

Синдром поликистозных яичников: забота о женском здоровье



Вардхман Хелскейр
Уважні до комплексного здоров'я

Синдром поликистозных яичников — одна из самых распространенных эндокринологических проблем у женщин репродуктивного возраста и основная причина бесплодия вследствие ановуляции. Согласно результатам исследований, эту патологию выявляют у каждой 15-й женщины в возрасте 15–44 лет, при этом около 70% женщин с синдромом поликистозных яичников не подозревают о его наличии (Trivax B., Azziz R., 2007; March W.A. et al., 2010).

Синдром поликистозных яичников — одна из самых распространенных эндокринологических проблем у женщин репродуктивного возраста и основная причина бесплодия вследствие ановуляции. Согласно результатам исследований, эту патологию выявляют у каждой 15-й женщины в возрасте 15–44 лет, при этом около 70% женщин с синдромом поликистозных яичников не подозревают о его наличии (Trivax B., Azziz R., 2007; March W.A. et al., 2010).

Что представляет собой синдром поликистозных яичников?



Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) (известный также как синдром Штейна — Левенталя) — эндокринологическое заболевание, сопровождающееся нарушениями функции яичников (отсутствием или нерегулярностью овуляции, повышенной секрецией андрогенов), поджелудочной железы (гиперсекреция инсулина), коры надпочечников (гиперсекреция

надпочечниковых андрогенов), гипоталамуса и гипофиза.

Существуют два наиболее распространенных в мировой клинической практике определения СПКЯ. Первое разработано в 1990 г. консенсусом экспертной комиссии, сформированной Национальными институтами здравоохранения (National Institutes of Health — NIH) Департамента здравоохранения США. Согласно этому определению, пациентке может быть установлен диагноз СПКЯ при наличии у нее одновременно:

- симптомов избыточной активности или избыточной секреции андрогенов (клинические и/или биохимические);
- олигоовуляции (редкая овуляция) или ановуляции (отсутствие овуляции), и если при этом исключены другие причины, способные вызывать поликистоз яичников (Zawadzki J.K., Dunaif A., 1992).

Второе определение сформулировано в 2003 г. консенсусом европейских экспертов, сформированным в Роттердаме (Azziz R., 2006). Согласно этому определению, диагноз устанавливают при наличии у пациентки одновременно любых двух из трех следующих признаков:

- симптомов избыточной активности или избыточной секреции андрогенов (клинические или биохимические);
- олигоовуляции или ановуляции;
- поликистозных яичников при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, и если при этом исключены другие причины, способные вызывать поликистоз яичников.

Однако критики Роттердамского определения утверждают, что данные, полученные при изучении пациенток с избытком андрогенов, не обязательно могут быть экстраполированы на пациенток без симптомов избытка андрогенов (Carmina E., 2004; Hart R. et al., 2004).

Специалисты из Эндокринологического сообщества (Endocrine Society) в 2013 г. представили новое Клиническое практическое руководство по диагностике и лечению СПКЯ (Legro R.S. et al., 2013), в котором рекомендуют диагностировать СПКЯ у женщин репродуктивного возраста при наличии у них двух из трех критериев: избыточного синтеза андрогенов, ановуляторных циклов и формирования кластеров мелких кист в яичнике в виде жемчужного ожерелья. При этом наибольшие трудности возникают при диагностировании СПКЯ в подростковом возрасте или у женщин в менопаузальный период, и не менее

важно исключить другие патологические состояния, которые могут привести к избыточному синтезу андрогенов (Lizpeva D. et al., 2016).

Наиболее удобна для использования в клинической практике классификация, предложенная М.Л. Крымской (1980). Она основана на выделении трех форм СПКЯ:

- «типичная» форма сопровождается яичниковой гиперандрогенией («первичные» поликистозные яичники);
- «сочетанная», или «смешанная» форма включает яичниковую и надпочечниковую гиперандрогению;
- «центральная» форма обуславливает гиперандрогению и выраженную дисфункцию центральных отделов репродуктивной системы с преобладанием нейрообменно-эндокринных нарушений («вторичные» поликистозные яичники).

В каких случаях следует заподозрить наличие СПКЯ?

Общими симптомами СПКЯ являются:

- олигоменорея, аменорея — нерегулярные, редкие менструации или полное их отсутствие; те менструации, которые все же происходят, могут быть патологически скудными или, напротив, чрезмерно обильными, а также болезненными (Ma YM. et al., 2010);
- бесплодие, обычно являющееся результатом хронической ановуляции или олигоовуляции (полного отсутствия овуляций либо овуляция происходит не при каждом менструальном цикле) (Fertiman D., Purdie A.W., 1983; Balen A.H. et al., 1995);
- повышенный уровень андрогенов в крови, в особенности свободных фракций тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона сульфата (Georgopoulos N.A. et al., 2014), что вызывает гирсутизм и в некоторых случаях маскулинизацию;
- центральное ожирение, при котором основная масса жировой ткани концентрируется внизу живота и в брюшной полости (Lim S.S. et al., 2013);
- андрогенная алопеция (существенное облысение или выпадение волос по мужскому типу, происходящее из-за нарушения гормонального баланса);
- угревая сыпь, жирная кожа, себорея;
- акантоз (гиперпигментация кожи, обычно локализирующаяся в подмышечных впадинах, задней части шеи, лобных складках кожи, паховой области или в области подбородка);
- акрохордон (полипообразное новообразование на коже);
- появление стрий (полос растяжения) на коже живота, бедер, ягодиц в результате быстрого увеличения массы тела на фоне гормонального дисбаланса;
- длительные периоды симптомов, напоминающих симптомы предменструального синдрома (отеки, колебания настроения, боль внизу живота, в пояснице, боль или набухание молочных желез);
- ночные апноэ во сне, приводящие к частым ночным пробуждениям (Tasali E. et al., 2011);
- депрессия, дисфория (раздражительность, нервозность, агрессивность), нередко — сонливость, вялость, апатия (Jedel E. et al., 2010);

- множественные кисты яичников, сонографически визуализируемые как «жемчужное ожерелье», скопление белесоватого цвета пузырьков или «косточки фрукта», диффузно расположенные по всей ткани яичников;
- увеличение размеров яичников в 1,5–3 раза за счет множества мелких кист (Fruzzetti F. et al., 2015);
- утолщенная, гладкая, жемчужно-белая наружная поверхность (капсула) яичников;
- утолщенный, гиперплазированный эндометрий матки — результат длительного избытка эстрогенов, несбалансированного адекватными прогестероновыми влияниями;
- хроническая боль внизу живота или в пояснице, в тазовой области, вероятно, вследствие сдавления органов малого таза увеличенными в размерах яичниками или вследствие гиперсекреции простагландинов в яичниках и эндометрии (точная причина хронической боли при СПКЯ неизвестна);
- повышенный уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) или повышенное соотношение ЛГ/фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) — при измерении на 3-й день менструального цикла их соотношение > 1:1;
- сниженный уровень глобулина, связывающего половые стероиды;
- гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, признаки инсулинорезистентности тканей при тестировании по методу сахарной кривой (Nafise Y. et al., 2010).

Причины и возможные механизмы развития заболевания

Точные причины развития СПКЯ неизвестны, однако большое значение ученые придают патологическому снижению чувствительности периферических тканей к инсулину (Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A., 2012), прежде всего жировой и мышечной ткани (развитию инсулинорезистентности) при сохранении чувствительности ткани яичников к инсулину. Возможно также развитие патологически повышенной чувствительности ткани яичников к инсулину при сохранении нормальной чувствительности периферических тканей к инсулину.

В первом случае, как следствие инсулинорезистентности организма, возникает компенсаторная гиперсекреция инсулина, приводящая к развитию гиперинсулинемии. А патологически повышенный уровень инсулина в крови приводит к гиперстимуляции яичников и увеличению секреции яичниками андрогенов, а также нарушению овуляции, поскольку яичники сохраняют нормальную чувствительность к инсулину. Во втором случае уровень инсулина в крови находится в пределах нормы, однако реакция яичников на стимуляцию нормальным уровнем инсулина патологически повышена, что приводит к аналогичному результату — гиперсекреции яичниками андрогенов и нарушению овуляции.

В ходе недавнего исследования (O'Reilly M.W. et al., 2017) доказано, что жировая ткань в брюшной полости у женщин с СПКЯ является одним из основных источников мужских половых гормонов, уровень которых в жировой ткани значительно превышает концентрацию в крови. Установлено, что в жировой ткани женщин с СПКЯ значительно повышена активность фермента AKR1C3. Это приводит к усиленной активации мужских половых гормонов и другим изменениям, нарушающим процессы ответа организма на повышение уровня глюкозы в крови: клетки жировой ткани становятся менее чувствительны к инсулину, что приводит к его усиленному синтезу и еще больше повышает активность фермента AKR1C3.

Патологическая инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гиперсекреция инсулина при СПКЯ часто (но не всегда) бывают следствием ожирения или избыточной массы тела. Вместе с тем эти явления и сами могут приводить к ожирению, поскольку эффектами инсулина являются повышение аппетита, повышение отложения жировой ткани и уменьшение мобилизации жиров (Jones H. et al., 2012).

Как отмечают A. Sur, G. Priya (2017), инсулинорезистентность, в свою очередь, демонстрирует взаимосвязь с витамином D, более низкие уровни которого в крови отмечены у больных сахарным диабетом 2-го типа, при этом установлена обратная зависимость между уровнями гликозилированного гемоглобина и витамина D в крови. Более того, рецепторы витамина D выявлены

в бета-клетках поджелудочной железы, которые, как установлено, также экспрессируют фермент 1 α -гидроксилазу, который обычно присутствует в почках и активирует витамин D, превращая его в биологически активную форму. Витамин D способствует секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы и, таким образом, по всей видимости, регулирует секрецию инсулина.

Поскольку витамин D стимулирует экспрессию рецепторов инсулина, соответственно, дефицит витамина D может быть связан с инсулинорезистентностью. На основании результатов этого исследования, считается, что витамин D может быть назначен больным сахарным диабетом 2-го типа для достижения лучшего гликемического контроля, а также использован в качестве соответствующей профилактики (Vasourlou F. et al., 2017).

В патогенезе СПКЯ имеют значение нарушения регулирующих гипоталамо-гипофизарных влияний: избыточная секреция ЛГ, аномально повышенное соотношение ЛГ/ФСГ, повышенный опииодергический и сниженный дофаминергический тонус в системе гипоталамус-гипофиз (Zironi C. et al., 1991; Fulghesu A.M., 1998; Hernández I. et al., 2000; Fruzzetti F. et al., 2002; Gogokhina N.A. et al., 2005). Состояние пациенток может отягощаться и труднее поддаваться лечению при наличии сопутствующей гиперпролактинемии, а также субклинической или клинически выраженной недостаточности щитовидной железы. Такие сочетания отмечают у женщин с СПКЯ значительно чаще, чем в общей популяции, что может свидетельствовать о полиэндокринной или полиэтиологической природе заболевания.

Некоторые исследователи придают значение повышенному уровню простагландинов и других медиаторов воспаления в тека-ткани яичников и фолликулярной жидкости у женщин с СПКЯ и считают, что в патогенезе заболевания может играть роль возникающее по невыясненным пока причинам воспаление ткани яичников, перенесенные воспалительные заболевания женской половой системы и аутоиммунные механизмы (Puurunen J. et al., 2011).

Кроме того, по мнению ученых, СПКЯ является диагнозом исключения других причин гиперандрогении и нарушения менструального цикла, поэтому большинство исследователей используют альтернативные, более строгие критерии и методы диагностики СПКЯ среди подростков (Bremer A., 2010), к тому же морфология поликистозных яичников является довольно-таки распространенным явлением в период полового созревания (Hannon T.S. et al., 2006; Tsikouras P. et al., 2015).

К чему может приводить СПКЯ?

Женщины с СПКЯ подвержены повышенному риску развития целого ряда осложнений:

- гиперплазия и злокачественные новообразования эндометрия вследствие отсутствия или нерегулярности менструаций и «накопления» несслушивающегося эндометрия, а также отсутствия или недостаточности прогестероновых влияний, приводящих к длительной несбалансированной прогестероном гиперстимуляции клеток эндометрия повышенным уровнем эстрогенов;
- онкологические заболевания молочной железы;
- ожирение;
- инсулинорезистентность и сахарный диабет 2-го типа;
- артериальная гипертензия;
- тромбоз, тромбозмболия, тромбозфлебит вследствие повышения свертываемости крови;
- дислипидемия;
- сердечно-сосудистые заболевания (Krentz A.J. et al., 2007).

Данные исследований указывают, что у женщин с СПКЯ отмечают повышенный риск патологического самопроизвольного прерывания беременности, преждевременных родов. Многие женщины с этим синдромом испытывают трудности с зачатием вследствие нерегулярности менструального цикла и отсутствия или редко происходящих овуляций (Qin J.Z. et al., 2013).

Одной из главных причин обращения пациенток юного возраста за медицинской помощью является избыточное оволосение, частота которого при СПКЯ, по данным различных авторов, составляет 50–100%. Гирсутизм при типичной форме СПКЯ развивается постепенно с периода менархе, в отличие от аденогенитального синдрома, когда гирсутизм развивается до менархе, с момента активации гормональной функции надпочечни-

ков (Escobar-Morreale H.F. et al., 2012). Наиболее часто избыточный рост волос отмечают над верхней губой, на подбородке, по белой линии живота.

Важной возрастной особенностью течения СПКЯ является то, что согласно результатам исследования (Ramezani Tehrani F. et al., 2015), с возрастом проявления этого заболевания уменьшаются в связи с ослаблением активности и функции яичников и надпочечников и, соответственно, снижением продукции андрогенов. Следовательно, распространенность андрогензависимых осложнений, таких как гирсутизм, кожные проявления СПКЯ и непереносимость глюкозы, снижается с возрастом (Ding E.L. et al., 2007). В то же время стоит понимать, что старение организма предполагает повышение риска развития или же прогрессирования уже имеющейся резистентности к инсулину и дальнейшего нарушения обмена веществ (Brown Z.A. et al., 2011).

Методы лечения пациенток с СПКЯ

Последовательность лечебных мероприятий у пациенток с СПКЯ прежде всего зависит от предъявляемых жалоб, клинических проявлений заболевания и возраста пациентки. Поскольку основной причиной обращения к врачу женщин репродуктивного возраста является бесплодие, цель лечения заключается в восстановлении менструальной и одновременно репродуктивной функций, профилактике гиперпластических процессов в органах-мишенях и коррекции преобладающего симптомокомплекса (Pasquali R. et al., 2000; Legro R.S. et al., 2013). С этой целью применяют консервативные и хирургические методы лечения.

Изначально лечение пациенток с СПКЯ заключалось в оперативном вмешательстве — декапсуляции яичников, их частичной резекции с удалением наиболее пораженных участков ткани или иссечении овариального ложа. В ряде случаев это приводило к успеху и позволяло восстановить фертильность женщины, достичь снижения секреции андрогенов яичниками и нормализации менструального цикла. Однако оперативное вмешательство не всегда возможно, и не всегда приводит к успеху. Кроме того, возможны осложнения, например формирование спаечного процесса (Barria A. et al., 1993).

Следует понимать, что причины развития, а, следовательно, и методы лечения пациенток с СПКЯ зависят от возраста женщины (Rosenfield R.L. et al., 2000; Franks S., 2006; Fauser B.C. et al., 2012). Так, в пубертатный период может развиваться физиологическая инсулинорезистентность, являющаяся характерной особенностью данного возраста. К тому же, если в пубертатный период имеет место воздействие каких-либо неблагоприятных факторов (в частности стресса, обусловленного социальными факторами или переживаниями, связанными с процессом обучения), одновременно с инсулинорезистентностью может развиваться и СПКЯ. Исходя из этого, в случае диагностирования у молодой девушки кисты яичника, которая потенциально может привести к развитию поликистоза и быть обусловлена вышеуказанными механизмами, нет необходимости в проведении оперативного вмешательства; в этой ситуации следует направить подростка к врачу-гинекологу для адекватного лечения консервативными методами.

Лечение пациенток с СПКЯ, как правило, предполагает комплексный подход. Традиционными рекомендациями являются изменение образа жизни, питания, коррекция массы тела и др. Перспективным направлением эффективной и безопасной терапии СПКЯ является использование таких комплексов, как Нутранекст™ ОВАКЕЙР фармацевтической компании «Vardhman Healthcare». Миоинозитол, входящий в состав Нутранекст™ ОВАКЕЙР (2 г), и его производные необходимы для осуществления эффектов гонадотропин-рилизинг-гормона, ЛГ, ФСГ. Эффекты миоинозитола у женщин с СПКЯ изучены в систематическом анализе рандомизированных контролируемых исследований. В целом результаты этого анализа позволяют рекомендовать использование миоинозитола для улучшения функции яичников, а также метаболических и гормональных показателей у пациенток с СПКЯ (Unfer V. et al., 2012).

В недавно опубликованном систематическом обзоре с мета-анализом 10 рандомизированных клинических испытаний (РКИ) с участием 573 пациенток с СПКЯ показано, что применение миоинозитола способствует улучшению индекса НОМА (homeostatic model assessment) и повышению уровня эстрадиола



в крови, в связи с чем он рекомендован в лечении пациенток с СПКЯ и инсулинорезистентностью, а также для улучшения симптомов, связанных со снижением уровня эстрогена при этом заболевании (Zeng L., Yang K., 2017). Авторы другого недавнего метаанализа 9 РКИ с участием 247 женщин с СПКЯ подчеркивают положительный эффект миоинозитола в улучшении метаболического профиля и уменьшении выраженности у них симптомов гиперандрогенизма (Unfer V. et al., 2017).

Показано также, что применение миоинозитола в течение 12 нед пациентками с СПКЯ (n=30) оказывает благоприятное влияние на параметры психического здоровья и уровни биомаркеров окислительного стресса (Jamilian H. et al., 2017).

Нутранекст™ ОВАКЕЙР содержит также витамин D₃ (1000 МЕ), дефицит которого может усиливать проявления СПКЯ, а исследования показывают (Gupta T. et al., 2017; Maktabi M. et al., 2017), что более низкие уровни этого витамина ассоциированы с инсулинорезистентностью, нарушением овуляции и менструального цикла, ухудшением течения беременности, гирсутизмом, гиперандрогенией, ожирением, повышением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Более того, указывается, что прием витамина D на протяжении 2 мес нормализует менструальный цикл у 7 из 9 женщин с олигоменореей (Thys-Jacobs S. et al., 1999).

Не менее важно наличие в составе Нутранекст™ ОВАКЕЙР L-метилфолата кальция (1 мг), прием которого перед зачатием обусловил улучшение показателей течения беременности. К тому же последствиями дефицита фолиевой кислоты в период беременности может стать патология со стороны плода: дефекты нервной трубки, внутриутробная гибель, недостаточность плаценты и, как следствие, кислородное голодание плода (Boomsma C.M. et al., 2006).

D-хироинозитол, содержащийся в комплексе Нутранекст™ ОВАКЕЙР (50 мг), улучшает функцию овуляции и помогает устранить ряд метаболических нарушений, связанных с инсулинорезистентностью у женщин с СПКЯ. Также это вещество снижает концентрацию андрогена в крови, уровень артериального давления и триглицеридов в крови (Nestler J.E. et al., 1999; Iuorno M.J. et al., 2002). Комбинированное применение миоинозитола и D-хироинозитола можно рассматривать как первый подход в лечении пациенток с СПКЯ и избыточной массой тела, что позволяет уменьшить метаболические и клинические проявления заболевания, а также снизить риск развития метаболического синдрома.

Таким образом, действие компонентов Нутранекст™ ОВАКЕЙР направлено на уменьшение проявлений СПКЯ у женщин, благодаря чему этот комплекс может быть назначена в составе комплексного лечения у этой категории пациенток.

Список использованной литературы

- Крымская М.Л.** (1980) Синдром склероктикозных яичников, диагностика и дифференциальная диагностика. *Акушерство и гинекология*, 9: 53–56.
- Azziz R.** (2006) Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91(3): 781–785.
- Vasopoulou F., Kolia E., Efthymiou V.** (2017) Vitamin D predictors in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 47(10): 746–755.
- Balen A.H., Conway G.S., Kaltsas G. et al.** (1995) Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum. Reprod.*, 10: 2107–2111.
- Barria A., Leyton V., Ojeda S.R., Lara H.E.** (1993) Ovarian steroidal response to gonadotropins and β -adrenergic stimulation is enhanced in polycystic ovary syndrome: role of sympathetic innervation. *Endocrinology*, 133(6): 2696–2703.
- Boomsma C.M., Eijkemans M.J., Hughes E.G. et al.** (2006) A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update*, 12: 673–683.
- Bremer A.** (2010) Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 8: 375–394.
- Brown Z.A., Louwers Y.V., Fong S.L. et al.** (2011) The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with ageing. *Fertil. Steril.*, 96: 1259–1265.
- Carmina E.** (2004) Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE-ASRM guidelines. *Minerva Ginecol.*, 56(1): 1–6.
- Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A.** (2012) Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr. Rev.*, 33: 981–1030.
- Ding E.L., Song Y., Manson J.E. et al.** (2007) Plasma sex steroid hormones and risk of developing type 2 diabetes in women: a prospective study. *Diabetologia*, 50: 2076–2084.
- Escobar-Morreale H.F., Carmina E., Dewailly D. et al.** (2012) Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum. Reprod. Update*, 18(2): 146–170.
- Fausser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W. et al.** (2012) Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.*, 97: 28–38. e25.
- Ferriman D., Purdie A.W.** (1983) The aetiology of oligomenorrhoea and/or hirsuties: a study of 467 patients. *Postgrad. Med. J.*, 59: 17–20.
- Franks S.** (2006) Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 91: 786–789.
- Fruzzetti F., Bersi C., Parrini D. et al.** (2002) Effect of long-term naltrexone treatment on endocrine profile, clinical features, and insulin sensitivity in obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 77(5): 936–944.
- Fruzzetti F., Campagna A.M., Perini D., Carmina E.** (2015) Ovarian volume in normal and hyperandrogenic adolescent women. *Fertil. Steril.*, 104: 196–199.
- Fulghesu A.M., Ciampelli M., Guido M. et al.** (1998) Role of opioid tone in the pathophysiology of hyperinsulinemia and insulin resistance in polycystic ovarian disease. *Metabolism*, 47(2): 158–162.
- Georgopoulos N.A., Papadakis E., Armeni A.K. et al.** (2014) Elevated serum androstenedione is associated with a more severe phenotype in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones (Athens)*, 13: 213–221.
- Gogokhia N.A., Natmeladze K.M., Mikaberidze Kh.L.** (2005) [Study of dopamine effect on neuroendocrine disorders during polycystic-ovary syndrome using the method of enzyme-linked immunosorbent analysis (ELISA)]. *Georgian Med. News.*, (124–125): 65–67.
- Gupta T., Rawat M., Gupta N., Arora S.** (2017) Study of Effect of Vitamin D Supplementation on the Clinical, Hormonal and Metabolic Profile of the PCOS Women. *J. Obstet. Gynaecol. India.*, 67(5): 349–355.
- Hannon T.S., Janosky J., Arslanian S.A.** (2006) Longitudinal study of physiologic insulin resistance and metabolic changes of puberty. *Pediatr. Res.*, 60: 759–763.
- Hart R., Hickey M., Franks S.** (2004) Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 18(5): 671–683.
- Hernández I., Parra A., Méndez I. et al.** (2000) Hypothalamic dopaminergic tone and prolactin bioactivity in women with polycystic ovary syndrome. *Arch. Med. Res.*, 31(2): 216–222.
- Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P. et al.** (2002) Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Pract.*, 8(6): 417–423.
- Jamilian H., Jamilian M., Foroozanfard F. et al.** (2017) Comparison of myo-inositol and metformin on mental health parameters and biomarkers of oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.*, Oct. 5 [Epub. ahead of print].
- Jedel E., Waern M., Gustafson D. et al.** (2010) Anxiety and depression symptoms in women with polycystic ovary syndrome compared with controls matched for body mass index. *Hum. Reprod.*, 25: 450–456.
- Jones H., Sprung V.S., Pugh C.J. et al.** (2012) Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 97: 3709–3716.
- Krentz A.J., von Muhlen D., Barrett-Connor E.** (2007) Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease. *Menopause*, 14: 284–292.
- Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al.** (2013) Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 98(12): 4565–4592.
- Lim S.S., Norman R.J., Davies M.J., Moran L.J.** (2013) The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.*, 14(2): 95–109.
- Lizneva D., Suturina L., Walker W. et al.** (2016) Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 106(1): 6–15.
- Ma Y.M., Li R., Qiao J. et al.** (2010) Characteristics of abnormal menstrual cycle and polycystic ovary syndrome in community and hospital populations. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 123: 2185–2189.
- Maktabi M., Chamani M., Asemi Z.** (2017) The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm. Metab. Res.*, 49(7): 493–498.
- March W.A., Moore V.M., Willson K.J. et al.** (2010) The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum. Reprod.*, 25(2): 544–551.
- Nafiyee Y., Sevtap K., Muammer D. et al.** (2010) The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocysteine levels of nonobese, nonhyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients on *in vitro* fertilization outcome. *Fertil. Steril.*, 93(6): 1864–1869.
- Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P. et al.** (1999) Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 340(17): 1314–1320.
- O'Reilly M.W., Kempegowda P., Walsh M. et al.** (2017) AKR1C3-Mediated Adipose Androgen Generation Drives Lipotoxicity in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 102(9): 3327–3339.
- Pasquall R., Gambineri A., Biscotti D. et al.** (2000) Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85(8): 2767–2774.
- Puurunen J., Piltonen T., Morin-Papunen L. et al.** (2011) Unfavorable hormonal, metabolic, and inflammatory alterations persist after menopause in women with PCOS. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96: 1827–1834.
- Ramezani Tehrani F., Montazeri S.A., Hosseinpah F. et al.** (2015) Trend of cardio-metabolic risk factors in polycystic ovary syndrome: a population-based prospective cohort study. *PLoS ONE*, 10: e0137609.
- Rosenfield R.L., Ghai K., Ehrmann D.A., Barnes R.B.** (2000) Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 13: 1285–1289.
- Qin J.Z., Pang L.H., Li M.J. et al.** (2013) Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 11: 56.
- Sur A., Priya G.** (2017) Association of serum Vitamin D level with Glycemic Status in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinol. Metab. Syndr.*, 6: 268.
- Tasali E., Chapotot F., Leproult R. et al.** (2011) Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96(2): 365–374.
- Thys-Jacobs S., Donovan D., Papadopoulos A. et al.** (1999) Steroids., 64(6): 430–435.
- Trivax B., Azziz R.** (2007) Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 50(1): 168–177.
- Tsikouras P., Spyros L., Manav B. et al.** (2015) Features of polycystic ovary syndrome in adolescence. *J. Med. Life*, 8: 291–296.
- Unfer V., Carlomagno G., Dante G., Facchinetti F.** (2012) Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol. Endocrinol.*, 28(7): 509–515.
- Unfer V., Facchinetti F., Orrù B. et al.** (2017) Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr. Connect.*, 6(8): 647–658.
- Zawadzki J.K., Dunaif A.** (1992) Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Blackwell Scientific Publications, Boston.
- Zeng L., Yang K.** (2017) Effectiveness of myo-inositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, Oct. 19 [Epub. ahead of print].
- Zironi C., Pantaleoni M., Zizzo G. et al.** (1991) [Evaluation of dopaminergic activity of the hypothalamus in patients with polycystic ovarian syndrome]. *Minerva Ginecol.*, 43(10): 443–447.

Более детальная информация о компании «Vardman Healthcare» и ее продуктах — на сайте vhcare.com.ua