12 .

По результатам исследования разработана и зарегистрирована компьютерная программа «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников». Программа тестирована на независимой выборке, включающей 200 женщин в возрасте 18–35 лет. Чувствительность программы составила 78,9 %, специфичность – 87,7 %.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования стали труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения СПЯ у женщин репродуктивного возраста.

Для достижения поставленной цели проведено ретроспективное исследование «случай-контроль». Использованы клинические, анамнестические, антропометрические, лабораторные (биохимические и гормональные), ультразвуковые и статистические методы оценки параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ и без СПЯ, в зависимости от фенотипа и между фенотипами.

Положения, выносимые на защиту

1. Параметры овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников выше в сравнении с женщинами без синдрома поликистозных яичников.

2. Параметры овариального резерва у женщин репродуктивного с синдромом поликистозных яичников в зависимости от фенотипа отличаются от женщин без синдрома поликистозных яичников. Все показатели параметров овариального резерва у женщин с синдромом поликистозных яичников основным (А) и неандрогенным (D) фенотипами выше в сравнении с женщинами без синдрома поликистозных яичников; с ановуляторным (В) – соответствуют женщинам без синдрома; с овуляторным (С) – уровень АМГ соответствует женщинам без синдрома поликистозных яичников, а ультразвуковые показатели яичников – больше в сравнении с женщинами без синдрома поликистозных яичников.

3. Параметры овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников отличаются между фенотипами. Уровень АМГ у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников основным (А) и неандрогенным (D) фенотипами выше в сравнении с ановуляторным (В) и овуляторным (С), а ультразвуковые маркеры – с основным

(А), овуляторным (С) и неанδροгенным (D) фенотипами больше в сравнении с ановуляторным (В).

4. Разработанная программа комплексной диагностики синдрома поликистозных яичников «Клинико-anamнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников», основанная на определении клинико-anamнестического фактора, лабораторных (гормональных) и ультразвуковых маркеров, позволяет диагностировать синдром поликистозных яичников, своевременно проводить лечебные мероприятия и более дифференцированный подход к их наблюдению.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность исследования подтверждена достаточной выборкой пациентов (200 женщин репродуктивного возраста с СПЯ и 200 без СПЯ). Получение исходных данных, анализ и обработка проведены непосредственно автором. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью лицензионной программы Excel 2013 и IBM SPSS Statistics v. 24.

Основные положения диссертационной работы были доложены на: XIX Международной научно-практической конференции «Достижения и проблемы репродуктивной медицины», посвященной 115-летию со дня рождения проф. Л. А. Решетовой (Кемерово, 2015), XX Международной научно-практической конференции с международным участием «Беременность – окно в будущую жизнь» (Кемерово, 2016), Международной научно-практической конференции «Перинатология в Сибири: достижения и проблемы», посвященной 25-летию юбилею КРОО «Ассоциация акушеров-гинекологов» (Кемерово, 2017), XX Всероссийской научно-практической конференции «Интегративная медицина. 10 лет журналу «Политравма» (Ленинск-Кузнецкий, 2017), научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово, 2017, 2018), III Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-

Петербург, 2017), на III Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (Москва, 2018), XXIV Всероссийском конгрессе с международным участием и специализированной выставочной экспозицией «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья» (Москва, 2018), XXII и XXVII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2018, 2023), XXI Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 25-летию Центра охраны здоровья шахтеров «Многопрофильная больница: проблемы и решения» (Ленинск-Кузнецкий, 2018), XIX Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» и 4-м съезде акушеров-гинекологов России (Москва, 2018), XXV Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья: от менархе до менопаузы» (Москва, 2019), XXIII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии» (Кемерово, 2019), IV Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2019), Всероссийской конференции «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» (Москва, 2019), XXII Всероссийской научно-практической конференции «Многопрофильная больница: хирургия травмы» (Ленинск-Кузнецкий, 2019), XXVI Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 2020), межрегиональной конференции РОАГ «Женское здоровье» (Кемерово, 2023).

Внедрение результатов в практику

Результаты проведенного исследования разработанной компьютерной программы «Клинико-anamnestическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников» внедрены в работу женских консультаций, репродуктологов Кемеровской области для своевременной

диагностики СПЯ у женщин репродуктивного возраста, включая редкие фенотипы и проведения лечения.

Теоретические положения и выводы диссертации используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии им. Г. А. Ушаковой федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 6 статей журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 1 статья в зарубежном журнале, 2 статьи в научном журнале, 2 главы в монографиях, получено 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, содержит 41 таблицу и 6 рисунков. Работа состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 243 источника, из которых 45 отечественных и 198 иностранных авторов.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ литературы, подбор пациентов, включенных в исследование, выполнено комплексное клиническое обследование: сбор анамнеза, объективный осмотр, анализ лабораторных (гормональных) и ультразвуковых данных и их результатов. Во всех случаях было проведено обследование женщин репродуктивного возраста с СПЯ и без СПЯ лично автором или с его участием. Статистическая обработка и анализ полученных данных, оформление диссертации, подготовка публикаций по материалам диссертации в печать выполнены автором самостоятельно.

Награды: диплом второй степени победителя конкурса молодых ученых «Инновационный конвент. «Кузбасс: образование, наука, инновации» (Кемерово, 2015), диплом первой степени победителя конкурса молодых ученых на XXII Международной научно-практической конференции «Доказанное и сомнительное в акушерстве и гинекологии», на английском языке (Кемерово, 2018), диплом первой степени победителя конкурса молодых ученых на Всероссийской конференции «Междисциплинарные аспекты репродуктивной медицины» с конкурсом молодых ученых, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» (Москва, 2019).

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКИ И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – многогранный эндокринный синдром, вероятно, с генетической предрасположенностью, сопровождающийся дисфункцией яичников (повышенной секрецией эстрогенов, гиперандрогенией, нерегулярностью или отсутствием овуляции), поджелудочной железы (повышенной секрецией инсулина), коры надпочечников (повышенной секрецией надпочечниковых андрогенов), гипофиза и гипоталамуса [38, 55].

Синдром поликистозных яичников является распространенным женским эндокринным заболеванием, которое до сих пор остается в значительной степени нерешенным с точки зрения этиологии и патогенеза, несмотря на важные достижения в понимании его генетических, эпигенетических или экологических факторов [4, 18].

СПЯ – это гетерогенное заболевание, часто связанное с инсулинорезистентностью, хроническим воспалением и окислительным стрессом, вероятно, сопровождающееся субклиническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и некоторыми злокачественными поражениями, такими как рак эндометрия [136, 147, 200].

Stein I. F. и Leventhal M. L. сделали доклад о наблюдении пациенток (7 женщин) с нарушением репродуктивной и менструальной функций, гирсутизмом и ожирением в 1935 г. на заседании Американской ассоциации акушеров-гинекологов. Отличительной особенностью этих пациенток было наличие увеличенных в размерах яичников поликистозной структуры [131, 156]. Тогда описанный синдром получил название синдрома Штейна – Левенталья и выделен в самостоятельную нозологическую единицу. Синдром Штейна – Левенталья, функциональная яичниковая гиперандрогения, синдром/болезнь поликистозных яичников, или поликистоз яичников, гиперандрогенная

хроническая ановуляция и яичниковый дисметаболический синдром – все эти названия относятся к СПЯ, которые возможно встретить в литературе. «Молодые женщины с невыраженным ожирением и бесплодием, яичники которых были похожи на яйца голубя» – такое описание дал в 1721 г. Валлиснери А. [131]. В 1844 году Chereau А. представил морфологическую картину яичников при СПЯ. Свое наблюдение, полученное в ходе оперативного лечения по поводу внематочной беременности по обнаружению увеличенных яичников с обеих сторон в 2-3 раза, описал российский врач, ученый Я. К. Хачкарузов в 1915 г. [38]. Лесным С. К. была предложена клиновидная резекция в качестве хирургического лечения СПЯ в 1928 г., оказавшаяся весьма эффективной у пациенток с олиго- и аменореей [38].

В настоящее время, претерпевая изменения и дополнения в течение 80 лет, синдром приобрел клиничко-патогенетическое понимание – синдром поликистозных яичников (СПЯ). В Международной классификации болезней 10-го пересмотра в группе эндокринных болезней синдром поликистозных яичников (E 28.2) в 1998 г. был выделен в отдельную нозологическую форму.

Считаем необходимым отметить, что существующее ранее понимание СПЯ как патологии системы репродукции потеряло свою актуальность. Современный взгляд на данную проблему отражается в глобальности проблемы соматического здоровья – эндокринного, метаболического, не исключая высокий риск развития сердечно-сосудистой и онкологической патологий [78, 79, 128, 145].

Женщины с СПЯ также имеют повышенный риск самопроизвольного прерывания беременности и осложнений беременности: значительно более высокий риск развития гестационного диабета, гестационной гипертонии, преэклампсии, преждевременных родов и кесарева сечения. Метарегрессия не позволила получить доказательства значительного эффекта между исходом и индексом массы тела (ИМТ) [10, 167, 197]. Материнские осложнения, по-видимому, часто встречаются у женщин с гиперандрогенной СПЯ по сравнению с женщинами с нормоандрогенной СПЯ [22, 139]. СПЯ также связан с повышенным риском рака эндометрия, хотя остается неясным, зависит ли этот риск от других

факторов риска, общих для женщин с данным заболеванием: ожирения, диабета, метаболического синдрома, ановуляции [27, 28, 32, 72].

В большом датском когортном исследовании, в котором приняли участие 12070 женщин с СПЯ, сообщалось о четырехкратном повышении риска развития рака эндометрия и двух-четырёхкратном повышении риска развития опухолей толстой кишки, почек и головного мозга. Не было обнаружено никакой связи между СПЯ и раком молочной железы или яичников [201].

Ранняя диагностика играет ключевую роль в устранении симптомов, улучшении качества жизни и выявлении проблем фертильности, а также в долгосрочной перспективе, включая метаболические, сердечно-сосудистые и психосоциальные особенности [5, 34]. Появляется все больше доказательств эффективности вмешательств в образ жизни, связанных с нерепродуктивными и репродуктивными результатами [50].

Таким образом, можно предположить, что женщины с СПЯ репродуктивного возраста могут иметь нарушения в репродуктивном здоровье и параметрах овариального резерва.

1.1 Эпидемиология синдрома поликистозных яичников

Зависимость показателей распространенности СПЯ определена используемыми критериями диагностики и особенностями популяционной выборки. Клинические исследования, проведенные в разных странах мира к концу XX века, показали, что распространенность СПЯ достигает 5,0 % (3,0–10,0 %) в популяции женщин репродуктивного возраста. Наличие СПЯ в структуре эндокринного бесплодия составляет 75,0 % [38].

Группой американских исследователей в журнале «Репродуктивная медицина» были опубликованы следующие данные: СПЯ, поражающий от 8,0 до 13,0 % женщин репродуктивного возраста и 21,0 % женщин групп высокого риска,

является наиболее распространенным репродуктивным расстройством, приводящим к значительным последствиям для здоровья женщин, ухудшающим качество жизни и повышающим заболеваемость [50]. Сообщается что, СПЯ является причиной ановуляторного бесплодия у 70,0 % женщин, что делает его наиболее распространенной причиной овуляторной дисфункции [23, 24, 77, 109]. В крупном когортном исследовании бесплодие было зарегистрировано у 72,0 % женщин с СПЯ по сравнению с 16,0 % у женщин без СПЯ [189, 196].

Общая распространенность СПЯ в соответствии с диагностическими критериями NIH (Национального института здоровья, США), Роттердама и AE-PCOS Society (Общество по андрогении и СПЯ) составляет 6,0 % (5,0–8,0 %, n=18 исследований), 10,0 % (8,0–13,0 %, n=15 испытаний) и 10,0 % (7,0–13,0 %, n=10 испытаний) соответственно [156, 223].

Исходя из высокой степени вариабельности и несоответствия между различными диагностическими критериями существует уникальная проблема определения распространенности этого синдрома. Большинство исследований, проводимых по всему миру, ограничены небольшим объемом выборки, смещением отбора и отсутствием сопоставимости между исследованиями. В работе американских исследователей была предпринята попытка определить распространенность синдрома поликистозных яичников на основе географического положения и расы / этнической принадлежности [122].

Согласно диагностическим критериям Национального института здоровья (НИH), распространенность СПЯ в 6,0–9,0 % в США сопоставима с таковой в Великобритании, Испании, Греции, Австралии, Азии и Мексике [67]. Следовательно, это свидетельствует о том, что нет никаких расовых или этнических влияний на распространенность СПЯ. Различные диагностические критерии показывают разную распространенность СПЯ (НИH (1990), Роттердамские критерии (2003), ASRM/ESHRE (2003) и AE-PCOS (2006), НИH (2012) [63, 214]. Национальные показатели распространенности, как сообщается, составляют всего 1,6 % при использовании комбинации всех трех критериев и до 6,6 % при использовании критериев НИH 1990 г. в аналогичных американских

популяциях [156, 191, 222]. Существующие данные не являются достаточно убедительными, чтобы определить, есть ли какие-либо существенные различия в распространенности СПЯ по географическому положению, расовым или этническим группам.

Распространенность СПЯ варьируется в зависимости от диагностических критериев, фенотипов и изученных групп населения. Vozdag G. и соавторы рассмотрели в общей сложности 55 исследований, посвященных распространенности заболевания [223]. Диапазон распространенности, по критериям Роттердама, составлял от 8,0 до 13,0 %. Распространенность фенотипов варьируется, так как это сильно зависит от того, как была идентифицирована популяция [50].

В индийской популяции среди всех женщин, страдающих СПЯ, 56,0 % имели фенотип (А), 1,0 % – фенотип (В), 11,0 % – фенотип (С) и 18,0 % – фенотип (D). Фенотипы (А) и (В) наблюдались чаще у женщин с ожирением, гиперандрогенией, резистентностью к инсулину и нарушенным кардио-метаболическим профилем. Распространенность метаболического синдрома была самой низкой у фенотипа (D) [85, 157, 159].

Однако в других исследованиях эти различия были не столь очевидны. В РФ по данным Л.В. Сутуриной наблюдается преобладание фенотипа (А), затем в порядке убывания диагностируются фенотипы овуляторный, ановуляторный и неандрогенный [178]. В США так же преобладает основной фенотип, (48,0 %), а фенотип (В) встречается у 25,0–27,0 % женщин, (С) – у 18,0-25,0 % и (D) – у 3,0-8,0 % [67, 68].

В руководстве подчеркивается необходимость определения фенотипов в исследованиях, но клиническая значимость этого в настоящее время остается неясной.

Дальнейшие исследования необходимы для определения лучших диагностических критериев. Это будет основным шагом к определению более точной распространенности заболевания, которая затем может быть оценена в соответствии с подгруппами населения для лучшего понимания этого

многогранного синдрома. Эта тема нуждается в крупномасштабных, случайных популяционных исследованиях по всему миру, в которых рассматривается распространенность СПЯ в соответствии с установленными диагностическими критериями в конкретных подгруппах населения, которые можно повторять для множества различных подгрупп.

1.2 Современные теории патогенеза синдрома поликистозных яичников

В литературе акцент делается на разных вопросах относительно патогенеза и теорий развития СПЯ [29, 30, 36]. На современном этапе изучение СПЯ строится с позиции взглядов на синдром, как на сложную эндокринную патологию, проявляющуюся как хроническая ановуляция и бесплодие, нарушения менструального цикла, нарушение продукции андрогенов, избыток массы тела и ожирение, а также инсулинорезистентность [14, 48, 56, 206].

Объединение диагностических критериев СПЯ и определение фенотипов с характерными клиническими проявлениями, изменениями гормонального фона и метаболического статуса произошло благодаря Роттердамской резолюции (The Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Work shop Group, 2004) [107].

Сегодня роль неблагоприятных факторов внешней среды привлекает исследователей особенно с позиции их влияния на экспрессию генов, вызывая, возможно, генетический полиморфизм при синдроме поликистозных яичников. СПЯ – это сложный генетический синдром с высокой наследуемостью, составляющий до 70,0 % развития расстройства [120].

Исследования на животных показали четкую корреляцию между гиперэкспозицией плода андрогенами в утробе матери и будущим развитием симптомов СПЯ [240]. Плацентарные ароматазы должны нейтрализовать андрогены из материнского кровообращения и предотвращать их попадание в кровообращение плода. Гипотеза ученых заключается в том, что высокий уровень

материнского антимюллерового гормона (АМГ) при СПЯ блокирует плацентарную ароматазу и позволяет проникать тестостерону через плаценту. В плацентарной ткани женщин с СПЯ было показано снижение ароматазы p450 и повышение активности андроген-продуцирующих ферментов [173, 194]. Эти изменения в плаценте матери с СПЯ могут способствовать гиперэкспозиции плода с материнскими андрогенами. Материнский тестостерон воздействует на яичники плода и «программирует» их на формирование большего количества преантральных фолликулов, которые способствуют повышению уровня АМГ. Высокие концентрации АМГ при СПЯ также, по-видимому, увеличивают высвобождение лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ингибируют действие фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на ароматазу, формируя гиперандрогению впоследствии [194].

Несколько лет в научном мире активно обсуждаются истоки СПЯ из эмбриональной жизни. Обмен углеводов и секреторная функция надпочечников, входящие в метаболическую и эндокринную оси, у плода запрограммированы [110]. Предположено, что относительным критерием воздействия стрессовых внутриматочных условий является низкий или, наоборот, большой вес для своего гестационного возраста. Впоследствии, в подростковом возрасте, это проявляется в высокой частоте СПЯ, что было подтверждено рядом исследований [211]. Показано, что у девочек с преждевременными пубархе ввиду ранней секреции андрогенов надпочечниками выявляются некоторые признаки СПЯ, например, инсулинорезистентность и ожирение по висцеральному типу, по сравнению со сверстницами [82, 117, 157]. Существует предположение, что преждевременные пубархе у некоторых пациенток в будущем могут дать развитие СПЯ [100, 102]. Кроме того, факт развития СПЯ в подростковом возрасте говорит о единстве патогенеза нозологий [235]. Существуют данные литературы, свидетельствующие, что девочки, рожденные с малым для гестационного возраста весом, с ранними адренархе, имеют значимо более высокие риски развития СПЯ в зрелом возрасте по сравнению с девушками, у которых не наблюдаются все перечисленные условия [181]. Вышесказанное позволяет нам резюмировать, что во время внутриутробного

и препубертатного периодов влияние неблагоприятных факторов способно значительно изменять метаболический, гормональный и репродуктивный фенотип женщины [69].

Гипотеза Баркера впервые была описана в 1990 году, когда исследование показало связь между массой тела при рождении и риском сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых [57, 71]. Гипотеза заключалась в том, что внутриутробная среда изменяла экспрессию генов и «программировала» будущее здоровье. Что касается СПЯ, теория состоит в том, что воздействие избыточного количества андрогенов в утробе матери может иметь эпигенетические последствия и эффективно программировать женский плод на развитие СПЯ в более позднем возрасте [101, 111]. Считается, что эти эффекты являются прямым следствием действия андрогенов на экспрессию генов, контролирующую выработку яичниковых стероидов, фолликулогенез, пульсацию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и резистентность к инсулину.

Abbott D. H. и соавт. изучали беременных макак-резус и вводили им тестостерон. При наблюдении до периода полового созревания у потомства инъецированных обезьян отмечались нерегулярные менструации, высокий уровень сывороточного ЛГ, резистентность к инсулину и поликистоз яичников [57]. Оценка уровня эндогенных гормонов в кровообращении плода является сложной задачей. Был изучен уровень андрогенов в околоплодных водах и продемонстрировано повышение уровня амниотического тестостерона во втором триместре беременности у матерей с синдромом поликистозных яичников [172]. Данный факт свидетельствует об увеличении выработки андрогенов. Образцы пуповинной крови также были протестированы, но результаты исследования были различными [140, 229].

Существуют различные теории развития СПЯ, описанные в литературе, связанные с функцией гипофиза, гипоталамуса, надпочечников и ферментативной системой организма. В исследовании по изучению функции гипофиза при СПЯ была показана значительная разница в показателях соотношения ЛГ, ФСГ и ЛГ/ФСГ ($p < 0,05$) между группами. Средний объем гипофиза составил $4,1 \pm 1,36$ мм³

для основной группы и $3,4 \pm 0,77$ мм³ для контрольной группы. Отмечалось статистически значимое увеличение среднего объема гипофиза в группе с СПЯ, относительно контрольной ($p < 0,05$). Не было никакой корреляции между уровнями гормонов и средним объемом гипофиза в группах. Увеличение объема гипофиза при СПЯ может быть связано с чрезмерным выделением ЛГ [76].

Китайскими учеными проведена работа по изучению роли гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГПО) в регуляции основных биохимических, гормональных процессов у млекопитающих [202]. В частности, ось гипоталамус-гипофиз-надпочечник и ось гипоталамус-гипофиз-яичник могут быть аномальными у пациентов с СПЯ. Соответствующие аномалии включают аномальную частоту пульса гонадотропин-рилизинг-гормона, повышенное соотношение ЛГ/ФСГ и избыточную экскрецию андрогенов надпочечников и яичников. Между тем инсулин и лептин также играют ключевую роль в эндокринной дисфункции у пациентов с СПЯ [202].

В литературе рассматривается в качестве этиологического фактора возникновения СПЯ теория влияния нарушения бактериальной флоры кишечника. Не полноценное питание является причиной дисбактериоза кишечной микробиоты. Грамотрицательные бактерии толстой кишки способны мигрировать в системный кровоток за счет увеличения проницаемости слизистой оболочки кишечника. Микробиота кишечника имеет доказанную роль в патогенезе развития СПЯ благодаря работам китайских ученых [62]. Экспериментальным путем была воспроизведена картина СПЯ (использовался нестероидный ингибитор ароматазы (летрозол) [47, 59]. В ходе работы была дана оценка гормональному статусу, морфологии яичников и состоянию кишечной микробиоты. В группе с экспериментальным СПЯ отмечалась гиперандрогения у всех животных; множественные кистозные образования яичников выявлены у 6 из 8 испытуемых. При анализе состава кишечной микробиоты в основной группе выявлено малое содержание лактобактерий и клостридий и высокий титр бактерий Prevotella. Следовательно, кишечная микробиота тесно связана с патогенезом СПЯ. Вывод данного исследования заключается в нормализации микрофлоры кишечника, что

сможет улучшить прогноз СПЯ. Аналогичные исследования были проведены группой авторов из США и Польши. Была показана корреляционная связь между изменениями в микробиоме кишечника и нарушением обмена веществ [127].

Существуют четкие доказательства того, что родственницы первой степени женщин, страдающих СПЯ, с большей вероятностью сами будут иметь этот синдром, что существует, по-видимому, семейные паттерны наследования синдрома [37, 68, 190]. Поиск генов-кандидатов или полиморфизмов активно изучается и не имеет сегодня четкого ответа. Гены, которые были выдвинуты в качестве кандидатов, делятся на разные категории [218, 225]:

1. гены, связанные с резистентностью к инсулину;
2. гены, связанные с биосинтезом и действиями андрогенов;
3. гены, ответственные за воспалительные цитокиновые реакции.

Одно исследование, посвященное сравнению монозиготных и дизиготных близнецов, показало соответствие диагноза в 63,0 % для монозиготных и в 67,0 % для дизиготных пар без существенной разницы [51]. Более крупное голландское исследование показало более высокую корреляцию между диагнозами СПЯ в монозиготных парах-близнецах по сравнению с дизиготными и одиночными сестрами. Тем не менее диагностические критерии основывались на пороге модели и характеристиках, о которых сообщалось, а не на медицинских диагнозах [129].

Общегеномные ассоциативные исследования (GWAS) обнаружили 16 различных генетических локусов, наблюдаемых в группах с СПЯ, которые соответствуют диагностическим критериям Национального института здоровья [80].

Крупнейший на сегодняшний день метаанализ, в котором приняли участие более 113 тыс. женщин, сравнил результаты между диагностическими группами – Роттердам, Национального института здоровья. Это исследование идентифицировало 14 генетических локусов, независимо связанных с риском развития СПЯ, которые применялись ко всем диагностическим группам и оставались после поправки на возраст и ИМТ. Были обнаружены два возможных гена-кандидата, оба из которых были связаны с эндокринной системой [150, 151].

Интересно отметить, что существует связь между генетической предрасположенностью к высокому ИМТ и СПЯ и свидетельством того, что резистентность к инсулину является независимым фактором риска. Генетические варианты также были связаны с СПЯ и отдельно с депрессией, что может помочь объяснить высокий уровень депрессии в популяции СПЯ. Генетические локусы, связанные с СПЯ, связаны с нейроэндокринными, метаболическими и репродуктивными путями, а также с генетическими ассоциациями менопаузы, метаболических нарушений, депрессии и алопеции. Женщины с СПЯ имеют повышенные шансы проявления депрессивных симптомов (OR=3,78 [3,03–4,72]), и симптомов тревоги (OR=5,62 [3,22–9,38]) [84, 209].

В австралийском продольном исследовании женского здоровья (ALWSH) был проведен перекрестный анализ, в котором сравнивали женщин с СПЯ (n=478) или без данной патологии (n=8134). Основными критериями оценки были депрессия, тревожность и воспринимаемый стресс. Пациентки с СПЯ имели высокий уровень распространенности депрессии (27,3 % против 18,8 %), симптомов тревоги (50,0 % против 39,2 %) и более высокие оценки воспринимаемого стресса ($1,01 \pm 0,03$ против $0,88 \pm 0,01$). После поправки на индекс массы тела, бесплодие и социально-демографические факторы женщины с СПЯ были более склонны к депрессии, тревоге и более высокому уровню воспринимаемого стресса [88].

Доказана связь восприимчивости к заболеванию с аллелями и генотипами интерлейкина (IL) -1A, IL-1B, IL-1RN и IL-6. Фактор некроза опухолей (TNF) –1032 С/Т-генотип и С-аллель были факторами риска, а Т/Т-генотип был защитным маркером заболевания. Однонуклеотидный полиморфизм (SNP IL-18) не были связаны с СПЯ как таковым, но аллели с18 и IL-18–137 были связаны с защитой инсулинорезистентности и толерантности к глюкозе соответственно. Была обнаружена связь между TGFB1 и СПЯ. Однако TNF-308, IL-10 и интерферона (IFN), по-видимому, не влияли на генетическую восприимчивость СПЯ. Необходимы дальнейшие исследования, основанные на общегеномных

ассоциативных исследованиях и генов цитокинов, чтобы лучше охарактеризовать факторы риска для СПЯ [186].

Литература, касающаяся поиска генов-кандидатов или генетических локусов, связанных с СПЯ, неубедительна, а доказательства, подтверждающие связь между локусами/генами и клинической картиной, все еще далеки от окончательных [111].

Сегодня активно изучается влияние СПЯ на сексуальную, психоэмоциональную и социальную сферы женщины [20]. Было выявлено умеренное нарушение половой функции, чувство неудовлетворенности в социальных и сексуальных отношениях были заметно выше, чем в группе сравнения, и положительно коррелировали со степенью гирсутизма [75, 208].

1.3 Роль жировой ткани и лептина в патогенезе синдрома поликистозных яичников

Изучение жировой ткани как эндокринного органа является современным аспектом в изучении этиологии СПЯ [44, 45, 166]. В литературе активно обсуждается роль лептина в риске развития СПЯ [31, 243].

В настоящее время СПЯ, проявляется значительной вариацией клинической картины заболевания, эндокринного профиля и морфологических признаков.

Сначала заболевание рассматривалось как гинекологическая проблема, проявляющаяся нарушением менструальной, детородной функции и симптомами гиперандрогении [67]. Однако в начале 1980-х гг. было выяснено, что СПЯ – составная часть метаболического синдрома [191]. Метаболический синдром – определяется как комплекс метаболических, гормональных и обусловленных ими клинических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия [39, 44, 67]. Роль инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома – одна из основных. В то же время обнаружено, что инсулинорезистентность выявляется у значительной части

населения [191, 222]. На чувствительность тканей к инсулину влияют различные факторы, в том числе возраст, наличие избыточной массы тела. Однако до сих пор нет единого мнения относительно первичной причины инсулинорезистентности – является ли она результатом ожирения или наоборот [40, 136]. Все имеющиеся критерии не в полной мере удовлетворяют врачей в определении понятия метаболического синдрома, также отсутствуют нормативы в отношении метаболических и гормональных показателей [7]. Метаанализ оценки действия инсулина при СПЯ показал снижение чувствительности к инсулину на 27,0 % у женщин с СПЯ по сравнению с контролем независимо от ИМТ, возраста или диагностических критериев. ИМТ усугубил резистентность к инсулину на 15,0 % у женщин с СПЯ и оказал большее влияние на резистентность к инсулину, чем в контрольной группе [143]. Нарушение рецепции инсулина при активации иммунной системы ведет к гипергликемии, что, в свою очередь, способствует появлению гиперандрогении и нарушению нормального фолликулогенеза [205, 226].

Кроме понятия инсулинорезистентности, было выдвинуто предположение о существовании лептинорезистентности [131]. В последнее время проводятся исследования роли лептина не только в развитии ожирения и метаболического синдрома, но и в регуляции репродуктивной функции женщины [49, 53].

Лептин – гормон белковой природы, секретируемый в основном адипоцитами. Гормон играет важную роль в регуляции потребности организма в питательных веществах и расходе энергии. Кроме влияния на аппетит и энергетический обмен, лептин играет важную роль в регуляции репродуктивной функции [107, 120, 236]. Уровень лептина является маркером достаточного накопления жировой ткани, что необходимо для полового созревания, регулярности менструальных циклов и фертильности. Повышенный уровень лептина приводит к нарушению секреции гонадотропного гормона и стероидов, нарушению процессов фолликулогенеза и овуляции, развития эндометрия. В норме уровень лептина достигает максимума в лютеиновой фазе и снижается в ранней фолликулярной фазе. При ожирении происходит изменение этой цикличности.

Нарушенный баланс лептина отрицательно влияет на правильную функцию яичников, снижая секрецию эстрадиола в гранулезе и процесс овуляции [92, 93, 94, 96, 186, 208]. Гиперлептинемия, ассоциированная с избыточной массой тела и ожирением, рассматривается как фактор риска олиго- или ановуляции, которая вызвана лептинзависимыми нарушениями в яичниках. Лептин регулирует энергетический баланс, являясь сигналом «адипостата», что предотвращает снижения энергетических запасов в организме, и, как следствие, предотвращает развитие ожирения. Доказано, что при ожирении имеется лептинорезистентность и увеличенный уровень лептина в крови [6, 7, 12]. Лептин играет главную роль в нормальной физиологии репродуктивной системы. Концентрация циркулирующего лептина регулируется инсулином.

Лептин – пептидный гормон, имеющий в составе 146 аминокислот, продуцируется клетками жировой ткани (адипоцитами), участвующий в энергетическом обмене.

Нейропептид Y – стимулятор аппетита, не вырабатывается нейронами при связывании лептина с рецепторами в гипоталамусе. При нарушении продукции лептина или нечувствительности рецепторов возрастает риск развития ожирения. Анализ 238 исследований, в которых приняли участие 991 женщина с СПЯ и 898 пациенток группы контроля показал, что уровни лептина были значительно выше у пациентов с СПЯ, чем в контроле, со стандартизированной средней разницей (OR=1,62 [1,01–2,23]). Более высокие уровни лептина могут коррелировать с нарушением обмена веществ, бесплодием и даже риском сердечно-сосудистых заболеваний при СПЯ, что может способствовать этиологии и развитию СПЯ [243].

Установлено, что концентрации грелина и адипонектина в сыворотке крови значительно ниже, а концентрации лептина и резистина значительно выше у женщин с СПЯ, чем у здоровых женщин, сопоставимых по возрасту, ИМТ и ИТБ (индекс талия/бедра). Диагноз СПЯ внес наибольший вклад в прогнозирование уровней лептина, адипонектина, резистина и грелина в сыворотке крови на всех ступенчатых моделях множественной регрессии, которые включали диагностику СПЯ, ИМТ, ИТБ, ЛГ, общий тестостерон, свободный тестостерон и

гомеостатическую модель оценки инсулина. Уровни лептина, адипонектина, грелина и резистина могут служить в качестве независимых биомаркеров для диагностики СПЯ [49, 54].

Результаты следующего исследования, в которое было включено 13 эпидемиологических исследований, 4257 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и 26710 пациентов группы сравнения, показали корреляцию между высоким уровнем лептина и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также с высоким индексом массы тела, в том числе при СПЯ [17, 98, 153, 175, 221]. В ходе исследования была выявлена значительная обратная связь между лептином и ишемической болезнью сердца (ИБС) ($OR=1,16$ [1,02–1,32]). Дальнейшая корректировка на дополнительные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний привела к установлению обратной связи как для ИБС ($OR=1,16$ [0,97–1,40]), так и для инсульта (1,10 [0,89–1,35]). В метаанализе подгруппы (2019) высокий уровень лептина не был независимо связан с ИБС, как у женщин ($OR=1,03$ [0,86–1,23]), так и у мужчин ($OR=1,09$, [0,95–1,26]), и с инсультом, как у женщин ($OR=1,13$ [0,87–1,47]), так и у мужчин ($OR=0,80$ [0,59–1,09]) [239]. Следовательно, высокие уровни лептина не могут быть связаны с риском ИБС и инсульта. Необходимы дальнейшие крупные, хорошо спланированные проспективные когортные исследования, чтобы полностью оценить роль лептина в риске сердечно-сосудистых заболеваний [239].

В международном журнале «Репродуктивная биомедицина» была опубликована статья, посвященная роли лептина и инсулинорезистентности (ИР) в развитии СПЯ. По данным авторов, средние уровни лептина были значительно выше среди пациентов с ИР. Авторы полагают, что большее количество жировых клеток продуцирует более высокий уровень лептина в сыворотке, связанный с более высоким уровнем ИР у женщин с СПЯ и высоким ИМТ. Результаты этого исследования показывают положительную корреляцию между ИР, ИМТ и сывороточным уровнем лептина [63].

Сегодня актуальны исследования, демонстрирующие большую долю артериальной гипертензии у женщин с СПЯ относительно пациенток идентичных по возрасту без синдрома поликистозных яичников [74].

1.4 Принципы диагностики синдрома поликистозных яичников

Ученые и эксперты в области медицины по СПЯ считают, что название «синдром поликистозных яичников» не отражает всей сложности взаимодействий, характерных для этого синдрома [95]. В качестве диагностических критериев, помимо хронической ановуляции и гиперандрогении, используется морфология яичников, что дает разнообразные проявления СПЯ для каждого его фенотипа [5]. Экспертная группа NIH склонна поддерживать Роттердамские диагностические критерии, но уделять особое внимание на необходимости выявления фенотипа для каждой конкретной пациентки [112].

Диагностические критерии синдрома поликистозных яичников были сгруппированы в различные классификации, которые противоречили в течение многих лет. В настоящее время наиболее используемой является классификация Роттердама. Этой классификации более 10 лет. Основной принцип – это наличие двух критериев из трех (олигоановуляция, гиперандрогения и морфология поликистозных яичников). Однако этот принцип нуждается в обновлении. Определение биологической гиперандрогении до настоящего времени не решено. Критерии, которые применяются для определения олигоановуляции, недостаточны [5]. Определение морфологии поликистозных яичников, предложенное в 2003 году, в настоящее время устарело.

Основываясь на новых клинических рекомендациях МЗ РФ (2021), диагностика СПЯ базируется на клинико-лабораторных критериях гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функций и морфологии яичников согласно ультразвуковой диагностике. Комбинация клинических,

лабораторных и ультразвуковых признаков СПЯ и служит обоснованием диагноза [2, 35].

В настоящее время выделяют четыре фенотипа СПЯ: фенотип (А) основной, фенотип (В) ановуляторный, фенотип (С) овуляторный, фенотип (D) неандрогенный [2, 35, 43, 85].

Лабораторная диагностика гиперандрогении. Повышение в сыворотке крови уровней общего тестостерона и свободного тестостерона (наиболее информативным является показатель свободного тестостерона, ДЭАС) имеет диагностическое значение при СПЯ. Андростендион – дополнительный показатель биохимической гиперандрогении при СПЯ [35]. В качестве первой линии оценки гиперандрогении рекомендовано определение общей концентрации тестостерона в сыворотке крови [204]. Определение сывороточной концентрации тестостерона является диагностическим маркером андроген-секретирующих опухолей. Быстрое прогрессирование симптомов вирилизма в анамнезе может свидетельствовать об избытке андрогенов или диффузной гиперплазии тека-клеток граафова фолликула. Измерения уровня общего тестостерона в любой день менструального цикла вполне допустимо, учитывая, что его концентрация варьируется незначительно. Однако по данным других авторов исследование свободного тестостерона является неточным и не имеет смысла [187]. Определение уровня ДГЭА – стероида, имеющего преимущественно надпочечниковое происхождение, в ежедневной практике клинициста не является нужным, кроме ситуаций, когда источником избытка андрогенов является опухолевый процесс, при котором ДГЭА может быть предиктором андроген-секретирующей карциномы надпочечников [232].

Диагностика олиго-/ановуляции. Овуляторная дисфункция характеризуется продолжительностью цикла менее 21 дня или более 35 дней. При нормальной продолжительности менструального цикла целесообразно исследование прогестерона в сыворотке крови на 6-8 день после овуляции (если уровень прогестерона ниже 3-4 нг/мл, цикл считается ановуляторным). Отсутствие

овуляции в двух менструальных циклах из трех говорит о наличии хронической ановуляции [35].

Глобулин, связывающий половые гормоны. Основываясь на эпидемиологических исследованиях, высокая диагностическая ценность в выявлении СПЯ характерна для низкого уровня глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПС) относительно андрогенов [149]. Отмечено, что пониженным уровнем ГСПС характеризуются пациентки с СПЯ с избыточным весом или ожирением, что, по-видимому, обусловлено не инсулинорезистентностью и избытком андрогенов, а чрезмерным количеством жиров в организме [165].

Таким образом, в литературе поддерживается мнение, что ГСПС путем изменения биодоступности андрогенов в тканях-мишенях косвенно влияет на фенотип СПЯ.

Ультразвуковые критерии диагностики. Исследование числа фолликулов стало основным методом оценки морфологии поликистозных яичников с появлением трансвагинального УЗИ. Увеличение объема яичников, при условии проведения измерений на срединных участках (медиане) яичников, рассматривается как маркер СПЯ. Для диагностики СПЯ на Роттердамском консенсусе 2003 г. был предложен порог количества фолликулов в каждом яичнике (≥ 12 фолликулов 2-9 мм в диаметре в обоих яичниках). Учитывая внедрение УЗИ-аппаратов высокого разрешения, такое количество фолликулов выявляется более чем у половины здоровых женщин [144, 219, 220, 227]. Данную ситуацию возможно объяснить улучшением степени пространственного разрешения новых УЗИ-сканеров. Этот вопрос был пересмотрен двумя исследованиями, сравнивающими женщин с СПЯ с контролем. Выводами работ стала необходимость увеличения в яичниках диагностического критерия фолликулов ≥ 19 и ≥ 26 соответственно. Трехмерное УЗИ позволяет обнаружить больше фолликулов у пациенток с СПЯ по сравнению с двухмерным [90, 193, 195]. Отличным критерием диагностики СПЯ может служить соотношение стромы яичника к его общему размеру. При получении точки разделения 0,32 имеется указание на связь с гиперандрогенией [228].

На сегодняшний день диагностический потенциал этого параметра подтвержден несколькими исследованиями. Однако, в клинической практике ценность этого параметра не значима, так как объем стромы коррелирует с общим размером яичников. Отсутствие единых величин при доплерометрии относительно точек разделения для сосудистых показателей, данный метод неприменим с целью дифференцировки СПЯ и нормальной морфологии яичников.

Ожирение. Ожирение, особенно по абдоминальному типу является полезным клиническим предиктором метаболических нарушений.

СПЯ и ожирение сочетаются очень часто, однако отсутствуют демографические показательные данные о его распространении.

Доказано, что нарушается метаболизм и снижается репродуктивный потенциал при СПЯ с абдоминальным ожирением (висцеральный фенотип) [217]. Ожирение, сопутствующее СПЯ, зачастую ассоциируется с сахарным диабетом 2 типа (СД 2-го типа) (по причине связи инсулинорезистентности). Лонгитюдные (длительные и систематические) исследования свидетельствуют, что риск развития СД 2-го типа при СПЯ напрямую коррелирует с увеличением ИМТ и чрезвычайно возрастает при ИМТ более 30 [137, 168, 170].

Специфическое нарушение функции адипоцитов у женщин с СПЯ является подтвержденным фактом [188]. Адипонектин вырабатывается в жировой ткани адипокинами. Он имеет внутреннюю инсулин-сенсibiliзирующую активность, опосредованную активацией фермента аденозинмонофосфат-киназы. Высокая молекулярная масса адипонектина тесно связана с чувствительностью к инсулину, низкий уровень в крови которого ассоциирован с ожирением и играет прогностическую роль для развития СД 2-го типа.

Установлено, что уровень адипонектина с высокой молекулярной массой имеет тенденцию к снижению распределения жира и инсулинорезистентности у некоторых пациенток с СПЯ независимо от их индекса массы тела. Предполагается, что через усиленное действие тестостерона на функции адипоцитов это может быть связано с выраженностью гиперандрогении [130, 142, 163, 179]. Отложение жира на животе в висцеральной области мало вероятно абсолютно обусловлено

метаболическими нарушениями у женщин с СПЯ. Такое распределение в значительной степени способствует выраженности и тяжести фенотипа СПЯ вместе с количеством жира [242]. Пониженная васкуляризация приводит к изменениям в морфологии и функции жировой ткани и вызывает гипоксию. Гипоксия, в свою очередь, приводит к невыраженному местному воспалению с повышенной продукцией цитокинов, хемокинов, адипокинов (лептина, резистина и висфатина, свободных жирных кислот), а также снижению выработки адипонектина. Однако, причина нарушения структуры и функции жировой ткани при СПЯ до конца неясна.

Женщины с СПЯ имеют повышенный уровень экспрессии гена CD11c (ITGAX) и высокую концентрацию фактора некроза опухолей α в подкожной жировой клетчатке. При этом данный ген с матричной РНК использовался при прогнозировании уровня фактора некроза опухолей α . Данный фактор может значительно влиять на патогенез инсулинорезистентности у женщин с СПЯ за счет своих провоспалительных свойств [105].

Диагностика нарушений углеводного обмена, инсулинорезистентности. Скрининговая диагностика нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2-го типа у пациенток с СПЯ заключается в проведении двухчасового перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы (ПГТТ). Сначала рекомендуется исследовать уровень глюкозы натощак, а потом проводить ПГТТ [35].

Золотым стандартом диагностики инсулинорезистентности является тест, который проводится путем внутривенного введения инсулина и одновременной инфузией глюкозы, и именуется эугликемическим гиперинсулинемическим клэмп-тестом. Внутривенный глюкозотолерантный тест (ВГТТ) – это упрощенная альтернативная модель клэмп-теста. Основа данного теста – многократное определение уровня гликемии и инсулина крови. К сожалению, эти методы являются инвазивными, трудоемкими и дорогостоящими, что не позволяет широко использовать их в клинических исследованиях [35].

Согласно рекомендациям Общества изучения избытка андрогенов и СПЯ, необходимо при наличии ожирения, а также у худых пациенток старше 40 лет при

наличии гестационного диабета в анамнезе или семейного анамнеза СД 2-го типа с СПЯ выполнение теста на толерантность к глюкозе [35]. Не требуются в качестве рутинной клинической процедуры проводить измерение концентрации инсулина в сыворотке крови и оценку инсулинорезистентности [106].

При исследовании различий между фенотипами Panidis и соавторы сообщили, что в фенотипе (А) резистентность к инсулину более распространена. У женщин с фенотипом (С), подобранными по ИМТ, резистентность к инсулину не отличается по сравнению с группами контроля [141]. Так же, была описана связь между количеством яичниковых фолликулов и резистентностью к инсулину. Число яичниковых фолликулов было значимым предиктором инсулинорезистентности у женщин с СПЯ [176]. Гликемический статус следует оценивать (используя оральный тест на толерантность к глюкозе, уровень глюкозы в плазме натощак или HbA1c) в начале исследования у всех женщин с СПЯ, его следует повторять каждые 1-3 года в зависимости от других индивидуальных факторов риска развития диабета [196]. Глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы рекомендуется женщинам с дополнительными факторами риска, а также во время беременности.

Диагностические возможности метода оценки параметров овариального резерва. Параметры овариального резерва определяют возможность реализации репродуктивной функции у женщин и представляют собой функциональные возможности яичников, зависящие от количества фолликулов и определяющие число и качество содержащихся в яичниках ооцитов, а также возможность адекватного ответа на гормональную стимуляцию в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [2]. Несмотря на то, что в настоящее время не существует идеального теста на резерв яичников, как количество антральных фолликулов, так и антимюллеровый гормон имеют хорошую прогностическую ценность и превосходят фолликулостимулирующий гормон третьего дня. Удобство несвязанного отбора проб, возрастные значения, наличие автоматизированной платформы и потенциальная стандартизация анализа антимюллеровых гормонов

делают этот тест предпочтительным биомаркером для оценки резерва яичника у женщин [213].

Уровень АМГ, отражающий количество фолликулов в яичнике, является маркером овариального резерва и надежным предиктором их ответа на гиперстимуляцию. АМГ имеет способность отличаться и меняться в зависимости от возраста. Выделяют высокий уровень АМГ $>6,8$ нг/мл, нормальный – $4,0-6,8$ нг/мл, нормальный низкий – $2,2-4,0$ нг/мл, низкий – $0,3-2,2$ нг/мл и очень низкий – $<0,3$ нг/мл. Норма АМГ у женщин репродуктивного возраста варьируется в пределах $4,0-6,8$ нг/мл [8, 15].

Определение параметров овариального резерва как репродуктивного потенциала у пациенток с СПЯ, учитывая фенотип, является актуальным и значимым [19, 52].

Все вышесказанное определяет проблему ранней диагностики, клинических проявлений, лечения, профилактики последствий СПЯ.

Остается актуальным поиск четких, специфических маркеров СПЯ, позволяющих выявлять заболевание на ранних стадиях его развития.

Диагностические возможности метода исследования нуклеотидных полиморфизмов генов ферментов овариального стероидогенеза. В этиологии СПЯ большое значение имеет генетическая предрасположенность [83, 108, 182].

Все больше данных в течение многих лет указывают на семейную заболеваемость СПЯ гиперандрогенизмом и метаболическими нарушениями [116]. Семейная агрегация заболевания и достижения молекулярной биологии стали основанием для поиска генов-кандидатов СПЯ [42, 118, 120]. Существуют четкие доказательства того, что родственницы первой степени женщин, страдающих СПЯ, с большей вероятностью будут иметь этот синдром [37, 68, 190]. Поиск генов-кандидатов или полиморфизмов активно изучается и не имеет сегодня четкого ответа [111, 218, 225].

Генный полиморфизм сегодня привлекает внимание исследователей, являясь современным направлением, и весьма перспективным [64, 65, 97, 162, 183, 184, 185]. Сегодня с интересом изучаются гены ферментов, участвующих в

стероидогенезе, и гены, вовлеченные в продукцию и метаболизм инсулина, углеводный обмен [118, 120]. Понимание генетической детерминированности СПЯ поможет определить причинно-следственные связи возникновения клинических проявлений и, как следствие, выбрать метод лечения.

Исследования на макаках-резусах показали, что воздействие на плод высоких уровней андрогенов во время внутриутробной жизни определяет начало клинических проявлений СПЯ в подростковом возрасте.

Исследования на овцах показали, что чрезмерное воздействие андрогенов в течение жизни плода влияет на раннюю активность фолликулярных яичников и может объяснить типичный измененный фолликулогенез при СПЯ [114, 115].

Вышеупомянутые наблюдения могут свидетельствовать о том, что воздействие на ось гипоталамус-гипофиз-яичник плода избытка андрогенов может вызвать серию событий, которые определяют начало СПЯ в период полового созревания.

Проведено исследование, направленное на выявление кандидатов в гены, вовлеченных в патогенез СПЯ, с использованием анализа биоинформатики. Анализ показал, что дифференциально экспрессируемые гены были значительно обогащены воспалительными и связанными с иммунитетом путями. Кроме того, сетевые и модульные анализы взаимодействия белок – белок показали, что два модуля, включающие сигнальный путь Toll-подобного рецептора, были ранжированы среди наиболее активированных модулей, а гены-кандидаты, участвующие в этом сигнальном пути, состояли из TLR1, TLR2, TLR8, и CD14. Уровни экспрессии TLR2, TLR8 и CD14 были значительно увеличены в образцах от пациентов с СПЯ. В совокупности результаты показали, что сигнальный путь Toll-подобного рецептора может играть важную роль в патогенезе СПЯ [73].

Основными генами-кандидатами являются гены, кодирующие факторы, участвующие в синтезе, транспорте, регуляции и действии андрогенов. Другими генами-кандидатами являются гены, кодирующие факторы, участвующие в метаболизме инсулина, такие как рецепторы инсулина, сигнальные каскадные белки, ответственные за связывание инсулина с его рецептором, система

инсулиноподобный фактор роста (ИФР), другие факторы роста и ген, кодирующий фермент *Calpain-10*, ответственный за секрецию и действие инсулина [116].

Изучение генов-кандидатов биосинтеза и метаболизма стероидных гормонов, гонадотропных и гонадных гормонов, участвующих в регуляции ожирения, секреции инсулина, показало вовлечение в патогенез СПЯ [87]. В нескольких исследованиях были выявлены различные однонуклеотидные полиморфизмы, связанные с СПЯ в разных популяциях. Tian Y. с соавторами сообщили об ассоциации варианта гена *FSHB* (rs11031010) и рецептора лютеинизирующего гормона (ЛГ) с СПЯ у китайских женщин [218, 234]. Предложенный ген *RAD54B* (участвующий в гомологичной рекомбинации и репарации ДНК) может способствовать гиперандрогенизму при СПЯ в популяции китайских женщин [199]. При изучении прямой корреляции между генотипами и фенотипом СПЯ было выявлено, что каждый фенотип СПЯ имеет специфическую генетическую ассоциацию, связанную с этиологией [180].

Несколько генов восприимчивости к СПЯ были неоднократно идентифицированы в исследованиях женщин с китайским или европейским происхождением: аллельные варианты фибриллина-3 (*FBN3*) и варианты рецептора ЛН (*LHR*) [103, 233]. Ген фибриллин 3 (*FBN3*) кодирует белок внеклеточного матрикса, который регулирует передачу сигналов трансформирующего ростового фактора (TGF). Его ассоциированный с СПЯ аллельный вариант, A8, проявляет метаболически отличный фенотип, включая инсулинорезистентность [134]. Ввиду того что степень и тип экспрессии фибриллина вносят вклад в различия эластичности взаимодействия клеточного и внеклеточного матрикса и накопление трансформирующего ростового фактора, фибриллин может обеспечить гестационнорелевантные тканеспецифичные основы для клеточно-опосредованного вовлечения TGF, хранящегося во внеклеточном матриксе, в пролиферацию, дифференцировку и апоптоз [155, 160, 192]. В яичнике варианты рецептора ЛГ могут уменьшать или усиливать стимуляцию лютеинизирующим гормоном гипофиза образования теки и стромальных клеток яичника, развитие яичникового фолликула, овуляции и функции желтого тела

[138]. Варианты в этих генах полиорганной системы могут способствовать генетическому определению фенотипов СПЯ для репродуктивной и метаболической патофизиологии [223].

Кроме того, недавнее исследование ассоциации и генома *GWAS*, показали, что три сайта однонуклеотидного полиморфизма (SNP) на генах *THADA*, *DENND1A* и *TOX3* связаны с СПЯ [121]. Существуют работы, в которых сделан вывод о том, что мейоз ооцитов является основным биологическим путем, связанным с СПЯ [121].

В работе, проведенной по выявлению генетических детерминант у женщин Шри-Ланки, показано, что вариант гена *FTO* (rs9939609) в значительной степени связан с СПЯ, это отражает его влияние на центральное ожирение. Между тем полиморфизм генов, представляющих ось *HPG* (*GnRH1*, *FSHB*, *FSHR*, *LHB* и *LHCGR*) и полиморфизм гена *INSR*, не показывает какой-либо существенной ассоциации с СПЯ. Интересно, что только гомозиготные мутантные генотипы присутствовали в полиморфизме гена *LHB* (rs1800447 и rs34349826) как при СПЯ, так и в контрольной группе [135]. Также была обнаружена связь между «провоспалительными» генотипами СПЯ, связанная с полиморфизмом генов, кодирующих рецепторы TNF-альфа, IL-6 и IL-6 [116].

Этап стероидогенеза начинается с трансформации холестерина в прогестерон, которая катализирует фермент отщепления боковой цепи холестерина, или ароматазы (P450_{scc}) [25]. Процесс увеличения образования андрогенов происходит при участии P450_{scc}, который ограничивает скорость реакции продукции стероидов в яичниках и надпочечниках. Андростендион является основным предшественником синтеза тестостерона и эстрогена в яичниках и коре надпочечников [161, 203]. В яичниках он частично превращается в клетках теки в тестостерон. Андростендион преобладает над тестостероном [161, 215]. Повышенный синтез предшественников тестостерона, благодаря повышенной активности 17-альфа-гидроксилазу (P450_{17-альфа}), является основным фактором, стимулирующим повышенную секрецию тестостерона при СПЯ [184, 204, 215].

Гены, постулированные, как ответственные за этиологию СПЯ, кодируют ферменты, участвующие в биосинтезе яичниками андрогенов. Два из генов-кандидатов представляют собой *CYP17* и *CYP11A*, которые кодируют ферменты P450c17- α и P450ssc [64, 65, 97, 104, 119, 162]. Полиморфизмы этих генов связаны с развитием гиперандрогенного фенотипа. Проведены работы по анализу аллельных частот таких полиморфизмов в когорте женщин с СПЯ и группе сравнения. При анализе женщин с СПЯ была обнаружена значительная статистическая разница при сопоставлении самого высокого уровня андрогенемии с наличием генотипа A1 гена *CYP17*, и высокого уровня циркулирующего андрогена с несущими 216 – аллель гена *CYP11A*. Результаты показали, что оба аллеля играют незначительную роль в развитии СПЯ и могут быть маркером генетического риска гиперандрогенного фенотипа [25, 183].

В другом исследовании было показано, что повышение продукции андрогенов обусловлено усилением активности гена *CYP11A*. Ген *CYP11A* рассматривается как ген-кандидат функциональной гиперандрогении [64, 83]. Определение полиморфизма гена *CYP11A* может успешно применяться при наличии признаков гиперандрогении у женщин, ультразвуковых и гормональных признаков СПЯ [46, 86].

Аллель A1 (-34C) в гене *CYP17A1* коррелирует с усилением скорости транскрипции мРНК [66]. Предполагается, что носители этого аллели могут обладать повышенной активностью фермента 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы, соответственно, иметь усиленный синтез стероидов – андрогенов и эстрадиола [25, 86]. Установлена связь между генетическим полиморфизмом в промоторной зоне гена *CYP17* и развитием акне. Наличие генотипа *CYP17*-34 C/C у мужчин значительно увеличивает риск развития тяжелой формы акне [154]. Таким образом, выявлена прямая корреляция изменения активности данного фермента с гиперандрогенией и выраженностью клинических проявлений при акне [1]. Ген *CYP17*, кодирующий фермент P450c17- α , предлагается в качестве наиболее реального гена-кандидата СПЯ [86, 119]. Между тем в литературе встречаются противоречивые данные

относительно связи полиморфизма гена *CYP17A* и СПЯ [22, 23, 24, 27, 28, 63, 83, 145].

Предложена гипотеза, что избыток андрогенов формируется при изменении в структуре гена *CYP19*, снижается ароматазная активность в клетках гранулезы, блокирующая развитие фолликула [25, 86, 119]. Эта патологическая патогенетическая цепь подразумевает использование ингибиторов ароматазы для лечения СПЯ [60, 61, 83, 111, 124]. Молекулярно-генетические исследования полиморфизм гена *CYP19A1* показали, что он может влиять на стероидогенез в яичниках и надпочечниках у женщин. Предполагается, что изменчивость в структуре гена влияет на ароматазную активность в клетках гранулезы яичника. Полиморфизм в гене *CYP19A1*, может быть, одним из ключевых факторов, ответственных за этиопатогенез СПЯ [61].

Обнаружено, что однонуклеотидный полиморфизм гена *CYP19A1* коррелируют с изменением активности фермента ароматазы, что, в свою очередь, может способствовать развитию СПЯ [83]. Замена с.-39+15658 С>Т, С40824Т, rs2470152 в интроне 2 гена *CYP19A1* может изменять потенциальный сайт связывания для фактора транскрипции и влиять на регуляцию транскрипции мРНК *CYP19* [83]. Обнаружены корреляции однонуклеотидного полиморфизма *CYP19A1* (rs2470152) с уровнями эстрогенов и соотношением эстрадиол/тестостерон в сыворотке крови у людей [83]. Выявлены ассоциации этого полиморфизма с рядом заболеваний (раком молочной железы, раком простаты и др.), где основным этиологическим фактором является нарушения в стероидогенезе. В связи с этим однонуклеотидный полиморфизм *CYP19A1* (rs2470152) может быть связан с предрасположенностью к СПЯ у женщин молодого возраста.

Однако, по другим литературным данным, связь *CYP19A1* (с.-39+15658 С>Т, С40824Т, rs2470152) с риском СПЯ весьма противоречива [83]. В частности, китайские исследователи указывают на наличие ассоциации между полиморфизмом гена *CYP19A1* (с.-39+15658 С>Т, С40824Т, rs2470152) и риском СПЯ [111]. С другой стороны, в развитие предрасположенности к СПЯ у женщин немаловажный вклад могут вносить другие полиморфизмы гена *CYP19A1*

(rs2414096, rs700519 и rs60271534), а также полиморфизм варьирующего числа tandemных повторов в 4-ом интроне [83].

В этиологии СПЯ большое значение имеет генетическая предрасположенность в зависимости от места проживания женщин. Связь полиморфизм гена *CYP11A1* (tttta)_n с СПЯ у женщин в российской популяции мало изучена. В то же время недавно проведенный мета-анализ продемонстрировал ассоциацию полиморфизма (tttta)_n гена *CYP11A1* с высоким риском к СПЯ у европейских женщин. Согласно данным литературы, большое количество (tttta)_n-повторов в 5'UTR-области гена *CYP11A1* у женщин коррелирует с повышенной продукцией андрогенов в сыворотке крови. Пентануклеотидный ((tttta)_n) полиморфизм гена *CYP11A1* у женщин может выступать фактором риска СПЯ у отдельных этносов, хотя имеются и противоположные результаты [83, 86, 119]. С другой стороны, сообщается, что этот полиморфизм не влияет на овуляторную функцию женщин с СПЯ и преимущественно связан с развитием гирсутизма [83].

Однонуклеотидный полиморфизм *A1* (-34T>C) гена *CYP17* коррелирует с продукцией эстрадиола и андрогенов в сыворотке крови и ассоциирован с эстроген-зависимой патологией у женщин (раком молочной железы, эндометриозом, миомой) [119]. Между тем в литературе встречаются противоречивые данные относительно связи полиморфизма гена *CYP17A1* (-34T>C, rs743572) и СПЯ [63, 145]. У женщин с СПЯ в Санкт-Петербурге не выявлена связь между полиморфизмом *CYP17A1* (rs743572) и метаболическими и гормональными показателями в сыворотке крови, и андрогенным фенотипом СПЯ [119]. Результаты исследований у женщин разных этносов с СПЯ (британок, американок, корейнок, китайнок и индианок) также показали отсутствие связи полиморфизма *CYP17A1* (rs743572) с СПЯ [83]. Между тем существует мнение, что этот полиморфизм может влиять на гиперандрогенный фенотип и инсулинорезистентность женщин с СПЯ, поэтому для полного понимания патогенеза СПЯ требуется проведение более углубленных исследований [22, 23, 24, 27, 28, 63, 87, 145].

Обнаружение специфических генетических маркеров позволит выявлять генетическую предрасположенность, проводить прогнозирование и диагностировать доклинические стадии заболевания.

Знание вариантов полиморфизма генов поможет выработать правильный план ведения пациентов с клиническими проявлениями СПЯ, метаболическим синдромом, спрогнозировать развитие тех или иных фенотипов [21, 42, 118, 120]. Современная наука, появление высоких технологий и прогресс в молекулярно-генетических исследованиях позволяют рассматривать СПЯ на молекулярно-генетическом уровне.

Поиск четких, специфических маркеров СПЯ, позволяющих выявлять заболевание на ранних стадиях его развития, в настоящее время, остается актуальным. По последним данным литературы, несмотря на наличие клинических рекомендаций, для ранней диагностики СПЯ, нет ни одного эффективного метода в качестве ранней диагностики заболевания в клинической практике, который был бы практичным для использования [21, 32, 34, 35, 50].

Полученные данные дают возможность разработать диагностические схемы в зависимости от фенотипа и индивидуальные подходы к терапии.

Резюмируя вышесказанное, в контексте важности проблемы СПЯ выходит на первый план необходимость изучения патогенеза данного заболевания, учитывая его высокую распространенность.

Резюме

Согласно мировой статистике, СПЯ диагностируется примерно у 8,0-11,0 % женщин репродуктивного возраста, в структуре эндокринного бесплодия достигает до 70,0 %, а у женщин с гирсутизмом данный синдром выявляется в 65,0-70,0 % случаев. Распространенность СПЯ варьируется в зависимости от диагностических критериев, фенотипов и изученных групп населения.

На современном этапе изучение СПЯ строится с позиции взглядов на синдром, как на сложную эндокринную патологию, проявляющуюся как хроническая ановуляция и бесплодие, нарушения менструального цикла,

нарушение продукции андрогенов, избыток массы тела и ожирение, а также инсулинорезистентность.

Научный прорыв, достигнутый в понимании патогенеза синдрома поликистозных яичников за последние 15 лет, породил пересмотр представлений как о патогенезе и клинических проявлениях синдрома, так и о лечебных стратегиях.

Однако, поиск четких, специфических маркеров СПЯ, позволяющих выявлять заболевание на ранних стадиях его развития остается актуальным.

Уточнение частоты встречаемости СПЯ у женщин репродуктивного возраста, различных фенотипов, оценка параметров овариального резерва, поиск дополнительных диагностических маркеров, с последующей разработкой комплексной компьютерной программы диагностики СПЯ, являются актуальными задачами, решение которых будет способствовать более дифференцированному подходу к женщинам с СПЯ и применению у них лечебных мероприятий.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общий дизайн исследования

Сбор материала для исследования проводился на базе женской консультации № 1 Государственного автономного учреждения здравоохранения «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 5 имени Л.И. Темерхановой» (главные врачи М. В. Малин (2015–2017 гг.), С. В. Шаламова (2017–2019 гг.), с 2015 по 2019 годы и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 15/к от 21.01.2015 года). Исследование проведено в 2 этапа (рисунок 2.1).

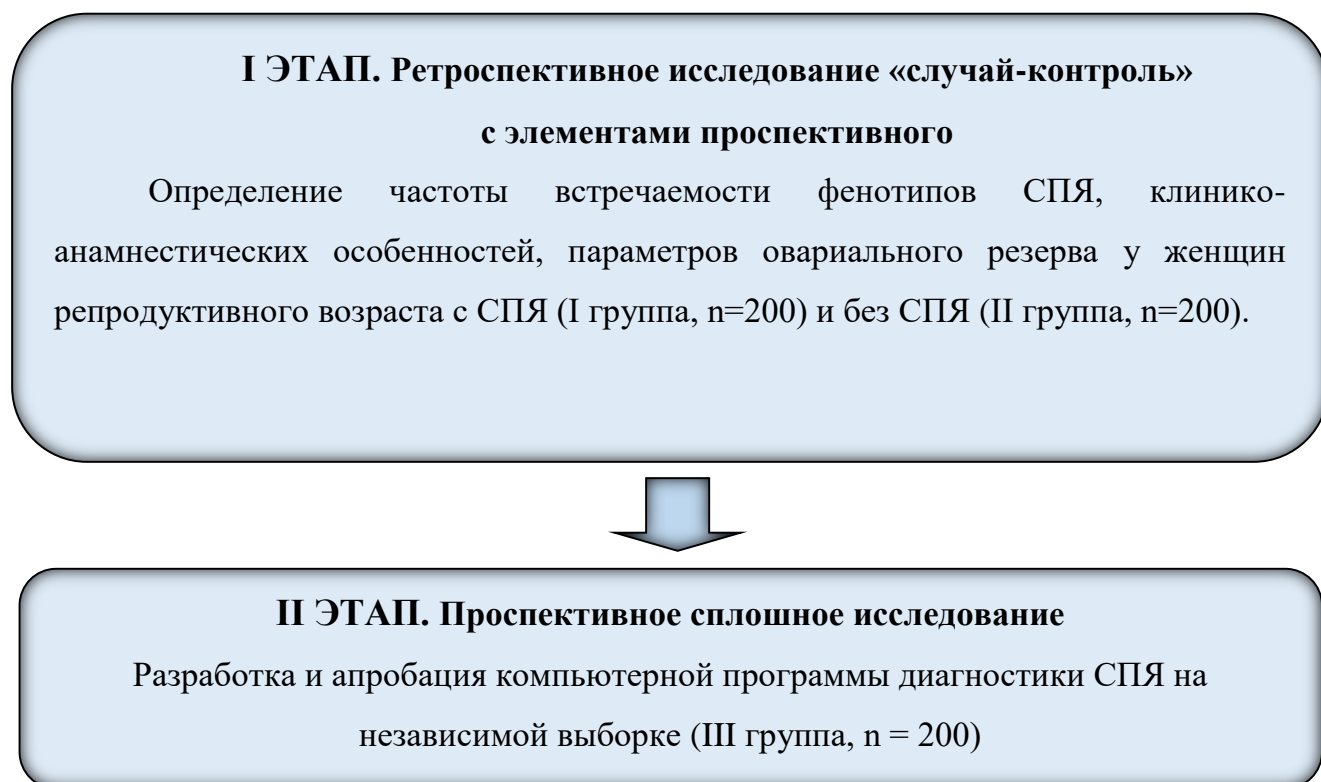


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

На **I ЭТАПЕ** проведено ретроспективное исследование случай–контроль с элементами проспективного (2015–2019 годы) с целью определения клиничко-

анамнестических особенностей, параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ без СПЯ методом целенаправленной выборки.

Обследовано 200 женщин с СПЯ в возрасте от 18 до 35 лет включительно (I группа) и 200 – без СПЯ аналогичного возраста (II группа). Произведена оценка уровней гормонов ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактина, общего и свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые стероиды, прогестерона, 17-ОН, лептина, АМГ и ультразвуковых параметров яичников (объема, количества вторичных (антральных) фолликулов, среднего диаметра фолликулов).

Критерии включения в I группу: женщины в возрасте от 18 до 35 лет включительно, с подтвержденным диагнозом СПЯ в соответствии с критериями, предложенными в Роттердаме в 2003 г. (критерии диагностики СПЯ), без любых оперативных вмешательств на органах малого таза, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в I группу: женщины в возрасте моложе 18 и старше 35 лет, принимающие любые гормональные препараты, включая гормональные контрацептивы, наличие гипотиреоза, гиперпролактинемии, надпочечниковой гиперандрогении, отказ пациентки от участия в исследовании или участие в другом клиническом исследовании.

После определения частоты встречаемости фенотипов были сформированы четыре подгруппы пациенток: I-A подгруппа – женщины с (A) фенотипом, I-B подгруппа – женщины с ановуляторным (B) фенотипом, I-C подгруппа – женщины с овуляторным (C) фенотипом, I-D подгруппа – женщины с неандрогенным (D) фенотипом.

Критерии включения во II группу: женщины в возрасте от 18 до 35 лет включительно, соответствующие I группе здоровья, с нормальными параметрами менструального цикла, отсутствием гинекологических заболеваний, включая бесплодие, тяжелых соматических заболеваний и любых оперативных вмешательств на органах малого таза, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения во II группу: женщины до 18 и старше 35 лет, принимающие любые гормональные препараты, включая гормональные контрацептивы, наличие гипотиреоза, гиперпролактинемии, надпочечниковой гиперандрогении, отказ пациентки от участия в исследовании или участие в другом клиническом исследовании.

На **II ЭТАПЕ** на основе полученной информационной базы с применением бинарной логистической регрессии разработана компьютерная программа диагностики СПЯ у женщин репродуктивного возраста. На основе клинико-анамнестических, гормональных показателей и ультразвуковых маркеров построена модель прогнозирования. Оценка информативности разработанной программы диагностики СПЯ на независимой выборке, включающей 200 женщин репродуктивного возраста (III группа) проведена проспективно.

Критерии включения в III группу: женщины репродуктивного возраста от 18 до 35 лет включительно, отсутствие тяжелых соматических заболеваний и любых оперативных вмешательств на органах малого таза, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в III группу: женщины до 18 и старше 35 лет, принимающие любые гормональные препараты, включая гормональные контрацептивы, наличие гипотиреоза, гиперпролактинемии, надпочечниковой гиперандрогении, отказ пациентки от участия в исследовании или участие в другом клиническом исследовании.

Возрастная группа женщин репродуктивного возраста от ≥ 18 до ≤ 35 лет была выбрана в связи с окончанием пубертатного периода и оптимальным сроком реализации репродуктивной функции.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клиническое обследование женщин репродуктивного возраста

Сбор информации проведен путем опроса 200 женщин, обратившихся в женскую консультацию №1 ГАУЗ «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 5 имени Л.И. Темерхановой». Женщинам присваивался индивидуальный порядковый номер. Всем участникам проводилось общеклиническое исследование. В анкету, состоящую из 3-х частей, специально разработанную для проведенного научного исследования, собраны анамнез и клинические данные:

1. Общие данные включали возраст женщин, наличие экстрагенитальных заболеваний, перенесенные оперативные вмешательства.

2. Акушерско-гинекологический анамнез включал подробные вопросы о менструальной, половой функциях, количество беременностей и родов, наличие гинекологических заболеваний.

3. Специальная часть заключалась в постановке диагноза. Диагноз СПЯ устанавливался на основании критериев клинического протокола «Синдром поликистозных яичников. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации» (Москва, 2021) [35]. Диагностику СПЯ проводили на основании клинических и лабораторных признаках гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функций и морфологии яичников с помощью УЗИ.

Признаки гиперандрогении клинические оценивались по подсчету гирсутного числа шкале Ферримана-Галлвея ($> 4-6$), лабораторные – по уровню общего тестостерона с использованием референсных интервалов, используемых в лаборатории.

Менструальная дисфункция характеризовалась продолжительностью цикла менее 21 дня или более 35 дней.

При регулярном менструальном цикле оценка овуляторной дисфункции проводилась исследованием прогестерона в сыворотке крови на 6-8 день после овуляции в случае спонтанного или индуцированного приемом гестагенсодержащего препарата менструального цикла.

Ультразвуковые критерии поликистозных яичников – наличие ≥ 20 фолликулов диаметром 2–9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника ≥ 10 см³ (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов), увеличение объема любого яичника ≥ 10 см³ (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов) [35].

При определении фенотипа СПЯ использовали клинические рекомендации, согласно которым для:

1. фенотипа (А) (основного) характерно наличие гиперандрогении, хронической ановуляции, поликистозной морфологии яичников по ультразвуковой картине;

2. фенотипа (В) (ановуляторного) – отсутствие поликистозной морфологии яичников при наличии гиперандрогении, олигоановуляции;

3. фенотипа (С) (овуляторного) – наличие гиперандрогении и поликистозной морфологией яичников при сохраненном менструальном цикле;

4. фенотипа (D) (неандрогенного) – отсутствие клинической / биохимической гиперандрогении при наличии хронической ановуляции и ультразвуковых признаков поликистозных яичников [35].

Антропометрическое исследование проводилось в кабинете акушера-гинеколога путем измерения длины и массы тела. Для измерения длины тела использовался медицинский ростомер, предназначенный для измерения роста стоя (вариант исполнения Р – «МСК») (погрешность измерения роста – ± 5 мм). Масса тела определялась путем взвешивания женщины в утренние часы на голодный желудок на напольных медицинских электронных весах (погрешность 0,1 кг).

Показатель гирсутизма оценивался по шкале по Ферримана-Галлвея, с последующей оценкой степени оволосения в 9 областях тела в баллах от 0 до 4. Число от 0 до 7 баллов считалось нормой, от 8 до 11 баллов – пограничными значениями, более 12 баллов – расценивалось как гирсутизм [35].

Оценка состояния здоровья проанализировано на основании медицинской документации (амбулаторных карт) периодических и специальных осмотров, обращаемости женщин к специалистам: терапевту, лор-врачу, неврологу, окулисту, хирургу, эндокринологу, гинекологу.

Оценка менструального цикла проводилась на основании возраста менархе, индивидуальных особенностей становления ритма, продолжительности и длительности цикла, болезненности.

Анамнестически и при осмотре акушера-гинеколога устанавливались гинекологические заболевания и возраст полового дебюта.

После определения основных биохимических, гормональных показателей и ультразвуковых маркеров у женщин репродуктивного возраста с СПЯ без СПЯ, в анкеты женщин были внесены данные биохимического, гормонального и ультразвукового исследования. Все полученные результаты вносились в компьютерную базу данных. Основная и контрольная группы женщин репродуктивного возраста подвергнуты сравнительному анализу.

2.2.2 Методы исследования специфичных для СПЯ уровней гормонов гипофиза, ряда стероидных гормонов и ГСПГ у женщин репродуктивного возраста

Взятие крови на исследование осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинской декларацией 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Все женщины, подписали информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Взятие крови у женщин проводили из периферической вены на 2-3 день, для прогестерона – на 6-8 день после овуляции, в случае спонтанного, при олиго/аменорее – индуцированного менструального цикла. Количество взятой из периферической вены крови у женщин составило 5 мл.

Для получения сыворотки кровь центрифугировали на 2000 оборотах в течение 6 минут. Сыворотку переливали в аликвоты по 500 мкл, замораживали и хранили в морозильной камере не более 3-х месяцев от момента забора крови при температуре – 20 °С.

Определена концентрация гипофизарных гормонов фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), тиреотропного (ТТГ), пролактина, общего тестостерона (ОТ), свободного тестостерона (СТ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), прогестерона, 17-ОН прогестерона, методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом анализаторе закрытого типа ARCHITECT и коммерческих наборов тест-систем (фирмы Abbot, Ireland Diagnostics Division ELISA, Ireland) согласно инструкции по применению.

Референсные диапазоны гормонов для женщин репродуктивного возраста составили: для ФСГ – 2,8–11,3 мМЕ/мл, ЛГ – 2,4–12,60 мМЕ/мл, ЛГ/ФСГ – < 2,5, ТТГ – 0,5–5,0 мМЕ/л, пролактина – 130–580 мМЕ/л, общего тестостерона (ОТ) – 0,49–1,72 нмоль/л, свободного тестостерона (СТ) – 0,29–3,18 пг/мл, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) – 14,7–122,5 нмоль/л, прогестерона – для фолликулиновой фазы цикла 0,06–0,69 нг/мл, для лютеиновой – 2,2 – 17,79 нг/мл), 17-ОН прогестерона – 1,24–8,24 нмоль/л. После определения общего тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, рассчитан индекс свободных андрогенов (ИСА) по формуле $ИСА = ОТ/ГСПГ \times 100 \%$. Значение ИСА для женщин репродуктивного возраста 0,8–11 %.

Оценка уровня антимюллера гормона (АМГ) проводилась методом ИФА (реагенты для диагностики нарушений репродуктивной функции в наборах производства Beckman Coulter, Inc., 1000 Lake Hazeltine Dr., Chaska, MN, 55318–1084, USA) [85]. Референсные диапазоны АМГ для женщин составили – 0,0–16,2 нг/мл.

Базой для исследования ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактина, ОТ, СТ, ГСПГ, прогестерона, 17-ОН прогестерона, АМГ было ООО «Сиблабсервис» (генеральный директор Е. А. Алексенцева, заведующий лабораторией М. Ф. Малышкин).

2.2.3 Методы исследования метаболических критериев и лептина у женщин репродуктивного возраста

Наличие метаболических нарушений у женщин с СПЯ и без СПЯ проводилась на основании критериев: ИМТ; окружность талии >85 см; уровень артериального давления >140/90 мм рт. ст.; триглицеридов >1,7 ммоль/л; уровень ЛПВП <1,2 ммоль/л; глюкозы плазмы крови натощак > 6,1 ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе >7,8 и <11,1 ммоль/л. Оценка физического развития проводилась по унифицированной методике с использованием антропометрических измерений: массы тела (кг), роста (м) с последующим подсчетом индекса массы тела (ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) = масса тела/рост²); окружности талии и бедер (ОТ/ОБ) с последующим расчетом отношения окружности талии к окружности бедер. Избыточную массу тела (предожирение) считали при ИМТ от 25 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирение первой степени – 30–35 $\text{кг}/\text{м}^2$.

Взятие крови на исследование уровня триглицеридов, холестерина, липопротеидов высокой плотности, уровня глюкозы плазмы. Накануне рекомендовано было придерживаться стандартной диеты, исключить прием алкоголя. Осуществлялся забор крови из локтевой вены.

Уровень лептина определен методом твердофазного ИФА, основанный на принципе «сэндвича», путем забора венозной крови в утренние часы натощак, в первую фазу менструального цикла при регулярном цикле, при олиго/аменорее – индуцированного гестагенами менструального цикла (реагенты для иммуноферментной диагностики *in vitro* гормонов – в наборах и отдельных упаковках производства DRG Instruments GmbH, Frauenbergstr. 18, D-35039 Marburg, Germany). Количество взятой из периферической вены крови у женщин репродуктивного возраста составило 5 мл.

Референсное значение лептина соответствовало 1,1–27,6 нг/мл. Базой для исследования лептина было ООО «Сиблабсервис» (генеральный директор Е. А. Алексенцева, заведующий лабораторией М. Ф. Малышкин).

2.2.4 Ультразвуковое исследование параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста

Ультразвуковое исследование проводили с применением аппарата (Siemens S 1000), с использованием трансвагинального конвексного датчика с частотой до 7 МГц, по стандартной методике (серии продольных, поперечных, косых сечений), на 3–5-й день после менструации, в раннюю фолликулярную фазу, а при олиго/аменорее – в любое время [35]. В качестве акустического связывающего агента использовался гель.

Объем яичника определяли по общепринятой формуле ($V=0,523 \times L \times W \times T$, где L – продольный, W – переднезадний, T – поперечный размер яичника) [35]. Параллельно проведен ультразвуковой подсчет числа антральных фолликулов – наиболее точный метод оценки параметры овариального резерва, определен средний диаметр фолликула в яичниках.

2.3 Общая характеристика женщин репродуктивного возраста

I и II групп

Средний возраст женщин с СПЯ в I группе составил 28,2 лет, интерквартильный размах [25,9; 30,5] года, без СПЯ во II группе – 28,6 лет, интерквартильный размах [26,6; 30,3] лет. Статистических различий между группами по возрасту женщин не выявлено ($p=0,92$).

Менархе у женщин с СПЯ в I группе было в 11 [10,42; 11,49] лет, без СПЯ во II группе – 13,2 [12,2; 13,8] лет.

Характеристика менструальной функции у женщин с СПЯ и без СПЯ представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Менструальная функция у женщин в исследуемых группах, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Продолжительность цикла	Группа	Менструальный цикл, дни	p
Менее 21 дня	I (n=6)	19,2 [17,1; 20,4]	0,001
	II (n=200)	0	
Более 35 дней	I (n=18)	39,9 [36,8; 43,9]	0,001
	II (n=200)	0	
Аменорея	I (n=146)	181,3 [177,5; 186,4]	0,001
	II (n=200)	0	
Нормальная продолжительность цикла, 21-35 дней	I (n=30)	29,2 [22,1; 34,3]	0,067
	II (n=200)	27,8 [23,2; 33,8]	

Менструальная функция у женщин с СПЯ в основном имела характер олиго-/аменореи в сравнении с женщинами без СПЯ.

Показатель гирсутизма по шкале Ферримана-Галлвея у женщин с СПЯ, равный 8 [2,4; 11,49] по медиане был на верхней границе нормативных значений (1-8 баллов), по верхнему квартилю (11,49) соответствовал пограничному гирсутизму, но в 2 раза превысил значения у женщин без СПЯ 3 [2,2; 3,8] (p=0,001).

Количественные данные уровней гормонов гипофиза, ряда стероидных гормонов и ГСПГ у женщин I и II групп представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Уровень гормонов гипофиза, стероидных гормонов и ГСПГ у женщин I и II групп, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Гормоны	I группа (n=200)	II группа (n=200)	p	Референс- ные значения
ФСГ, мМЕ/мл	4,17 [2,99; 6,16]	4,47 [3,18; 7,00]	0,053	2,8 – 11,3
ЛГ, мМЕ/мл	15,03 [7,04; 21,12]	5,90 [4,23; 7,55]	0,001	2,4–12,60
ЛГ/ФСГ	3,6 [0,92; 4,73]	1,32 [0,72; 1,54]	0,001	< 2,5
ТТГ, мМЕ/л	1,84 [0,91; 2,75]	1,73 [0,83; 2,63]	0,075	0,5 – 5,0
Пролактин, мМЕ/л	402,87 [322,54; 482,83]	386,03 [306,02; 466,60]	0,068	130 – 580
ОТ, нмоль/л	2,88 [0,67; 3,71]	0,82 [0,69; 1,70]	0,001	0,49 – 1,72
СТ, пг/мл	5,04 [0,00; 6,79]	0,02 [0,00; 0,83]	0,001	0,29 – 3,18
ГСПГ, нмоль/л	7,58 [3,64; 68,54]	47,31 [33,52; 74,81]	0,001	14,7–122,5
ИСА, %	38 [33,6; 45,5]	1,7 [1,00; 4,5]	0,001	0,8 – 11
Прогестерон, нг/мл	2,0 [0,00; 14,89]	13,6 [12,61; 15,38]	0,001	2,2 – 17,79
17-ОН прогестерон, нг/мл	0,21 [0,09; 0,24]	0,19 [0,08; 0,22]	0,084	1,24 – 8,24

Уровень ЛГ у женщин с СПЯ был в среднем в 2,5 раз выше в сравнении с женщинами без СПЯ. Соотношение показателей ЛГ/ФСГ у женщин с СПЯ было в три раза выше в сравнении с характерным для СПЯ показателем, равным 2,5 и

более. Согласно полученным данным в группе женщин с СПЯ преобладающее большинство имело крайне низкое содержание прогестерона, свидетельствующее об ановуляции, что совпадает с описанной ранее характеристикой менструальной функции – 170 из 200 женщин имели олиго-/аменорею.

Медиана содержания в плазме крови общего тестостерона, свободного тестостерона, а также индекс свободных андрогенов (ИСА) у женщин с СПЯ была многократно выше в сравнении с женщинами без СПЯ, возможно по причине преобладания в группе с СПЯ женщин с крайне низким содержанием глобулина, связывающего половые гормоны (7,58 [3,64; 68,54] при нормативе от 14,7 до 122,5 нмоль/л). 95 % женщин с СПЯ имели сниженный уровень ГСПС.

Метаболические нарушения были выявлены у 150 (75,0 %) женщин с СПЯ, и у 76 (38,0%) женщин без СПЯ, различия статистически достоверны ($p=0,02$) (рисунок 2.2).

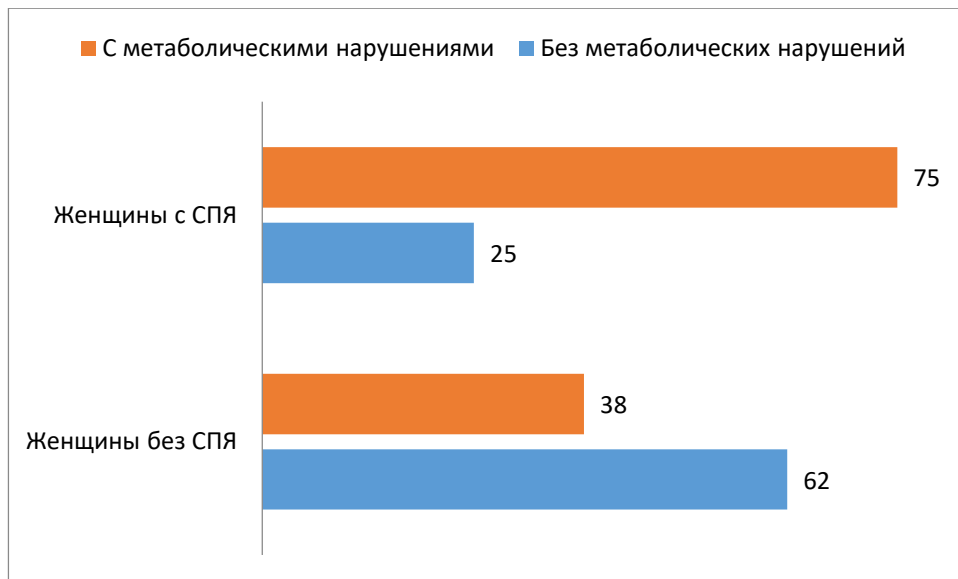


Рисунок 2.2 – Наличие метаболических нарушений у женщин репродуктивного возраста с СПЯ и без СПЯ

Показатель ИМТ у женщин с СПЯ в I группе был 21,6 кг/м² с интерквартильным размахом [19,95; 25,95] кг/м², без СПЯ во II группе – 20,9 кг/м²,

интерквартильный размах [19,8; 25,15] кг/м². Статистических различий между группами по ИМТ у женщин не выявлено ($p=0,072$).

Соответствие между массой тела и ростом у женщин I и II групп представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Индекс массы тела у женщин I и II групп

ИМТ	I группа (n=200)		II группа (n=200)		χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	Абс.	%	Абс.	%			
Норма	124	62,0	150	75,0	5,6	0,102	3,5 [6,8-9,3]
Избыточная масса тела (предожирение)	76	38,0	50	25,0			

Сравнительная оценка роста и веса у женщины с СПЯ и без СПЯ не выявила достоверной разницы.

Отношение ОТ/ОБ у женщин I и II групп представлено в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Показатель отношения ОТ/ОБ у женщин в исследуемых группах, $M \pm \delta$

Показатель	I группа (n=200)	II группа (n=200)	p
ОТ/ОБ	0,86 \pm 0,06	0,77 \pm 0,32	0,001

У женщин с СПЯ имело место тенденция к формированию мужского (абдоминального) ожирения.

Проведена оценка уровня лептина у женщин с СПЯ и наличие его зависимости от ИМТ.

Уровень лептина у женщин с СПЯ и без СПЯ представлен в таблицах 2.5.

Таблица 2.5 – Уровень лептина у женщин в исследуемых группах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Гормон	I группа (n=124)	II группа (n=150)	p
Лептин, нг/мл	19,3 [17,4; 22,8]	16,7 [15,6; 18,8]	0,732

Уровень лептина у женщин с СПЯ не отличался от женщин без СПЯ.

Сравнение уровня лептина у женщин с СПЯ и без СПЯ в зависимости от массы тела представлено в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Сравнение уровня лептина у женщин в исследуемых группах в зависимости от массы тела, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Масса тела	Группа	Уровень лептина, нг/мл	p
Нормальная	I (n=124)	13,85 [5,15; 17,6]	0,508
	II (n=150)	8,9 [3,5; 13,4]	
Избыточная	I (n=76)	31,7 [21,6; 38,6]	0,553
	II (n=50)	27,3 [20,1; 32,1]	

При сравнении уровня лептина у женщин с СПЯ и без СПЯ с нормальной и избытком массы тела отличий не выявлено.

Уровень лептина у женщин с СПЯ и без СПЯ в зависимости от массы тела представлен в таблицах 2.7.

Таблица 2.7 – Уровень лептина у женщин с нормальной и избыточной массой тела в исследуемых группах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Масса тела	Группа	Уровень лептина, нг/мл	p
Нормальная	I (n=124)	13,85 [5,15; 17,6]	0,031
Избыточная	I (n=76)	31,7 [21,6; 38,6]	
Нормальная	II (n=150)	8,9 [3,5; 13,4]	0,003
Избыточная	II (n=50)	27,3 [20,1; 32,1]	

Уровень лептина у женщин с СПЯ и без СПЯ был выше с избытком массы тела.

Проведен корреляционный анализ между лептином и ИМТ у женщин репродуктивного возраста с СПЯ и без СПЯ, который позволил определить умеренную положительную корреляционную зависимость уровня лептина от массы тела обследованных женщин обеих клинических групп (таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Корреляционный анализ между лептином и индексом массы тела у женщин в I и II группах

Показатель лептина	ИМТ
В I группе	$r=0,471, p=0,001$
Во II группе	$r=0,332, p=0,001$

Уровень артериального давления у женщин I и II групп представлен в таблице 2.9.

Таблица 2.9 – Уровень АД у женщин в исследуемых группах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	I группа (n=200)	II группа (n=200)	p
АД систолическое, мм рт. ст.	140 [140; 150]	110 [100; 120]	0,001
АД диастолическое, мм рт. ст.	95 [90; 100]	70 [70; 80]	

Уровень АД у женщин репродуктивного возраста с СПЯ было выше в сравнении с женщинами без СПЯ.

Биохимические показатели метаболических нарушений у женщин I и II групп представлены в таблице 2.10.

Таблица 2.10 – Уровни триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, общего холестерина, глюкозы плазмы крови натощак, после ПГТТ у женщин в исследуемых группах, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	I группа (n=200)	II группа (n=200)	p	Референсные значения
Триглицериды, ммоль/л	2,15 [1,56; 2,87]	1,21 [0,97; 1,33]	0,001	0,41 – 1,69
ЛПВП, ммоль/л	1,20 [0,28; 1,92]	1,39 [1,0; 1,46]	0,001	0,93 – 2,10
ЛПНП, ммоль/л	2,9 [1,82; 4,29]	2,31 [1,62; 2,82]	0,001	1,5 – 3,6
Холестерин общий, ммоль/л	5,36 [3,49; 5,86]	3,48 [3,25; 5,67]	0,001	3,2 – 5,7
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,5 [4,3; 5,7]	4,7 [4,02; 5,0]	0,001	3,3 – 5,5

Все биохимические показатели, отражающие метаболические нарушения, у женщин с СПЯ соответствовали крайним границам нормы и оказались достоверно более выраженными в сравнении с женщинами без СПЯ.

Таким образом, женщины репродуктивного возраста с СПЯ и без СПЯ были ровесницами и не отличались по возрасту менархе. Однако менструальная функция у женщин с СПЯ в преобладающем большинстве наблюдений имела характер олиго/аменореи.

У женщин с СПЯ показатель гирсутизма по шкале Ферримана-Галлвея соответствовал пограничному, но в 2 раза превысил значения у женщин без СПЯ.

Уровень ЛГ, соотношение ЛГ/ФСГ у женщин с СПЯ был выше, а ФСГ – не отличался в сравнении с женщинами без СПЯ. Прогестерон у женщин с СПЯ был ниже в сравнении с женщинами без СПЯ.

Уровни общего тестостерона, свободного тестостерона, индекс свободных андрогенов у женщин с СПЯ были выше в сравнении с женщинами без СПЯ, а глобулина, связывающего половые гормоны – ниже.

Метаболические нарушения чаще диагностировались у женщин с СПЯ, однако показатель ИМТ в группах женщин не имел статистически значимых различий. Тенденция к формированию абдоминального ожирения по мужскому типу у женщин с СПЯ была чаще в сравнении с женщинами без СПЯ. У женщин с СПЯ имело место тенденция к формированию мужского (абдоминального) ожирения. Уровень АД у женщин с СПЯ чаще был выше. Все биохимические показатели метаболических нарушений (уровни триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, общего холестерина, глюкозы плазмы крови натощак) у женщин с СПЯ были выше в сравнении с женщинами без СПЯ. Уровень лептина у женщин репродуктивного возраста с СПЯ не отличался от женщин без СПЯ, однако, у женщин с избытком массы тела с СПЯ и без СПЯ был выше. Обнаружены статистически значимые умеренные прямые корреляционные связи между лептином и ИМТ у женщин с СПЯ и без СПЯ.

2.4 Общая характеристика женщин репродуктивного возраста с СПЯ в зависимости от фенотипа

Средний возраст женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа не отличался, как между фенотипами, так и с женщинами без СПЯ, в I-A группе составил 28,1 лет, интерквартильный размах [26,0; 30,3] года, в I-B – 28,3 лет, интерквартильный размах [26,2; 30,5] года, в I-C – 28,0 лет, интерквартильный размах [25,9; 30,3] года, I-D – 28,2 лет, интерквартильный размах [26,1; 30,4] года ($p > 0,05$).

Менархе у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа не отличалось, как между фенотипами, так и с женщинами без СПЯ, в I-A группе было в 11 [10,54; 11,49] лет, в I-B – 11 [10,47; 11,41] лет, в I-C – 11 [10,50; 11,47] лет, I-D – 11 [10,42; 11,45] лет, ($p > 0,05$).

Характеристика менструальной функции у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ представлена в таблицах 2.11.

Таблица 2.11 – Менструальная функция у женщин в исследуемых группах, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Продолжительность цикла	Группа	Менструальный цикл, дни	p
Менее 21 дня	I-A (n=106)	19,6 [19,4; 19,8]	0,001
	I-B (n=54)	20,2 [20,0; 20,4]	
	I-C (n=30)	0	
	I-D (n=10)	17,4 [17,1; 17,6]	
	II (n=200)	0	
Более 35 дней	I-A (n=106)	42,7 [39,8; 43,9]	0,001
	I-B (n=54)	39,2 [37,9; 41,8]	
	I-C (n=30)	0	
	I-D (n=10)	38,3 [36,8; 39,7]	
	II (n=200)	0	
Аменорея	I-A (n=106)	182,7 [180,2; 186,4]	0,001
	I-B (n=54)	180,8 [177,5; 185,6]	
	I-C (n=30)	0	
	I-D (n=10)	176,4 [176,2; 180,3]	
	II (n=200)	0	
Нормальная продолжительность цикла, 21-35 дней	I-A (n=106)	0	0,001
	I-B (n=54)	0	
	I-C (n=30)	32,8 [24,2; 33,8]	
	I-D (n=10)	0	
	II (n=200)	29,2 [22,1; 34,3]	

Менструальная функция у женщин с СПЯ основным (А), ановуляторным (В) и неандрогенным (D) фенотипами имела характер олиго-/аменореи в сравнении с женщинами с овуляторным (С) и женщинами без СПЯ.

Показатель гирсутизма по шкале Ферримана-Галлвея у женщин с СПЯ в I-A группе был 11 [6,54; 11,49], в I-B – 9 [6,76; 11,34], в I-C – 10,0 [6,42; 11,30], и в 3 раза превысил значения у женщин с неандрогенным (D) фенотипом (3 [2,4; 3,9] и у женщин без СПЯ ($p=0,001$)).

Количественные данные уровней гормонов гипофиза, ряда стероидных гормонов и ГСПГ у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ представлены в таблице 2.12, 2.13.

Таблица 2.12 – Уровень гормонов гипофиза, стероидных гормонов и ГСПГ у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Гормоны	Фенотип				II (200)	p			
	I-A (n=106)	I-B (n=54)	I-C (n=30)	I-D (n=10)		I-A; II	I-B; II	I-C; II	I-D; II
ФСГ, мМЕ/мл	4,03 [2,76; 5,45]	5,81 [3,76; 6,89]	4,21 [3,14; 5,94]	4,34 [3,09; 5,26]	4,47 [3,18; 7,00]	0,071	0,058	0,063	0,086
ЛГ, мМЕ/мл	16,85 [10,43; 22,01]	7,48 [4,54; 7,76]	14,96 [9,29; 19,47]	4,74 [4,21; 6,98]	5,90 [4,23; 7,55]	0,001	0,064	0,001	0,058
ЛГ/ФСГ	4,2 [2,73; 5,70]	1,29 [0,87; 1,63]	3,56 [2,81; 4,53]	1,09 [0,70; 1,48]	1,32 [0,72; 1,54]	0,001	0,075	0,001	0,057
ТТГ, мМЕ/л	1,80 [0,86; 2,67]	1,59 [0,98; 2,43]	2,03 [1,06; ,75]	1,92 [1,2; 2,59]	1,73 [0,83; 2,63]	0,066	0,056	0,620	0,074
Пролактин, мМЕ/л	405,0 [338,72; 472,83]	380,87 [331,45; 470,38]	436,87 [350,44; 483,71]	360,87 [302,54; 467,34]	386,03 [306,02; 466,60]	0,061	0,058	0,072	0,069
ОТ, нмоль/л	2,91 [2,53; 3,71]	2,83 [2,56; 3,70]	2,57 [2,51; 3,69]	0,80 [0,67; 1,68]	0,82 [0,69; 1,70]	0,001	0,001	0,001	0,085
СТ, пг/мл	6,01 [3,08; 6,79]	5,02 [3,06; 6,54]	3,32 [3,01; 6,03]	0,03 [0,00; 0,81]	0,02 [0,00; 0,83]	0,001	0,001	0,001	

Продолжение таблицы 2.12

Гормоны	Фенотип				II (200)	p			
	I-A (n=106)	I-B (n=54)	I-C (n=30)	I-D (n=10)		I-A; II	I-B; II	I-C; II	I-D; II
ГСПГ, нмоль/л	7,01 [3,71; 8,21]	7,65 [3,76; 8,00]	7,14 [3,64; 7,89]	40,06 [36,81; 68,54]	47,31 [33,52; 74,81]	0,001	0,001	0,001	0,073
ИСА, %	41 [36,5; 45,5]	37 [35,81; 42,4]	36 [33,8; 40,5]	2 [1,0; 4,4]	1,7 [1,0; 4,5]	0,001	0,001	0,001	0,078
Прогестерон, нг/мл	0,21 [0,00; 0,36]	0,34 [0,13; 0,54]	11,7 [10,75; 14,89]	0,29 [0,01; 0,49]	13,6 [12,61; 15,38]	0,001	0,001	0,064	0,001
17-ОН прогестерон, нг/мл	0,20 [0,10; 0,23]	0,21 [0,10; 0,24]	0,20 [0,09; 0,22]	0,19 [0,08; 0,21]	0,19 [0,08; 0,22]	0,088	0,056	0,064	0,087

Таблица 2.13 – Уровень гормонов гипофиза, стероидных гормонов и ГСПГ у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Гормоны	Фенотип				p					
	I-A (n=106)	I-B (n=54)	I-C (n=30)	I-D (n=10)	I-A; I-B	I-A; I-C	I-A; I-D	I-B; I-C	I-B; I-D	I-C; I-D
ФСГ, мМЕ/мл	4,03 [2,76; 5,45]	5,81 [3,76; 6,89]	4,21 [3,14; 5,94]	4,34 [3,09; 5,26]	0,067	0,089	0,073	0,059	0,062	0,077
ЛГ, мМЕ/мл	16,85 [10,43; 22,01]	7,48 [4,54; 7,76]	14,96 [9,29; 19,47]	4,74 [4,21; 6,98]	0,001	0,082	0,001	0,001	0,059	0,001
ЛГ/ФСГ	4,2 [2,73; 5,70]	1,29 [0,87; 1,63]	3,56 [2,81; 4,53]	1,09 [0,70; 1,48]	0,001	0,031	0,001	0,001	0,073	0,001
ТТГ, мМЕ/л	1,80 [0,86; 2,67]	1,59 [0,98; 2,43]	2,03 [1,06; ,75]	1,92 [1,2; 2,59]	0,074	0,059	0,082	0,075	0,062	0,059
Пролактин, мМЕ/л	405,0 [338,72; 472,83]	380,87 [331,45; 470,38]	436,87 [350,44; 483,71]	360,87 [302,54; 467,34]	0,085	0,059	0,060	0,052	0,089	0,001
ОТ, нмоль/л	2,91 [2,53; 3,71]	2,83 [2,56; 3,70]	2,57 [2,51; 3,69]	0,80 [0,67; 1,68]	0,084	0,067	0,001	0,079	0,001	0,001
СТ, пг/мл	6,01 [3,08; 6,79]	5,02 [3,06; 6,54]	3,32 [3,01; 6,03]	0,03 [0,00; 0,81]	0,079	0,058	0,001	0,61	0,001	0,001

Продолжение таблицы 2.13

Гормоны	Фенотип				p					
	I-A (n=106)	I-B (n=54)	I-C (n=30)	I-D (n=10)	I-A; I-B	I-A; I-C	I-A; I-D	I-B; I-C	I-B; I-D	I-C; I-D
ГСПГ, нмоль/л	7,01 [3,71; 8,21]	7,65 [3,76; 8,00]	7,14 [3,64; 7,89]	40,06 [36,81; 68,54]	0,074	0,76	0,001	0,081	0,001	0,001
ИСА, %	41 [36,5; 45,5]	37 [35,81; 42,4]	36 [33,8; 40,5]	2 [1,0; 4,4]	0,065	0,84	0,001	0,089	0,001	0,001
Прогестерон, нг/мл	0,21 [0,00; 0,36]	0,34 [0,13; 0,54]	11,7 [10,75; 14,89]	0,29 [0,01; 0,49]	0,076	0,001	0,089	0,001	0,065	0,001
17-ОН прогестерон, нг/мл	0,20 [0,10; 0,23]	0,21 [0,10; 0,24]	0,20 [0,09; 0,22]	0,19 [0,08; 0,21]	0,084	0,703	0,089	0,062	0,057	0,061

Анализ уровня гормонов у женщин с СПЯ выявил наибольшие изменения при фенотипе (А). По сравнению с другими фенотипами и группой женщин без СПЯ обнаружено самое высокое соотношение ЛГ/ФСГ (4,2). Уровень ЛГ отличалась от контрольной группы в 2,9 раза. Наблюдались гиперандрогения на фоне достоверного увеличения общего (2,91[2,53; 3,71]) и свободного тестостерона (6,01[3,08; 6,79]), снижение в 6,7 раз ГСПГ в сравнении с женщинами без СПЯ.

Уровни ФСГ и ЛГ, индекс ЛГ/ФСГ у женщины с СПЯ фенотипом (В) не отличались от показателей здоровых женщин. Уровни общего (2,83 [2,56; 3,70]) и свободного тестостерона (5,02 [3,06; 6,54]) были выше на фоне снижения в 6,2 раз ГСПГ по сравнению с группой контроля.

Женщины с СПЯ фенотипом (С) имели регулярный менструальный цикл (средняя продолжительность цикла 29,2 [22,1; 34,3] дней). Однако было диагностировано повышение уровней ЛГ, общего и свободного тестостерона, снижение ГСПГ, повышение соотношения ЛГ/ФСГ.

Наименее выраженные гормональные изменения имели женщина с неандрогенным фенотипом (D). Отмечены нормальные показатели андрогенов (общего и свободного тестостерона), ГСПГ, соотношение ЛГ/ФСГ.

Достоверных различий в уровне ФСГ у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа и по сравнению с женщинами без СПЯ выявлено не было. Женщин с СПЯ фенотипами (А), (В) и (D) не имели различий по уровням прогестерона.

Уровни гормонов ТТГ, пролактин, 17-ОПГ не имели отличий у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ. Однако пациентки с фенотипом (С) имели более высокий уровень пролактина в сравнении с фенотипом (D).

Показатель ИМТ у женщин с СПЯ в I-A группе был 23,2 [20,87; 26,05] кг/м², в I-B – 21,7 [20,02; 24,78] кг/м², в I-C – 22,3 [20,05; 24,63] кг/м², и I-D группе 20,1 [19,95; 22,89] кг/м². ИМТ у женщин с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С) не превышал пороговые значения избыточной массы тела (25 кг/м²), тем не менее был выше в сравнении с женщинами фенотипом ((D) и женщинами без СПЯ (p=0,03).

Соответствие между массой тела и ростом у женщин в зависимости от фенотипа и без СПЯ представлены представлено в таблице 2.14., 2.15.

Таблица 2.14 – Индекс массы тела у женщин зависимости от фенотипа и без СПЯ

ИМТ	Фенотип								II (200)		χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I-A (n=106)		I-B (n=54)		I-C (n=30)		I-D (n=10)						
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Норма	57	53,8	35	64,8	23	76,7	9	90,0	150	75	4,137	0,002	1,52 [0,11- 1,6]
Избыточная масса тела (предожирение)	49	46,2	19	35,2	7	23,3	1	1,0	50	25			

Таблица 2.15 – Индекс массы тела у женщин с СПЯ зависимости от фенотипа

ИМТ	Фенотип								χ^2	p	OR [95 % ДИ]
	I-A (n=106)		I-B (n=54)		I-C (n=30)		I-D (n=10)				
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Норма	57	53,8	35	64,8	23	76,7	9	90,0	5,425	0,001	1,10 [1,01- 1,47]
Избыточная масса тела (предожирение)	49	46,2	19	35,2	7	23,3	1	1,0			

Избыточная масса тела встречалась у женщин с СПЯ при всех фенотипах. Однако женщины с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С) чаще имели избыточную массу тела по сравнению с фенотипом ((D) и женщинами контрольной группы.

Отношение ОТ/ОБ у женщин в зависимости от фенотипа и без СПЯ представлено в таблице 2.16, 2.17.

Женщины с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С) по сравнению с фенотипом ((D) и со здоровыми женщинами чаще имели увеличение соотношения ОТ/ОБ. Это свидетельствует о тенденции к формированию абдоминального ожирения у женщин с клинико-лабораторными признаками гиперандрогении.

Проведена оценка уровня лептина у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ от ИМТ.

Уровень лептина у женщин с СПЯ различными фенотипами и без СПЯ в зависимости от ИМТ представлен в таблицах 2.18, 2.19.

Уровень лептина у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа не превышал референсных значений и не отличался от женщин без СПЯ.

Уровень лептина у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа не превышал референсных значений и не отличался от женщин без СПЯ.

Женщины с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С) имели более высокий уровень лептина по сравнению с фенотипом (D).

Сравнение уровня лептина у женщин с СПЯ различными фенотипами и без СПЯ в зависимости от массы тела представлено в таблице 2.20, 2.21.

Таблица 2.16 – Показатель отношения ОТ/ОБ у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ, $M \pm \delta$

Показатель	Фенотип				II (200)	p			
	I-A (n=106)	I-B (n=54)	I-C (n=30)	I-D (n=10)		I-A; II	I-B; II	I-C; II	I-D; II
ОТ/ОБ	0,88± 0,05	0,87± 0,10	0,86± 0,07	0,78± 0,04	0,77 ± 0,32	0,001	0,001	0,001	0,073

Таблица 2.17 – Показатель отношения ОТ/ОБ у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа, $M \pm \delta$

Показатель	Фенотип				p					
	I-A (n=106)	I-B (n=54)	I-C (n=30)	I-D (n=10)	I-A; I-B	I-A; I-C	I-A; I-D	I-B; I-C	I-B; I-D	I-C; I-D
ОТ/ОБ	0,88± 0,05	0,87± 0,10	0,86± 0,07	0,78± 0,04	0,072	0,068	0,001	0,069	0,001	0,001

8

Таблица 2.18 – Уровень лептина у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Гормон	Фенотип				II (200)	p			
	I-A (n=106)	I-B (n=54)	I-C (n=30)	I-D (n=10)		I-A; II	I-B; II	I-C; II	I-D; II
Лептин, нг/мл	22,0 [6,2; 26,7]	20,7 [6,7; 22,8]	18,4 [5,9; 20,8]	16,4 [5,4; 18,7]	16,7 [15,6; 18,8]	0,072	0,064	0,058	0,088

Таблица 2.19 – Уровень лептина у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Гормон	Фенотип				p					
	I-A (n=106)	I-B (n=54)	I-C (n=30)	I-D (n=10)	I-A; I-B	I-A; I-C	I-A; I-D	I-B; I-C	I-B; I-D	I-C; I-D
Лептин, нг/мл	22,0 [6,2; 26,7]	20,7 [6,7; 22,8]	18,4 [5,9; 20,8]	16,4 [5,4; 18,7]	0,063	0,074	0,001	0,089	0,001	0,001

Таблица 2.20 – Сравнение уровня лептина у женщин с СПЯ и без СПЯ в зависимости от массы тела, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Масса тела	Группа	Уровень лептина, нг/мл	p
Нормальная	I-A (n=57)	18, [5,5; 23,2]	0,603
	I-B (n=35)	15,2 [5,0; 21,4]	
	I-C (n=23)	14,5 [4,7; 20,1]	
	I-D (n=9)	11,8 [3,4; 17,5]	
	II (n=150)	8,9 [3,5; 13,4]	
Избыточная	I-A (n=49)	34,4 [21,3; 35,1]	0,674
	I-B (n=19)	30,7 [21,2; 32,3]	
	I-C (n=7)	29,2 [5; 31,4]	
	I-D (n=1)	26,0 [20,1; 29,6]	
	II (n=50)	27,3 [20,1; 32,1]	

Таблица 2.21 – Уровень лептина у женщин с СПЯ И без СПЯ с нормальной и избыточной массой тела в исследуемых группах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Масса тела	Группа	Уровень лептина, нг/мл	p
Нормальная	I-A (n=57)	18, [5,5; 23,2]	0,001
Избыточная	I-A (n=49)	34,4 [21,3; 35,1]	
Нормальная	I-B (n=35)	15,2 [5,0; 21,4]	0,001
Избыточная	I-B (n=19)	30,7 [21,2; 32,3]	
Нормальная	I-C (n=23)	14,5 [4,7; 20,1]	0,001
Избыточная	I-C (n=7)	29,2 [5; 31,4]	
Нормальная	I-D (n=9)	11,8 [3,4; 17,5]	0,001
Избыточная	I-D (n=1)	26,0 [20,1; 29,6]	

При сравнении уровня лептина у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ с нормальной и избытком массы тела отличий не выявлено.

Уровень лептина у женщин с СПЯ фенотипами (А), (В), (С) и (D) с избытком массы тела был выше по сравнению женщинами с нормальной массой тела.

Проведен корреляционный анализ между лептином и ИМТ у женщин репродуктивного возраста с СПЯ в зависимости от фенотипа, который позволил определить умеренную положительную корреляционную зависимость уровня лептина от массы тела у женщин с СПЯ фенотипами (А), (В), (С) и слабую - у женщин с фенотипом (D) (таблица 2.22).

Таблица 2.22 – Корреляционный анализ между лептином и индексом массы тела у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа

Показатель лептина	ИМТ
В I-A группе	$r=0,534, p=0,001$
В I-B группе	$r=0,471, p=0,001$
В I-C группе	$r=0,325, p=0,001$
I-D группе	$r=0,124, p=0,001$

Уровень артериального давления у женщин в зависимости от фенотипа и без СПЯ представлен в таблице 2.23, 2.24.

Женщины с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С) имели более высокий уровень АД по сравнению с женщинами без СПЯ и фенотипом (D).

Биохимические показатели метаболических нарушений у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ представлены в таблице 2.25, 2.26.

Таблица 2.23 – Уровень АД у женщин у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Фенотип				II (200)	p			
	I-A (n=106)	I-B (n=54)	I-C (n=30)	I-D (n=10)		I-A; II	I-B; II	I-C; II	I-D; II
АД систолическое, мм рт. ст.	140 [120; 150]	130 [120; 150]	130 [120; 150]	115 [100; 120]	110 [100; 120]	0,001	0,001	0,001	0,078
АД диастолическое, мм рт. ст.	95 [80; 100]	95 [80; 100]	90 [80; 100]	80 [70; 80]	70 [70; 80]	0,001	0,001	0,001	0,078

73

Таблица 2.24 – Уровень АД у женщин у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Фенотип				p					
	I-A (n=106)	I-B (n=54)	I-C (n=30)	I-D (n=10)	I-A; I-B	I-A; I-C	I-A; I-D	I-B; I-C	I-B; I-D	I-C; I-D
АД систолическое, мм рт.ст.	140 [120; 150]	130 [120; 150]	130 [120; 150]	115 [100; 120]	0,067	0,071	0,001	0,082	0,001	0,001
АД диастолическое, мм рт.ст.	95 [80; 100]	95 [80; 100]	90 [80; 100]	80 [70; 80]	0,067	0,071	0,001	0,082	0,001	0,001

Таблица 2.25 – Уровни триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, общего холестерина, глюкозы плазмы крови натощак у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Фенотип				II (200)	p			
	I-A (n=106)	I-B (n=54)	I-C (n=30)	I-D (n=10)		I-A; II	I-B; II	I-C; II	I-D; II
Триглицериды, ммоль/л	2,01 [1,64; 2,93]	1,8 [1,57; 2,80]	1,3 [1,04; 2,40]	1,01 [0,89; 1,34]	1,21 [0,97; 1,33]	0,001	0,001	0,001	0,67
ЛПВП, ммоль/л	0,8 [0,34; 1,00]	0,9 [0,56; 1,03]	1,00 [0,98; 1,40]	1,44 [1,0; 1,95]	1,39 [1,0; 1,46]	0,001	0,001	0,001	0,082
ЛПНП, ммоль/л	3,91 [2,74; 4,41]	3,0 [2,69; 4,01]	2,7 [1,64; 3,33]	1,9 [1,56; 2,9]	2,31 [1,62; 2,82]	0,001	0,001	0,001	0,075
Холестерин общий, ммоль/л	6,10 [4,51; 6,30]	5,32 [3,49; 5,86]	4,78 [3,20; 5,61]	3,3 [3,28; 5,46]	3,48 [3,25; 5,67]	0,001	0,001	0,001	0,058
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,8 [4,7; 5,9]	5,5 [4,6; 5,7]	5,0 [4,3; 5,4]	4,4 [4,00; 5,00]	4,7 [4,02; 5,0]	0,001	0,001	0,001	0,061

Таблица 2.26 – Уровни триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, общего холестерина, глюкозы плазмы крови натощак у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Фенотип				p					
	I-A (n=106)	I-B (n=54)	I-C (n=30)	I-D (n=10)	I-A; I-B	I-A; I-C	I-A; I-D	I-B; I-C	I-B; I-D	I-C; I-D
Триглицериды, ммоль/л	2,01 [1,64; 2,93]	1,8 [1,57; 2,80]	1,3 [1,04; 2,40]	1,01 [0,89; 1,34]	0,067	0,053	0,001	0,053	0,001	0,001
ЛПВП, ммоль/л	0,8 [0,34; 1,00]	0,9 [0,56; 1,03]	1,00 [0,98; 1,40]	1,44 [1,0; 1,95]	0,077	0,062	0,001	0,064	0,001	0,001
ЛПНП, ммоль/л	3,91 [2,74; 4,41]	3,0 [2,69; 4,01]	2,7 [1,64; 3,33]	1,9 [1,56; 2,9]	0,072	0,064	0,001	0,071	0,001	0,001
Холестерин общий, ммоль/л	6,10 [4,51; 6,30]	5,32 [4,49; 5,86]	4,78 [4,20; 5,61]	3,3 [3,28; 5,46]	0,086	0,02	0,001	0,063	0,001	0,001
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,8 [4,7; 5,9]	5,5 [4,6; 5,7]	5,0 [4,3; 5,4]	4,4 [4,00; 5,00]	0,065	0,076	0,001	0,069	0,001	0,001

Показатели липидного профиля у женщины с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С) находились на верхней/нижней границах нормы, превышали или были меньше по сравнению с женщинами без СПЯ и фенотипом (D).

Таким образом, женщины репродуктивного возраста с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ были ровесницами и не отличались по возрасту менархе. Менструальная функция у женщин с СПЯ основным (А), ановуляторным (В) и неандрогенным (D) фенотипами имела характер олиго-/аменореи в сравнении с женщинами с овуляторным (С) и женщинами без СПЯ.

Показатель гирсутизма по шкале Ферримана-Галлвея у женщин с основным (А), ановуляторным (В) и овуляторным (С) фенотипами СПЯ в 3 раза превысил значения у женщин с неандрогенным (D) фенотипом.

Наибольшие изменения гормонального профиля обнаружено у женщин с СПЯ фенотипом (А) в сравнении с другими фенотипами и женщинами без СПЯ – высокий уровень ЛГ, соотношение ЛГ/ФСГ, общего и свободного тестостерона на фоне снижения ГСПГ.

У женщины с СПЯ фенотипом (В) уровни ФСГ и ЛГ не отличались от показателей здоровых женщин, индекс ЛГ/ФСГ был в пределах нормы, тем не менее уровень общего и свободного тестостерона был выше по сравнению с контрольной группой, сниженный – ГСПГ.

Несмотря на овуляцию и регулярный менструальный цикл женщины с СПЯ фенотипом (С) в сравнении с женщинами без СПЯ имели повышенный уровень ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, уровни общего и свободного тестостерона, снижение ГСПГ.

Наименее выраженные гормональные изменения имели женщина с неандрогенным фенотипом (D). Отмечены нормальные показатели андрогенов (общего и свободного тестостерона), ГСПГ, соотношение ЛГ/ФСГ.

Женщин с СПЯ фенотипами (А), (В) и (D) не имели различий по уровням прогестерона.

Достоверных различий в уровне ФСГ, ТТГ, пролактин, 17-ОПГ у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа и по сравнению с женщинами без СПЯ выявлено

не было. Однако пациентки с фенотипом (С) имели более высокий уровень пролактина в сравнении с фенотипом (D).

Метаболические нарушения чаще диагностировались у женщин репродуктивного возраста с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С). Избыточная масса тела встречалась у женщин с СПЯ со всеми фенотипами. Однако женщины с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С) чаще имели избыточную массу тела, увеличение соотношения ОТ/ОБ, тенденцию к формированию абдоминального ожирения по сравнению с фенотипом (D) и женщинами контрольной группы. Уровень лептина у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа не превышал референсных значений и не отличался от женщин без СПЯ, однако женщины с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С) имели более высокий уровень лептина в сравнении женщинами фенотипом (D). Женщины с избытком массы тела не зависимо от фенотипа и без СПЯ имели высокий лептин, который коррелировал с увеличением массы. Женщины с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С) имели более высокий уровень АД по сравнению с женщинами без СПЯ и фенотипом (D). Показатели липидного профиля у женщины с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С) находились на верхней/нижней границах нормы, превышали или были меньше по сравнению с женщинами без СПЯ и фенотипом (D).

2.5 Статистическая обработка материала

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2013 (академическая лицензия Open License 62007606) и IBM SPSS Statistics Base Campus Edition Campus Value Unit License v. 24 (лицензионный договор № 20160805-1 от 30.08.2016 с ЗАО «Predictive Solutions»).

Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова.

Количественные данные представлены медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й квартили) ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$), так как распределение признаков отличалось от нормального. Статистическая гипотеза о равенстве средних в двух независимых группах по количественным признакам, проверялась с помощью непараметрического критерия Манна Уитни при уровне значимости $p < 0,05$.

Относительные показатели (Абс., %) использовали для представления качественных признаков. При нормальном распределении признаков рассчитывалось среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm \delta$). Для статистической значимости качественных признаков использованы таблицы сопряженности – критерий χ^2 Пирсона. При частотах меньше 5 применялся двусторонний точный критерий Фишера.

Эффективность воздействия каждого конкретного фактора на риск развития СПЯ оценивалась по величине отношения шансов (OR). OR рассчитывали при сравнении двух групп, как частное от деления шансов развития исхода в основной группе к шансам развития исхода в контрольной группе. Для рассчитанного OR рассчитывали 95 % доверительный интервал (OR [95 % ДИ]). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Взаимосвязи между ИМТ и лептином оценивали с помощью коэффициента корреляции рангов Спирмена ρ . Значения коэффициента корреляции рангов Спирмена изменяются от -1 до 1 . При значениях близких к $1/-1$ линейная зависимость признаков есть; при значениях, приближающиеся к нулю свидетельствуют об отсутствии связи между исследуемыми признаками. Силы корреляции оценивались по классификации в зависимости от значения r : $r \leq 0,25$ – корреляция слабой силы, $0,25 < r < 0,75$ – умеренной, $r \geq 0,75$ – сильной. Положительной или отрицательной считается связь в зависимости от знака «+» или «-» перед r . Прямая связь при положительном значении, обратная – при отрицательном.

Установленные клиничко-анамнестические факторы, гормональные показатели и ультразвуковые маркеры овариального резерва женщин репродуктивного возраста легли в основу диагностики СПЯ. Компьютерная

программа прогнозирования создана с применением бинарной логистической регрессии. Вычислялись коэффициенты регрессии для всех диагностических маркеров. Значимость полученных маркеров определена путем ранжирования на основании статистики Вальда. Вероятность обнаружения реального СПЯ рассчитывали по формуле (2.1)

$$p=1/1+e^{-z}, \quad (2.1)$$

где p – прогностическая вероятность СПЯ,

e – экспонента, равная 2,718,

z – зависимая переменная, которая вычисляется по формуле (2.2)

$$z=a + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + \dots + b_ix_i \quad (2.2)$$

где a – константа,

b_i – коэффициенты регрессии,

x_i – независимые переменные.

Прогностическая вероятность p изменяется в пределах от 0 до 1, при $p < 0,5$ (0–0,4999) вероятность диагностики СПЯ – низкая; если $p \geq 0,5$ (0,5 – 1,0) – составляет 99,0 %.

Объем выборки рассчитывался по формуле Лера для относительных величин (определяет размер каждой сравниваемой группы) (формула 2.3).

$$n = \frac{Z^2 pq}{\Delta^2} \quad (2.3)$$

где n – объем выборки,

Z – коэффициент, доверительная вероятность = 1,96

p – доля респондентов с наличием исследуемого признака,

$q = 1 - p$ – доля респондентов, у которых исследуемый признак отсутствует,

Δ – предельная ошибка выборки.

Доверительная вероятность исследования выбрана 95 %, доверительный интервал 5 %. В общей популяции женщин репродуктивного возраста распространенность синдрома составляет от 8 до 21 % [35]. Количество женского населения в возрасте 18–35 лет, прикрепленного к женской консультации № 1

Государственного автономного учреждения здравоохранения «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 5 имени Л.И. Темерхановой», составляет 13283 женщин. Таким образом, требуемый размер выборки составил 200 пациенток.

ГЛАВА 3 ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И БЕЗ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

3.1 Параметры овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников и без синдрома поликистозных яичников

В границах проведенного исследования было обследовано 200 женщин репродуктивного возраста с СПЯ и 200 женщин без СПЯ в женской консультации № 1 Государственного автономного учреждения здравоохранения «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 5 имени Л.И. Темерхановой».

Из различных параметров в соответствии с современными критериями были выбраны уровень АМГ, объем яичников, количество антральных фолликулов, средний диаметр фолликула в срезе яичника при ультразвуковом исследовании.

Количественные данные уровня АМГ у женщин I и II групп представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Уровень АМГ у женщин в исследуемых группах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Гормон	I группа (n=200)	II группа (n=200)	p
АМГ, нг/мл	6,64 [4,40; 9,18]	4,56 [4,07; 5,05]	0,001

Уровень АМГ у женщин с СПЯ был выше в сравнении с женщинами без СПЯ.

Количественные данные ультразвуковых показателей яичников у женщин I и II групп представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Ультразвуковые показатели параметров овариального резерва у женщин в исследуемых группах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показатели	I группа (n=200)	II группа (n=200)	p
Объем правого яичника, см ³	10,15 [2,23; 11,48]	5,65 [4,8; 6,38]	0,001
Объем левого яичника, см ³	9,8 [6,2; 12,73]	5,6 [4,65; 6,28]	0,001
Количество антральных фолликулов в срезе правого яичника	12 [10; 13]	4,00 [3,00; 6,00]	0,001
Количество антральных фолликулов в срезе левого яичника	8 [4,78; 9]	6 [5; 7]	0,001
Средний диаметр фолликулов в срезе правого яичника, мм	6,5 [5; 9]	4,85 [4; 5,23]	0,001
Средний диаметр фолликулов в срезе левого яичника, мм	8 [4,7; 9]	5,00 [4; 5,3]	0,001

Объем яичников, как и количество антральных фолликулов в срезе у женщин с СПЯ оказался почти в 2 раза больше. Однако средний диаметр фолликулов в срезе у женщин с СПЯ оказался достоверно большим (6,5 [5; 9] и 8 [4,7; 9] мм) по сравнению с пациентками без СПЯ (4,85 [4; 5,23] и 5,00 [4; 5,3] мм), что отличается от известных литературных данных.

3.2 Параметры овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников в зависимости от фенотипа и без синдрома поликистозных яичников

Распределение основных критериев у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипов представлено в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Критерии, характеризующие фенотипы у женщин с СПЯ

Критерий	Вид фенотипа							
	Классический (А) n=106		Ановуляторный (В) n=54		Овуляторный (С) n=30		Неандрогенный (D) n=10	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ановуляция	106	100	54	100	0	0	10	100
Гиперандрогения (клиническая и биохимическая)	106	100	54	100	30	100	0	0
Поликистозная структура яичников по УЗИ	106	100	0	0	30	100	10	100

Для женщин с СПЯ фенотипом (А) были характерны ановуляция, гиперандрогения (клиническая и биохимическая), поликистозная структура яичников по УЗИ, фенотипом (В) – ановуляция и гиперандрогения (клиническая и биохимическая), фенотипом (С) – гиперандрогения (клиническая и биохимическая) и поликистозная структура яичников по УЗИ, фенотипом (D) – ановуляция и поликистозная структура яичников по УЗИ.

Распределение женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа представлено на рисунке 3.1.

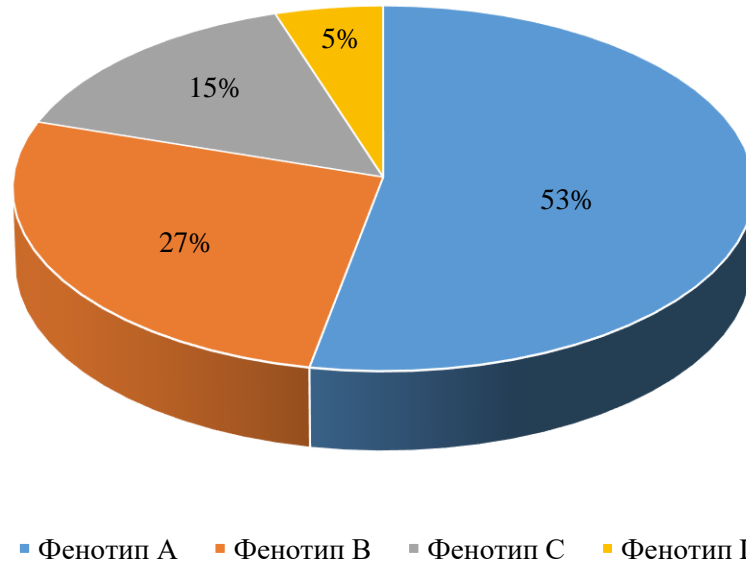


Рисунок 3.1 – Распределение женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников в зависимости от фенотипа

Самый распространенный фенотип у женщин 18-35 лет с СПЯ был основной (А), который выявлен 106 (53,0%) женщин. Другие фенотипы диагностировались гораздо реже: ановуляторный (В) – у 54 женщин (27,0%), овуляторный (С) – у 30 женщин (15,0%) и неандрогенный (D) – у 10 женщин (5,0%).

Проведен анализ параметров овариального резерва (уровня АМГ и ультразвуковых показателей яичников) у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа в сравнении с женщинами без СПЯ.

Количественные данные уровня АМГ у женщин с СПЯ основным (А) фенотипом (I-A группа) и без СПЯ (II группа) представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Уровень АМГ у женщин в исследуемых группах, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Гормон	I-A группа (n=106)	II группа (n=200)	p
АМГ, нг/мл	9,70 [8,31; 14,90]	4,56 [4,07; 5,05]	0,001

Уровень АМГ у женщин с основным (А) фенотипом СПЯ соответствовал референсным значениям (9,70 [8,31; 14,90]) (при норме от 0,0 до 16,2 нг/мл), был

достоверно выше в сравнении с женщинами без СПЯ (4,56 [4,07; 5,05] нг/мл) и чем в группе с СПЯ в целом (6,64 [4,40; 9,18], (p=0,001).

Количественные данные ультразвуковых показателей яичников у женщин с СПЯ основным (А) фенотипом (I-A группа) и без СПЯ (II группа) представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Ультразвуковые параметры овариального резерва у женщин в исследуемых группах, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	I-A группа (n=106)	II группа (n=200)	p
Объем правого яичника, см ³	10,5 [7,48; 13,4]	5,65 [4,8; 6,38]	0,001
Объем левого яичника, см ³	11,25[8,9; 15,5]	5,6 [4,65; 6,28]	0,001
Количество антральных фолликулов в срезе правого яичника	12 [12; 15,75]	4 [3; 6]	0,001
Количество антральных фолликулов в срезе левого яичника	12 [10; 14,75]	6 [5; 7]	0,001
Средний диаметр фолликулов в срезе правого яичника, мм	6 [5; 7,75]	4,85 [4; 5,23]	0,001
Средний диаметр фолликулов в срезе левого яичника, мм	6,5 [4; 8]	5 [4; 5,3]	0,001

Объем яичников, количество антральных фолликулов, средний диаметр фолликулов в срезе яичника у женщин с СПЯ основным (А) фенотипом были больше в сравнении с женщинами без СПЯ. Притом, объем яичников, как и количество антральных фолликулов в срезе у женщин в группе I-A не отличались от всей группы с СПЯ в целом (p>0,05).

Количественные данные уровня АМГ у женщин с СПЯ ановуляторным (В) фенотипом (I-B группа) и без СПЯ (II группа) представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 —Уровень АМГ у женщин в исследуемых группах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Гормон	I-В группа (n=54)	II группа (n=200)	p
АМГ, нг/мл	4,3 [4,08; 5,61]	4,56 [4,07; 5,05]	0,820

Уровень АМГ у женщин с (В) фенотипом СПЯ не отличался ни от референсных значений (4,3 [4,08; 5,61]), ни от значений группы женщин без СПЯ (4,56 [4,07; 5,05]), но оказался достоверно ниже, чем в группе с СПЯ в целом (6,64 [4,40; 9,18]).

Количественные данные ультразвуковых показателей яичников у женщин с СПЯ ановуляторным (В) фенотипом (I-В группа) и без СПЯ (II группа) представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Ультразвуковые параметры овариального резерва у женщин в исследуемых группах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	I-В группа (n=54)	II группа (n=200)	p
Объем правого яичника, см ³	5,3 [4,7; 7,1]	5,65 [4,8; 6,38]	0,658
Объем левого яичника, см ³	6,2 [5,7; 6,4]	5,6 [4,65; 6,28]	0,820
Количество антральных фолликулов в срезе правого яичника	6 [5; 6]	4 [3; 6]	0,370
Количество антральных фолликулов в срезе левого яичника	6 [5; 7,25]	6 [5; 7]	0,133
Средний диаметр фолликулов в срезе правого яичника, мм	5 [4; 5]	4,85 [4; 5,23]	0,693
Средний диаметр фолликулов в срезе левого яичника, мм	5 [4; 6]	5 [4; 5,3]	0,188

Объем яичников, количество антральных фолликулов, средний диаметр фолликулов в срезе яичника у женщин с СПЯ ановуляторным (В) фенотипом и без СПЯ не имели отличий. Притом, объем яичников, как и количество антральных

фолликулов в срезе в группе I-B было меньше, чем в группе с СПЯ в целом ($p < 0,05$).

Количественные данные уровня АМГ у женщин с СПЯ овуляторным (С) фенотипом (I-C группа) и без СПЯ (II группа) представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Уровень АМГ у женщин в исследуемых группах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Гормон	I-C группа (n=30)	II группа (n=200)	p
АМГ, нг/мл	5 [4,25; 6,37]	4,56 [4,07; 5,05]	0,154

Уровень АМГ у женщин с (С) фенотипом СПЯ, так же как с (В) фенотипом, не отличался ни от референсных значений (5 [4,25; 6,37]), ни от значений группы женщин без СПЯ (4,56 [4,07; 5,05]), но оказался достоверно ниже, чем в группе с СПЯ в целом (6,64 [4,40; 9,18], ($p=0,024$)).

Количественные данные ультразвуковых показателей яичников у женщин с СПЯ овуляторным (С) фенотипом (I-C группа) и без СПЯ (II группа) представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Ультразвуковые параметры овариального резерва у женщин в исследуемых группах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	I-C группа (n=30)	II группа (n=200)	p
Объем правого яичника, см ³	10,3 [10,1; 10,7]	5,65 [4,8; 6,38]	0,001
Объем левого яичника, см ³	11,70 [9,80; 12,43]	5,6 [4,65; 6,28]	0,001
Количество антральных фолликулов в срезе правого яичника	10 [8,5; 13,5]	4 [3; 6]	0,001
Количество антральных фолликулов в срезе левого яичника	11 [10; 12,75]	6 [5; 7]	0,001
Средний диаметр фолликулов в срезе правого яичника, мм	6 [5; 7,5]	4,85 [4; 5,23]	0,003
Средний диаметр фолликулов в срезе левого яичника, мм	6 [4,25; 8,5]	5 [4; 5,3]	0,001

Объем яичников, количество антральных фолликулов, средний диаметр фолликулов в срезе яичника у женщин с СПЯ овуляторным (С) фенотипом были больше в сравнении с женщинами без СПЯ. Притом, объем яичников, как и количество антральных фолликулов в срезе у женщин в группе I-C не отличались от всей группы с СПЯ в целом ($p < 0,05$).

Количественные данные уровня АМГ у женщин с неандрогенным (D) фенотипом (I-D группа) и без СПЯ (II группа) представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Уровень АМГ у женщин в исследуемых группах, Ме [Q₂₅; Q₇₅]

Гормон	I-D группа (n=10)	II группа (n=200)	p
АМГ, нг/мл	9,1 [7,9; 9,2]	4,56 [4,07; 5,05]	0,001

Уровень АМГ у женщин с неандрогенным (D) фенотипом СПЯ соответствовал референсным значениям (9,1 [7,9; 9,2] (при норме от 0,0 до 16,2 нг/мл), был достоверно выше в сравнении с женщинами без СПЯ (4,56 [4,07; 5,05] нг/мл и чем в группе с СПЯ в целом (6,64 [4,40; 9,18], ($p = 0,001$).

Количественные данные ультразвуковых показателей яичников у женщин с СПЯ неандрогенным (D) фенотипом (I-D группа) и без СПЯ (II группа) представлены в таблице 3.11.

Объем яичников, количество антральных фолликулов, средний диаметр фолликулов в срезе яичника у женщин с СПЯ неандрогенным (D) фенотипом были больше в сравнении с женщинами без СПЯ. Притом, объем яичников, как и количество антральных фолликулов в срезе у женщин в группе I-D не отличались от всей группы с СПЯ в целом.

Таблица 3.11 – Ультразвуковые параметры овариального резерва у женщин в исследуемых группах, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	I-D группа (n=10)	II группа (n=200)	P
Объем правого яичника, см ³	9,8 [8,3; 10,1]	5,65 [4,8; 6,38]	0,001
Объем левого яичника, см ³	9,2 [8,9; 10,7]	5,6 [4,65; 6,28]	0,001
Количество антральных фолликулов в срезе правого яичника	10 [10; 12]	4 [3; 6]	0,001
Количество антральных фолликулов в срезе левого яичника	12 [12; 12]	6 [5; 7]	0,018
Средний диаметр фолликулов в срезе правого яичника, мм	6 [6; 9]	4,85 [4; 5,23]	0,007
Средний диаметр фолликулов в срезе левого яичника, мм	6 [6; 9]	5 [4; 5,3]	0,013

Таким образом, все параметры овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ основным (А) и неандрогенным (D) фенотипами выше в сравнении с женщинами без СПЯ; с ановуляторным (В) – соответствовали женщинам без СПЯ; с овуляторным (С) – уровень АМГ соответствовал женщинам без СПЯ, а ультразвуковые показатели яичников были больше.

3.3 Сравнение параметров овариального резерва у женщин с разными фенотипами синдрома поликистозных яичников

Проведен анализ уровня АМГ и ультразвуковой характеристики яичников у женщин с СПЯ основным (А) (I-A группа), ановуляторным (В) (I-B группа), овуляторным (С) (I-C группа), неандрогенным фенотипами (D) (I-D группа). Количественные результаты анализа представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Уровень АМГ и ультразвуковые показатели параметры овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ в исследуемых группах, Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Фенотип				p					
	I-A (n=106)	I-B (n=54)	I-C (n=30)	I-D (n=10)	I-A; I-B	I-A; I-C	I-A; I-D	I-B; I-C	I-B; I-D	I-C; I-D
	АМГ, нг/мл	9,7 [8,31; 14,9]	4,3 [4,08; 5,61]	5 [4,25; 6,37]	9 [7,9; 9,2]	0,001	0,001	0,153	0,180	0,003
Объем правого яичника, см ³	10,5 [7,48; 13,4]	5,3 [4,7; 7,1]	10,3 [10,1; 10,7]	9,8 [8,3; 10,1]	0,034	0,902	0,564	0,001	0,001	0,143
Объем левого яичника, см ³	11,25 [8,9; 15,5]	6,2 [5,7; 6,4]	11,7 [9,8; 12,43]	9,2 [8,9; 10,7]	0,001	0,711	0,290	0,001	0,001	0,130
Количество антральных фолликулов в правом яичнике	12 [12; 15,75]	6 [5; 6]	10 [8,5; 13,5]	10 [10; 12]	0,004	0,112	0,062	0,001	0,001	0,924
Количество антральных фолликулов в левом яичнике	12 [10; 14,75]	6 [5; 7,25]	11 [10; 12,75]	12 [12; 12]	0,031	0,513	0,654	0,001	0,032	0,848
Средний диаметр фолликулов в срезе правого яичника, мм	6 [5; 7,75]	5 [4; 5]	6 [5; 7,5]	6 [6; 9]	0,001	0,915	0,299	0,011	0,004	0,231
Средний диаметр фолликулов в срезе левого яичника, мм	6,5 [4; 8]	5 [4; 6]	6 [4,25; 8,5]	6 [6; 9]	0,001	0,811	0,604	0,012	0,022	0,812

Уровень АМГ у женщин с основным (А) фенотипом СПЯ был существенно выше в сравнении с группой с ановуляторным (В) и овуляторным (С) фенотипами ($p=0,001$). Статистически выраженные различия выявлены для ановуляторного (В) и овуляторного (С) при сравнении с неандрогенным (D) фенотипом ($p=0,003$ и $0,008$, соответственно). В то же время значимых различий уровня АМГ между основным (А) и неандрогенным (D) ($p=0,153$); между ановуляторным (В) и овуляторным (С) ($p=0,180$) выявлено не было.

Все ультразвуковые параметры яичников (объем, количество и средний диаметр фолликулов) у женщин с СПЯ с основным (А) фенотипом были больше в сравнении с ановуляторным (В) ($p<0,05$). Выявлены такие же статистические различия для ановуляторного (В) при сравнении с овуляторным (С) и неандрогенного (D) фенотипами ($p<0,05$). В то же время значимых различий ультразвуковых показателей яичников между основным (А), овуляторным (С) и неандрогенным (D) фенотипами выявлено не было ($p<0,05$).

Таким образом, нами установлены высокие значения величин параметров овариального резерва (уровня АМГ, объема, количества и среднего диаметра фолликулов) при (А) основном и (D) неандрогенном фенотипах, средние значения при ановуляторным (В), различные (нормальный уровень АМГ и высокие показатели объема, количества и среднего диаметра фолликулов) при овуляторным (С).

Сопоставив клинико-лабораторные данные с параметрами овариального резерва выявлено, что у женщин с СПЯ фенотипом (А) на фоне олиго/аменореи обнаружено самое высокое соотношение ЛГ/ФСГ по сравнению с другими фенотипами и группой женщин без СПЯ, повышение уровня ЛГ в 2,9 раза, общего и свободного тестостерона на фоне выраженного снижения ГСПГ в сравнении с женщинами с контрольной группой. Так же именно у этих пациенток выявлены самые высокие параметры овариального резерва: достоверное повышение уровня АМГ ($9,7 [8,31; 14,9]$ нг\мл) в 2,1 раза по сравнению с женщинами контрольной группы ($4,56 [4,07; 5,05]$) и в 1,5 раза с женщинами с СПЯ в целом ($6,64 [4,40; 9,18]$), в 1,9 раза увеличение объема яичников, в 2,4 раза – количества антральных

фолликулов, в 1,3 раза – среднего диаметра фолликулов в срезе в сравнении с женщинами без СПЯ, при отсутствии отличий ультразвуковых показателей от женщин с СПЯ в целом.

У женщин с СПЯ фенотипом (В), несмотря на принадлежность к гиперандрогенным фенотипами, имелись некоторые отличия гормонального фона – соответствие уровней ФСГ и ЛГ, индекс ЛГ/ФСГ показателям здоровых женщин. Превышение уровней общего и свободного тестостерона по сравнению с контрольной группой, сниженный – ГСПГ. При этом не наблюдалось достоверной разницы между параметрами овариального резерва: уровнем АМГ 4,3 [4,08; 5,61] нг/мл и количественными данными ультразвуковых показателей. Однако, уровень АМГ был в 1,5 раза ниже, объем яичника и количество антральных фолликулов были в 1,7 раза, средний диаметр фолликулов в срезе в 1,4 раза меньше, чем в группе с СПЯ в целом.

Женщины, с СПЯ фенотипом (С) имели овуляцию и регулярный менструальный цикл, однако в сравнении с женщинами без СПЯ у них был повышенный уровень ЛГ, соотношение ЛГ/ФСГ, уровни общего и свободного тестостерона, снижение ГСПГ. Пациентки с фенотипом (С) имели более высокий уровень пролактина в сравнении с фенотипом (D). Параметры овариального резерва: уровень АМГ у женщин с СПЯ фенотипом (С) (5 [4,25; 6,37] нг/мл), так же как с фенотипом (В), ни отличался от значений группы женщин без СПЯ и оказался в 1,3 раза ниже, чем в группе с СПЯ в целом. Ультразвуковые показатели: объем яичника и количество антральных фолликулов были в 2 раза, средний диаметр фолликулов в срезе в 1,2 раза больше в сравнении с женщинами без СПЯ. При сравнении с женщинами с СПЯ в целом выявлено отсутствие различий между объемом яичников и количеством антральных фолликулов и наличие – по среднему диаметру фолликулов в срезе (в 1,2 раза меньше).

Женщина с СПЯ неандрогенным фенотипом (D) имели олиго/аменорею, отсутствие гирсутизма, метаболических нарушений и наименее выраженные гормональные изменения. Соотношение ЛГ/ФСГ гормонов не отличалось от женщин без СПЯ, отмечены нормальные показатели андрогенов (общего и

свободного тестостерона), ГСПГ. Параметры овариального резерва: уровень АМГ у женщин с неандрогенным (D) фенотипом СПЯ (9,1 [7,9; 9,2] нг/мл), был 2 раза выше в сравнении с женщинами без СПЯ и в 1,4 раза выше, чем группе с СПЯ в целом. Ультразвуковые параметры: объем яичников – в 1,8 раза, количество антральных фолликулов – в 2,2 раза, средний диаметр фолликулов в срезе – в 1,2 раза были больше в сравнении с женщинами без СПЯ. При сравнении с женщинами с СПЯ в целом выявлено совпадение с фенотипом (C) – отсутствие различий между объемом яичников и количеством антральных фолликулов и наличие – по среднему диаметру фолликулов в срезе (в 1,2 раза меньше).

Таким образом, приведенные данные о клинико-лабораторных, метаболических изменениях и параметрах овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ свидетельствуют о принципиальных отличиях между фенотипами.

Резюме

Женщины репродуктивного возраста с СПЯ и без СПЯ имеют различия в величинах параметров овариального резерва. Женщины с СПЯ в сравнении с ровесницами без СПЯ имеют более высокий уровень АМГ и определенные ультразвуковые особенности яичников (большие по объему яичники, большее количество антральных фолликулов и больший средний диаметр фолликулов). Таким образом, у женщин репродуктивного возраста с СПЯ, согласно представленным данным, параметры овариального резерва выше в сравнении с женщинами без СПЯ.

Самый распространенный фенотип у женщин репродуктивного возраста с СПЯ основной (A), который встречается в 53,0 % наблюдениях. Другие фенотипы диагностируются гораздо реже: ановуляторный (B) – в 27,0 %, овуляторный (C) – в 15,0 % и неандрогенный (D) – в 5,0 %.

Женщины репродуктивного возраста с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ имеют различия в параметрах овариального резерва. Параметры овариального резерва отличаются у женщин с СПЯ между фенотипа.

ГЛАВА 4 КОМПЛЕКСНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА И НЕКОТОРЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЕЕ ВНЕДРЕНИЯ

4.1 Комплексная программа диагностики синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста

На основе полученной информационной базы была разработана компьютерная программа с использованием метода логистической регрессии для диагностики СПЯ у женщин репродуктивного возраста.

В результате проведенного исследования выявлены статистически значимые различия между группами по клинико-anamnestическому фактору, лабораторному (уровню общего тестостерона) и ультразвуковым показателям яичников. Метод логистической регрессии в зависимости от значений имеющихся факторов позволяет прогнозировать вероятность наступления события (выявление СПЯ). В результате анализа 32 факторов возраста менархе, показателя гирсутизма, уровней гормонов гипофиза, ряда стероидных гормонов и ПССГ, ИМТ, типа ожирения, отношения ОТ/ОБ, уровня АД, биохимических показателей метаболических нарушений, ультразвуковых показателей яичников были определены наиболее значимые: олиго/аменорея $> 38,5$ дней, уровень тестостерона – $> 1,70$ нмоль/л, объем правого яичника $> 10,2$ см³, левого – $> 10,7$ см³, количество антральных фолликулов в правом яичнике > 11 , в левом – > 12 .

Результаты бинарной логистической регрессии в рамках диагностики СПЯ представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующие диагностику СПЯ

Показатель	b_i , коэффициенты регрессии	Станд. ошибка	Wald, статистика Вальда	p
Олиго/аменорея > 38,5 дней	8,027	2,006	26,390	0,001
Общий тестостерон >1,70 нмоль/л	0,034	0,008	0,716	0,041
Объем правого яичника > 10,2 см ³	0,289	0,072	1,581	0,010
Объем левого яичника > 10,7 см ³	0,974	0,247	8,271	0,030
Количество антральных фолликулов в правом яичника > 11	0,669	0,167	5,501	0,040
Количество антральных фолликулов в левом яичника > 12	0,382	0,095	1,566	0,011
Константа	13,071	0,432	18,801	0,001

Программа, основанная на определении клинико–анамнестического, лабораторного (общего тестостерона) и ультразвуковых показателей обладала чувствительностью – 85,9 % и специфичностью – 78,6 %.

С целью увеличения специфичности была разработана программа, которая дополнена АМГ (уровень АМГ > 8,3 нг/мл).

Результаты бинарной логистической регрессии в рамках диагностики СПЯ представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Результаты бинарной логистической регрессии, прогнозирующие диагностику СПЯ

Показатель	b_i , коэффициенты регрессии	Станд. ошибка	Wald, статистика Вальда	p
Олиго/аменорея > 38,5 дней	7,045	1,761	20,570	0,004
Общий тестостерон >1,70 нмоль/л	0,027	0,003	0,679	0,042
АМГ > 8,3 нг/мл	1,036	0,259	10,054	0,001
Объем правого яичника > 10,2 см ³	0,302	0,075	1,322	0,011
Объем левого яичника > 10,7 см ³	0,997	0,249	6,053	0,036
Количество антральных фолликулов в правом яичника > 11	0,534	0,134	3,679	0,037
Количество антральных фолликулов в левом яичника > 12	0,278	0,071	1,421	0,015
Константа	14,324	0,364	19,796	0,001

Прогностическая вероятность диагностики СПЯ определялась на основании рассчитанных коэффициентов регрессии по формулам (2.1) и (2.2). Используя полученные константу и коэффициенты регрессии b_i из таблицы и формул (2.1) и (2.2) получили уравнения:

$$p = 1/1 + 2,718^{-(13,071 + 8,027 \times x_1 + 0,034 \times x_2 + 0,289 \times x_3 + 0,974 \times x_4 + 0,669 \times x_5 + 0,382 \times x_6)}$$

$$p = 1/1 + 2,718^{-(14,324 + 7,045 \times x_1 + 0,027 \times x_2 + 1,036 \times x_3 + 0,302 \times x_4 + 0,997 \times x_5 + 0,534 \times x_6 + 0,278 \times x_7)}$$

Прогностическую вероятность диагностики СПЯ для каждой конкретной женщины репродуктивного возраста получаем, подставляя в уравнение значение x_i .

Разработанная программа, основанная на определении клиничко-анамнестических, лабораторных (общего тестостерона и АМГ) и ультразвуковых маркеров, обладала чувствительностью – 87,9 % и специфичностью – 83,6 %.

На основе разработанной прогностической модели, для оптимизации работы практического врача, была создана прикладная программа для ЭВМ «Клиничко-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников». При использовании компьютерной программы «на входе» вводятся фамилия, имя, отчество, возраст обследуемой, затем показатели: дни олиго/аменореи, уровни общего тестостерона, АМГ, объем яичников и количество антральных фолликулов. После этого на выходе выдается прогностическая вероятность, выраженная в качественном и количественном эквивалентах. Делается заключение о наличии СПЯ у женщины репродуктивного возраста. Диалоговые окна программы на основе совокупности клиничко-анамнестических, лабораторных и ультразвуковых маркеров представлены на рисунке 4.1.

Клинико-anamnestическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика СПКЯ

Олиго/аменорея	1,00
Общий тестостерон	1,00
АМГ (нг/мл)	1,00
Объем правого яичника (см3)	11,70
Объем левого яичника (см3)	12,30
Количество антральных фолликулов в правом яичнике	12
Количество антральных фолликулов в левом яичнике	16

Рассчитать $p = 1,000000$

Прогностическая вероятность **высокая**

Врач: Петрова А.А.
Дата: 15.04.2023

Номер карты пациента: 11111
ФИО: Иванова И.И.
Дата рождения: 12.04.1992
Диагноз: СПКЯ?
Медицинская организация, где выполняется исследование: ГБУЗ

Клинико-anamnestическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика СПКЯ

Олиго/аменорея	0,00
Общий тестостерон	1,00
АМГ (нг/мл)	0,00
Объем правого яичника (см3)	6,90
Объем левого яичника (см3)	5,20
Количество антральных фолликулов в правом яичнике	8
Количество антральных фолликулов в левом яичнике	12

Рассчитать $p = 0,640883$

Прогностическая вероятность **средняя**

Врач: Петрова А.А.
Дата: 15.04.2023

Номер карты пациента: 11111
ФИО: Миронова Ж.В.
Дата рождения: 25.01.1997
Диагноз: СПКЯ?
Медицинская организация, где выполняется исследование: ГБУЗ

Клинико-anamnestическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика СПКЯ

Олиго/аменорея	0,00
Общий тестостерон	0,00
АМГ (нг/мл)	0,00
Объем правого яичника (см3)	5,20
Объем левого яичника (см3)	4,50
Количество антральных фолликулов в правом яичнике	4
Количество антральных фолликулов в левом яичнике	3

Рассчитать $p = 0,004981$

Прогностическая вероятность **низкая**

Врач: Петрова А.А.
Дата: 15.04.2023

Номер карты пациента: 11111
ФИО: Миронова Ж.В.
Дата рождения: 25.01.1997
Диагноз: СПКЯ?
Медицинская организация, где выполняется исследование: ГБУЗ

Рисунок 4.1 – Диалоговые окна компьютерной программы

Таким образом, разработанная программа, основанная на определении клинико-anamнестических, лабораторных (общего тестостерона и АМГ) и ультразвуковых маркеров, обладает высокой чувствительностью – 87,9 % и специфичностью – 83,6 %.

Общая процентная доля корректно предсказанных значений составляет 85,4 %.

4.2 Сравнительная оценка информативности клинико-anamнестических факторов, лабораторных и ультразвуковых маркеров в диагностике синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста

На основании клиническо-anamнестических факторов, лабораторных и ультразвуковых маркеров и компьютерной программы диагностики СПЯ проведен сравнительный анализ их информативности.

Сравнительная оценка чувствительности и специфичности каждого фактора программы приведена на рисунке 4.2.

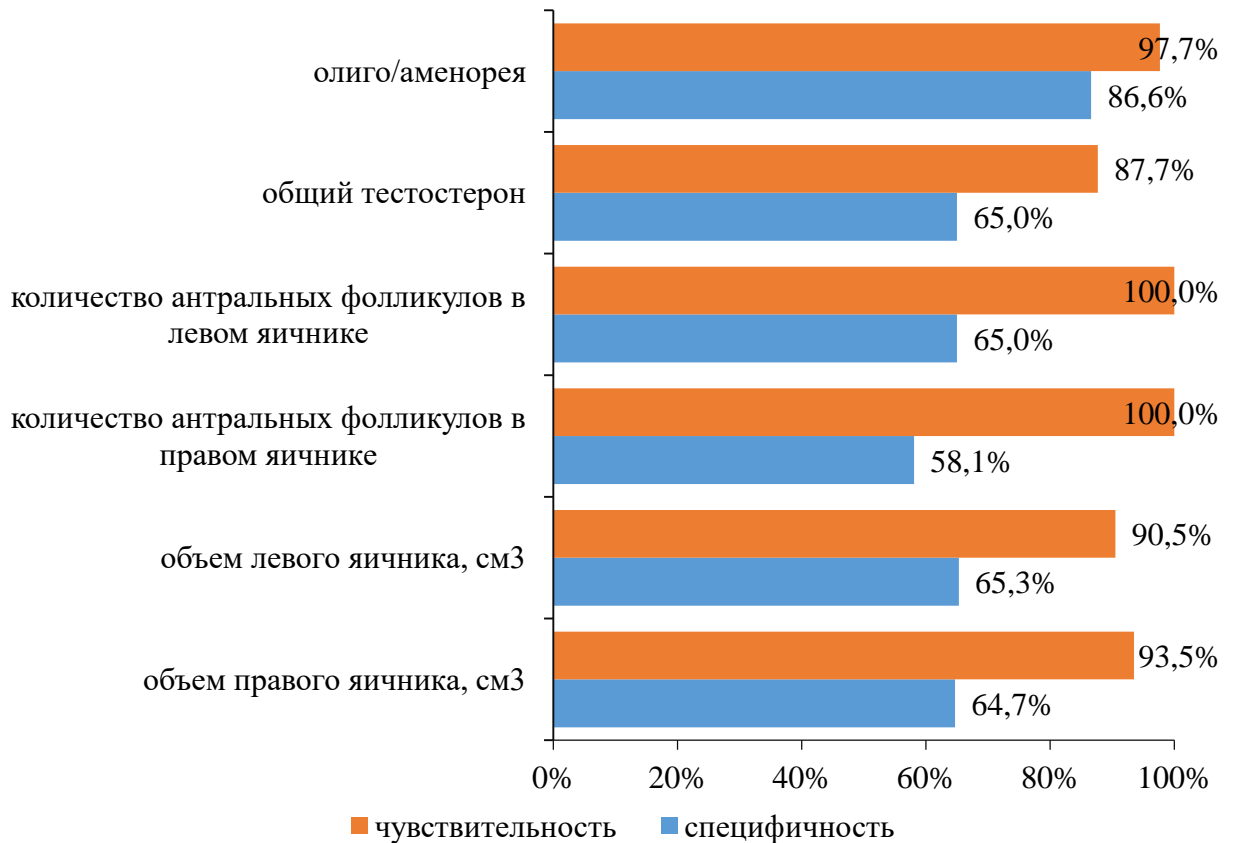


Рисунок 4.2 – Сравнительная характеристика информативности диагностики СПЯ на основе клинических, анамнестических факторов, лабораторного и ультразвуковых маркеров

Такой фактор, как количество антральных фолликулов в яичниках обладал наибольшей чувствительностью (100,0%). Фактором, обладающим наименьшей чувствительностью, был общий тестостерон (87,7%).

Программа, основанная на определении клиничко-анамнестических, лабораторных (общего тестостерона и АМГ) и ультразвуковых маркеров, обладала чувствительностью 87,9 % и специфичностью – 83,6 %.

На рисунке 4.3 приведен сравнительный анализ информативности клиничко-анамнестических, лабораторных (общего тестостерона и АМГ) и ультразвуковых маркеров для диагностики СПЯ.

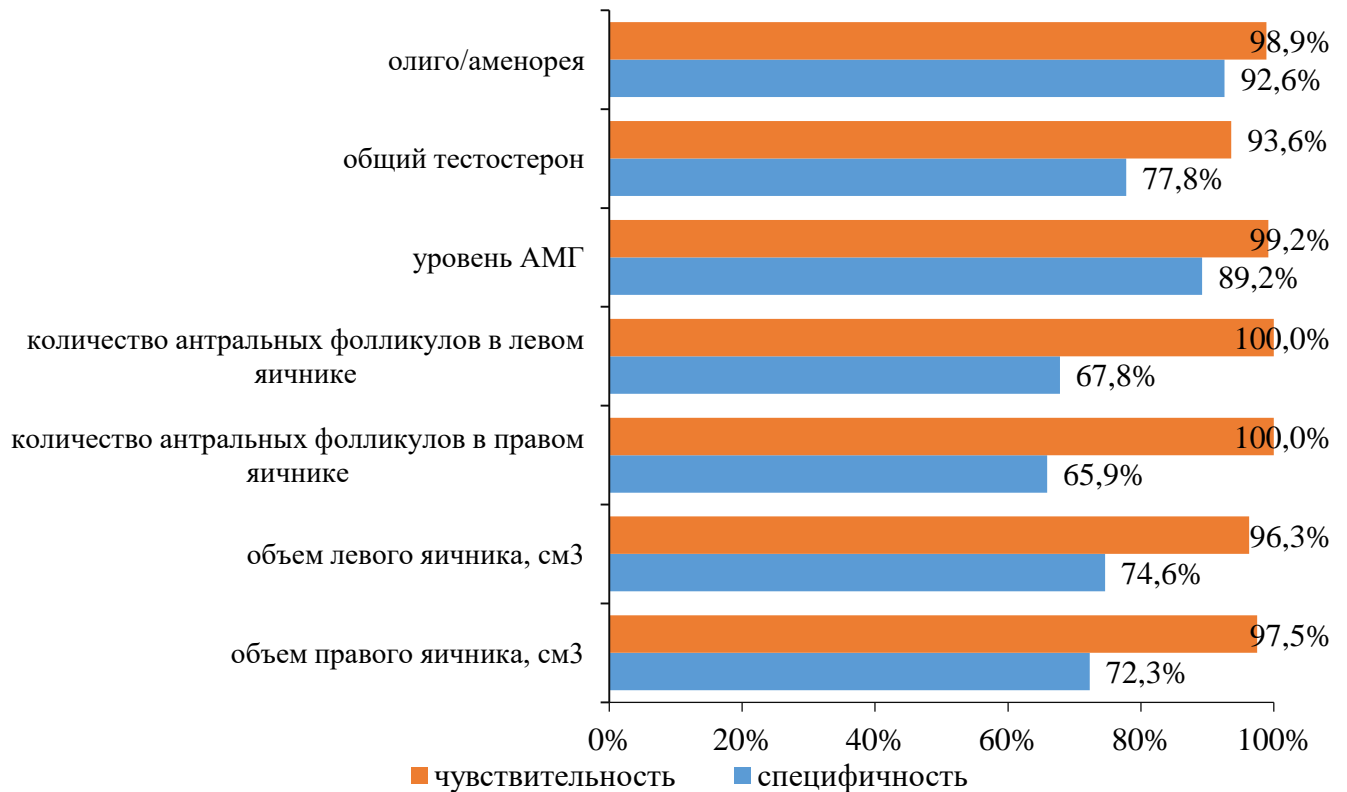


Рисунок 4.3 – Сравнительная характеристика информативности диагностики СПЯ на основе клинических, анамнестических факторов, лабораторных и ультразвуковых маркеров

На рисунке 4.3 показано, что чувствительность АМГ составляет 99,2%, а специфичность от 89,2%.

Тестирование программы проведено на независимой выборке (200 женщин репродуктивного возраста) – III группа. Отбор пациентов проводился методом сплошной выборки среди женщин, обратившихся в женскую консультацию № 1 Государственного автономного учреждения здравоохранения «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 5 имени Л.И. Темерхановой».

Медиана возраста независимой выборки составила 31,0 [26,0; 35,0] год. Медиана и квартильное распределение числового значения олиго/аменореи составили 38 [17; 181] дней, уровня тестостерона – 1,78 [0,67; 3,71] нг/мл, АМГ – 6,1 [4,07; 15,4] нг/мл, объема правого яичника – 8,3, см³ [4,7; 13,4] см³, левого – 8,6 [5,7; 15,5] см³, количества антральных фолликулов в правом яичнике – 6,0 [3,0;

16,0], в левом – 9 [5,0; 16,0]. Результаты тестирования программы на независимой выборке приведены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Результаты тестирования программы на независимой выборке

Вероятность события	Признак есть	Признака нет	Всего
СПЯ есть	63	27	90
СПЯ нет	26	84	110
Итого	89	111	200

Чувствительность данного способа диагностики СПЯ составила 78,9 %, а специфичность – 87,7 %.

Временной интервал от появления жалоб до обращения к врачу у женщин с верифицированным диагнозом (I основная группа) составил 2,0 [1,0; 3,5] года, от первого обращения к врачу до установления диагноза – 3,0 [2,0-5,0] года. Временной интервал от появления жалоб до обращения к врачу у женщин независимой выборки составил 1,5 [1,0; 3,0] года, от первого обращения к врачу до установления диагноза – 0,5 [0,5-1,0] лет ($p < 0,001$). Применение программы прогнозирования СПЯ на независимой выборке, способствовало ранней диагностике заболевания, за счет уменьшения временного интервала между первым обращением за квалифицированной медицинской помощью и окончательной гистологической верификацией диагноза.

Резюме

Разработанная программа «Клинико-anamnestическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников», обладает высокой чувствительностью – 87,9 % и специфичностью – 83,6 %.

Тестирование программы проведено на независимой выборке (200 женщин репродуктивного возраста). Чувствительность данного способа диагностики СПЯ составила 78,9 %, а специфичность – 87,7 %.

Программа диагностики СПЯ у женщин репродуктивного возраста, основанная на определении клинико-анамнестических факторов, лабораторных (общего тестостерона и АМГ) и ультразвуковых маркеров, может быть рекомендована к практическому применению для диагностики СПЯ и обоснованию персонифицированного подхода к их наблюдению.

ГЛАВА 5 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

СПЯ, считается актуальной проблемой гинекологической практики. В последние годы тенденция к увеличению частоты СПЯ в структуре нарушения репродуктивной функции не наблюдается [18, 26, 38, 55, 147]. Однако чрезвычайно высокая распространенность данной патологии в женской популяции (от 4,0 до 10,0 %) ставит ее в разряд современных острых медико-социальных проблем, связанных с развитием первичного бесплодия, ожирения, сердечно-сосудистой патологии [61, 146, 152, 207, 210, 212, 224].

Одной из важных проблем является отсутствие ранней диагностики СПЯ, что ведет к запоздалой постановке диагноза и снижению эффективности лечения [9, 99, 230]. Ранняя диагностика играет ключевую роль в устранении симптомов, улучшении качества жизни и выявлении проблем фертильности, а также в долгосрочной перспективе, включая метаболические, сердечно-сосудистые заболевания и психосоциальные проблемы [34]. Потому важной задачей является поиск совокупности факторов и маркеров СПЯ для ранней диагностики данного заболевания в популяции женщин репродуктивного возраста.

Распространенность СПЯ варьирует в зависимости от диагностических критериев, фенотипов и изученных групп населения, от того, как была идентифицирована популяция и может быть связана с территориальными особенностями региона [50, 223].

В результате проведенного исследования показано, что в сибирской популяции женщин репродуктивного возраста наиболее распространённый фенотип СПЯ – (А), который встретился у 53,0 % у женщин репродуктивного возраста. Другие фенотипы диагностируются гораздо реже: ановуляторный (В) – у 27,0 %, овуляторный (С) – у 15,0 % и неанδροгенный (D) – у 5,0 % женщин. Данные о частоте встречаемости фенотипов СПЯ и преобладании основного фенотипа ранее описаны и другими авторами [2, 43, 85]. По данным Е.В. Уваровой и соавторами (2017) у подростков с СПЯ в возрасте 15-17 лет превалирующим

фенотипом явился фенотип (А) – 54,6 %, с меньшей частотой фенотип (В) – 30,0 %, фенотип (С) – 5,4 % и (D) – 10,0 %. В Российской Федерации в Восточная Сибири и Бурятия по данным Л.В. Сутуриной наблюдается преобладание фенотипа (А), затем в порядке убывания диагностируются фенотипы овуляторный (В), ановуляторный (С) и неадрогенный (D) [178].

В США так же преобладает основой (А) фенотип (48,0 %), а фенотип (В) встречается у 25,0 – 27,0 % женщин, (С) – у 18,0 – 25,0 % и (D) – у 3,0 – 8,0 % [67, 68]. В индийской популяции среди всех женщин с СПЯ 56,0 % имеют фенотип (А), 15,0 % – (В), 11,0 % – (С) и 18,0 % – (D).

Изучение жировой ткани, как эндокринного органа, является современным аспектом в изучении этиологии СПЯ, предиктором метаболических нарушений [44, 45, 137].

В последнее время проводятся исследования роли лептина не только в развитии ожирения и метаболических нарушений, но и в регуляции репродуктивной функции женщины [49, 53]. Лептин – гормон белковой природы, секретлируемый в основном адипоцитами [107, 120, 236]. Уровень лептина является маркером достаточного накопления жировой ткани, что необходимо для полового созревания, регулярности менструальных циклов и фертильности. Повышенный уровень лептина приводит к нарушению секреции гонадотропных гормонов и половых стероидов, нарушению процессов фолликулогенеза и овуляции, развития эндометрия. При ожирении происходит изменение этой цикличности. Нарушенный баланс лептина отрицательно влияет на правильную функцию яичников, снижая секрецию эстрадиола в гранулезных клетках и процесс овуляции [7, 92, 93, 94, 96, 186, 208]. Гиперлептинемия, ассоциированная с избыточной массой тела и ожирением, рассматривается как фактор риска олиго- или ановуляции, которая вызвана лептинзависимыми нарушениями в яичниках. Более высокие уровни лептина могут не только лежать в основе патогенеза СПЯ, но и коррелировать с нарушением обмена веществ, бесплодием и даже риском сердечно-сосудистых заболеваний [243]. Уровни лептина, адипонектина, грелина и резистина могут служить в качестве независимых биомаркеров для диагностики СПЯ [49, 54].

В проведенном исследовании, установлено, что уровень лептина у женщин репродуктивного возраста с СПЯ не отличался от женщин без СПЯ, однако, у женщин с избытком массы тела с СПЯ и без СПЯ был выше. Обнаружены статистически значимые умеренные прямые корреляционные связи между лептином и ИМТ у женщин с СПЯ и без СПЯ. Отсутствие повышения уровня лептина у женщин репродуктивного возраста с СПЯ, вероятно является отличительным признаком от подростков, у которых лептин, как инициатор клинических проявлений синдрома повышен [43].

При клинико-лабораторной, гормональной характеристике женщин в зависимости от фенотипа установлены различия.

Менструальная функция у женщин с СПЯ основным (А), ановуляторным (В) и неандрогенным (D) фенотипами имела характер олиго-/аменореи в сравнении с женщинами с овуляторным (С) и женщинами без СПЯ.

Показатель гирсутизма по шкале Ферримана-Галлвея у женщин с основным (А), ановуляторным (В) и овуляторным (С) фенотипами СПЯ в 3 раза превысил значения у женщин с неандрогенным (D) фенотипом.

Наибольшие изменения гормонального профиля обнаружено у женщин с СПЯ фенотипом (А) в сравнении с другими фенотипами и женщинами без СПЯ – высокий уровень ЛГ, соотношение ЛГ/ФСГ, общего и свободного тестостерона на фоне снижения ГСПГ.

У женщины с СПЯ фенотипом (В) уровни ФСГ и ЛГ, индекс ЛГ/ФСГ не отличались от показателей здоровых женщин, тем не менее уровень общего и свободного тестостерона был выше по сравнению с контрольной группой, сниженный – ГСПГ.

Наименее выраженные гормональные изменения имели женщина с неандрогенным фенотипом (D). Отмечены нормальные показатели андрогенов (общего и свободного тестостерона), ГСПГ, соотношение ЛГ/ФСГ.

Достоверных различий в уровне ФСГ, ТТГ, пролактин, 17-ОПГ у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа и по сравнению с женщинами без СПЯ выявлено

не было. Однако пациентки с фенотипом (С) имели более высокий уровень пролактина в сравнении с фенотипом (D).

Метаболические нарушения чаще диагностировались у женщин репродуктивного возраста с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С). Избыточная масса тела встречалась у женщин с СПЯ при всех фенотипами. Однако женщины с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С) чаще имели избыточную массу тела, увеличение соотношения ОТ/ОБ, тенденцию к формированию абдоминального ожирения по сравнению с фенотипом (D) и женщинами контрольной группы. Женщины с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С) имели более высокий уровень АД по сравнению с женщинами без СПЯ и фенотипом (D). Показатели липидного профиля у женщины с СПЯ фенотипами (А), (В) и (С) находились на верхней/нижней границах нормы, превышали или были меньше по сравнению с женщинами без СПЯ и фенотипом (D).

Полученные результаты совпадают с литературными. Фенотипы (А) и (В) наблюдались чаще у женщин с ожирением, гиперандрогенией, резистентностью к инсулину и нарушенным кардиометаболическим профилем. Распространенность метаболического синдрома была самой низкой у женщин фенотипа (D) [159]. Однако в других исследованиях эти различия были не столь очевидны.

В последние годы активно изучается вопрос принципов постановки диагноза СПЯ и необходимости в обновлении, так как определение биологической гиперандрогении до настоящего времени не решено, критерии, которые применяются для определения олиго/ановуляции, недостаточны, а определение морфологии поликистозных яичников – устарело [21, 132, 133, 177].

Определение известных параметров овариального резерва, как репродуктивного потенциала у пациенток с СПЯ, учитывая фенотип, является актуальным и значимым [52]. Существуют исследования, которые показывают, что уровень АМГ в сыворотке крови и ультразвуковые данные – параметры овариального резерва, должны быть интегрированы для определения СПЯ [58, 99, 174, 230, 231]. Показатель сывороточного АМГ становится отличной альтернативой количеству антральных фолликулов и, вероятно, станет маркером

СПЯ [19, 58, 89, 91, 198, 225, 231]. Известно, что АМГ секретируется гранулезными клетками фолликулов яичника [123]. В поликистозных яичниках имеется большее количество фолликулов и клеточной масса гранулезы, приводящей к высоким концентрациям АМГ у женщин с СПЯ [58, 70, 113]. АМГ ингибирует действие ФСГ и блокирует активность ароматазы, приводящей к снижению уровней эстрадиола и предотвращению мультифолликулярного развития, способствуя ановуляторным циклам [3, 4, 171, 198, 210, 213].

В ходе работы были изучены величины параметров овариального резерва женщин репродуктивного возраста с СПЯ, в зависимости от фенотипа в сравнении с женщинами без СПЯ и между фенотипами.

Установлено, что параметры овариального резерва имеют различия у женщин репродуктивного возраста с СПЯ и без СПЯ. У женщин репродуктивного возраста с СПЯ в сравнении с женщинами без СПЯ уровень АМГ – выше, ультразвуковые параметры яичников (объем яичников, количество антральных фолликулов и средний диаметр фолликулов) – больше. Таким образом, у женщин репродуктивного возраста с СПЯ параметры овариального резерва выше в сравнении с женщинами без СПЯ.

Женщины репродуктивного возраста с СПЯ в зависимости от фенотипа и без СПЯ имеют различия в параметрах овариального резерва.

Все изученные параметры овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ основным (А) и неандрогенным (D) фенотипами выше в сравнении с женщинами без СПЯ; с ановуляторным (В) – соответствуют женщинам без СПЯ; с овуляторным (С) – уровень АМГ соответствует женщинам без СПЯ, а ультразвуковые показатели яичников – больше.

Женщины репродуктивного возраста с СПЯ в зависимости от фенотипа имеют различия в показателях, отражающих овариальный резерв.

Уровень АМГ у женщин репродуктивного с СПЯ в зависимости от фенотипа не имеет статистически значимых различий между основным (А) и неандрогенным (D) ($p=0,153$); между ановуляторным (В) и овуляторным (С) ($p=0,180$).

Однако уровень АМГ у женщин репродуктивного с СПЯ основным (А) и неандрогенным (D) фенотипами выше в сравнении с ановуляторным (В) и овуляторным (С) ($p < 0,05$).

Ультразвуковые показатели яичников у женщин репродуктивного с СПЯ в зависимости от фенотипа не имеют статистически значимых различий между основным (А), овуляторным (С) и неандрогенным (D) ($p < 0,05$).

Однако ультразвуковые показатели яичников у женщин репродуктивного с СПЯ основным (А), овуляторным (С) и неандрогенным (D) фенотипами больше в сравнении с ановуляторным (В) ($p < 0,05$).

Нами установлены высокие значения параметров овариального резерва (уровня АМГ, объема, количества и среднего диаметра фолликулов) при (А) основном и (D) неандрогенном фенотипах, средние значения при ановуляторным (В), различные (нормальный уровень АМГ и высокие показатели объема, количества и среднего диаметра фолликулов) при овуляторным (С).

Таким образом, приведенные данные о клинико-лабораторных, метаболическим изменениях и параметрах овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ свидетельствуют о принципиальных отличиях между фенотипами.

В нашем исследовании было показано, что изучение основных величин параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ является перспективным направлением, которое позволит более точно определить репродуктивный потенциал каждой конкретной женщины и несомненно повлияет на выбор тактики лечения при СПЯ в зависимости от фенотипа.

В настоящее время, остается актуальным поиск четких, специфических маркеров СПЯ, позволяющих выявлять заболевание на ранних стадиях его развития. По последним данным литературы, несмотря на наличие клинических рекомендаций, для ранней диагностики СПЯ, не было создано ни одного эффективного метода, который был бы практичным для использования в качестве ранней диагностики заболевания в клинической практике [21, 32, 34, 35, 50].

В нашем исследовании, определены клинико-анамнестические факторы, гормональные и ультразвуковые маркеры, совокупность которых позволяет диагностировать СПЯ: олиго/аменорея $> 38,5$ дней, уровень тестостерона – $> 1,70$ нмоль/л, АМГ $> 8,3$ нг/мл, объем правого яичника $> 10,2$ см³, левого – $> 10,7$ см³, количество антральных фолликулов в правом яичнике > 11 , в левом – > 12 .

На основании полученных в результате исследования клинико-анамнестического фактора, гормональных показателей и ультразвуковых маркеров была разработана компьютерная программа «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников».

Разработана программа диагностики СПЯ при тестировании на независимой выборке показала высокую прогностическую ценность – чувствительностью 78,9 %, а специфичностью – 87,7 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования расширены представления о патогенезе СПЯ у женщин репродуктивного возраста.

Женщины репродуктивного возраста с СПЯ чаще имеют метаболические нарушения в сравнении с женщинами без СПЯ. В основе нарушений репродуктивной функции лежит абдоминальный (андрогенный, мужской) тип ожирения, повышение уровня лептина.

Разные значения величин параметров овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПЯ в зависимости от фенотипа подтверждает наличие разнообразных клинических проявлений, эндокринного профиля и морфологических признаков.

Ранняя диагностика СПЯ играет важную роль в минимизации симптомов, выявлении проблем фертильности и улучшении качества жизни, а также в длительной перспективе, включая метаболические, сердечно-сосудистые, психологические и социальные особенности. На основании полученных результатов исследования была разработана компьютерная программа «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников». Программа, основанная на определении клинико-анамнестических факторов, лабораторных показателей и ультразвуковых маркеров, может быть рекомендована к практическому применению врачей специалистов в медицинских организациях Кузбасса для диагностики СПЯ у женщин репродуктивного возраста. Позволит в комплексе диагностировать СПЯ у женщин репродуктивного возраста и провести более дифференцированный подход к их ведению и наблюдению.

ВЫВОДЫ

1. У когорты обследованных женщин от 18 до 35 лет с СПЯ имеется: большее количество антральных фолликулов, выше уровень АМГ, больше объем яичников в сравнении с женщинами без СПЯ ($p < 0,05$), а именно количество антральных фолликулов в срезе правого яичника – 12 [10; 13], левого – 8 [4,78; 9], уровень АМГ – 6,64 [4,40; 9,18] нг/мл, объем правого яичника – 10,15 [2,23; 11,48] см³, левого – 9,8 [6,2; 12,73] см³, что свидетельствует о большей потенции овариального резерва ($p < 0,05$).

2. У когорты обследованных женщин от 18 до 35 лет с СПЯ имеется: при основном (А) фенотипе: большее количество антральных фолликулов в срезе правого яичника – 12 [12; 15,75] и левого – 12 [10; 14,75], выше уровень АМГ – 9,70 [8,31; 14,90] нг/мл, больше объем правого яичника – 10,5 [7,48; 13,4] см³ и левого – 11,25 [8,9; 15,5] см³; при неандрогеном (D) фенотипе: большее количество антральных фолликулов в срезе правого яичника – 10 [10; 12] и левого – 12 [12; 12], выше уровень АМГ – 9,1 [7,9; 9,2] нг/мл, больше объем правого яичника – 9,8 [8,3; 10,1] см³ и левого – 9,2 [8,9; 10,7] см³, в сравнении с женщинами без СПЯ ($p < 0,05$), что свидетельствует о большей потенции овариального резерва при данных фенотипах. При ановуляторном (B) фенотипе параметры: количество антральных фолликулов в срезе правого яичника – 6 [5; 6] и левого – 6 [5; 7,25], уровень АМГ – 4,3 [4,08; 5,61] нг/мл, объем правого яичника – 5,3 [4,7; 7,1] см³ и левого – 6,2 [5,7; 6,4] см³, не отличаются от женщин без СПЯ, что свидетельствует об одинаковой потенции овариального резерва в сравнении с женщинами без СПЯ ($p > 0,05$). При овуляторном (C) фенотипе параметры: количество антральных фолликулов в срезе правого яичника – 10 [8,5; 13,5] и левого – 11 [10; 12,75], объем правого яичника – 10,3 [10,1; 10,7] см³ и левого – 11,70 [9,80; 12,43] см³ -- больше ($p < 0,05$); уровень АМГ – 5 [4,25; 6,37] нг/мл, соответствует женщинам без СПЯ ($p = 0,154$), что

свидетельствует о неопределённой потенции овариального резерва в сравнении с женщинами без СПЯ.

3. У когорты обследованных женщин от 18 до 35 лет с СПЯ в зависимости от фенотипа при основном (А) и неандрогенном (D) фенотипах имеется: большее количество антральных фолликулов, выше уровень АМГ, больше объем яичников в сравнении с ановуляторным (В) ($p < 0,05$), что свидетельствует о большей потенции овариального резерва у женщин с СПЯ данных фенотипов.

Уровни АМГ не отличаются между основным (А) и неандрогенным (D) фенотипами ($p = 0,153$) и выше, чем при ановуляторном (В) и овуляторном (С) фенотипах ($p < 0,05$). Количество антральных фолликулов, объем яичников не отличаются между основным (А), овуляторным (С) и неандрогенным (D) фенотипами ($p > 0,05$) и больше, чем при ановуляторном (В) ($p < 0,05$).

4. С помощью метода бинарной логистической регрессии определены клиничко-anamнестические факторы, гормональные и ультразвуковые маркеры, совокупность которых позволяет диагностировать СПЯ: олиго/аменорея $> 38,5$ дней, уровень тестостерона – $> 1,70$ нмоль/л, АМГ $> 8,3$ нг/мл, объем правого яичника $> 10,2$ см³, левого – $> 10,7$ см³, количество антральных фолликулов в правом яичнике > 11 , в левом – > 12 .

5. Разработанная компьютерная программа диагностики СПЯ «Клиничко-anamнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников» тестируемая на независимой выборке обладает высокой чувствительностью 78,9 % и специфичностью – 87,7 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании женщин репродуктивного возраста с СПЯ дополнять выделение фенотипов исследованием гирсутизма по шкале Ферримана-Галлвея, измерением ИМТ, ОТ/ОБ, АД, гипофизарных и стероидных гормонов (ЛГ, ЛГ/ФСГ, пролактина, общего и свободного тестостерона, ГСПГ), показателями липидного профиля крови.

2. При обследовании женщин репродуктивного возраста с СПЯ с избыточной массой тела и ожирением рекомендуем определять уровень лептина.

3. Женщин репродуктивного возраста с СПЯ основным (А), ановуляторным (В) и овуляторным (С) фенотипами следует вести совместно с эндокринологом.

4. В комплекс диагностики у женщин репродуктивного возраста с СПЯ с редко встречающимися фенотипами (ановуляторным (В), овуляторным (С) и неандрогенным (D)), первостепенным следует включать определение уровня АМГ.

5. При проведении дифференциальной диагностике ановуляторного (В) и овуляторного (С) фенотипов у женщин репродуктивного возраста с СПЯ рекомендуем сопоставлять уровень АМГ с ультразвуковыми параметрами яичников.

6. При выборе тактики ведения у женщин репродуктивного возраста с СПЯ в обязательном порядке следует учитывать потенцию овариального резерва – высокую при основном (А) и неандрогенном (D) фенотипах, соответствующую женщинам без СПЯ – при ановуляторном (В).

7. Применение разработанной компьютерной программы «Клинико-анамнестическая, лабораторная и ультразвуковая диагностика синдрома поликистозных яичников» целесообразно для диагностики СПЯ у женщин репродуктивного возраста и более дифференцированного подхода к их наблюдению.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АМГ – антимюллеров гормон

ВГТТ – внутривенный глюкозотолерантный тест

ВГТТ – внутривенный глюкозотолерантный тест

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон

ГПГ – гипоталамо-гипофизарная гонадная ось

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

ДГЭА/DHEA – дегидроэпиандростерон

ДЭГ – дифференциально экспрессируемые гены

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ИСА – индекс свободных андрогенов

ИР – инсулинорезистентность

ИТБ – индекс талия/бедр

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФР – инсулиноподобный фактор роста

КОК – комбинированный оральные контрацептив

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

ОТ – общий тестостерон

ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер

ПГ – прогестерон

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

РНК – рибонуклеиновая кислота

- СД – сахарный диабет
- ПААГ – полиакриламидный гель
- ПЦР – Rt – ПБА – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией патогенных биологических агентов
- 17 β HSD2 – 17 β -гидроксистероид дегидрогеназы типа 2
- 17-ОН прогестерон – 17-гидроксипрогестерон
- СТ – свободный тестостерон
- СПЯ – синдром поликистозных яичников
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- ТГ – триглицерид
- ТТГ – тиреотропный гормон
- ТЭСГ – тестостерон-эстроген-связывающий глобулин
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- Фенотип А – основной фенотип СПЯ
- Фенотип В – ановуляторный фенотип СПЯ
- Фенотип С – овуляторный фенотип СПЯ
- Фенотип D – неандрогенный фенотип СПЯ
- ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
- ASRM – Американское общество репродуктивной медицины
- AE-PCOS – общество избытка андрогенов и синдрома поликистозных яичников
- VNTR – варьирующее число tandemных повторов
- GWAS – Общегеномные ассоциативные исследования
- ESHRE – Европейское общество репродукции и эмбриологии
- IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1
- IL – интерлейкин
- НИН – Национальный институт здоровья
- OR – отношение шансов
- P450 – фермент цитохрома ароматазы
- P450c17- α – фермент цитохрома 17- α гидроксилазы

PCOm – морфология поликистозных яичников

5'UTR – 5' нетранслируемая область

SNP (Single Nucleotide Polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм

(tttta)_n – тандемные повторы

TGF – трансформирующий ростовой фактор

TLR – толл-подобный рецептор

HbA1c – гликированный гемоглобин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багрец, А. Н. Роль локального стероидогенеза в регуляции пролиферации себоцитов при акне : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.10 / А. Н. Багрец. – Красноярск, 2014. – 23 с.
2. Беглова, А. Ю. Параметры овариального резерва у женщин с СПЯ в зависимости от фенотипа / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2018. – № 3 (74). – С. 27–31.
3. Беглова, А. Ю. Разработка компьютерной программы «Анализ репродуктивной функции женщин с синдром поликистозных яичников» / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Кузбасс: образование, наука, инновации: материалы Инновационного конвента. Департамент молодежной политики и спорта Кемеровской области; Кузбасский технопарк; Совет молодых ученых Кузбасса: сб. тр. конф.* – Новокузнецк, Сибирский государственный индустриальный университет, 2015. – С. 257–258.
4. Беглова, А. Ю. Диагностика СПЯ у женщин раннего репродуктивного возраста с применением разработанной компьютерной программы / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2023. – № 2 (93). – С. 50–57.
5. Беглова, А. Ю. Диагностика синдрома поликистозных яичников на основе клинико-anamнестических факторов, гормональных и ультразвуковых маркеров с применением компьютерной программы / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Акушерство и гинекология*. – 2020. – № 3. – С. 133–140.
6. Беглова, А. Ю. Особенности метаболического синдрома, роль лептина у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Сибирское медицинское обозрение. (Красноярск)*. – 2019. – № 3 (117). – С. 49–56.
7. Беглова, А. Ю. Уровень лептина у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Архив*

- Акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 32–37.
8. Беглова, А. Ю. Фенотипические особенности уровня антимюллерова гормона и ультразвуковых параметров яичников у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // *Мать и Дитя в Кузбассе*. – 2019. – № 1 (76). – С. 10–14.
 9. Беликова, Т. С. Современные подходы к диагностике синдрома поликистозных яичников / Т. С. Беликова // *Морфологический альманах имени В. Г. Ковешникова*. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 20–24.
 10. Беременность при СПЯ: особенности течения и отдаленные результаты / В. В. Енькова, Е. В. Енькова, Е. В. Киселева [и др.] // *Научный диалог. Вопросы медицины: сб. науч. тр. по материалам XXII Междунар. науч. конф.* – СПб. : Международная Объединенная Академия Наук, 2020. – С. 18–21.
 11. Бесплодие при поликистозе яичников / М. М. Гонян, А. А. Меретукова, А. Б. Наматян [и др.] // *Современные вопросы морфологии эндокринной системы: сб. материалов II Межрегион. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов и молод. ученых*. – Ростов н/Д., 2018. – С. 47–52.
 12. Бикмеева, А. А. Влияние лептина и адипонектина на нарушения репродуктивной функции у женщин при ожирении [Электронный ресурс] / А. А. Бикмеева, Н. Т. Карягина // *Международный студенческий научный вестн.* – 2018. – № 4-1. – URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=18605> (дата обращения 15.05.2019)
 13. Блесманович, А. Е. Синдром поликистозных яичников: классика и современные нюансы / А. Е. Блесманович, Ю. А. Петров, А. Г. Алехина // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 33–37.
 14. Булгакова, О. Л. Инсулинорезистентность у пациенток с ановуляторными фенотипами синдрома поликистозных яичников / О. Л. Булгакова // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2019. – Т. 68, № 5. – С. 16–17.
 15. Возрастные изменения активности овариальной ароматазы у женщин с неэндокринными факторами бесплодия и синдромом поликистозных

- яичников / П. П. Яковлев, Н. Н. Ткаченко, И. Ю. Коган [и др.] // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 1. – С. 59–66.
16. Гафурова, Ф. А. Изучение характера клинических и гормональных проявлений климактерических осложнений у женщин в постменопаузе с СПЯ в анамнезе / Ф. А. Гафурова // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – № 1. – С. 96–99.
17. Дамдинова, Л. В. Синдром поликистозных яичников – 80 лет исследований и новые направления в изучение данного вопроса (обзор литературы) / Л. В. Дамдинова, О. Я. Лещенко // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. (Иркутск). – 2016. – Т. 1, № 5. – С. 181–186.
18. Дубровина, С. О. Синдром поликистозных яичников: современный обзор / С. О. Дубровина // Гинекология. – 2016. – Т. 18, № 5. – С. 14–19.
19. Елгина, С. И. Прогнозирование снижения параметра овариального резерва у девушек-подростков с применением компьютерной программы / С. И. Елгина, Е. Н. Никулина // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2020. – № 1 (80). – С. 23–31.
20. Ильина, Н. А. Депрессия у пациенток с синдромом поликистозных яичников: описательное двухэтапное (проспективное) исследование / Н. А. Ильина, Т. В. Довженко, Е. Э. Гродницкая // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 6. – С. 68–72.
21. Ключевые критерии диагностики синдрома поликистозных яичников у подростков с учетом уточненных возрастных нормативов гормонального и метаболического статуса / Е. П. Хашченко, Е. В. Уварова, Т. Ю. Иванец [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 9. – С. 102–110.
22. Меликова, А. В. Гиперандрогения: мифы и реальность / А. В. Меликова // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 26. – С. 40–45.
23. Микляева, И. А. Актуальные вопросы синдрома поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста / И. А. Микляева, И. К. Данилова // Актуальные вопросы медицинской науки и практики: сб. ст. – Тамбов, 2019. – С. 82–90.

24. Милеева, Л. В. Синдром поликистозных яичников как причина эндокринного бесплодия / Л. В. Милеева, Я. Н. Алексанян // Смоленский медицинский альманах. – 2019. – № 1. – С. 194–195.
25. Молекулярно-генетические особенности у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина, Н. В. Артымук [и др.] // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2019. – № 3 (78). – С. 48 – 53.
26. Музафарова, С. А. Иммунологические и эндокринные механизмы в патогенезе яичниковой формы гиперандрогемии у женщин репродуктивного возраста: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.34, 14.00.03 / С. А. Музафарова. – Ташкент, 2019. – 42 с.
27. Ожирение и репродуктивная функция: современное состояние проблемы / Л. В. Ткаченко, М. В. Андреева, Н. И. Свиридова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2019. – Т. 18, № 3. – С. 106–113.
28. Оценка приемлемости использования микродозированного орального контрацептива с дроспиреноном для коррекции проявлений гиперандрогемии у девушек с учетом генетических рисков синдрома поликистозных яичников / А. Г. Наджарян, Е. П. Хащенко, Е. В. Уварова [и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2019. – Т. 15, № 3. – С. 63–71.
29. Патогенетические аспекты метаболического синдрома у женщин репродуктивного возраста (обзор литературы) / Н. Д. Кастуева, Т. И. Цидаева, З. Ф. Беликова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26, № 2. – С. 162–172.
30. Провоспалительная активация крови у подростков с СПЯ с учетом избыточного веса и инсулинорезистентности / Е. П. Хащенко, М. Ю. Высоких, З. К. Батырова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 12. – С. 94–102.
31. Рыжов, Ю. Р. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных

- технологиях / Ю. Р. Рыжов, А. О. Шпаков, А. М. Гзгзян // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26, № 2. – С. 53–61.
32. Синдром поликистозных яичников – междисциплинарная проблема / Е. Э. Гродницкая, Н. А. Ильина, Т. В. Довженко [и др.] // Доктор.Ру. – 2016. – № 3 (120). – С. 59–65.
33. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения)»: письмо Минздрава РФ от 10 июня 2015 г. № 15-4/10/2-2814]. – М., 2015. – 22 с.
34. Синдром поликистозных яичников, современный взгляд на проблему / В. В. Енькова, Е. В. Енькова, О. В. Хоперская [и др.] // Журнал естественнонаучных исследований. – 2020. – Т. 5, № 1. – С. 29–35.
35. Синдром поликистозных яичников. Клинические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации от 19 июля 2021 г. – <https://minzdrav.orb.ru/documents/active/33079/> / (дата обращения 15.08.2021).
36. Системное воспаление и инсулинорезистентность в синдроме поликистозных яичников / И. А. Мацнева, К. Р. Бахтияров, Н. А. Богачева [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 3. – С. 77–83.
37. Слепова, А. С. Яичниковая гиперандрогения у девочек-подростков. коррекция и профилактика формирования СПЯ / А. С. Слепова, А. В. Знобишина // Гигиена: здоровье и профилактика: сб. материалов III Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – 2018. – С. 290–291.
38. Соснова, Е. А. Синдром поликистозных яичников / Е. А. Соснова // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2016. – № 3 (3). – С. 116–129.

39. Сулейманова, Н. М. К. К вопросу синдрома поликистозных яичников у женщин с метаболическими нарушениями и без них / Н. М. К. Сулейманова, И. А. К. Шамхалова // Научные исследования. – 2018. – № 4 (23). – С. 55-57.
40. Теплухина, О. В. Связь инсулинорезистентности с заболеваниями различных систем организма / О. В. Теплухина // Научные исследования молодых учёных : сб. стат. IV Междунар. науч.-практ. конф. : в 2-х ч. – Пенза, 2020. – С. 180–183.
41. Уровень антимюллера гормона и ультразвуковые параметры у женщин с синдромом поликистозных яичников в сравнении со здоровыми и между фенотипами / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина, Л. Б. Николаева [и др.] // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 29–39.
42. Фенотипы синдрома поликистозных яичников и ген CYP17 / Е. К. Комаров, Е. А. Михнина, Н. С. Осинская [и др.] // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 3–4. – С. 19.1.
43. Хащенко, Е. П. Фенотипические особенности синдрома поликистозных яичников у девочек подросткового возраста / Е. П. Хащенко, Е. В. Уварова, Ф. Ш. Мамедова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. – № 1. – С. 37–50.
44. Чернуха, Г. Е. Неиспользованные возможности коррекции эндокринно-метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников / Г. Е. Чернуха, Г. И. Табеева, М. А. Удовиченко // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 10. – С. 140–147.
45. Эль Зейн, В. А. Особенности ожирения, композиции тела и дисфункции жировой ткани у женщин с синдромом поликистозных яичников / В. А. Эль Зейн, Т. В. Мохорт // Лечебное дело. – 2019. – № 2 (66). – С. 63–68.
46. A microsatellite polymorphism (tttta)_n in the promoter of the CYP11a gene in Chinese women with polycystic ovary syndrome / Y. Wang, X. Wu, Y. Cao [et al.] // Fertil Steril. – 2006. – P. 86 (1). – P. 223–226.
47. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome

- / R. B. Mejia, K. M. Summers, J. D. Kresowik [et al.] // *Fertil Steril.* – 2019. – Vol. 111 (3). – P. 571–578.
48. A Review of Second- and Third-line Infertility Treatments and Supporting Evidence in Women with Polycystic Ovary Syndrome / M. F. Costello, R. M. Garad, R. Hart [et al.] // *Med. Sci (Basel).* – 2019. – Vol. 7 (7). – pii: E75.
49. A study of ghrelin and leptin levels and their relationship to metabolic profiles in obese and lean Saudi women with polycystic ovary syndrome (PCOS) / M. H. Daghestani, M. Daghestani, M. Daghistani [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 195.
50. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines / Adriana Catharina Helena Neven, Joop Laven, Helena J. Teede [et al.] // *Semin. Reprod. Med.* – 2018. – Vol. 36 (01). – P. 005–012.
51. A twin study of polycystic ovary syndrome / S. Jahanfar, J. A. Eden, P. Warren, M. Seppälä [et al.] // *Fertil Steril.* – 1995. – Vol. 63 (3). – P. 478–86.
52. Accuracy of anti-Müllerian hormone and total follicles count to diagnose polycystic ovary syndrome in reproductive women / T. Wongwananuruk, N. Panichyawat, S. Indhavivadhana [et al.] // *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* – 2018. – Vol. 57 (4). – P. 499–506.
53. Al-Jefout, M. Insulinresistance and obesity among infertile women with different polycystic ovary syndrome phenotypes / M. Al-Jefout, N. Alnawaiseh, A. Al-Qtaitat // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 5339.
54. Altered leptin, adiponectin, resistin and ghrelin secretion may represent an intrinsic polycystic ovary syndrome abnormality / D. P. Baldani, L. Skrgatic, M. Kasum [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2019 – Vol. 35 (5). – P. 401–405.
55. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 2 / N. F. Goodman, R. H. Cobin, W. Futterweit [et al.] // *Endocr. Pract.* – 2015 – Vol. 21 (12). – P. 1415–1426.

56. Anagnostis, P. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences / P. Tarlatzis, B. C. Tarlatzis, R. P. Kauffman // *Metabolism*. – 2018. – Vol. 86. – P. 33–43.
57. Animal models and fetal programming of PCOS / D. H. Abbott, D. A. Dumesic, J. E. Levine [et al.]; eds. J. E. Azziz, J. E. Nestler, D. Dewailly // *Contemporary Endocrinology: Androgen Excess Disorders in Women: Polycystic Ovary Syndrome and Other Disorders* // Humana Press. – 2006. – P. 259–272.
58. Anti-Mullerian hormone, its receptor, FSH receptor, and androgen receptor genes are overexpressed by granulosa cells from stimulated follicles in women with polycystic ovary syndrome / S. Catteau-Jonard, S. P. Jamin, A. Leclerc [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 93 (11). – P. 4456–4461.
59. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome / S. Franik, S. M. Eltrop, J. A. M. Kremer [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018; 5: CD010287
60. Association between CYP19 gene SNP rs2414096 polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chinese women / J. L. Jin, J. Sun, H. J. Ge [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2009. – Vol. 10. – P. 139.
61. Association between CYP19 gene SNP rs2414096 Polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chinese / J. L. Jin, J. Sun, H. J. Ge [et al.] // *BMC Med. Genet.* – 2009. – Vol.10. – P. 139.
62. Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota / Y. Guo, Y. Qi, X. Yang [et al.] // *PLoS One*. – 201. – Vol. 11 (4): e0153196.
63. Association of leptin and insulin resistance in PCOS: A case-controlled study / Bahia Namavar Jahromi, Mohammad Hassan Dabaghmanesh, Mohammad Ebrahim Parsanezhad [et al.] // *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd)*. – 2017. – Vol. 15 (7). – P. 423–428.
64. Association of the steroid synthesis gene CYP 11A with PCOS and hyperandrogenism / N. Gharani, D. Waterworth, S. Batty [et al.] // *Hum. Molec. Genet.* – 1997. – Vol. 6 (3). – P. 397–402.

65. Association study for single nucleotide polymorphisms in the CYP17A1 gene and polycystic ovary syndrome / J. Park, E. Lee, S. Ramakrishna [et al.] // *Int. J. Mol. Med.* – 2008. – Vol. 22. – P. 249–254.
66. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries / V. L. Nelson, R. S. Legro, J. F. Strauss [et al.] // *Mol. Endocrinol.* – 1999. – Vol. 13 (6). – P. 946–957.
67. Azziz, R. Polycystic ovary syndrome: An ancient disorder? / R. Azziz, D. A. Dumesic, M. O. Goodarzi // *Fertil. Steril.* – 2011. – Vol. 95. – P. 1544–1548.
68. Azziz, R. The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care / R. Azziz. – New York, NY: Springer; 2007. – P. 1–15, 29–42.
69. Baldauff, N. H. Polycystic ovary syndrome in adolescent girls / N. H. Baldauff, S. F. Witchel // *Curr. Opin Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2017. – Vol. 24 (1). – P. 56–66.
70. Bani Mohammad, M. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria and AMH / Bani Mohammad M., Majdi Seghinsara A. // *Endocr. Rev.* – 2017. – Vol. 18 (1). – P. 17–21.
71. Barker, D. J. The fetal and infant origins of adult disease / D. J. Barker // *BMJ.* – 1990. – Vol. 301 (6761). – P. 1111.
72. Barry, J. A. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / J. A. Barry, M. M. Azizia, P. J. Hardiman // *Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 20 (05). – P. 748–758.
73. Bi, X. Identification of the key pathways and genes related to polycystic ovary syndrome using bioinformatics analysis / X. Bi, Z. Zhai, S. Wang // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2019. – Vol. 38 (3). – P. 205–214.
74. Bilal, M. Relationship of Polycystic Ovarian Syndrome with Cardiovascular Risk Factors / M. Bilal, A. Haseeb, A. Rehman // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2018. – Vol. 12 (3) – P. 375–380.

75. Body image and its relationships with sexual functioning, anxiety, and depression in women with polycystic ovary syndrome / G. S. Kogure, V. B. Ribeiro, I. P. Lopes [et al.] // *J. Affect Disord.* – 2019. – Vol. 253. – P. 385–393.
76. Bozkurt Koseoglu, S. Does the Pituitary Gland Volume Change in Polycystic Ovary Syndrome? / S. Bozkurt Koseoglu, F. Dinc Elibol // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2018. – Vol. 83 (5). – P. 515–519.
77. Brassard, M. Basic infertility including polycystic ovary syndrome / M. Brassard, Y. AinMelk, J. P. Baillargeon // *Med. Clin. North. Am.* – 2008. – Vol. 92 (05). – P.1163–1192.
78. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome / H. S. Randeve, B. K. Tan, M. O. Weickert [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2012. – Vol. 33 (5). – P. 812–841.
79. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome [Electronic resource]. – URL: <https://scinapse.io/authors/2525164699> (date accessed: Aug. 2018).
80. Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome / F. R. Day, D. A. Hinds, J. Y. Tung [et al.] // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 2(6). – P. 8464.
81. Chua, A. K. Association study of CYP17 and HSD11B1 in polycystic ovary syndrome utilizing comprehensive gene coverage / A. K. Chua, R. Azziz, M. O. Goodarzi // *Mol. Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 18 (6). – P. 320–324.
82. Clinical spectrum of premature pubarche: links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism / L. Ibáñez, R. Díaz, A. López-Bermejo [et al.] // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2009. – Vol. 10 (1). – P. 63–76.
83. Comprehensive genotyping of Turkish women with hirsutism / S. Polat, S. Karaburgu, K. Ünlühizarcı [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2019. – Feb 27. [Epub ahead of print].
84. Cooney, L. G. Depression and Anxietyin Polycystic Ovary Syndrome: Etiology and Treatment / L. G. Cooney, A. Dokras // *Curr. Psychiatry Rep.* – 2017. – Vol. 19 (11). – P. 83.

85. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome / L. V. Belenkaia, L. M. Lazareva, W. Walker [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2019. – Vol. 71 (3). – P. 211–223.
86. CYP1A1 polymorphism in adolescents with polycystic ovary syndrome / S. Akgul, O. Derman, M. Alikasıfoglul [et al.] // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 112. – P. 8–10.
87. Deligeoroglou, E. The role of genes in the polycystic ovary syndrome: predisposition and mechanisms / E. Deligeoroglou, C. Kouskouti, P. Christopoulos // *Gynecol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 25 (9). – P. 603–609.
88. Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study / A. L. Damone, A. E. Joham, D. Loxton [et al.] // *Psychol. Med.* – 2019. – Vol. 49 (9). – P. 1510–1520.
89. Dewailly, D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? / D. Dewailly // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2016. – Vol. 37. – P. 5–11.
90. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries / D. Dewailly, H. Gronier, E. Poncelet [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2011. – Vol. 26. – P. 3123–3129.
91. Differentiation between polycystic ovary syndrome and polycystic ovarian morphology by means of an anti-Müllerian hormone cutoff value / D. K. Song, J. Y. Oh, H. Lee [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* – 2017. – Vol. 32 (4). – P. 690–698.
92. Dumesic, D. A. Cancer risk and PCOS / D. A. Dumesic, R. A. Lobo // *Steroids.* – 2013. – Vol. 78 (8). – P. 782–785.
93. Dumesic, D. A. Ontogeny of the ovary in polycystic ovary syndrome / D. A. Dumesic, J. S. Richards // *Fertil. Steril.* – 2013. – Vol. 100. – P. 23–38.
94. Dumesic, D. A. Polycystic ovary syndrome and its developmental origins / D. A. Dumesic, D. H. Abbott, V. Padmanabhan // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2007. – Vol. 8. – P. 127–141.

95. Dunaif, A. Renaming PCOS – a two state solution / A. Dunaif, B. C. Fauser // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 4325–4328.
96. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial / S. Frøssing, M. Nylander, E. Chabanova [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2018. – Vol. 20 (1). – P. 215–218.
97. Ehrmann, D. A. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion / D. A. Ehrmann, R. B. Barnes, R. L. Rosenfield // *Endocr. Rev.* – 1995. – Vol. 16. – P. 322–353.
98. Elevated fasting insulin is associated with cardiovascular and metabolic risk in women with polycystic ovary syndrome / S. U. A. Rasool, S. Ashraf, M. Nabi [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2019. – Vol. 13 (3). – P. 2098–2105.
99. Elgina, Svetlana. Indicators of an ovarian reserve in women of early reproductive age with PCOS depending on the phenotype / Svetlana Elgina, Natalia Artymuk, Anzhelika Beglova // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* – 2019. – Vol. 39. – Issue 3: PMID: 31219793.
100. Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls / T. Meas, D. Chevenne, E. Thibaud [et al.] // *Clin. Endocrinol.* – 2002. – Vol. 57. – P. 101–106.
101. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network // *Reprod. Biomed. Online.* – 2018. – Vol. 37 (6). – P. 750–760.
102. Evaluation of adverse outcome in young women with polycystic ovary syndrome versus matched, reference controls: a retrospective, observational study / C. L. Morgan, S. Jenkins-Jones, C. J. Currie [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 3251–3260.
103. Evidence for chromosome 2p16.3 polycystic ovary syndrome susceptibility locus in affected women of European ancestry / P. Mutharasan, E. Galdones B. Peñalver Bernabe [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – E185–90.

104. Expression of steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in the human ovary // M. Kiriakidou, J. M. McAllister, T. Sugawara [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81. – P. 4122–4128.
105. Expression of the CD11c gene in subcutaneous adipose tissue is associated with cytokine level and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome / T. Tao, S. Li, A. Zhao [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 167. – P. 705–713.
106. Failure in mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome / E. Diamanti-Kandarakis, C. Kouli, K. Alexandraki [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 83. – P. 1273–1276.
107. Fauser, B. C. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group / B. C. Fauser, B. C. Tarlatzis, R. W. Rebar // *Fertility&Sterility.* – 2012. – Vol. 97. – P. 28–38.
108. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review / B. Hanson, E. Johnstone, J. Dorais [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2017. – Vol. 34 (2). – P. 167–177.
109. Fetal Growth and Birth Anthropometrics in Metformin-Exposed Offspring Born to Mothers With PCOS / A. Hjorth-Hansen, Ø. Salvesen, Engen L. G. Hanem [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 103 (2). – P. 740–747.
110. Fetal programming by androgen excess in rats affects ovarian fuel sensors and steroidogenesis / G. A. Abruzzese, M. F. Heber, F. Campo Verde Arbocco [et al.] // *J. Dev. Orig. Health. Dis.* – 2019. – Vol. 24. – P. 1–14.
111. Filippou, P. Is foetal hyperexposure to androgens a cause of PCOS?/ P. Filippou, R. Homburg // *Hum. Reprod Update.* – 2017. – Vol. 23 (4). – P. 421–432.
112. Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome Executive summary [Electronic resource]. – URL: <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>, last December 3–5, 2012. (date accessed: Nov 1, 2015)

113. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary / L. J. Webber, S. Stubbs, J. Stark [et al.] // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362 (9389). – P. 1017–1021.
114. Franks, S. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors / S. Franks, M. McCarthy, K. Hardy // *Int. J. Androl.* – 2006. – Vol. 29. – P. 278–285.
115. Franks, S. Does PCOS have developmental origins? / S. Franks, S. L. Berga // *Fertility and Sterility*. – 2012. – Vol. 97. – P. 2–6.
116. Franks, S. Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome / S. Franks, M. McCarthy // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2004. – Vol. 5. – P. 69–76.
117. Genazzani, A. D. Inositol as putative integrative treatment for PCOS / A. D. Genazzani // *Reprod Biomed Online*. – 2016. – Vol. 33 (6). – P. 770–780.
118. Genetic and epigenetic characteristics in ovarian tissues from polycystic ovary syndrome patients with irregular menstruation resemble those of ovarian cancer / J. Jiao, M. Sagnelli, B. Shi [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 30.
119. Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP1A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome / T. Unsal, E. Konac, E. Yesilkaya [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2009. – Vol. 26 (4). – P. 205–216.
120. Genetics of polycystic ovary syndrome / K. Mykhalchenko, D. Lizneva, T. Trofimova [et al.] // *Exp. Rev. Mol. Diagn.* – 2017. – Vol. 17 (7). – P. 723–733.
121. Genome-wide association study for SNPs associated with PCOS in human patients / L. Chen, L. M. Hu, Y. F. Wang [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2017. – Vol. 14 (5). – P. 4896–4900.
122. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity / W. M. Wolf, R. A. Wattick, O. N. Kinkade [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2018. – P. 15 (11). – P. 2589.
123. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries / L. Pellatt, L. Hanna, M. Brincat, R. Galea [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92 (1). – P. 240–245.

124. Guang, H. J. Letrozole for patients with polycystic ovary syndrome: A retrospective study / H. J. Guang, F. Li, J. Shi // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97 (44): e13038.
125. Gunning, M. N. Are women with polycystic ovary syndrome at increased cardiovascular disease risk later in life? / M. N. Gunning, *BCJM Fauser // Climacteric*. – 2017. – Vol. 20 (3). – P. 222–227.
126. Gur, E. B. Fetal programming of polycystic ovary syndrome / E. B. Gur, M. Karadeniz, G. A. Turan // *World J. Diabetes*. – 2015. – Vol. 6 (7). – P. 936–942.
127. Gut Microbial Diversity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Correlates With Hyperandrogenism / P. J. Torres, M. Siakowska, B. Banaszewska [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 103 (4). – P. 1502–1511.
128. Harris, H. R. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review / H. R. Harris // *Fertil Res. Pract.* – 2016. – Vol. 2. – P. 14.
129. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study / J. M. Vink, S. Sadrzadeh, C. B. Lambalk [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 91 (6). – P. 2100–2104.
130. High-molecular-weight adiponectin is selectively reduced in women with polycystic ovary syndrome independent of body mass index and severity of insulin resistance / A. O'Connor, N. Phelan, T. K. Tun [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 1378–1385.
131. History of discovery of polycystic ovary syndrome / D. Szydlarska, Małgorzata Machaj, A. Jakimiuk [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2017. – Vol. 26 (3). – P. 555–558.
132. Hyperandrogenemia Induced by Letrozole Treatment of Pubertal Female Mice Results in Hyperinsulinemia Prior to Weight Gain and Insulin Resistance / D. V. Skarra, A. Hernández-Carretero, A. J. Rivera [et al.] // *Endocrinology*. – 2017. – Vol. 158 (9). – P. 2988–3003.
133. Hyperandrogenism and insulin resistance-induced fetal loss: evidence for placental mitochondrial abnormalities and elevated reactive oxygen species production in

- pregnant rats that mimic the clinical features of polycystic ovary syndrome / Y. Zhang, W. Zhao¹, H. Xu [et al.] // *J. Physiol.* – 2019. – Vol. 17. [Epub ahead of print].
134. Identification of a polycystic ovary syndrome susceptibility variant in fibrillin-3 and association with a metabolic phenotype / M. Urbanek, S. Sam, R. S. Legro [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 4191–4198.
135. Identification of selected genetic polymorphisms in polycystic ovary syndrome in Sri Lankan women using low-cost genotyping techniques / U. Branavan, K. Muneeswaran, S. Wijesundera [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13 (12): e0209830.
136. Ilie, I. R. Advances in PCOS Pathogenesis and Progression-Mitochondrial Mutations and Dysfunction / I. R. Ilie / *Adv. Clin. Chem.* – 2018. – Vol. 86. – P. 127–155.
137. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / L. J. Moran, M. L. Misso, R. A. Wild [et al.] // *Human Reproduction Update.* – 2010. – Vol. 16 (4). – P. 347–363.
138. In vitro effects of chorionic gonadotrophin hormone on human adipose development / E. Dos Santos, M. N. Dievdonnè, M. C. Leneveu [et al.] // *J. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 194 (2). – P. 313–325.
139. Increased rates of complications in singleton pregnancies of women previously diagnosed with polycystic ovary syndrome predominantly in the hyperandrogenic phenotype / de M. A. Wilde, M. Lamain-de Ruiten, S. M. Veltman-Verhulst [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2017. – Vol. 108 (02). – P. 333–340.
140. Infants of women with polycystic ovary syndrome have lower cord blood androstenedione and estradiol levels / H. Anderson, N. Fogel, S. K. Grebe [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95(5). – P. 2180–2186.
141. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study / D. Panidis, K. Tziomalos, G. Misichronis [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2012. – Vol. 27 (02). – P. 541–549.

142. Insulin resistance and hyperandrogenism drive steatosis and fibrosis risk in young females with PCOS / S. Petta, A. Ciresi, J. Bianco [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12 (11): e0186136.
143. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies / S. Cassar, M. L. Misso, W. G. Hopkins [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2016. – Vol. 31 (11). – P. 2619–2631.
144. Intraobserver and interobserver reliability of automated antral follicle counts made using three-dimensional ultrasound and SonoAVC / S. Deb, K. Jayaprakasan, B. K. Campbell [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. – 2009. – Vol. 33. – P. 477–483.
145. Is cardiovascular risk in women with PCOS a real risk? Current insights / G. Papadakis, E. Kandaraki, O. Papalou [et al.] // *Minerva Endocrinol.* – 2017. – Vol. 42 (4). – P. 340–355.
146. Is polycystic ovary syndrome associated with risk of female sexual dysfunction? A systematic review and meta-analysis / S. Zhao, J. Wang, Q. Xie [et al.] // *Reprod. Biomed. Online*. – 2019. – Vol. 38 (6). – P. 979–989.
147. Jacewicz-Świąćka, M. Polycystic ovary syndrome and the risk of cardiometabolic complications in longitudinal studies / M. Jacewicz-Świąćka, I. Kowalska // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2018. – Vol. 34 (8): e3054.
148. Jeanes, Y. M. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges / Y. M. Jeanes, S. Reeves // *Nutr. Res. Rev.* – 2017. – Vol. 30 (1). – P. 97–105.
149. Karakas, S. E. New biomarkers for diagnosis and management of polycystic ovary syndrome / S. E. Karakas // *Clin. Chim. Acta*. – 2017. – Vol. 471. – P. 248–253.
150. Large-scale genome-wide meta-analysis of polycystic ovary syndrome suggests shared genetic architecture for different diagnosis criteria / F. Day, T. Karaderi, M. R. Jones [et al.] // *PLoS Genet.* – 2018. – Vol. 14 (12): e1007813.
151. LeFevre, N. Aromatase Inhibitors Such as Letrozole (Femara) vs. Clomiphene (Clomid) for Subfertile Women with PCOS / N. LeFevre // *Am. Fam. Physician*. – 2019. – Vol. 99 (9). – P. 545–546.

152. LEPR gene polymorphism and plasma soluble leptin receptor levels are associated with polycystic ovary syndrome in Han Chinese women / X. Tu, C. Yu, M. Gao [et al.] // *Per. Med.* – 2017. – Vol. 14 (4). – P. 299–307.
153. Leptin concentration and risk of coronary heart disease and stroke: A systematic review and meta-analysis / H. Yang, W. Guo, J. Li [et al.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12 (3): e0166360.
154. Li He Zhi Yang. The Relationship between CYP17 –34T/C Polymorphism and Acne in Chinese / Li He Zhi Yang, Haijing Yu [et al.] // *Dermatology.* – 2006. – Vol. 212. – P. 338–342.
155. Linkage of regulators of TGF- β activity in the fetal ovary to polycystic ovary syndrome / N. Hatzirodos, R. A. Bayne, H. F. Irving-Rodgers [et al.] // *FASEB J.* – 2011. – Vol. 25. – P. 2256–2265.
156. Long-term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. Green-top Guideline № 33. – London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2014. – 15 p.
157. Mayer, S. B. Polycystic ovary syndrome and insulin: our understanding in the past, present and future / S. B. Mayer, W. S. Evans, J. E. Nestler // *Womens Health (Lond).* – 2015. – Vol. 11 (2). – P. 137–149.
158. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis / L. Li, Q. Feng, M. Ye [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2017. – Vol. 37 (8). – P. 1036–1047.
159. Metabolic risk assessment of Indian women with polycystic ovarian syndrome in relation to four Rotterdam criteria-based phenotypes / P. Tripathy, A. Sahu, M. Sahu [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2018. – Vol. 224. – P. 60–65.
160. Microsatellite polymorphism in the fibrillin 3 gene and susceptibility to PCOS: a case–control study and meta-analysis / G. B. Xie, P. Xu, Y. N. Che [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2013. – Vol. 26. – P. 168–174.
161. Miller, W. L. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders / W. L. Miller, R. Auchus // *J. Endocr. Rev.* – 2011. – Vol. 32 (1). – P. 81–151.

162. Miller, W. L. The post-translational regulation of 17, 20 lyase activity / W. L. Miller, M. K. Tee // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2015. – Vol. 408. – P. 99–106.
163. Natural molecules for the therapy of hyperandrogenism and metabolic disorders in PCOS / V. Cappelli, M. C. Musacchio, A. Bulfoni [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2017. – Vol. 21 (2 Suppl). – P. 15–29.
164. Obese adolescents with polycystic ovarian syndrome have elevated cardiovascular disease riskmarkers / S. S. Patel, U. Truong, M. King [et al.]. // *Vasc. Med.* – 2017. – Vol. 22 (2). – P. 85–95.
165. Obesity and polycystic ovary syndrome / N. Naderpoor, S. Shorakae, A. Joham [et al.] // *Minerva Endocrinol.* – 2015. – Vol. 40 (1). – P. 37–51.
166. Obesity as disruptor of the female fertility / E. Silvestris, G. de Pergola, R. Rosania [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 16 (1). – P. 22.
167. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / J. Z. Qin, L. H. Pang, M. J. Li [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 11 (11). – P. 56.
168. Pasquali, R. Glucose intolerance states in women with polycystic ovary syndrome / R. Pasquali, A. Gambineri // *J. Endocrinol. Invest.* – 2013. – Vol. 36. – P. 648–653.
169. Paterakis, T. S. Aspects of Cardiometabolic Risk in Women with Polycystic Ovary Syndrome / T. S. Paterakis, E. Diamanti-Kandarakis // *Curr. Obes. Rep.* – 2014. – Vol. 3 (4). – P. 377–386.
170. PCOS remains a diagnosis of exclusion: a concise review of key endocrinopathies to exclude / E. M. Kyritsi, G. K. Dimitriadis, I. Kyrou [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2017. – Vol. 86 (1). – P. 1–6.
171. Pellatt, L. Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high? / L. Pellatt, S. Rice, H. D. Mason // *Reproduction.* – 2010. – Vol. 139 (5). – P. 825–833.
172. Pervasive developmental disorders in children of hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal case-control study / S. Palomba,

- R. Marotta, Di A. Cello [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2012. – Vol. 77 (6). – P. 898–904.
173. Placental steroidogenesis in pregnant women with polycystic ovary syndrome / M. Maliqueo, H. E. Lara, F. Sánchez [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – Vol. 166 (2). – P. 151–155.
174. Polycystic ovarian morphology and the diagnosis of polycystic ovary syndrome: redefining threshold levels for follicle count and serum anti-Müllerian hormone using cluster analysis / S. Lie Fong, J. S. E. Laven, A. Duhamel [et al.] // *Hum Reprod.* – 2017. – Vol. 32 (8). – P. 1723–1731.
175. Polycystic ovarian syndrome-associated cardiovascular complications: An overview of the association between the biochemical markers and potential strategies for their prevention and elimination / B. S. Nayaker, S. Thomas, S. Ramachandran [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2017. – Vol. 11, Suppl 2. – S841-S851.
176. Polycystic ovary morphology is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome / S. H. Hong, Y. A. Sung, Y. S. Hong [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2017. – Vol. 87 (04). – Vol. 375–380.
177. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and hyperandrogenism: the role of a new natural association / G. Morgante, V. Cappelli, A. Di Sabatino [et al.] // *Minerva Ginecol.* – 2015. – Vol. 67 (5). – P. 457–463.
178. Polycystic ovary syndrome in women of reproductive age: phenotypic variety and diagnostic approaches, review of literature / L. M. Lazareva, E. M. Sharifulin, L. V. Belekaya [et al.] // *Gynecology* – 2020. – Vol. 19. – P. 50–56.
179. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for sarcopenic obesity: a case control study / L. E. McBairty, P. D. Chilibeck, J. J. Gordon [et al.] // *BMC Endocr Disord.* – 2019. – Vol. 19 (1). – P. 70.
180. Polycystic ovary syndrome susceptibility single nucleotide polymorphisms in women with a single PCOS clinical feature / L. Cui, G. Li, W. Zhong [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 30 (3). – P. 732–736.

181. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome / A. P. Delitala, G. Capobianco, G. Delitala [et al.] // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2017. – Vol. 296 (3). – P. 405–419.
182. Polycystic ovary syndrome: early diagnosis and intervention are necessary for fertility preservation in young women with endometrial cancer under 35 years of age / Y. Okamura, F. Saito, K. Takaishi [et al.] // *Reprod. Med. Biol.* – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 67–71.
183. Polymorphism in CYP11alpha and CYP17 genes and the etiology of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome / M. S. Pérez, G. E. Cerrone, H. Benencia [et al.] // *Medicina (B Aires).* – 2008. – Vol. 68 (2). – P. 129–134.
184. Polymorphism T → C (–34 base pairs) of gene CYP17 promoter in women with polycystic ovary syndrome is associated with increased body weight and insulin resistance: a preliminary study / B. Echiburú, F. Pérez-Bravo, M. Maliqueo [et al.] // *Metabolism.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1765–1771.
185. Polymorphism T → C (– 34 bp) of gene CYP17 promoter in Greek patients with polycystic ovary syndrome / E. Diamanti-Kandarakis, M. I. Bartzis, E. D. Zapanti [et al.] // *Fertil. Steril.* – 1999. – Vol. 71 (3). – P. 431–435.
186. Polymorphisms of Cytokine Genes and Polycystic Ovary Syndrome: A Review / J. B. de Alencar, H. V. Alves, L. N. Elpidio [et al.] // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2016. – Vol. 14 (10). – P. 468–474.
187. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement / W. Rosner, R. J. Auchus, R. Azziz [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 405–413.
188. Precocious subcutaneous abdominal stem cell development to adipocytes in normal-weight women with polycystic ovary syndrome / S. C. Fisch, A. F. Nikou, E. A. Wright [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2018. – Vol. 110 (7). – P. 1367–1376.
189. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study / A. E. Joham,

- H. J. Teede, S. Ranasinha [et al.] // *J. Womens Health (Larchmt)*. – 2015. – Vol. 24 (04). – P. 299–307.
190. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS / M. D. Kahsar-Miller, C. Nixon, L. R. Boots [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2001. – Vol. 75 (1). – P. 53–58.
191. Prevalence of polycystic ovary syndrome among the privately insured, United States, 2003–2008 / E. M. Okoroh, W. C. Hooper, H. K. Atrash // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 207. – e1–299.
192. Prodomains of transforming growth factor beta (TGFbeta) superfamily members specify different functions: extracellular matrix interactions and growth factor bioavailability / G. Sengle, R. N. Ono, T. Sasaki [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286. – P. 5087–5099.
193. Quantitative analysis of antral follicle number and size: a comparison of two-dimensional and automated three-dimensional ultrasound techniques / S. Deb, B. K. Campbell, J. S. Clewes [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol. 35. – P. 354–360.
194. Raperport, C. The Source of Polycystic Ovarian Syndrome / C. Raperport, R. Homburg // *Clin. Med. Insights Reprod. Health.* – 2019. – Sep. 3;13: eCollection 2019.
195. Ratio of ovari an stroma and total ovarian area by ultrasound in prediction of hyperandrogenemia in reproductive-aged Thai women with polycystic ovary syndrome: a diagnostic test / P. Leerasiri, T. Wongwananuruk, M. Rattanachaiyanont [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2015. – Vol. 41 (2). – P. 248–253.
196. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome / H. J. Teede, M. L. Misso, M. F. Costello [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2018. – Vol. 89 (3). – P. 251–268.
197. Rees, D. A. Contemporary reproductive outcomes for patients with polycystic ovary syndrome: a retrospective observational study / D. A. Rees, S. Jenkins-Jones,

- C. L. Morgan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 101 (04). – P. 1664–1672.
198. Relationship between serum anti-Mullerian hormone and clinical parameters in polycystic ovary syndrome / T. Matsuzaki, M. Munkhzaya, T. Iwasa [et al.] // *Endocrinol. J.* – 2017. – Vol. 64 (5). – P. 531–541.
199. Replication study of RAD54B and GREB1 polymorphisms and risk of PCOS in Han Chinese / Z. Wang, T. Li, X. Xing [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2013. – Vol. 27 (3). – P. 316–321.
200. Risk Factors for Endometrial Cancer or Hyperplasia in Adolescents and Women 25 Years Old or Younger / M. W. Rosen, J. Tasset, E. K. Kobernik [et al.] // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* – 2019. – Jun 18. – pii: S1083-3188(19)30216-5.
201. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study / M. Gottschau, S. K. Kjaer, A. Jensen [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 136 (01). – P. 99–103.
202. Roles of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Hypothalamus-Pituitary-Ovary Axis in the Abnormal Endocrine Functions in Patients with Polycystic Ovary Syndrome / F. Wang, Z. H. Zhang, K. Z. Xiao [et al.] // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* – 2017. – Vol. 39 (5). – P. 699–704.
203. Rosenfield, R. J. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome / R. J. Rosenfield // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92 (3). – P. 787–796.
204. Rosenfield, R. L. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited / R. L. Rosenfield, D. A. Ehrmann // *Endocrinol. Rev.* – 2016. – Vol. 37 (5). – P. 467–520.
205. Rosenfield, R. L. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited / R. L. Rosenfield, D. A. Ehrmann // *Endocrinol. Rev.* – 2016. – Vol. 37 (5). – P. 467–520.

206. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome / D. A. Dumesic, S. E. Oberfield, E. Stener-Victorin [et al.] // *Endocrinol. Rev.* – 2015. – Vol. 36 (05). – P. 487–525.
207. Sexual Dysfunction in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis / A. C. Firmino Murgel, R. Santos Simões, G. A. R. Maciel [et al.] // *J. Sex. Med.* – 2019. – Vol. 16 (4). – P. 542–550.
208. Sexual Function and Socio-Sexual Difficulties in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) / M. Fliegner, H. Richter-Appelt, K. Krupp [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* – 2019. – Vol. 79 (5). – P. 498–509.
209. Sexual function in infertile women with polycystic ovary syndrome and unexplained infertility / M. P. Diamond, R. S. Legro, C. Coutifaris [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217 (2). – P. 191.e1-191.e19.
210. Sexual function in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / H. Pastoor, R. Timman, C. de Klerk [et al.] // *Int. J. Fertil Steril.* – 2019. – Vol. 13 (3). – P. 203–208.
211. Stracquadanio, M. Low birth-weight is a PCOS risk factor for Southern-Italian women / M. Stracquadanio, L. Ciotta // *Gynecol. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 33 (5). – P. 373–377.
212. Stress, Depression, Sexual Function, and Alexithymia in Infertile Females with and without Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study / Z. Basirat, M. Faramarzi, S. Esmaelzadeh [et al.] // *Int. J. Fertil. Steril.* – 2019. – Vol. 13 (3). – P. 203–208.
213. Tal, R. Ovarian reserve testing: a user's guide / R. Tal, D. B. Seifer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217 (2). – P. 129–140.
214. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society: The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: The complete task force report / R. Azziz, E. Carmina, D. Dewailly [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 91. – P. 456–448.
215. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome / V. L. Nelson, K. N.

- Qin, R. L. Rosenfield [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86 (12). – P. 5925–5933.
216. The cardiometabolic effect of current management of polycystic ovary syndrome: strategies of prevention and treatment / D. P. Baldani, L. Skrgatic, R. Ougouag [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 34 (2). – P. 87–91.
217. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: asystematic review and meta-analysis / S. S. Lim, R. J. Norman, M. J. Davies [et al.] // *Obesity Reviews.* – 2013. – Vol. 14. – P. 95–109.
218. The influence of the rs1137101 genotypes of leptin receptor gene on the demographic and metabolic profile of normal Saudi females and those suffering from polycystic ovarian syndrome // Maha H. Daghestani, Mazin H. Daghestani, Maamon H. Daghistani [et al.] // *BMC Womens Health.* –2019. – Vol. 19 (1). – P. 10.
219. The interobserver reliability of off-line antral follicle counts made from stored three-dimensional ultrasound data: a comparative study of different measurement techniques / K. Jayaprakasan, K. F. Walker, J. S. Clewes [et al.] // *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* – 2007. – Vol. 29. – P. 335–341.
220. The polycystic ovary post-Rotterdam: a common, age-dependent finding in ovulatory women without metabolic significance / E. B. Johnstone, M. P. Rosen, R. Neril [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2010. – Vol. 95. – P. 4965–4972.
221. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology / G. Conway, D. Dewailly, E. Diamanti-Kandarakis [et al.] // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 171. – P. 1–29.
222. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population / R. Azziz, K. S. Woods, R. Reyna [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 2745–2749.
223. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / G. Bozdog, S. Mumusoglu, D. Zengin [et al.] // *Hum Reprod.* – 2016. – Vol. 31 (12). – P. 2841–2855.

224. The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / H. Kahal, I. Kyrou, O. A. Uthman [et al.] // *Sleep Breath.* – 2019. – May 20. [Epub ahead of print]
225. The role of anti-Mullerian hormone in the characterization of the different polycystic ovary syndrome phenotypes / D. Romualdi, C. Di Florio, V. Tagliaferri [et al.] // *Reprod. Sci.* – 2016. – Vol. 23 (5). – P. 655–661.
226. Tremellen, K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)-a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome / K. Tremellen, K. Pearce // *Med. Hypotheses.* – 2012. – Vol. 79 (1). – P. 104–112.
227. Ultrasound Assessment of the Polycystic Ovary: International Consensus Definitions / A. H. Balen, J. S. Laven, S. L. Tan [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* – 2003. – Vol. 9. – P. 505–514.
228. Ultrasound in polycystic ovary syndrome – the measuring of ovarian stroma and relationship with circulating androgens: results of a multicentric study / A. M. Fulghesu, S. Angioni, E. Frau [et al.] // *Hum.Reprod.* – 2007. – Vol. 22. – P. 2501–2508.
229. Umbilical vein testosterone in female infants born to mothers with polycystic ovary syndrome is elevated to male levels / J. A. Barry, A. R. Kay, R. Navaratnarajah [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2010. – Vol. 30 (5) – P. 444–446.
230. Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume / M. E. Lujan, B. Y. Jarrett, E. D. Brooks [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2013. – Vol. 28. – P. 1361–1368.
231. Use of the serum anti-Müllerian hormone assay as a surrogate for polycystic ovarian morphology: impact on diagnosis and phenotypic classification of polycystic ovary syndrome / A. Fraissinet, G. Robin, P. Pigny [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2017. – Vol. 32 (8). – P. 1716–1722.
232. Varghese, J. Update on adrenocortical carcinoma management and future directions / J. Varghese, M. A. Habra // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* – 2017. – Vol. 4 (3). – P. 208–214.

233. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry / C. K. Welt, U. Styrkarsdottir, D. A. Ehrmann [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 97. – P. 1342–1347.
234. Variants in FSHB Are Associated With Polycystic Ovary Syndrome and Luteinizing Hormone Level in Han Chinese Women / Y. Tian, H. Zhao, H. Chen [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2016. – Vol. 101 (5). – P. 2178–2184.
235. Vassalou, H. PCOS diagnosis in adolescents: the timeline of a controversy in a systematic review / H. Vassalou, M. Sotiraki, L. Michala // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2019. – Vol. 32 (6). – P. 549–559.
236. Vázquez, M. J. Roles of leptin in reproduction, pregnancy and polycystic ovary syndrome: consensus knowledge and recent developments / M. J. Vázquez, A. Romero-Ruiz, M. Tena-Sempere // *Metabolism.* – 2015. – Vol. 64 (1). – P. 79–91.
237. Welt, C. K. Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause / C. K. Welt, E. Carmina // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 4629–4638.
238. Women-specific predictors of cardiovascular disease risk – new paradigms / S. Maffei, L. Guiducci, L. Cugusi [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2019. – Vol. 286. – P. 190-197.
239. Xiao, P. Associations of leptin and leptin receptor genetic variants with coronary artery disease: a meta-analysis / P. Xiao, J. Shi, X. Liu // *Biosci Rep.* – 2019. – Vol. 39 (6). – pii: BSR20190466. (Print 2019 Jun 28.)
240. Xita, N. Fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies / N. Xita, A. Tsatsoulis // *J. Clin. Endocrin. Metab.* – 2006. – Vol. 91. – P. 1660–1666.
241. Yanes Cardozo, L. L. Cardiometabolic Features of Polycystic Ovary Syndrome: Role of Androgens / L. L. Yanes Cardozo, D. G. Romero, J. F. Reckelhoff // *Physiology (Bethesda).* – 2017. – Vol. 32 (5). – P. 357–366.
242. Yildiz, B. O. Polycystic ovary syndrome: is obesity a symptom? / B. O. Yildiz // *Women's Health.* – 2013. – Vol. 9. – P. 505–507.

243. Zheng, S. H. Leptin Levels in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and a Meta-Analysis / S. H. Zheng, D. F. Du, X. L. Li // *Reprod. Sci.* – 2017. – Vol. 24 (5). – P. 656–670.