

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

¹Жылкичиева Ч.С., ²Тухватшин Р.Р., ³Аскеров А.А.

¹Кафедра патологии, Международная Высшая Школа Медицины, Бишкек

²Кафедра патофизиологии КГМА им. И.К. Ахунбаева,

³Кафедра акушерства и гинекологии № 2 КГМА им. И.К. Ахунбаева.

Резюме: Проведен обзор научных источников, посвященных патогенезу синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). Современные научные источники описывают теоретические и клинические аспекты, подтверждающие взаимосвязь инсулинорезистентности и СПКЯ, а также метаболических изменений. Дальнейшие исследования, направленные на лучшее понимание молекулярных и генетических механизмов, лежащих в основе СПКЯ, могут привести к появлению новых теорий этиологии и патогенеза, объясняющих многообразие проявлений синдрома.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, гиперандрогения.

ЭНЕЛИК БЕЗДЕРДИН ПОЛИКИСТОЗ СИНДРОМУ: ЗАМАНБАП КӨЗ КАРАШ БУЛ КӨЙГӨЙДҮ

¹Жылкичиева Ч.С., ²Тухватшин Р.Р., ³Аскеров А.А.

¹Патология кафедрасы, Эл аралык Жогорку Медициналык Мектеби, Бишкек

²Патофизиология кафедрасы КММА И.К. Ахунбаев атындагы,

³Акушерство жана гинекология кафедрасы № 2 КММА И.К. Ахунбаев атындагы.

Корутунду: Илимий булактардан энелик бездердин поликистоз синдромуна (ЭБПС) патогенезине арналган сереп алып берилди. Заманбап илимий булактары теориялык жана клиникалык аспектилерди сүрөттөйт, инсулинрезистенттиги жана ЭБПС байланышын тастыктаган, ошондой эле метаболизмдин өзгөртүүлөрүн. Андан аркы изилдөөлөр ЭБПС молекулярдык жана генетикалык механизмдерин эң мыкты түшүнүүгө, этиологиянын жана патогенездин жаңы теорияларынын пайда болушуна алып келиши мүмкүн.

Негизги сөздөр: энелик бездердин поликистоз синдрому, инсулинрезистенттиги, андрогендер көбөйтүү.

POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME: MODERN VIEW ON PROBLEM

¹Zhylykchieva Ch.S., ²Tuchvatshin R.R., ³Askerov A.A.

¹Pathology department, International High School of Medicine, Bishkek

²Pathophysiology department of KSMA named by I.K. Achunbaev,

³Department of obstetrics and gynecology № 2 of KSMA named by I.K. Achunbaev.

Abstract: It was performed review of sources, devoted to pathogenesis of polycystic ovarian syndrome (PCOS). Modern scientific sources describe theoretical and clinical aspects, supporting connection of insulin resistance and PCOS, as well as metabolic changes. Further research, directed on clarification of molecular and genetic mechanisms of PCOS, can leads to new theories of etiology and pathogenesis, which can explain variety of manifestations in PCOS.

Key words: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hyperandrogenia.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) до настоящего времени является наиболее актуальной проблемой гинекологической эндокринологии. Частота СПКЯ составляет примерно 11–17% среди женщин репродуктивного возраста, а в структуре эндокринного бесплодия достигает 75% [1]. СПКЯ является не только медицинским, но и психологическим и социальным синдромом, значительно снижающим качество жизни пациентов [2].

В метаанализе L. Moran и соавторы показали, что у женщин с СПКЯ чаще встречаются нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром (МС) [3].

Несмотря на интенсивные исследования в области СПКЯ, механизмы, лежащие в основе формирования данной патологии, все

еще недостаточно изучены и дискуссионны, что свидетельствует о мультифакторной этиологии и отсутствии единого взгляда на данную патологию, очень сложную для диагностики и лечения [4, 5].

Большинство клиницистов устанавливают диагноз СПКЯ на основании трех главных критериев: хронической ановуляции, гиперандрогении и эхографических признаков поликистозных яичников, которые были закреплены Роттердамским консенсусом в 2003 г. [6]. Согласно данному документу, наличие 2 из 3 вышеперечисленных критериев позволяет установить диагноз СПКЯ при исключении других причин формирования синдрома. В 2006 г. AE PCOS Society (Androgen excess and PCOS Society) предложила новые диагностические критерии которые требовали присутствия клинических или

биохимических признаков гиперандрогении [7]. Однако существует много противоречий и трудностей в диагностике, патогенезе и лечении СПКЯ [8].

Хотя есть многие клинические и экспериментальные исследования, вопросы этиологии и патогенеза хронической ановуляции остаются неясными [9]. В патогенезе СПКЯ вовлечены многие факторы: генетические, эндокринные и факторы внешней среды. Представления о нем менялись по мере накопления знаний о механизмах развития болезни [10]. Врождённая генетическая обусловленность СПКЯ вносит 79% в совокупный риск синдрома, остальные 21% — эпигенетические факторы (влияние окружающей среды и образа жизни). В пользу ведущей роли наследственности говорит семейный характер заболевания; у девушек с нечёткими симптомами, но с отягощённым семейным анамнезом следует *a priori* предполагать СПКЯ. Принципы наследования синдрома пока до конца не изучены, однако, по всей видимости, синдром имеет полигенную природу [11]. На долю эпи- и онтогенетических факторов («нежелательные» гены оказываются активированы влиянием внешней среды, например, дефицитом фолатов), как уже было сказано, приходится пятая часть всех случаев заболевания. Иногда это происходит ещё внутриутробно (вследствие неблагоприятных экологических факторов, микронутриентного дефицита). У девочек, родившихся от матерей с СПКЯ, от рождения фолликулы больше (по диаметру), чем у сверстниц, при детальном обследовании в препубертатный период у них выявляют умеренные метаболические нарушения. Синдром манифестирует в период полового созревания, когда в организме возрастает синтез андрогенов [12].

Дополнительные эпигенетические факторы риска — системная воспалительная реакция и висцеральное ожирение. Наиболее вероятный сценарий этиопатогенеза СПКЯ таков: наследственные или эпигенетические факторы запускают активность «нежелательных» генов, которые повышают чувствительность яичников к инсулину. Яичники отвечают повышением синтеза андрогенов, что приводит к гиперандрогении и

предрасполагает к ожирению [13].

В последнее время в патогенезе СПКЯ особое внимание уделяется инсулин резистентности (ИР) и потенциала инсулинсенситайзеров в лечении данного синдрома. Одну из важнейших ролей в патогенезе СПКЯ играет абсолютная или относительная гиперинсулинемия: периферическая инсулинорезистентность с нормальной чувствительностью яичников либо нормоинсулинемия с повышенной реакцией овариальных рецепторов на этот гормон. Тем не менее у пациенток с СПКЯ инсулинорезистентность выявляют в 2–3 раза чаще, чем в популяции (40–70%), причём как у женщин с ожирением, так и при нормальной массе тела. Под влиянием инсулина у больных СПКЯ возрастает выработка тестостерона тека-клетками яичников; напротив, в яичниковой ткани здоровых женщин секреция тестостерона остаётся прежней. По всей видимости, существует ген (а возможно даже и комбинация генов), «настраивающих» яичники на повышение чувствительности к инсулину [13].

Также в патогенезе отводят важную роль ожирению и выработке лептина [14]. В работах ученых из Польши указано, что повышение концентрации лептина является характерным для СПКЯ и связано с ожирением и нарушенной толерантностью к глюкозе. Также они отмечают необходимость дальнейших исследований для выяснения роли лептина. Существует гипотеза, что лептин вместе с инсулином действует на рецепторы гипофиза, провоцируя дисбаланс лютеинизирующего гормона/фолликулостимулирующего гормона (ЛГ/ФСГ). Расстройство менструальной функции (ановуляция и бесплодие) у пациенток СПКЯ часто бывает следствием сдвига соотношения ЛГ/ФСГ, нарушающего стероидо- и фолликулогенез в яичниках. Соотношение ЛГ/ФСГ при СПКЯ обычно выше 3,0, хотя примерно у 40% пациенток такого лабораторного признака не выявляют. У большинства больных выработка ЛГ хотя и сохраняет импульсный характер, однако амплитуда отдельных выбросов в начале или в середине фолликулярной фазы становится вдвое выше нормы (12,2 vs 6,2 мЕд/мл). Подобная ситуация обусловлена нарушением

секреции ЛГ вследствие усиления продукции ГнРГ [14].

Одной из причин нарушения синтеза ГнРГ считают действие эндогенного опиата β -эндорфина; при СПКЯ содержание этого вещества повышено. Непосредственная причина гиперсекреции β -эндорфина не установлена, и есть вероятность, что всю симптоматику синдрома запускает пока неизвестный единый центральный механизм [15].

Результаты исследований влияния лептина на секрецию инсулина и инсулинорезистентность противоречивы. Некоторые ученые доказали, что длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию мРНК инсулина. Лептин является связующим звеном между адипоцитами и бета-клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина при снижении чувствительности к нему. Избыток лептина приводит к подавлению секреции инсулина и вызывает инсулинорезистентность скелетных мышц и жировой ткани [16].

Однако другие исследователи выявили влияние лептина на развитие инсулинорезистентности путем изучения метаболических показателей при лептиндефицитных синдромах, которые сопровождаются гиперфагией, ожирением, избытком кортизола и сахарным диабетом 2-го типа. В их работах показано, что введение экзогенного лептина способствует нормализации метаболических показателей независимо от динамики массы тела, что свидетельствует о воздействии лептина на показатели инсулинемии и инсулинорезистентности [17, 18].

Проблема заключается в том, что СПКЯ с ее проявлениями является лишь верхушкой айсберга, и более серьезную угрозу составляют метаболические осложнения, наиболее заметны из которых метаболический синдром, ожирение, резистентность к инсулину. До 47% женщин с синдромом поликистозных яичников имеют метаболический синдром [19].

Возможные теории относительно связи метаболического синдрома и СПКЯ: 1) инсулинорезистентность лежит в основе патогенеза и метаболического синдрома, и СПКЯ, 2) ожирение и тканевые факторы жировой ткани (адипоцитокينات) независимо от

инсулинорезистентности являются основными способствующими элементами в патогенезе обоих состояний.

В 2004 г. на заседании Международной федерации диабета (IDF) был достигнут консенсус по диагностическим критериям МС: для подтверждения диагноза достаточно наличия абдоминального ожирения в сочетании с любыми двумя факторами риска, приведенными ниже:

- окружность талии для женщин более 80 см,
- уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л,
- липопротеины высокой плотности $< 1,29$ ммоль/л у женщин,
- систолическое артериальное давление ≥ 130 мм. рт.ст. или диастолическое ≥ 85 мм рт.ст., и уровень глюкозы натощак ≥ 100 мг / дл. [20, 21]. У женщин с нарушениями менструального цикла отмечаются значительно чаще метаболические нарушения и повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [22].

Эти нарушения липидного спектра, а именно повышение ЛПНП предполагают, что женщины с СПКЯ имеют риск развития сердечно-сосудистых нарушений до 70% [23]. Кроме того, СПКЯ связан с повышенной симпатикотонией, которая ассоциируется с сердечно-сосудистыми осложнениями. Ученые на экспериментальном СПКЯ доказали, что низкочастотная электроакупунктура имеет значительный эффект у крыс с СПКЯ - снижает частоту сердечных сокращений и симпатическую активность [24].

Однако по мнению других авторов ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия не являются патогномоничными признаками СПКЯ. Основное значение в формировании метаболических нарушений имеет избыточная масса тела, а на фоне эндокринных изменений, характерных для СПКЯ, усугубляются нарушения углеводного и липидного обмена [25]. Исследования этих же авторов говорят: ожирение присутствует у 75% женщин с синдромом поликистозных яичников, хотя это число варьирует в зависимости от географии и ниже в других странах, имеющих низкую распространенность ожирения, таких как Финляндия, Гре-

ция и Испания. Женщины с ожирением и СПКЯ имеют сниженный уровень секс-гормон-связывающего глобулина (СГСГ), высокий уровень тестостерона, гирсутизм, повышенный уровень глюкозы и инсулина, и ухудшения липидного профиля. Ожирение значительно ухудшает метаболические и репродуктивные исходы женщин с СПКЯ. Именно висцеральное ожирение ассоциировано с повышенным уровнем инсулина и инсулинорезистентностью.

Причиной более выраженного повреждающего влияния абдоминального ожирения служит большая эндокринная активность висцерального жира, продуцирующего разнообразные пептидные продукты - адипокины, из которых в регуляции функций репродуктивной системы и возникновении ее нарушений наиболее важны лептин, адипонектин, грелин и фактор некроза опухоли- α [26]. Таким образом профилактика и лечение ожирения является важным в терапии СПКЯ.

Патогенез и взаимосвязь между инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и гиперандрогенией и соответствующих осложнений ясно указывается Joselyn Rojas и соавторами [27]. Хотя детали точного этиопатогенеза СПКЯ неясны, вероятно сочетание генетических и факторов окружающей среды играет важную роль в развитии инсулинорезистентности. В свою очередь инсулинорезистентность ведет к компенсаторной гиперинсулинемии, которая усиливает синтез андрогенов в яичниках с помощью увеличения пульсовой секреции ЛГ (лютеинизирующего гормона). Инсулин также прямо активизирует гиперандрогению через митогенные сигналы в клетках яичника. Увеличение андрогенов может усугубить инсулинорезистентность, формируя порочный круг ИР-гиперинсулинемия-гиперандрогения.

Однако андрогены могут не только вмешиваться в сигналы инсулина, но и стимулировать липолиз, увеличивая уровень свободных жирных кислот в крови, что способствует ИР. Ожирение усиливает все процессы в этом круге. Итак, ИР способствует развитию эндокринно-метаболических изменений при СПКЯ, способствуя развитию у пациентов таких осложнений как сахарный диабет 2

типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Открытие взаимосвязи хронической ановуляции в рамках и МС, и СПКЯ и ИР стало важным этапом в терапевтическом воздействии на данное состояние [28]. Системное воспаление, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия являются постоянными компонентами патогенеза СПКЯ у женщин с ожирением и большинства женщин без ожирения, вследствие наличия множества факторов, инициирующих системное воспаление и ИР [29]. Женщины с СПКЯ, как с ожирением, так и без него, имеют повышенный уровень моноцитов и лимфоцитов в крови, активности ядерных транскрипционных факторов каппа В (NF κ B), которые управляют экспрессией провоспалительных цитокинов и маркеров воспаления: ИЛ-6, ФНО- α , С-реактивного белка [30].

Метаболические нарушения, индуцированные ожирением, приводят к формированию инсулинорезистентности, лежащей в основе таких эндокриннообусловленных патологических состояний, как СПКЯ, сопровождающимся олигоменореей и гиперандрогенией [31].

По мнению индийских исследователей, метаболический синдром и его индивидуальные компоненты характерны для СПКЯ, особенно среди женщин с гиперинсулинемией и гиперандрогенией [32]. Считается что, гиперандрогения является важным фактором в развитии метаболического синдрома. Сочетание повышенного уровня андрогенов и инсулина способствует патофизиологии СПКЯ. В большинстве случаев с олигоменореей обнаруживается гиперандрогения.

Под влиянием инсулина у больных СПКЯ возрастает выработка тестостерона тека-клетками яичников; напротив, в яичниковой ткани здоровых женщин секреция тестостерона остаётся прежней. По всей видимости, существует ген (а возможно даже и комбинация генов), «настраивающих» яичники на повышение чувствительности к инсулину. Повышению андрогенного синтеза способствуют следующие факторы.

1. Инсулин совместно с ЛГ напрямую действует на сверхчувствительные к нему яичники и ускоряет синтез яичниковых ан-

дрогенов [33].

2. Инсулин угнетает продукцию белков, связывающих инсулиноподобные

факторы роста (ИФР), а также снижает уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Соответственно, содержание ИФР растёт (они также стимулируют синтез андрогенов в яичниках), а концентрации ГСПС, который мог бы их инактивировать, недостаточно. Так возникает абсолютная и относительная гиперандрогения [34].

Исследования на грызунах указывают, что андрогены могут вызывать инсулинорезистентность прямым действием на скелетную мышцу и жировую ткань, повреждая инсулиновые рецепторы, синтез адипокинов, и увеличивая висцеральное ожирение [35]. Sharaf H. и соавторы также указывают, что гиперандрогения является фактором риска инсулинорезистентности при СПКЯ [34]. По исследованиям Чагай Н.Б. и соавторов отмечают, что гиперандрогения является фактором риска формирования ИР и дислипидемий [36].

Более того, нарушения менструального цикла у подростков — это хороший маркер гиперандрогении и может быть ранним фактором риска развития СПКЯ в последующем. Связь между ожирением, гиперандрогенией и метаболическими рисками уже очевидна у подростков, что усиливает важность диагностики нарушений менструального цикла в раннем возрасте [37]. Подростки с устойчивой яичниковой гиперандрогенией обладают предрасположенностью к возникновению симптомокомплекса, идентичного у женщин с СПКЯ в репродуктивном периоде [38, 39].

Однако, по исследованиям Ersan и соавторов, женщины с поликистозом по сравнению с женщинами в сочетании поликистоза и метаболического синдрома не показывают значительного различия в содержании общего тестостерона [40]. Таким образом, несмотря на интенсивные исследования, этиология СПКЯ и основные механизмы развития остаются не до конца изученными. Выделяют три ведущих причины формирования этого синдрома: 1) метаболические нарушения, которые приводят к инсулинорезистентности; 2) ферментативные нарушения стероидогенеза, которые увеличивают синтез

андрогенов; 3) первичное поражение гипоталамической импульсной выработки ГнРГ, что в свою очередь увеличивает выработку ЛГ и снижает образование ФСГ. [41]

Дальнейшие исследования, направленные на лучшее понимание молекулярных и генетических механизмов, лежащих в основе СПКЯ, могут привести к появлению новых теорий этиологии и патогенеза, объясняющих многообразие проявлений синдрома.

Список литературы:

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии -М.: МИА, 1997. -С. 360–368.
2. Taghavi et al. Health-related quality of life in Iranian women with polycystic ovary syndrome: a qualitative study //BMC Women's Health.-2015.-№15. -P.111-116.
3. Moran L.J., Misso M.L., Wild R.A. et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systemic review and met analysis //Human Reproduction Update. - 2010.-№16.-P.347-363.
4. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Кушлинский Н.Е. Синдром поликистозных яичников. - В кн. СПКЯ. - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2004. - С.10
5. Уварова Е.В. Возможности применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме при лечении СПКЯ //Проблемы репродукции. - 2006. - №4. - С.73-77
6. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Fertility and Sterility. - 2004. - Vol. 81. - № 1. -P. 19–25.
7. Artini P.G, Di Berardino O.M, Simi G et. al. Best methods for identification and treatment of PCOS //Minerva ginecologica.- 2010. – Feb.-№62(1). –P.33-48.
8. [Azziz R.](#) PCOS: a diagnostic challenge // [Reproductive Biomed Online.](#) - 2004. – Jun.-8(6). - P. 644-8.
9. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway G.S. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome //Clinical Endocrinology (Oxf).-2004.-№60.-P.1–17.
10. Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С., Андреева Е.Н. и др. Современные аспекты синдрома поликистозных яичников у больных сахарным диабетом 1 типа (обзор литературы) //Проблемы репродукции.- 2015.- №2.- С.27-30.
11. Jiang B., Kenna H.A., Rasgon N.L. Genetic overlap between polycystic ovary syndrome and bipolar disorder: the endophenotype hypothesis // Med. Hypotheses.-2009.-Vol. 73. -№6. -P. 996–1004.
12. Welt C.K., Carmina E. Clinical review: Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013.- Vol. 98. -№12. -P. 4629–4638.
13. Mukherjee S., Maitra A. Molecular and genetic factors

- contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome // *Indian J. Med. Res.* -2010.- Vol. 131. - P. 743–760.
14. [Marciniak A.](#), [Starczewski A.](#) The role of leptin in polycystic ovary syndrome [Article in Polish] // [Polski merkuriusz lekarski.](#) -2008.-Oct.-№25 (148).-P.390-3.
 15. Pastore L.M. et al. Beta Endorphin Levels in PCOS Women: Relationship with Insulin Secretion // *J. Endocrinol. Metab.* -2012. -Vol. 2 (1).- P. 11–20.
 16. Цаллагова Е.В. Ожирение и репродуктивная функция: современный взгляд на проблему // *Проблемы репродукции.* -2012.-№4.-С. 23-27.
 17. Mantzoros C.S. Leptinin relation to the lipodystrophy associated metabolic syndrome // *Diabetes Metabolism J.* -2012.-№36 (3).- P.181–9
 18. Mantzoros C.S., Magkos F., Brinkoetter M. et al. Leptin in human physiology and pathophysiology // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* -2011.-№301 (4).-P. 567–84.
 19. Glueck C.J., Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L (2003) Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome // *Metabolism* -2003.-№52.-P. 908-915.
 20. Сухих Г.Т., Бирюкова А.М., Назаренко Т.А. и др. Эндокринно-метаболические особенности у пациенток с синдромом поликистозных яичников // *Акушерство и гинекология.* -2011.-№4.-С.12-17
 21. Yildizhan B, Anikilhan G, Pekin T. The impact of insulin resistance on clinical, hormonal and metabolic parameters in lean women with polycystic ovary syndrome // *J Obstet Gynaecol.* -2016- May -№3.-P.1-4.
 22. Sang Su Lee, Do Hoon Kim, Ga-Eun Nam et al. Association between Metabolic Syndrome and Menstrual Irregularity in Middle-Aged Korean Women // *Korean J Fam Med.* -2016.-№37.-P.31-36.
 23. Amar Nagesh Kumar, Jupalle Nagaiah Naidu, Uppala Satyanarayana et al. Metabolic and Endocrine Characteristics of Indian Women with Polycystic Ovary Syndrome // *International Journal of Fertility and Sterility.* - Vol. 10.-№ 1. - Apr-Jun 2016. -P. 22-28.
 24. Mukilan Ramadoss, Gunasekaran Ramanathan, Angelie Jessica Subbiahet al. Heart Rate Changes in Electro acupuncture Treated Polycystic Ovary in Rats // *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* -2016.-Mar.- Vol-10(3).-P.1-3
 25. [Lim S.S.](#), [Norman R.J.](#), [Davies M.J.](#) et al. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // [Obes Rev.](#) -2013 Feb.-№ 14 (2).- P.95-109.
 26. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Веджижева Э.Р. и др. Роль снижения веса в лечении репродуктивных нарушений у женщин // *Акушерство и гинекология.* -2015.- №12.- С. 26-30.
 27. Joselyn Rojas, Mervin Chávez, Luis Olivar et. al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth // *International Journal of Reproductive Medicine.* -2014.– Article ID 719050.-P.17.
 28. Григорян О.Р., Шереметьева Е.В., Андреева Е.Н. Место сенситаизера к инсулину (метформина гидрхлорид) в лечении синдрома хронической ановуляции у пациенток с избыточной массой тела и ожирением (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* -2015.-№3.- С.51-55.
 29. Расин М.С., Житник В.П. Системное воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе синдрома поликистозных яичников // *Акушерство и гинекология.* -2015.-№3.-С.26-32.
 30. Xiong Y.L., Liang X.Y., Yang X. et al. Low grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* -2011. - №159(1).-P.148-50.
 31. Bohler H. Jr., Mokshagundam S., Winters S.J. Adipose tissue and reproduction in women // *Fertil Steril.* -2010. -№ 94 (3).-P. 795-825.
 32. Dey Ramprasad, Mukherjee Shiuli, Roybiswas Ranu et al. Association of Metabolic Syndrome in Polycystic Ovarian Syndrome: an Observational Study // *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* -2011.- P. 176 -181
 33. Burt Solorzano C.M. et al. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome // *Steroids.* -2012.- Vol. 77.- №4. - P. 332–337.
 34. Valderhaug T.G., Hertel J.K., Nordstrand N. et al. The association between hyperandrogenemia and the metabolic syndrome in morbidly obese women // *Diabetology & Metabolic Syndrome.* -2015.-№7.- P.46-50
 35. Sharaf H, Saygili H, Kartal A. Relation between insulin resistance and the clinical and laboratory findings in polycystic ovary syndrome patients // *J Turkish German Gynecol Assoc.* -2004.-№5.-P. 303-9.
 36. Чагай Н.Б., Геворкян М.А., Бакулина Е.Г. Оценка риска развития сахарного диабета 2 типа у больных с синдромом гиперандогении // *Проблемы репродукции.* -2015.- №3.-С. 43-50.
 37. Pinola P., Lashen H., Bloigu A. et al. Menstrual disorders in adolescence: a marker for hyperandrogenaemia and increased metabolic risks in later life? Finnish general population-based birth cohort study // *Human Reproduction.* -2012.-Vol.27.-№.11.- P. 3279–3286.
 38. Hardy T.S.E., Norman R.J. Diagnosis of adolescent polycystic ovary syndrome // *Steroids.* -2013.- №78(8).-P.751-4.
 39. Хашенко Е.П., Уварова Е.В. Современные подходы к диагностике и ведению пациенток с синдромом поликистозных яичников в подростковом возрасте // *Акушерство и гинекология.* -2015.-№5.- С.5-9.
 40. Firat Ersan, Esra Arslan, Aytül Çorbacıoğlu Esmertal. Prediction of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome // *J Turkish-German Gynecol Assoc.* -2012.-№13.- P. 178-83
 41. Калугина А.С., Бобров К.Ю. Синдром поликистозных яичников: современные представления и роль в проблеме бесплодия (обзор литературы) // *Проблемы репродукции.* -2015.-№2.-С.31-35.