

Л.В. Дамдинова, О.Я. Лещенко

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ – 80 ЛЕТ ИССЛЕДОВАНИЙ И НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ИЗУЧЕНИИ ДАННОГО ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

В статье представлены актуальные данные истории изучения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Отражены исследования генетической предрасположенности СПКЯ. Освещены этнические различия в фенотипических проявлениях СПКЯ, связь симптомов СПКЯ с развитием тревожно-депрессивных расстройств. Обсуждаются теории возникновения СПКЯ, в том числе теория связи СПКЯ с нарушениями бактериальной флоры кишечника, а также представлен обзор различных научных исследований в этой области.

Ключевые слова: СПКЯ, синдром Штейна – Левенталя, бесплодие, олигоменорея, инсулинорезистентность, гиперандрогения, гирсутизм, поликистозные яичники, кишечная микробиота

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME – 80 YEARS OF RESEARCH AND NEW DIRECTIONS IN THE STUDY (LITERATURE REVIEW)

L.V. Damdinova, O.Ya. Leshchenko

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems», Irkutsk, Russia

The article presents the current data of history of polycystic ovary syndrome (PCOS) study. It contains studies of genetic susceptibility of PCOS, PCOS symptoms and connection with development of anxiety and depressive disorders. The article covers ethnic differences in the phenotypic manifestations of PCOS. The papers describes the study of endocrine causes of infertility in Russian and Buryat women. Several theories of PCOS, including the theory of PCOS connection with intestinal bacterial flora disorders (“dysbiotic intestinal microbiota”) are being discussed. The article also provides an overview of various scientific research in this area and the data of the relationship of PCOS and the risk of cardiometabolic disorders, insulin resistance, metabolic syndrome, obesity and sleep apnea. It highlights modern aspects in the study of PCOS etiology – studies of adipose tissue as an endocrine organ. The article reflects study of PCOS relationship with the level of the gastrointestinal tract hormones: leptin, insulin, ghrelin, cholecystokinin, peptide YY. The effect of short-term low-dose hormonal contraceptives on appetite levels in PCOS is covered. The scientific articles on the severity of hypertension in menopausal women with PCOS history and the presence of overweight are reviewed. The scientific work determines molecular genetic markers of PCOS in the aspect of the influence of environmental factors on the expression of genes.

Key words: PCOS, Stein-Leventhal syndrome, infertility, oligomenorrhea, insulin resistance, hyperandrogenism, hirsutism, polycystic ovaries, intestinal microbiota

По данным различных научных исследований, уровень распространенности СПКЯ (синдрома поликистозных яичников) среди пациенток с эндокринным бесплодием составляет 53 % [3], а в структуре бесплодного брака эта патология занимает 5–6-е место, составляя 20–22 % [3].

В 1935 г. M. Levental и I. Stain [28] представили широкой общественности научную статью, став пионерами в исследовании вопроса СПКЯ. В статье были представлены результаты исследования 7 пациенток, длительное время страдавших бесплодием. У всех женщин были выявлены схожие симптомы: гирсутизм, нарушения менструального цикла разной степени выраженности и/или ановуляция. Пациенткам было проведено стандартное лечение, которое в итоге не увенчалось успехом. Далее ученые провели анализ лапаротомий, выполненных этим пациенткам и выявивших морфологические изменения яичников: наличие плотной белочной капсулы, множественных фолликулярных кист. Пациенткам была выполнена резекция ткани яичника в различном объеме, в среднем 1/2, 2/3 объема яичников. В результате проведенного хирургического вмешательства учеными отмечено восстановление нормального менструального цикла, а 2 пациенткам из 7 удалось забеременеть. Данные этого исследования

позволили авторам предположить, что существует некое воздействие на яичники, вызвавшее утолщение капсулы яичников с развитием симптомов СПКЯ: гирсутизма, нарушением менструального цикла, ановуляцией, ассоциированных в том числе и с бесплодием. Синдром получил название «синдром Штейна – Левенталя».

В настоящее время история изучения СПКЯ насчитывает более 80 лет [9].

Несмотря на столь внушительный срок научных исследований, до сих пор неясны многие аспекты патогенеза данного заболевания [1, 2, 4]. В современной литературе СПКЯ рассматривается в контексте эндокринных патологий, таких, как гиперандрогения, ожирение, инсулинорезистентность, нарушение регулярности менструального цикла, хронической ановуляции и бесплодия.

Роттердамская резолюция (The Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004) унифицировала критерии диагностики СПКЯ, а также дала обоснование существованию нескольких фенотипов при данном заболевании, которые имеют различия не только в клинических проявлениях, но и в уровне гормональных показателей и метаболического профиля. Постоянно ведется работа по систематизации данных по актуальным вопросам СПКЯ [14].

В частности, в упомянутой выше работе обобщены современные знания по СПКЯ, освещены особенности течения и проявления синдрома в подростковом возрасте: гирсутизм и развитие акне, нарушения менструального цикла; особенности течения беременности при СПКЯ, риск развития метаболических, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний. Авторы впервые обращают наше внимание на качество жизни при СПКЯ, а также этнические различия в фенотипических проявлениях СПКЯ [14].

В последнее время активно изучаются этнические различия в фенотипических проявлениях СПКЯ. Так, было определено, что у женщин азиатской национальности с СПКЯ превалирует нормальный индекс массы тела и «мягкий» фенотип гиперандрогении, причем у жительниц Восточной Азии чаще встречаются метаболические нарушения, чем у жительниц Южной Азии, у которых, в свою очередь, наблюдается высокая распространенность инсулинорезистентности и риск развития сахарного диабета 2-го типа. Афро-американские и испанские женщины больше склонны к ожирению и развитию метаболического синдрома. У жительниц Ближнего Востока и женщин средиземноморского происхождения, уровень гирсутизма выше, нежели у женщин азиатского происхождения [37].

Группой ученых было проведено исследование по характеристике причин эндокринного бесплодия у русских женщин и буряток [5]. По результатам исследования сделан вывод, что частота и структура причин эндокринного бесплодия не имеет связи с этнической принадлежностью. Также не было выявлено статистически значимых различий по частоте форм эндокринного бесплодия у русских и буряток [5].

Некоторые научные работы выявляют наследственную предрасположенность развития СПКЯ, неоднократно описаны случаи семейного выявления поликистозных яичников. Первыми такую взаимосвязь отметила группа американских ученых в 1968 г. [11]. Также ведется работа по определению молекулярно-генетических маркеров СПКЯ в аспекте влияния неблагоприятных факторов внешней среды на экспрессию генов, что обуславливает генетический полиморфизм СПКЯ [6].

Несколько групп ученых изучают влияние СПКЯ на психо-эмоциональную сферу женщины. У женщин с СПКЯ отмечается высокий уровень тревожности и подавленности при бесплодии [12]; зарегистрирован более высокий риск развития депрессивных симптомов у женщин с СПКЯ, в сравнении с группой пациенток, не имеющих данной патологии [10]. Представлены данные, что пациентки с СПКЯ более часто принимают анксиолитические препараты и антидепрессанты, а также длительность приема этих лекарственных средств зачастую является долгосрочной [18].

Более 1500 оригинальных статей и литературных обзоров были скомпилированы в одну фундаментальную работу, где представлены данные взаимосвязи СПКЯ и риска развития кардиометаболических нарушений, инсулинорезистентности, метаболического синдрома, ожирения, ночного апноэ [24]. Было доказано, что женщины с диагностированным СПКЯ,

в сравнении с женщинами того же возраста и веса, но без данного диагноза, имеют более высокий риск развития инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемии, риск развития тромбозов. Данные состояния являются факторами риска развития сахарного диабета 2-го типа, ожирения, заболеваний печени, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. В представленном обзоре [24] исследователи приводят данные о более высокой частоте развития данных заболеваний в долгосрочном наблюдении за женщинами с диагнозом СПКЯ, нежели у здоровых женщин одной возрастной группы и весовой категории. Отмечается более высокая распространенность ночного апноэ у пациенток с ожирением при СПКЯ: в частности, есть доказательства того, что апноэ связано с метаболическими нарушениями, такими, как инсулинорезистентность и диабет [15], развитие которых оценивали вне зависимости от степени ожирения [30]. Кроме того, ночное апноэ авторами рассматривается как серьезный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [17, 27]. Данные некоторых исследований показывают, что пациентки с СПКЯ страдают от расстройств сна, в том числе от ночного апноэ, чаще, чем здоровые женщины без СПКЯ; также установлена причинно-следственная связь ночного апноэ и инсулинорезистентности при СПКЯ [33, 29].

Еще один современный аспект в изучении этиологии СПКЯ это исследования, посвященные жировой ткани как эндокринного органа [7]. Большинство работ сходны во мнении отсутствия какой-либо связи между повышенным уровнем лептина и риском развития СПКЯ [22]. Лептин – это белок, состоящий из 146 аминокислот, вырабатывающийся адипоцитами жировой ткани. После связывания с лептина с рецепторами в гипоталамусе, нейроны перестают вырабатывать нейротрансмиттер – нейропептид Y, который является стимулятором аппетита, за счет этого лептин снижает аппетит. Нарушение выработки лептина или нечувствительность рецепторов часто приводят к появлению лишнего веса и ожирения. У здоровых людей уровень лептина в крови колеблется в пределах 1–5 нг/дл у мужчин и 7–13 нг/дл у женщин. Однако результаты исследований, проведенных в 2010 и 2011 гг., показали повышение уровня лептина у женщин с СПКЯ без ожирения [23, 35]. Кроме этого, имеются данные, что у женщин с диагностированным СПКЯ уровень растворимых рецепторов лептина значимо ниже, чем у здоровых женщин, и, соответственно, более высок уровень свободного лептина [16]. Результаты следующего исследования показали взаимосвязь высокого уровня лептина и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, который коррелирует с высоким индексом массы тела, в том числе при СПКЯ [25].

Большой интерес представляют исследования, выявившие большую долю артериальной гипертензии у женщин с СПКЯ в сравнении с аналогичными по возрасту женщинами без СПКЯ [34]. Показано, что в менопаузальный период женщины с СПКЯ в анамнезе и с наличием избыточной массы тела имеют риск раз-

вития артериальной гипертензии в 2,5 раза больше, чем женщины такого же возраста без СПКЯ, что в конечном итоге исследователи объясняют наличием ожирения у женщин с СПКЯ [13].

В литературе описаны различные теории возникновения СПКЯ, связанные с функцией гипофиза, гипоталамуса, надпочечников и ферментативной системы организма [3, 20, 21]. В последнее время интерес исследователей СПКЯ привлекла теория нарушения бактериальной флоры кишечника как этиологического фактора возникновения СПКЯ. Дисбактериоз кишечной микробиоты, вызванный неполноценным питанием, создает увеличение проницаемости слизистой оболочки кишечника, с последующей миграцией грамотрицательных бактерий толстой кишки в системный кровоток. Исследователи полагают, что результирующая активация иммунной системы препятствует осуществлению функции рецепторов инсулина, что ведет к значительному повышению в сыворотке крови уровня инсулина, что, в свою очередь, повышает выработку андрогенов яичниками и препятствует нормальному развитию фолликулогенеза [31].

Группа ученых из Китая [36] изучила в эксперименте на 16 крысах роль микробиоты кишечника в патогенезе развития СПКЯ: было выполнено воспроизведение клинической картины СПКЯ у 8 крыс с помощью нестероидного ингибитора ароматазы (летрозолола). Основными точками изучения в эксперименте стали изменения гормонального фона, морфологической картины яичников и состояния кишечной микробиоты. В группе с летрозолол-ассоциированным СПКЯ у крыс регистрировались изменения гормонального фона в сторону увеличения уровня андрогенов у всех 8 крыс, и наблюдались изменения ткани яичников – множественные кистозные образования у 6 из 8 крыс. Также изучали состав кишечной микробиоты у группы сравнения и контроля: в группе индуцированного СПКЯ кишечный биотоп характеризовался сниженным количеством лактобактерий и клостридий с одновременным повышением титра бактерий *Prevotella*. В ходе эксперимента было проведено лечение крыс основной группы: производилась трансплантация кишечной микробиоты здоровых крыс. Клинически отмечали улучшение состояния подопытных животных: признаки дисбаланса гормонального фона в группе летрозолол-ассоциированного СПКЯ снизились за счет снижения первоначально избыточного синтеза андрогенов; кроме того, патологические изменения морфологии ткани яичников под воздействием проведенной терапии оказались обратимыми. Состав микрофлоры кишечника у данной группы крыс был восстановлен (уровень лактобактерий составил необходимый минимум, зарегистрировано значимое снижение титра бактерий *Prevotella*). Исследователи полагают, что результаты данного эксперимента можно рассматривать как связь патогенеза СПКЯ и нарушений кишечной микробиоты; авторы делают вывод, что проведение мероприятий, направленных на нормализацию состояния микрофлоры кишечника, может привести к улучшению прогноза СПКЯ [36].

Подобный эксперимент, направленный на изучение влияния микробиома кишечника на этиологию и патогенез СПКЯ, а также возможных подходов к лечению, провела и группа американских ученых под руководством Scott T. Kelley [26]. За основу также была взята модель летрозолол-индуцированного СПКЯ у группы мышей, и группы сравнения – мышей с введенным плацебо. Подопытные животные относились к одной возрастной категории – 4 недели. Оценивались следующие клинические и лабораторные показатели: вес подопытных животных, уровень глюкозы и тестостерона в крови, выявление ДНК бактерий кишечного микробиома в фекальных пробах, показатель эстрогеновой насыщенности по результатам вагинальных мазков и определение морфологических изменений в ткани яичников. У летрозолол-индуцированных мышей были выявлены признаки развития СПКЯ: ожирение, повышение уровня тестостерона и глюкозы, нарушение толерантности к глюкозе, увеличение параметральной жировой прослойки, а также морфологические изменения ткани яичников по типу поликистозных нарушений. В данном исследовании было выявлено значительное снижение видового разнообразия микробиоты толстого кишечника (уменьшение числовых показателей Bacteroidales OTUs, увеличение Firmicutes OTUs) при повышенном уровне тестостерона у группы мышей с летрозолол-индуцированным СПКЯ. Авторы предположили, что гиперандрогения приводит к снижению видового разнообразия микробиома кишечника, угнетение которого усиливается с течением времени воздействия повышенного уровня андрогенов на организм. Исследователи считают, что результаты их эксперимента позволяют предположить, что есть негативное влияние летрозолола на микробиом кишечника в периоде полового созревания, которое влияет на уровень андрогенов и глюкозы в более зрелом возрасте, провоцируя или усугубляя признаки и течение СПКЯ.

Довольно перспективным является научное направление изучения гормонов гастроинтестинального тракта и их этиологическая роль для СПКЯ, в частности, работы группы ученых под руководством G. Arusoglu и G. Koksal. Было проведено проспективное наблюдательное исследование двух групп женщин. Первая группа – 18 женщин, имеющих нормальный ИМТ, с установленным диагнозом СПКЯ, вторая группа (контроля) – 18 здоровых женщин. Производилась оценка уровней гормонов гастроинтестинального тракта, в частности грелина, пептида YY (PYY) и холецистокинина (ССК), а также измерение уровня сытости (SI) на 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120-й и 180-й минуте эксперимента, после приема стандартизированной порции пищи. Изначально уровни данных гормонов не отличались у женщин обеих групп; после приема стандартизированной пищи уровни PYY, ССК и SI также не имели значимых различий в группах. Исключение составили показатели грелина – в группе пациенток с СПКЯ наблюдались значительно более низкие уровни грелина после приема стандартизированной порции пищи. Еще одной задачей эксперимента была оценка потенциального влияния оральных контрацептивов на уровень этих гормонов у женщин,

принимающих в течение 3 месяцев комбинированные оральные контрацептивы (КОК) – этинилэстрадиол 30 мкг/дрозпиренон 3 мг. Учеными был сделан вывод, что краткосрочное использование низких доз пероральных контрацептивов не оказывает влияние на регуляцию аппетита при СПКЯ [8].

Похожие результаты были получены группой ученых из Австралии. Проводилось сравнение группы из 14 женщин с установленным диагнозом СПКЯ, страдающих избыточным весом, и 14 женщин группы контроля. Изучались показатели уровней глюкозы, инсулина, грелина, холецистокинина, пептида YY до и после приема пищи, сбалансированной по содержанию белков, жиров и углеводов, но обладающей низкой калорийностью. Основным выводом исследования стала информация, что уровень концентрации грелина у женщин с диагнозом СПКЯ значимо ниже ($p = 0,023$) по сравнению с контролем [19].

Интерес представляют также исследования инсулинорезистентности, ожирения и нарушений менструального цикла при СПКЯ и гормональной функции гастроинтестинального тракта. Группа исследователей под руководством М.О. Weickert изучает различные аспекты воздействия метформина на состояние здоровья женщин с СПКЯ. Авторы указывают, что, помимо нормализации уровней глюкозы натощак и сывороточных андрогенов, а также показателей артериального давления, еще одним положительным эффектом применения метформина при СПКЯ может быть непосредственное воздействие на уровень гормонов гастроинтестинального тракта и синтез адипокинов [38].

Группа ученых из Греции изучала взаимосвязь потери веса у женщин, принимающих препараты метформина. Так как механизмы, за счет которых метформин снижает вес, до сей поры остаются неясными до конца, основным объектом исследования стал один из гормонов гастроинтестинального тракта – пептид YY. Главным его свойством является регуляция аппетита в сторону его снижения за счет замедления желудочной, желчной и панкреатической секреции, а также уменьшения моторной активности ЖКТ, что способствует более длительному нахождению переваренной пищи в кишечнике. Проводилось изучение уровня данного гормона у 20 женщин с СПКЯ и избыточным весом, на протяжении 6 недель, с обязательным контролем антропометрических данных (измерение окружности талии, массы тела, ИМТ), уровня глюкозы крови натощак и менструального цикла. Восемь здоровых женщин без СПКЯ с нормальными показателями индекса массы тела составили контрольную группу. Исследователи отмечают, что в обеих группах определялись повышения уровня пептида YY после приема метформина. Кроме того, исследователи сделали вывод, что снижение веса было напрямую связано с длительным лечением метформином ($p < 0,05$) и сопровождалось уменьшением индекса массы тела и уровня глюкозы натощак ($p < 0,05$) и нормализации менструального цикла ($p < 0,01$) [32].

Таким образом, СПКЯ на сегодняшний день, невзирая на его более чем 80-летнюю историю изуче-

ния, до сих пор имеет разнонаправленный научный интерес. Мультифакторность заболевания, ассоциативность со многими патологическими состояниями организма, неясные причинно-следственные связи позволяют различным научным школам продолжать поиск решения проблем этиологии, патогенеза и клинических особенностей СПКЯ. Кроме того, новые знания в вопросах СПКЯ позволят положительно влиять на репродуктивный потенциал женщины и реализацию ее репродуктивной функции, что в условиях демографического кризиса в современном обществе имеет большое значение.

Для нашей исследовательской группы большой интерес представляет изучение взаимосвязи состояния кишечной микробиоты в патогенезе развития СПКЯ у женщин, проживающих на территории Восточной Сибири.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Алиева Э.А., Овсянникова Т.В., Пшеничникова Т.Я. Бесплодие, обусловленное синдромом поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. – 1991. – № 6. – С. 59–62.
2. Aliyeva EA, Ovsyannikova TV, Pshenichnikova TY (1991). Infertility caused by PCOS. [Besplodie, обусловленное синдромом поликистозных яичников]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (6), 59-62.
3. Алиева Э.А., Пшеничникова Т.Я., Гаспаров А.С. Патопфизиология синдрома поликистозных яичников // Акушерство и гинекология. – 1989. – № 4. – С. 4–5.
4. Aliyeva EA, Pshenichnikova TY, Gasparov AS (1989). Pathophysiology of polycystic ovary syndrome [Patofiziologiya sindroma polikistoznykh yaichnikov]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (4), 4-5.
5. Назаренко Т.А., Сотникова Е.И., Дуринян Э.Р. Принципы и схемы стимуляции овуляции при бесплодии, обусловленном нарушениями функции гипоталамо-гипофизарной системы // Акушерство и гинекология. – 1996. – № 5. – С. 46–50.
6. Nazarenko TA, Sotnikova EI, Durinyan ER (1996). The rules and algorithms for ovulation stimulation in infertility, caused by impaired function of the hypothalamic-pituitary axis [Printsipy i shemyi stimulyatsii ovulyatsii pri besplodii, обусловленном нарушениями функцией гипоталамо-гипофизарной системы]. *Akusherstvo i ginekologiya*, (5), 46-50.
7. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. – М.: Русфармомед, 1995. – 440 с.
8. Serov VN, Prilepskaya VN, Pshenichnikova TY (1995). Practical guide to gynecologic endocrinology [Prakticheskoe rukovodstvo po ginekologicheskoy endokrinologii], 440.
9. Шипхинеева Т.И., Сутурина Л.В., Даржаев З.Ю., Цыренов Т.Б., Ринчиндоржиева М.П. Характеристика причин эндокринного бесплодия у русских и бурятков по данным обращаемости // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6. – С. 99–101.
10. Shipkhineeva TI, Suturina LV, Darzhaev ZY, Tsyrenov TB, Rinchindorzhieva MP (2010). Characteristics of endocrine infertility causes in Russian and Buryat according

to the data from medical aid appealability [Kharakteristika prichin endokrinnogo besplodiya u russkikh i buryatok po dannym obrashchaemosti]. *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (6), 99-101.

6. Шулунов С.С., Шенин В.А., Колесникова Л.И., Лабыхина А.В., Сутурина Л.В., Большакова С.Е. Роль полиморфных генов в развитии синдрома поликистозных яичников // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 7 (106). – С. 5–8.

Shulunov SS, Shenin VA, Kolesnikova LI, Labygina AV, Suturina LV, Bolshakova SE (2011). Role of polymorphic genes in polycystic ovary syndrome development [Rol' polimorfnykh genov v razvitiy sindroma polikistoznykh yaichnikov]. *Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal*, (7), 5-8.

7. Ahima RS, Flier JS (2000). Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinology Metabolism*, (11), 327-332.

8. Arusoglu G, Koksal G, Cinar N, Tapan S, Aksoy DY, Yildiz BO (2013). Basal and meal-stimulated ghrelin, PYY, CCK levels and satiety in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of low-dose oral contraceptive. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, (11), 82.

9. Azziz R, Adashi EY (2016). Stein and Leventhal: 80 years on. *Obstetrics Gynecology*, (2), 247.

10. Bhattacharya S, Jha A (2010). Prevalence and risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertility & Sterility*, (94), 357.

11. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD (1968). Hereditary factors in Stein-Leventhal syndrome. *Obstetrics Gynecology*, (7), 371-387.

12. Deeks A, Gibson-Helm M, Teede H (2010). Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation. *Fertility & Sterility*, (93), 242.

13. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J (2001). Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Human Reproduction*, (16), 556-560.

14. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility & Sterility* (97), 28-38.

15. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Sunyer FX, Darcey V, Kuna ST (2009). Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, (32), 1017-1019.

16. Hahn S, Haselhorst U, Quadbeck B, Tan S, Kimmig R, Mann K, Janssen OE (2006). Decreased soluble leptin receptor levels in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* (154), 287-294.

17. Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M (2008). Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Endocrinology*, (31), 795-800.

18. Mansson M (2008). Women with polycystic ovary syndrome are often depressed or anxious-A case control study. *Psychoneuroendocrinology*, (33), 1132-1138.

19. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR, Norman RJ (2007). Postprandial ghrelin, cholecystokinin, peptide YY, and

appetite before and after weight loss in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86 (6), 1603-1610.

20. Nobels F, Dewailly D (1992). Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor hypothesis. *Fertility & Sterility*, (4), 655-666.

21. Oei M, Kazer R (1992). Variability of serum gonadotropin and dehydroepiandrosterone sulfate concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, (12), 974-979.

22. Pirwany IR, Fleming R, Sattar N, Greer IA, Wallace AM (2001). Circulating leptin concentrations and ovarian function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*, (145), 289-294.

23. Pusalkar M, Meherji P, Gokral J, Savardekar L, Chinnaraj S, Maitra A (2010). Obesity and polycystic ovary syndrome: association with androgens, leptin and its genotypes. *Gynecology & Endocrinology*, (26), 874-882.

24. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, Lehnert H (2012). Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Review of Endocrinology*, 33 (5), 812-41.

25. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Chernova J, Lawlor DA, Kelly A, Wallace AM, Danesh J, Whincup PH (2009). Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*, (153), 167-175.

26. Scott T Kelley, Skarra DV, Rivera AJ, Thackray VG (2016). The gut microbiome is altered in a letrozole-induced mouse model of polycystic ovary syndrome. *PLoS ONE*, (1) 5; 11 (1). doi: 10.1371/journal.pone.0146509.

27. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T (2008). Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *Journal of the American College of Cardiology*, (52), 686-717.

28. Stein IF, Levinthal ML (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Obstetrics Gynecology*, (29), 181-191.

29. Tasali E, Chapotot F, Leproult R, Whitmore H, Ehrmann DA (2011). Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (96), 365-374.

30. Tasali E, Mokhlesi B, Van Cauter E (2008). Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest Journal*, (133), 496-506

31. Tremellen K, Pearce K (2012) Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA) – a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. *Medical Hypotheses*, 79 (1), 104. doi: 10.1016/j.mehy.2012.04.016 [PubMed].

32. Tsilchorozidou T, Batterham RL, Conway GS (2008). Metformin increases fasting plasma peptide tyrosine tyrosine (PYY) in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Clinical Endocrinology*, 69 (6), 936-942.

33. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP (2001). Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, (86), 517-520.

34. Vrbíková J, Cífková R, Jirkovská A, Lanská V, Platilová H, Zamrazil V, Starka L (2003). Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, (18), 980-984.

35. Yildizhan R, Ilhan GA, Yildizhan B, Kulusari A, Adali E, Bugdayci G (2011). Serum retinol-binding protein 4, leptin, and plasma asymmetric dimethylarginine levels in obese and nonobese young women with

polycystic ovary syndrome. *Fertility & Sterility*, (96), 246-250.

36. Zhao L, Guo Y, Qi Y, Yang X, Wen S, Liu Y, Tang L (2016). Association between Polycystic Ovary Syndrome and Gut Microbiota, PLoS ONE, 11 (4), doi: 10.1371/journal.pone.0153196 [PubMed].

37. Zhao Y, Qiao J (2013). Ethnic differences in the phenotypic expression of polycystic ovary syndrome. *Steroids*, (78), 755-760.

38. Weickert MO, Hodges P, Tan BK, Randevara HS (2012). Neuroendocrine and endocrine dysfunction in the hyperinsulinemic PCOS patient: the role of metformin. *Minerva Endocrinologica*, 37 (1), 25-40.

Сведения об авторах Information about authors

Дамдинова Людмила Владимировна – младший научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: (3952) 207-636; e-mail: gygmytova@yandex.ru)

Damdinova Lyudmila Vladimirovna – Junior Research Officer at Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16; tel.: (3952) 207-636; e-mail: gygmytova@yandex.ru)

Лещенко Ольга Ярославна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории социально-значимых инфекций в репродуктологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: loyairk@mail.ru)

Leshchenko Olga Yaroslavna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Socially Relevant Infections in Reproduction at Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: loyairk@mail.ru)