

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-17-22

Новое о патогенезе и лечении синдрома поликистозных яичников

Н.В. Артымук, О.А. Тачкова

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее частое эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста, характеризующееся репродуктивными и метаболическими нарушениями. В патогенезе нарушения фертильности у пациенток с СПКЯ рассматриваются психологические проблемы, гипоталамо-гипофизарная дисфункция, дисфункция яичников и митохондрией, ожирение и дефицит витамина D. В обзоре рассмотрены исследования последних лет, посвященные вопросам патогенеза и подходам к лечению этого заболевания. Представлены общепризнанные подходы в лечении СПКЯ: рациональное питание, комбинированные гормональные контрацептивы, индукция овуляции с применением кломифена цитрата и/или метформина, дреллинг яичников и вспомогательные репродуктивные технологии, а также альтернативные подходы, накапливающие в настоящее время доказательства, к которым относятся фитотерапия, традиционная китайская медицина, применение витамина D, коэнзима Q, салубринала, комбинации симвастатина и метформина. Перспективным направлением в терапии этого заболевания является применение инозитолов, которые могут способствовать нормализации менструальной и репродуктивной функции (вероятно, путем воздействия на углеводный и липидный обмен), а также улучшению качества ооцитов и эмбрионов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром поликистозных яичников, патогенез, лечение, мио-инозитол, индукция овуляции, дреллинг, комбинированные оральные контрацептивы, модификация образа жизни.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Артымук Н.В., Тачкова О.А. Новое о патогенезе и лечении синдрома поликистозных яичников. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):17–22. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-17-22.

New about the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome

N.V. Artymuk, O.A. Tachkova

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age that is characterized by reproductive and metabolic disorders. Mental issues, hypothalamic-pituitary dysfunction, ovarian dysfunction, mitochondrial dysfunction, obesity, and vitamin D deficiency account for infertility in PCOS. This paper reviews recent studies on pathogenesis and treatment approaches to this disease. Recognized therapeutic modalities for PCOS are addressed, i.e., rational diet, combined hormonal contraceptives, ovulation induction using clomiphene citrate and/or metformin, ovarian drilling, assisted reproductive technology, and alternative approaches (e.g., herbal therapy, traditional Chinese medicine, vitamin D, coenzyme Q, salubrinal, and the combination of simvastatin and metformin). Inositols are a promising therapeutic modality that improves menstrual and reproductive function (presumably via their impact on carbonic and lipid metabolism) and the quality of oocytes and embryos.

KEYWORDS: polycystic ovary syndrome, pathogenesis, treatment, myo-inositol, ovulation induction, drilling, combined oral contraceptives, lifestyle changes.

FOR CITATION: Artymuk N.V., Tachkova O.A. New about the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):17–22. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-17-22.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее частое эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста. Инсулинорезистентность, повышенное содержание свободных жирных кислот и ожирение являются ключевыми факторами, вызывающими метаболическую дисфункцию у женщин с СПКЯ. Более 10% женщин страдают СПКЯ, который характеризуется овуляторной дисфункцией, высоким клиническим уровнем андрогенов и поликистозом яичников. Метаболические последствия, связанные

с СПКЯ, включают инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение и повышенный кардиометаболический риск [1].

НОВОЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ СПКЯ

Синдром поликистозных яичников проявляется репродуктивными и метаболическими нарушениями [2]. В патогенезе нарушения фертильности у пациенток с СПКЯ рассматриваются психологические проблемы,

гипоталамо-гипофизарная дисфункция, дисфункция яичников и митохондрий, ожирение и дефицит витамина D [3]. Избыток андрогенов — характерный признак СПКЯ, определяющий многие его фенотипические особенности [2].

В 2020 г. результаты целого ряда исследований позволили заключить, что изменение метаболизма составляет основу биологического механизма реализации СПКЯ. Это дополнило понимание сложного взаимодействия между метаболическим гомеостазом и репродукцией.

Так, в работе M. Daras et al. [4] продемонстрировано, что СПКЯ имеет генетически различные репродуктивные и метаболические подтипы. Исследование Y.Y. Joo et al. [5], основанное на показателях полигенного риска, выявило общие биологические пути СПКЯ ожирения. M.J. Cox et al. [6] на экспериментальной модели СПКЯ у мышей доказали, что головной мозг и жировая ткань в первую очередь ответственны за развитие андроген-индуцированной репродуктивной дисфункции при СПКЯ. В исследовании [7] на модели СПКЯ у овец продемонстрировано, что интраназальное введение инсулина улучшает сниженный адаптивный термогенез.

В. Jobira et al. [8] установили, что неблагоприятные изменения в составе микробиома кишечника присутствуют даже у подростков с СПКЯ, независимо от наличия или отсутствия у них ожирения. Метаанализ J. Guo [9] также установил взаимосвязь между микробиомом желудочно-кишечного тракта и метаболическими нарушениями, такими как ожирение, СД2 и СПКЯ. Однако доказать связь между микробиомом кишечника и отдельными симптомами СПКЯ не удалось. Наиболее частые изменения микробиома у пациенток с СПКЯ касались следующих микроорганизмов: *Bacteroidaceae*, *Coprococcus*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Parabacteroides*, *Escherichia/Shigella* и *Faecalibacterium prausnitzii*. По результатам проведенных работ не удалось сформировать единого мнения относительно того, какие бактериальные таксоны наиболее актуальны для этого заболевания. Необходимы исследования более высокого уровня доказательств, чтобы определить, являются ли изменения микробиома следствием или причиной СПКЯ.

В исследовании Z. Liang et al. [10] анализ питания показал, что потребление пищевых волокон и витамина D при СПКЯ было значительно снижено. Кроме того, у этих пациенток впервые было обнаружено увеличение видов бактерий, продуцирующих γ -аминоасляную кислоту, включая *Parabacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli*, что положительно коррелировало с уровнями лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке и соотношением ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). То есть дисбактериоз кишечника у женщин с СПКЯ, вероятно, связан с нейроэндокринными изменениями.

R.V. Paris et al. [11] показали, что изменения в диетическом балансе макроэлементов улучшают репродуктивную функцию на экспериментальной модели СПКЯ у мышей, не влияя, однако, на метаболические параметры. В исследовании M. Besenek et al. [12] показано, что гиперандрогения может влиять не только на биохимические параметры, но и на психологический статус пациенток. L. Tian et al. [13] выявили мутации генов андрогеновых рецепторов у пациенток с СПКЯ.

Синдром поликистозного яичника широко изучался у женщин репродуктивного возраста. Однако накопленные исследования показывают, что СПКЯ может оказывать

пожизненное воздействие на многие аспекты женского здоровья: влиять на начало и течение менопаузы, а также на здоровье сердечно-сосудистой системы в пери- и постменопаузе. Более того, СПКЯ может увеличить риск развития у женщины как гинекологических, так и негинекологических злокачественных новообразований. При лечении пожилых пациенток с СПКЯ врачи должны учитывать долгосрочные последствия синдрома и уникальные потребности этих женщин [14]. Доказано, что особенности СПКЯ, а именно наличие ожирения, повышенный уровень тестостерона, сниженный уровень глобулина, связывающего половые стероиды, могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 [15]. Более того, в настоящее время установлено, что женщины с СПКЯ имеют повышенный уровень тестостерона в начале II триместра беременности, что увеличивает риск преэклампсии [16].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что наличие генетической предрасположенности и факторов риска внутриутробной или перинатальной жизни повышает риск развития СПКЯ у некоторых женщин. Это означает, что факторы окружающей среды, ассоциированные с риском возникновения СПКЯ, влияют на плод или младенца напрямую или опосредованно через организм матери [17].

Доказано, что СПКЯ — полигенное и многофакторное синдромное заболевание. Многие гены, связанные с СПКЯ, прямо или косвенно влияют на фертильность [18]. Генетический фактор выявляется в 70% случаев СПКЯ [19]. Показана роль генов, как считается, предрасполагающих к СПКЯ: *FBN3*, *DENND1A*, *LHCGR*, *THADA*, *C9orf3*, *FSHR*, *HMG2*, *INSR*, *RAB5B*, *SUMO1P1*, *TOX3*, *YAP1*, *ERBB4*, *FSHB*, *GATA4*, *KRR1* и *RAD50* [19]. Взаимосвязь полиморфизма генов метаболизма эстрогенов цитохрома P450 *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1* в генезе СПКЯ не установлена [20]. Предлагается междисциплинарная стратегия для выявления взаимосвязей между генами-кандидатами, окружающей средой и заболеваемостью СПКЯ для разработки полезных экспериментальных моделей, которые позволят оценить причинные триггеры и механизмы развития заболевания [17].

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СПКЯ

Диагностика СПКЯ в настоящее время основана на выявлении клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной и репродуктивной функции, а также морфологии яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [21]. С 2018 г. согласно рекомендациям ESHRE критериями диагностики поликистозных яичников выступают выявляемое при трансвагинальном УЗИ с частотой 8 МГц число фолликулов в каждом яичнике >20 и/или объем яичников ≥ 10 мл при отсутствии желтого тела, кист или доминирующих фолликулов. УЗИ не следует использовать для диагностики СПКЯ у женщин с гинекологическим возрастом <8 лет (<8 лет после менархе) из-за высокой выявляемости мультифолликулярных яичников в этом возрасте [22]. Была разработана компьютерная программа для прогнозирования развития этого заболевания, основанная на определении клиническо-анамнестических факторов, лабораторных и ультразвуковых маркеров. Чувствительность данного способа диагностики СПКЯ составила 70,9%, а специфичность — 75,7% [23].

Целями лечения СПКЯ являются: устранение проявлений андрогензависимой дерматопатии, нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности, предупреждения поздних осложнений [21].

Основные общепризнанные опции при лечении СПКЯ — это рациональное питание, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), индукция овуляции, дриллинг яичников и вспомогательные репродуктивные технологии [21]. Модификация образа жизни считается лечением первой линии, независимо от статуса фертильности [22].

Согласно российским клиническим рекомендациям (2015), подходы к лечению СПКЯ зависят от цели лечения. Так, например, первой линией терапии нарушений менструального цикла, гирсутизма и акне является монотерапия комбинированными гормональными контрацептивами (КГК) (КОК, пластырь, ринг), второй линией — метформин, который может назначаться при наличии противопоказаний или непереносимости КГК, но при этом он неэффективен при лечении акне [21, 24]. По мнению N.J. Teede et al. [25], КОК следует использовать в качестве терапии первой линии для долгосрочного ведения пациенток без репродуктивных планов. Для пациенток с СПКЯ, планирующих беременность, индукция овуляции является эффективным методом лечения бесплодия [21, 22]. При рефрактерных нарушениях овуляции могут применяться другие методы лечения, включая прием инозитола, двусторонний дриллинг яичников для стимуляции овуляции, а также вспомогательные репродуктивные технологии [25].

Лечение гирсутизма в соответствии с российскими клиническими рекомендациями (2015) включает низкодозированные КГК (содержащие либо нейтральный гестаген, либо гестаген с антиандрогенным действием), антиандрогены (при неэффективности КГК), спиронолактон в дозе 50–100 мг/сут и эпиляцию (фото-, лазер и т. д.) [21, 26].

Поскольку ни один из современных методов лечения не позволяет вылечить СПКЯ, пожизненная терапия по-прежнему остается основной стратегией лечения, однако продолжается поиск альтернативных методов воздействия на симптомы этого заболевания [25].

Активно изучаются возможности фитотерапии при СПКЯ [26–29], в т. ч. традиционной китайской медицины (ТКМ) [27, 28], а также различных витаминов и биологически активных добавок (БАД) [29–37]. Опубликован положительный опыт применения *Vitex Agnus Castus* у пациенток с СПКЯ после проведения лапароскопического овариального дриллинга. Назначение этого препарата позволяет предупредить повышение уровня пролактина в послеоперационном периоде и увеличить частоту наступления беременности [27].

Показана эффективность отвара *Cangfu Daotan* при СПКЯ и ожирении. Применение отвара способствовало коррекции липидного обмена, секреции половых гормонов и уменьшению воспалительного ответа, а также увеличению экспрессии OATP2B1 и OATP3A1 [28].

В исследовании Y. Xu et al. [29] на экспериментальной модели показана протекторная в отношении развития СПКЯ способность формулы FTZ (ТКМ), обусловленная модулированием адипонектин-опосредованных механизмов.

Применение корицы в виде БАД в исследовании [30] значительно снижало показатели инсулинорезистентности (НОМА-IR) у женщин с СПКЯ, т. е. потребление корицы может рассматриваться как безопасная и полезная рекомендация при инсулинорезистентности [30].

Хотя доказано, что у женщин с СПКЯ уровень витамина D в сыворотке крови ниже, чем у здоровых женщин [31], данные об эффективности применения добавок витамина D при СПКЯ противоречивы. Так, в рандомизированном клиническом исследовании [32] не установлено значительного влияния на метаболические и эндокринные параметры при СПКЯ применения добавок витамина D, за исключением снижения уровня глюкозы при проведении пробы на толерантность к глюкозе. V. Ostadmohammadi et al. [33] показали, что совместное назначение витамина D и пробиотика в течение 12 нед. женщинам с СПКЯ способствует улучшению параметров психического здоровья, снижению уровня андрогенов в сыворотке крови. Для подтверждения полученных данных требуется проведение дальнейших исследований в этом направлении.

В настоящее время зарегистрировано исследование [34], которое проводится с целью оценки влияния коэнзима Q10 на метаболизм глюкозы, липидный профиль и биомаркеры воспаления у женщин с СПКЯ. Учитывая, что коэнзим Q10 — жирорастворимый природный витамин с непрерывным циклом окисления и восстановления — является эффективным антиоксидантом, предполагают, что он может защитить яичники от окислительного стресса при СПКЯ.

Опубликованы результаты исследования комбинированного лечения симвастатином и метформином. Показано, что данная комбинация более эффективна при лечении СПКЯ, чем только метформин, о чем свидетельствует значительное снижение уровня общего тестостерона, соотношения ЛГ/ФСГ и холестерина ЛПНП [35].

В систематический обзор, проведенный S. Arentz et al. [36], вошли 24 исследования (1406 женщин), в которых изучались семь пищевых добавок и четыре растительных лекарства. Не получено доказательств улучшения менструального цикла при применении кальция в сочетании с витамином D по сравнению с метформином, а также уменьшения частоты аменореи при применении *Camellia sinensis* по сравнению с плацебо.

Метаанализ [37] показал, что метформин может быть более эффективным в увеличении частоты живорождений, чем плацебо, однако качество доказательств было довольно низким. При сравнении метформина с кломифена цитратом данные о живорождении были неубедительными, при этом результаты зависели от индекса массы тела пациентки. Частота наступления клинической беременности и овуляции была выше у пациенток, которые получали кломифена цитрат, чем у получавших метформин, что делает кломифена цитрат более предпочтительным для индукции овуляции у пациенток с СПКЯ. Частота наступления клинической беременности и овуляции была выше у пациенток, получавших комбинированную терапию кломифена цитратом в сочетании с метформином, чем у получавших монотерапию кломифена цитратом, однако неизвестно, приводит ли комбинированная терапия к увеличению живорождений. В данный метаанализ были включены два исследования эффективности D-хиро-инозитола (DCI) при СПКЯ, но количество женщин в анализе было небольшим и сделать какие-либо выводы на основании имеющихся данных, по заключению авторов, было невозможно [37]. Метаанализ 13 исследований, проведенных с участием 1472 субфертильных женщин с СПКЯ, также не показал эффективности инозитола в отношении увеличения частоты клинической беременности и живорождений [38].

По мнению В. Banaszewska et al. [39], убедительные доказательства эффективности инозитола у пациенток с СПКЯ еще не получены. Тем не менее в течение последних лет в литературе стали накапливаться данные об эффективности обеих форм инозитолов при СПКЯ [40–50].

Мио-инозитол (MI) и DCI являются вторичными посредниками инсулина и участвуют в продукции ФСГ, регулируя процесс овуляции. Тканеспецифическое соотношение MI/DCI модулируется инсулином через ароматазу и изменяется при инсулинорезистентности с уменьшением эпимеризации MI в DCI в чувствительных к инсулину тканях. В яичниках соотношение MI/DCI равно 100:1, но у женщин с гиперинсулинемией и СПКЯ оно резко снижается под действием инсулин-стимулированной эпимеразы (рис. 1) [40].

В России доступна БАД Актиферт-Гино, представляющая собой комбинацию фракций MI и DCI в оптимальном соотношении 40:1 с фолиевой кислотой. Она улучшает женскую фертильность, восстанавливает чувствительность тканей к инсулину, активирует липидный обмен, снижает гиперандрогению при СПКЯ, уменьшает симптомы предменструального синдрома, снижает тревожность и аппетит, восстанавливает менструальный цикл и овуляцию, повышает качество яйцеклеток и частоту наступления беременности. Недавно было показано, что инозитолы (MI и DCI) являются эффективной и безопасной альтернативой при лечении СПКЯ, поскольку обе изоформы способны противодействовать последствиям инсулинорезистентности. В то время как DCI способствует повышению активности инсулина главным образом вне яичников, MI проявляет специфические эффекты в яичниках, в основном за счет модуляции метаболизма глюкозы и передачи сигналов ФСГ [41].

Инозитол доказал свою эффективность при СПКЯ, улучшая метаболизм и гормональный фон, а также восстанавливая спонтанную овуляцию [41].

В исследовании J. Pundir [42] было включено 362 женщины с СПКЯ, которые принимали инозитолы (257 — MI, 105 — DCI), плацебо (179) и метформин (60). Прием инозитола был связан со значительным улучшением частоты овуляции (ОР 2,3; 95% ДИ 1,1–4,7; I2 75%) и увеличением частоты регулярных менструальных циклов (ОР 6,8; 95% ДИ 2,8–16,6; I2 0%) по сравнению с плацебо.

В исследовании на 43 пациентках с СПКЯ показано, что MI и DCI в сочетании с диетой, по-видимому, способствуют снижению массы тела и уменьшению жировой массы с небольшим увеличением доли безжировой массы, и это лечение вносит значительный вклад в восстановление регулярности менструального цикла [43].

В работе М. Shokrpoor et al. [44] прием MI по сравнению с метформинном в течение 12 нед. женщинами с СПКЯ положительно влиял на гликемический профиль, уровень триглицеридов и холестерина ЛПОНП, а также на экспрессию гена *PPAR-γ* [44].

Ф. Fruzzetti et al. [45] оценили эффективность лечения α -липоевой кислотой в сочетании с MI (2000 мг + 800 мг в день) у 57 женщин с СПКЯ и олигоаменореей. В целом эта комбинация оказалась полезной в качестве долгосрочной терапии у женщин с СПКЯ, обеспечивая нормализацию менструального цикла и уровня инсулина с хорошей переносимостью.

Р. Merviel et al. [40] показали, что прием MI в дозе 4 г в день (по 2 г 2 р/день) за 3 мес. до стимуляции яичников эффективен для нормализации функции яичников, улучшения качества ооцитов и эмбрионов при СПКЯ. Тем

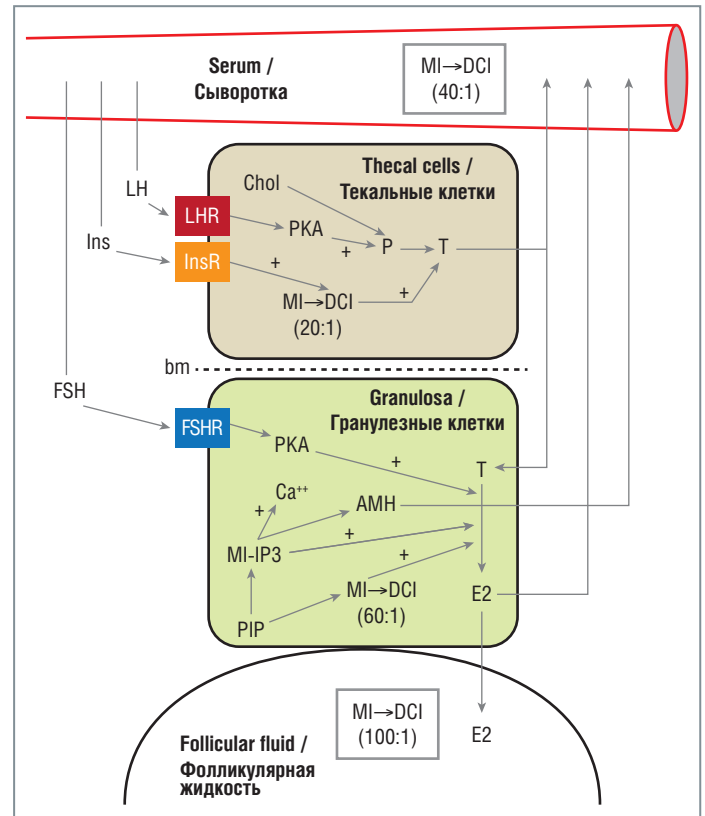


Рис. 1. Роль мио-инозитола в яичниках [40]

MI — мио-инозитол, DCI — D-хиро-инозитол, (40:1) — соотношение MI/DCI, Chol — холестерин, LHR — рецептор ЛГ, PKA — протеинкиназа A, P — прогестерон, T — тестостерон, Ins — инсулин, InsR — рецептор инсулина, bm — базальная мембрана, PIP — фосфоинозитидфосфат, IP3 — инозитидтрифосфат, AMH — антимюллеров гормон, E2 — эстрадиол, + — стимулирующий эффект.

Fig. 1. Roles of myo-inositol in the ovary [40]

MI — myo-inositol, DCI — D-chiro-inositol, (40:1) — MI/DCI ratio, Chol — cholesterol, LHR — LH receptor, PKA — protein kinase A, P — progesterone, T — testosterone, Ins — insulin, InsR — insulin receptor, bm — basal membrane, PIP — phospho inositide phosphate, IP3 — inositide triphosphate, AMH — anti-Müllerian hormone, E2 — estradiol, + — stimulating effect

не менее для оценки частоты наступления клинической беременности и живорождений при использовании вспомогательных репродуктивных технологий необходимы дальнейшие крупные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования, поскольку многие опубликованные исследования были неоднородными. Кроме того, MI представляет собой безопасную и экономичную альтернативу в лечении СПКЯ, при этом при назначении стандартной дозировки побочных эффектов не наблюдалось. Эффективность MI в улучшении качества ооцитов и эмбрионов также показана в работе [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенный обзор литературы свидетельствует об изменении представлений о патогенезе развития СПКЯ и формировании новых направлений в лечении этого заболевания, набирающих доказательную базу. Перспективным направлением в терапии СПКЯ является применение инозитола, который способствует нормализации менструальной и репродуктивной функции, вероятно, путем воздействия на углеводный и липидный обмен, а также улучшению качества ооцитов и эмбрионов.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «ЮФЛ» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to LLC "UFL" for the assistance in technical edition of this publication.

Литература/References

- Abdalla M., Deshmukh H., Atkin S.L. et al. miRNAs as a novel clinical biomarker and therapeutic targets in polycystic ovary syndrome (PCOS): a review. *Life Sci.* 2020;259:118174. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118174.
- Visser J.A. The importance of metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(2):77–78. DOI: 10.1038/s41574-020-00456-z.
- Lentscher J.A., Slocum B., Torrealday S. Polycystic Ovarian Syndrome and Fertility. *Clin Obstet Gynecol.* 2021;64(1):65–75. DOI: 10.1097/GRE.0000000000000595.
- Dapas M., Lin F.T.J., Nadkarni G.N. et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS Med.* 2020;17(6):e1003132. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003132.
- Joo Y.Y., Actkins K., Pacheco J.A. et al. A polygenic and phenotypic risk prediction for polycystic ovary syndrome evaluated by phenome-wide association studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):1918–1936. DOI: 10.1210/clinem/dgz326.
- Cox M.J., Edwards M.C., Paris V.R. et al. Androgen action in adipose tissue and the brain are key mediators in the development of PCOS traits in a mouse model. *Endocrinology.* 2020;161(7):bqaa061. DOI: 10.1210/endo/bqaa061.
- Siemienowicz K., Rae M.T., Howells F. et al. Insights into manipulating postprandial energy expenditure to manage weight gain in polycystic ovary syndrome. *iScience.* 2020;23(6):101164. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101164.
- Jobira B., Frank D.N., Pyle L. et al. Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):e2134–e2144. DOI: 10.1210/clinem/dgz263.
- Guo J., Shao J., Yang Y. et al. Gut microbiota in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reprod Sci.* 2021 Jan 6. DOI: 10.1007/s43032-020-00430-0. Online ahead of print.
- Liang Z., Di N., Li L., Yang D. Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2021 Jan 2. DOI: 10.1007/s40618-020-01481-5. Epub ahead of print.
- Paris R.V., Samantha M., Solon-Biet S.M. et al. Defining the impact of dietary macronutrient balance on PCOS traits. *Nat Commun.* 2020;11(1):5262. DOI: 10.1038/s41467-020-19003-5.
- Besenek M., Gurlek B. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome affects psychological well-being of adolescents. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(1):137–146. DOI: 10.1111/jog.14444.
- Tian L., Zou Y., Tan J. et al. Androgen receptor gene mutations in 258 Han Chinese patients with polycystic ovary syndrome. *Exp Ther Med.* 2021;21(1):31. DOI: 10.3892/etm.2020.9463.
- Matevossian K., Carpinello O. Polycystic Ovary Syndrome: Menopause and Malignancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2021;64(1):102–109. DOI: 10.1097/GRE.0000000000000560.
- Zhu T., Cui J., Goodarzi M.O. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. *Diabetes.* 2021;70(2):627–637. DOI: 10.2337/db20-0800.
- Valdimarsdottir R., Wikström A.K., Kallak T.K. et al. Pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome in relation to second-trimester testosterone levels. *Reprod Biomed Online.* 2021;42(1):217–225. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.019.
- Rodgers R.J., Suturina L., Lizneva D. et al. Is polycystic ovary syndrome a 20th Century phenomenon? *Med Hypotheses.* 2019;124:31–34. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.01.019.
- Mykhalchenko K., Lizneva D., Trofimova T. et al. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(7):723–733. DOI: 10.1080/14737159.2017.1340833.
- Khan M.J., Ullah A., Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *Appl Clin Genet.* 2019;12:249–260. DOI: 10.2147/TACG.S200341.
- Беглова А.Ю., Елгина С.И., Артымук Н.В., Гордеева Л.А. Полиморфизм генов цитохромов у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019;4(3):8–14. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-3-8-14.
- [Beglova A. Yu., Yelgina S.I., Artymuk N.V., Gordeeva L.A. Polymorphisms of cytochrome genes in women with polycystic ovary syndrome. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019;4(3):8–14 (in Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-3-8-14.
- Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). *Клинические рекомендации.* М.; 2015.
- [Polycystic ovary syndrome in reproductive age (modern approaches to diagnosis and treatment). *Clinical guidelines.* М.; 2015 (in Russ.).]
- International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. (Electronic resource.) URL: https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf (access date: 12.20.2020).
- Беглова А.Ю., Елгина С.И. Разработка компьютерной программы диагностики синдрома поликистозных яичников у женщин раннего репродуктивного возраста. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2020;5(1):35–45. DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-1-35-45.
- [Beglova A.Yu., Yelgina S.I. Development of a computer program for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in women of early reproductive age. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2020;5(1):35–45 (in Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-1-35-45.
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ермакова О.А. *Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
- [Adamyam L.V., Artymuk N.V., Ermakova O.A. *Formulary of medicines in obstetrics and gynecology.* М.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russ.).]
- Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602–1618. DOI: 10.1093/humrep/dey256.
- Moini Jazani A., Nasimi Doost Azgomi H., Nasimi Doost Azgomi A., Nasimi Doost Azgomi R. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). *Daru.* 2019;27(2):863–877. DOI: 10.1007/s40199-019-00312-0.
- Артымук Н.В., Устинова Т.А., Власова В.В. Опыт применения Vitex Agnus Castus в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и бесплодием. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2011;11(2):61–64.
- [Artymuk N.V., Ustinova T.A., Vlasova V.V. Experience in using Vitex Agnus Castus in the complex of treatment of patients with polycystic ovary syndrome and infertility. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2011;11(2):61–64 (in Russ.).]
- Yi W., Li X., Chen K. et al. Effects of Cangfu Daotan Decoction on obese polycystic ovary syndrome and its mechanism. *Steroids.* 2021;165:108740. DOI: 10.1016/j.steroids.2020.108740.
- Xu Y., Tang J., Guo Q. et al. Traditional Chinese Medicine formula FTZ protects against polycystic ovary syndrome through modulating adiponectin-mediated fat-ovary crosstalk in mice. *J Ethnopharmacol.* 2021;268:113587. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113587.
- Heshmati J., Sepidarkish M., Morvaridzadeh M. et al. The effect of cinnamon supplementation on glycemic control in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Food Biochem.* 2021;45(1):e13543. DOI: 10.1111/jfbc.13543.
- Krul-Poel Y.H.M., Koenders P.P., Steegers-Theunissen R.P. et al. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study. *PLoS One.* 2018;13(12): e0204748. DOI: 10.1371/journal.pone.0204748.
- Trummer C., Schwetz V., Kollmann M. et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *Eur J Nutr.* 2019;58(5):2019–2028. DOI: 10.1007/s00394-018-1760-8.
- Ostadmohammadi V., Jamilian M., Bahmani F., Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):5. DOI: 10.1186/s13048-019-0480-x.

34. Liu M., Zhu H., Hu X. et al. Efficacy of coenzyme Q10 supplementation on glucose metabolism, lipid profiles, and biomarkers of inflammation in women with polycystic ovary syndrome: A protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(46):e23130. DOI: 10.1097/MD.00000000000023130.
35. Meng J., Zhu Y. Efficacy of simvastatin plus metformin for polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;257:19–24. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.070.
36. Arentz S., Smith C.A., Abbott J., Bensoussan A. Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):500. DOI: 10.1186/s12906-017-2011-x.
37. Morley L.C., Tang T., Yasmin E. et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):CD003053. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
38. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Jordan V. et al. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12(12):CD012378. DOI: 10.1002/14651858.CD012378.pub2.
39. Banaszewska B., Pawelczyk L., Spaczynski R. Current and future aspects of several adjunctive treatment strategies in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol*. 2019;19(4):309–315. DOI: 10.1016/j.repbio.2019.09.006.
40. Merviel P., James P., Bouée S. et al. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reprod Health*. 2021;18(1):13. DOI: 10.1186/s12978-021-01073-3.
41. Laganà A.S., Garzon S., Casarin J. et al. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. *Trends Endocrinol Metab*. 2018;29(11):768–780. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.001.
42. Pundir J., Psaroudakis D., Savnur P. et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG*. 2018;125(3):299–308. DOI: 10.1111/1471-0528.14754.
43. Le Donne M., Metro D., Alibrandi A. et al. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(5):2293–2301. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17278.
44. Shokrpour M., Foroozand F., Afshar Ebrahimi F. et al. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(5):406–411. DOI: 10.1080/09513590.2018.1540570.
45. Fruzzetti F., Fidecicchi T., Palla G., Gambacciani M. Long-term treatment with α -lipoic acid and myo-inositol positively affects clinical and metabolic features of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(2):152–155. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640673.
46. Monastra G., Unfer V., Harrath A.H., Bizzarri M. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(1):1–9. DOI: 10.1080/09513590.2016.1247797.
47. Gupta D., Khan S., Islam M. et al. Myo-Inositol's Role in Assisted Reproductive Technology: Evidence for Improving the Quality of Oocytes and Embryos in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*. 2020;12(5):e8079. DOI: 10.7759/cureus.8079.
48. Genazzani A.D. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(6):770–780. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024.
49. Muscogiuri G., Palomba S., Laganà A.S., Orio F. Current Insights Into Inositol Isoforms, Mediterranean and Ketogenic Diets for Polycystic Ovary Syndrome: From Bench to Bedside. *Curr Pharm Des*. 2016;22(36):5554–5557. DOI: 10.2174/1381612822666160720160634.
50. Gateva A., Unfer V., Kamenov Z. The use of inositol (s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(7):545–550. DOI: 10.1080/09513590.2017.1421632.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Артымук Наталья Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д.22а; ORCID iD 0000-0001-7014-6492.

Тачкова Ольга Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д.22а; ORCID iD 0000-0002-6537-3460.

Контактная информация: Артымук Наталья Владимировна, e-mail: artymuk@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 11.01.2021, поступила после рецензирования 22.01.2021, принята в печать 29.01.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Natalia V. Artymuk — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of Prof. G.A. Ushakova Department of Obstetrics & Gynecology, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilov str., Kemerovo, 650029, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7014-6492.

Olga A. Tachkova — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Hospital Therapy & Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilov str., Kemerovo, 650029, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6537-3460.

Contact information: Natalia V. Artymuk, e-mail: artymuk@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 11.01.2021, revised 22.01.2021, accepted 29.01.2021.