Мягченкова К.И.¹, Хащенко Е.П.², Уварова Е.В.^{1, 2}

¹ Федеральное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Для корреспонденции

Хащенко Елена Петровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: (495) 438-85-42
E-mail: khashchenko_elena@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>

Метаболические нарушения и инсулинорезистентность в генезе синдрома поликистозных яичников и механизмы действия метформина

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – распространенное многофакторное, гетерогенное эндокринное расстройство, ассоциированное с метаболическими нарушениями и инсулинорезистентностью. Для лечения фенотипов СПКЯ на фоне метаболических нарушений используют гипогликемический препарат метформин (МФ). Механизм его действия обусловлен ингибированием первого дыхательного комплекса митохондрий, снижением синтеза АТФ и активацией сигнальных путей АМФ-зависимой протеинкиназы (АМРК). В статье разобраны основные и дополнительные механизмы гипогликемического действия МФ, модификация состава кишечной микробиоты, снижение хронического системного воспаления и оксидативного стресса под действием препарата. Согласно международным клиническим рекомендациям 2018 г., МФ назначается курсом, так как доказано, что эффективность долгосрочного приема ниже. Ранняя диагностика и правильно подобранная терапия лежат в основе сохранения репродуктивного здоровья пациенток с СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, метформин, инсулинорезистентность, метаболические нарушения, системное воспаление, митохондрии, дыхательный комплекс, оксидативный стресс, микробиота кишечника

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мягченкова К.И., Хащенко Е.П., Уварова Е.В. Метаболические нарушения и инсулинорезистентность в генезе синдрома поликистозных яичников и механизмы действия метформина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020. Т. 16, № 2. С. 40–52. DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-40-52

Статья поступила в редакцию 23.05.2020. Принята в печать 08.06.2020.

Myagchenkova K.I.¹, Khashchenko E.P.², Uvarova E.V.^{1,2}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

² Kulakov Obstetrics, Gynecology and Perinatology National Medical Research Center of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

Metabolic disorders and insulin resistance in the genesis of polycystic ovary syndrome and the mechanisms of metformin action

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a common, multifactorial and heterogeneous endocrine pathology, associated with metabolic disorders and insulin resistance (IR). Hypoglycemic drug metformin is used for treatment of PCOS phenotypes associated with metabolic disorders. Metformin inhibits the first respiratory complex of mitochondria, reduces ATP synthesis and activate the signaling pathways of the AMP-dependent protein kinase (AMPK). Main and additional mechanisms of Metformin hypoglycemic action, including the modification of intestinal microbiota composition and the decrease of chronic systemic inflammation and oxidative stress, are reviewed in the article. According to international clinical guidelines of 2018, metformin should be prescribed as a course medication, because long-term management is less effective. The preservation basis of the patient's reproductive health is based on diagnosis and accurate treatment.

Keywords: polycystic ovary syndrome, metformin, insulin resistance, metabolic disorders, systemic inflammation, mitochondria, respiratory complex I, oxidative stress, intestinal microbiota

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Myagchenkova K.I., Khashchenko E.P., Uvarova E.V. Metabolic disorders and insulin resistance in the genesis of polycystic ovary syndrome and the mechanisms of Metformin action. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]. 2020; 16 (2): 40–52. DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-40–52 (in Russian)

Received 23.05.2020. **Accepted** 08.06.2020.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – распространенное многофакторное, гетерогенное эндокринное расстройство, которое по данным ультразвукового исследования (УЗИ) характеризуется гиперандрогенией (ГА), овуляторной дисфункцией и поликистозной морфологией яичников. СПКЯ регистрируется у 5–20% женщин репродуктивного возраста во всем мире [1]. СПКЯ связан с риском сахарного диабета 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), метаболического синдрома (МС), рака эндометрия и хронических воспалительных заболеваний [2]. Распространенность МС среди женщин с СПКЯ составляет 12,6%, что почти в 7 раз выше, чем среди здоровых женщин. При этом распространенность инсулинорезистентности (ИР) среди женщин с СПКЯ составляет ~14,2% [3].

По сравнению со здоровыми женщинами у пациенток с СПКЯ значимо чаще отмечают избыточную массу тела или ожирение. Доказано, что умеренная потеря массы: от 5% до нормальных значений индекса массы тела (ИМТ) часто приводит к клинически

значимым улучшениям репродуктивных и метаболических функций у пациенток с СПКЯ [4]. Известно, что увеличение центрального ожирения способствует прогрессированию ИР, в том числе на фоне СПКЯ. Показатели индекса абдоминального ожирения и дислипидемия являются предикторами развития ИР даже в отсутствии признаков МС. Высокие значения НОМА-ИР ассоциированы с низкими уровнями глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), они указывают на нарушения эндокринно-метаболических параметров при СПКЯ, что усугубляется по мере прогрессирования ожирения у пациенток [3].

Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – одна из основных форм метаболических нарушений. В метаанализе, суммировавшем 35 исследований с апреля 2013 г. по март 2017 г., авторы показали, что НТГ напрямую взаимосвязано с ИМТ. У пациенток с ожирением и СПКЯ на 16% чаще развивается НТГ, чем в общей популяции. ГА, входящая в симптомокомплекс СПКЯ, ассоциируется с еще большим риском ИР, МС и стеатоза печени [5].

Диагностика ИР и метаболических нарушений у пациенток с СПКЯ проводится с учетом антропометрических данных и результатов лабораторно-инструментальных исследований. К основным клиническим проявлениям ИР относят абдоминальное ожирение: жировая ткань откладывается преимущественно в области живота и в верхней части туловища. Другим симптомом может быть черный акантоз – изменение окраски кожных покровов в виде гиперпигментации и шелушения в естественных складках кожи в области паха, подмышечных впадин, задней поверхности шеи [6].

Проведение эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста является «золотым стандартом» при определении чувствительности к инсулину [7]. Техника проведения включает внутривенное введение инсулина с постоянной скоростью для достижения достаточного уровня гиперинсулинемии (50–400, в среднем 100 мкМЕ/мл) с целью подавления продукции глюкозы печенью, собственной секреции инсулина и поддержания уровня гликемии на постоянном нормальном уровне путем изменения скорости введения глюкозы. Уровень гликемии измеряют каждые 5–10 мин на анализаторах глюкозы или используют постоянный контроль уровня гликемии с помощью аппарата искусственной поджелудочной железы. Чтобы устранить влияние гипергликемии на утилизацию глюкозы и исключить глюкозурию, используют нормогликемический вариант клэмп-метода; отклонение от выбранного целевого уровня гликемии не должно превышать 10%. К сожалению, этот метод достаточно трудоемок и дорог, что не позволяет использовать его в широкой клинической практике [8].

Также определяют индекс Caro по соотношению уровня глюкозы плазмы натощак (ммоль/л) к уровню иммунореактивного инсулина плазмы натощак (мкМЕ/мл), показатели $\leq 0,33$ указывают на наличие ИР [9]. Однако в клинической практике чаще

используется определение уровня HOMA-IR, в крупномасштабных исследованиях была доказана надежность данного метода оценки ИР. Индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{уровень глюкозы (ммоль/л)} \times \text{уровень инсулина (мкМЕ/мл)}] / 22,5.$$

В норме индекс HOMA у взрослых $\leq 2,7$, причем этот показатель одинаков для мужчин и для женщин, и после 18 лет не зависит от возраста. У девочек-подростков, у которых, помимо СПКЯ, имеются избыточная масса тела и метаболические нарушения, уровень HOMA-IR значительно выше, чем у девочек с СПКЯ, но без избыточной массы и метаболических нарушений и соответственно по сравнению со здоровыми девочками [10]. Сывороточные уровни триглицеридов (ТГ) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) также связаны с ИР, показатели которых имеют меньшую вариабельность между анализами, а их определение является экономичным, кроме того, они уже входят в обязательный скрининг нарушений липидного обмена у женщин с СПКЯ. Для взрослых определение уровня ТГ тоже считается эффективным маркером ИР, который коррелирует с уровнем HOMA-IR. F. Song и соавт. предложили определять соотношение ТГ к ЛПВП, что отражает риск ИР у молодых женщин с СПКЯ.

Недавние исследования показывают, что у девочек с СПКЯ при диагностике ИР чувствительным является индекс e-IS, рассчитанный по нижеприведенной формуле с использованием окружности талии, концентрации ТГ натощак и уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}):

$$\log_{eIS} = 4,64725 - 0,02032 (\text{ОТ, см}) - 0,09779 (\text{HbA}_{1c}, \%) - 0,00235 (\text{ТГ, мг/дл}).$$

Индекс e-IS специально разработан для определения ИР у подростков с диа-

бетом и без него. Данный показатель имеет больше преимуществ по сравнению с другими методами оценки из-за своей простоты, стоимости и адаптируемости в рутинных измерениях. Таким образом, для своевременного выявления ИР и НТГ рекомендуют к использованию ряд расчетных индексов, что позволяет проводить раннюю профилактику диабета и ССЗ у пациенток с СПКЯ [7].

Диагностике ИР при СПКЯ уделяется особое значение в связи с ассоциацией гиперинсулинемии и ГА в патогенезе СПКЯ. Известно, что инсулин может непосредственно стимулировать активность фермента цитохрома P450c17 α в фолликулах и способствовать превращению холестерина в прогестерон и прогестерона в андрогены [11]. При этом на первом этапе синтеза всех стероидных гормонов холестерин в митохондриях превращается в прегненолон. Далее прегненолон транспортируется из митохондрий в цитозоль и превращается в прогестерон под действием 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. В мембранах эндоплазматического ретикулаума при участии цитохрома P450c17 α происходит гидроксилирование прогестерона с образованием 17-гидроксипрогестерона, этот же фермент катализирует превращение и 17-гидроксипрегненолона, из последнего образуется дегидроэпиандростерон (предшественник андрогенов). В клетках теки, больших антральных и преовуляторных фолликулах под действием 17 α -гидроксилазы-17,20-лиазы, кодируемой Cyp17a1, сначала образуется андроген – андростендион, затем под действием ароматазы p450 из андростендиона в клетках гранулы образуется эстрон, а из тестостерона – эстрадиол, этот процесс регулируется фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) [12]. У женщин с СПКЯ высокий уровень андрогенов обусловлен в том числе повышенной экспрессией Cyp17a1 и сниженной экспрессией и активностью ароматазы – это выявляется у половины (у 48,8%) пациенток с данным заболеванием [13].

В метаболизме андрогенов и соответственно ГА немаловажную роль играет жировая ткань, которая, будучи эндокринным органом, секретирует множество адипокинов. Семейство адипокинов включает специфичные для жировой ткани и секретируемые адипоцитами молекулы, и одной из них является адипонектин. Последний экспрессируется исключительно жировой тканью. Уровень адипонектина снижается при ожирении и увеличивается с потерей массы тела. Его рецепторы есть повсеместно, в том числе в органах женской репродуктивной системы. Рецепторы AdipoR1 и AdipoR2 экспрессируются тека-клетками яичников. При СПКЯ количество рецепторов к адипонектину существенно снижается по сравнению с пациентками без СПКЯ. Адипонектин может влиять на уровень андрогенов путем снижения практически вдвое экспрессии генов рецепторов лютеинизирующего гормона (ЛГ) и ключевых ферментов синтеза андрогенов. Таким образом, снижение уровня адипонектина у пациенток с СПКЯ является фактором прогрессирования ГА [14].

Индекс свободных андрогенов в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска ИР. ГСПГ может связаться с тестостероном и регулировать его функции. Появляется все больше данных о том, что более низкие уровни ГСПГ в крови способствуют развитию СД2 и МС. По мере увеличения индекса свободных андрогенов снижается чувствительность к инсулину и активность β -клеток поджелудочной железы (ПЖ) [5]. Экспериментальные исследования показали, что на поверхности β -клеток в ответ на повышение уровня андрогенов в крови происходит активация рецепторов. Это позволило сформулировать предположение о прямом влиянии андрогенов на клетки островков Лангерганса в ПЖ. В подтверждение этой гипотезы было проведено исследование *in vitro* на изолированных клетках островков ПЖ у крыс. Было обнаружено нарушение секреции инсулина в ответ на

стимуляцию глюкозой, а также нарушение митохондриальной функции в клетках ПЖ, к которым был добавлен тестостерон [15]. В исследованиях на самках мышей было показано, что избыток андрогенов может predisполагать к дисфункции β -клеток и активации оксидативного стресса, но не объяснено, каким образом реализуется эффект андрогенов [15]. В работе по культивированию клеток островков ПЖ, полученных от мышей и человека, было показано, что андрогены потенцируют гиперсекрецию инсулина β -клетками в ответ на повышение глюкозы крови, а это, в свою очередь, может predisполагать к недостаточности β -клеток в условиях ГА. Тем не менее для детального изучения этих механизмов необходимы дополнительные экспериментальные данные [15].

Учитывая вышеизложенное, важное значение в лечении пациенток с ГА и метаболическими нарушениями имеют препараты, направленные на снижение концентрации уровня глюкозы и инсулина. Одним из таких препаратов является метформин (МФ). Результаты совместного исследования, проведенного в 2017 г. учеными Общества педиатров-эндокринологов и Североамериканского общества гинекологии подростков по диагностике и лечению СПКЯ у подростков, рекомендуют при наличии ИР у девочек выявлять сопутствующую патологию и назначать лечение МФ с подросткового возраста [7].

МФ – производное класса бигуанидов, синтетическое гипогликемическое лекарственное вещество [16]. МФ является обратимым неконкурентным ингибитором первого дыхательного комплекса в митохондриях. МФ попадает в клетки с помощью органического катионного транспортера (ОСТ1). Так как МФ имеет положительный заряд, он сначала накапливается внутри клеток, а затем в митохондриях [17]. В результате ингибирования первого дыхательного комплекса синтез АТФ снижается, а соотношения АДФ/АТФ и АМФ/АТФ увеличиваются. Эти изменения активи-

руют АМФ-активируемую киназу (АМРК). Активированная АМРК фосфорилирует 2 изоформы ацетил-КоА-карбоксилазы (АСС1 и АСС2), выступая ингибитором их активности. АСС1 – универсальный индикатор активности АМРК. Вследствие фосфорилирования изоформ ацетил-КоА-карбоксилазы уменьшается количество малонил-КоА, т.е. процесс липогенеза снижается из-за недостатка субстрата. Изоформа АСС1 главным образом действует на липогенез, снижая его активность, а изоформа АСС2 влияет на липолиз, активируя его. Также через процесс фосфорилирования АМРК может активировать гормон-чувствительную липазу, которая является ферментом, ответственным за гидролиз ТГ [18]. Таким образом, под действием МФ снижаются запасы липидов в печени и повышается чувствительность к печеночному инсулину [19].

Кроме того, гипогликемическое действие МФ обусловлено снижением эффектов глюкагона, который связывается с рецепторами на плазматической мембране клеток-мишеней и за счет активации аденилатциклазы повышает уровень цАМФ. В гепатоцитах это приводит к активации фосфоорилазы гликогена и снижению активности гликогенсинтазы. Таким образом, активируется распад гликогена и снижается его синтез. Фосфорилирование пируваткиназы и бифункционального фермента (фруктозо-2,6-бисфосфатаза/фосфофруктокиназа-2, БИФ) приводит к инактивации основных ферментов гликолиза, т.е. к его торможению. При этом повышается синтез основных ферментов глюконеогенеза: глюкозо-6-фосфатазы, фруктозо-1,6-бисфосфатазы, фосфоенолпируваткарбоксикиназы. При действии МФ повышенное соотношение АМФ/АТФ ингибирует один из ключевых ферментов глюконеогенеза – фруктозо-1,6-бисфосфатазу, снижая синтез глюкозы. Одновременно снижаются активность аденилатциклазы и выработка цАМФ. Таким образом, МФ уменьшает влияние глюкагона, инактивируя процесс

Рис. 1. Внутриклеточные пути передачи сигналов метформина

Адаптировано из [20]: 1 – метформин (МФ) попадает в клетки с помощью органического катионного транспортера (ОСТ1); 2 – МФ ингибирует первый дыхательный комплекс в митохондриях; 3 – активация АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК) с помощью эндо- или лизосомального механизма; 4 – повышенное соотношение АМФ АТФ ингибирует фруктозо-1,6-бисфосфатазу; 5 – активированная АМРК фосфорилирует 2 изоформы ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC1 и ACC2), выступая ингибитором их активности; 6 – измененные соотношения АДФ АТФ и АМФ АТФ активируют АМРК; 7 – глюкагон связывается с рецепторами на плазматической мембране клеток-мишеней, за счет активации аденилатциклазы повышается содержание цАМФ. МФ снижает влияние глюкагона; 8 – протеинкиназа А фосфорилирует и инактивирует печеночные изоформы гликолитических ферментов (пируваткиназы); 9 – фосфорилирует транскрипционный фактор CREB, который индуцирует экспрессию генов ферментов глюконеогенеза; 10 – с помощью АМРК или АМРК-связанных киназ происходит фосфорилирование CREB-регулируемых транскрипционных коактиваторов SIK2 и CRTC2, что противодействует эффектам ПК А на транскрипцию генов глюконеогенеза.

образования глюкозы [20]. Схематически разобранные механизмы действия МФ суммированы на рис. 1 и 2.

В последнее время стали публиковать результаты исследований о влиянии МФ на кишечную микробиоту. Были сделаны выводы о том, что гипогликемический эффект МФ может быть опосредован модификацией состава микробиоты. Структура кишечной микробиоты изменяется за счет диеты с высоким содержанием жиров, и появившиеся данные свидетельствуют о том, что кишечная микробиота является важным фактором, опосредующим развитие МС и СД2. Впервые отмеченные в 2008 г. изменения состава кишечной микробиоты у пациентов с СД2 в последние годы изучаются более подробно. Количество бактерий родов *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Akkermansia* и *Roseburia* было снижено в микробиоте желудочно-кишечного тракта у людей с СД2, в то время как количество бакте-

рий родов *Ruminococcus*, *Fusobacterium* и *Blautia* было увеличено. До сих пор неясно, чем являются связанные с СД2 изменения в микробиоте кишечника – причиной или следствием повышенного потребления углеводов и/или нарушений регуляции уровня глюкозы. У пациентов с СД2 дисбиоз способствует транслокации самих бактерий через поврежденный эпителий кишечника, что приводит к системной активации моноцитов и макрофагов, повышению секреции провоспалительных цитокинов IL-6 и ФНО α и запуску каскадов системного воспаления. Кроме того, было показано, что нарушение микробиоты кишечника взаимосвязано с развитием ИР в связи с ингибированием передачи сигналов с инсулинового рецептора [21, 22]. В исследовании 2017 г. R.D. Graham и соавт. показали, что МФ влияет на состав микробиоты кишечника [20]. Были обнаружены значительные изменения в количественном составе 46 микробов

Рис. 2. Схематическое изображение основных и дополнительных эффектов метформина

кишечника после 30 дней лечения МФ у здоровых мышей. В частности, разнообразие кишечной микробиоты было значительно снижено, а количество *Akkermansia* spp. в кишечнике мышей с ожирением значимо увеличивалось, что могло служить причиной улучшения утилизации глюкозы. Авторы сделали вывод, что модификация кишечной микробиоты может быть одним из механизмов, способствующим противодиабетическим эффектам МФ [22].

Помимо основного гипогликемического эффекта МФ, активно изучаются другие механизмы, в том числе его противовоспалительное действие. МФ снижает хроническое системное воспаление, которое ассоциировано с метаболическими нарушениями и избыточной массой тела. В жировой ткани содержится 5% макрофагов, одной из их функций является цитолиз поврежденных адипоцитов. При ожирении и МС количество этих макрофагов значительно повышается с преобладанием макрофагов провоспалительного фенотипа M1. Недавнее исследование показало, что МФ снижает экспрессию маркеров воспаления (CD11 и MCP1) и синтез провоспалительных цитокинов в связи с уменьшением количества макрофагов фенотипа M1 и повышением противовоспалительных макрофагов фенотипа M2 [23]. Также противовоспалительное действие МФ обусловлено вышеразобранном механизмом снижения синтеза липидов. Ингибирование провоспалительной активации, опосредованной повышением уровня липополисахаридов и их окисленных продуктов, приводит к снижению синтеза большого количества провоспалительных цитокинов (IL-1B, IL-6, ФНО α) и ингибированию основного воспалительного пути NF- κ B [22].

Наряду с описанными механизмами действия МФ влияет на процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях. Кроме своей центральной роли в гомеостазе клеточной энергии, митохондрии также являются одним из основных источников активных форм кислорода (АФК) [24]. МФ снижает выработку АФК,

окислительный стресс и повреждение ДНК и липидов посредством ингибирования I митохондриального комплекса [25].

Особый интерес представляют противоопухолевые свойства МФ. Через активацию АМПК МФ может оказывать ингибирующее действие на путь mTOR, потенцируя процесс аутофагии в клетках различного типа, в том числе опухолевых [26]. Показано, что МФ оказывает активирующее влияние на белок – супрессор опухолевого роста p53, который, в свою очередь, может ингибировать mTORC1, таким образом, препарат оказывает антипролиферативное действие. К другим механизмам противоопухолевого действия МФ относятся повышение экспрессии гена *DICER1* и ингибирование проонкогена *c-MYC*, которые участвуют в контроле роста, дифференцировке и апоптозе клеток. Наконец, МФ ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз опухолевых клеток, которые получают энергию в основном благодаря гликолизу, влияя на их энергетический метаболизм. Под действием МФ показано снижение экспрессии генов и соответственно синтеза основных гликолитических ферментов, включая гексокиназу II, пируваткиназу M2 (PKM2) и фосфофруктокиназу-1 (PFK1). Иммуногистохимическое исследование опухолевых клеток, которые подвергались воздействию МФ, показало снижение количества PFK1-позитивных клеток под действием МФ [25].

Таким образом, учитывая высокие риски и патогенетические механизмы взаимосвязанного развития метаболических нарушений и СПКЯ, при обследовании и ведении пациенток особое внимание уделяется выявлению нарушений углеводного обмена и факторам риска ССЗ. Международные клинические рекомендации 2018 г. по ведению пациенток с СПКЯ предлагают следующий алгоритм для оценки риска ССЗ при СПКЯ [27]:

- измерение у всех пациенток массы тела, роста и окружности талии. При этом ИМТ определяется с учетом этнических и возрастных диапазонов;

- мониторинг изменения массы 6–12 раз в год у всех пациенток;
- определение общего риска заболеваний сердечно-сосудистой системы у всех женщин с СПКЯ. Ожирение, курение, дислипидемия, артериальная гипертензия, НТГ и малоподвижный образ жизни повышают риск развития ССЗ;
- женщинам с избыточной массой тела и ожирением показан скрининг липидного профиля натошак (холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ);
- измерение артериального давления у всех пациенток с СПКЯ.

Известно, что распространенность гестационного СД, НТГ и СД2 значительно возрастает у пациенток с СПКЯ и усугубляется при наличии ожирения: 5-кратно в Азии, 4-кратно в Северной и Южной Америке и 3-кратно в Европе. Международное руководство по оценке и ведению СПКЯ рекомендует для оценки НТГ и СД2, а также риска гестационного СД проводить оценку:

- факторов риска, которые включают ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$ (для женщин из азиатской когорты $>23 \text{ кг/м}^2$), повышение уровня глюкозы натошак в анамнезе, НТГ или гестационный СД в анамнезе, СД2 в семейном анамнезе, артериальную гипертензию, этническую принадлежность, для которой характерен высокий риск ССЗ;
- оценку гликемического статуса у всех женщин с СПКЯ на начальном этапе диагностики, а затем каждые 1–3 года в зависимости от факторов риска;
- оценку гликемического статуса на основе перорального глюкозотолерантного теста, уровня глюкозы в плазме крови натошак или гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Кроме того, пероральный глюкозотолерантный тест следует проводить всем женщинам при планировании беременности или при лечении бесплодия, учитывая риск гипергликемии и сопутствующих заболе-

ваний во время беременности у пациенток с СПКЯ. При отсутствии данных теста до беременности его следует провести при сроке гестации <20 нед и женщинам с СПКЯ при сроке 24–28 нед [28].

Назначение МФ целесообразно при наличии у пациенток с СПКЯ ИР или гиперинсулинемии, в том числе у девочек подросткового возраста [29, 30]. Согласно рекомендациям Европейского эндокринологического общества по ведению пациенток с СПКЯ (2014), разрешено использование МФ как короткого, так и пролонгированного действия в качестве адъювантной терапии бесплодия для профилактики синдрома гиперстимуляции яичников у женщин с СПКЯ, которые проходят лечение в рамках вспомогательных репродуктивных технологий [31].

МФ назначается курсом, так как доказано, что эффективность долгосрочного приема ниже. Доза МФ рассчитывается в зависимости от уровней глюкозы и инсулина в крови. Лечение начинают с минимальных доз, чтобы снизить побочные эффекты МФ [29]. МФ короткого действия назначается в дозах 1500–2000 мг/сут в течение 3–6 мес, МФ пролонгированного действия – 500–750 мг однократно во время ужина [31]. Оценка эффективности лечения МФ проводится по следующим показателям: антропометрические показатели (масса тела, ИМТ, окружность талии), динамика показателей углеводного обмена (глюкоза и инсулин в плазме крови натошак, уровень гликемии через 2 ч после глюкозотолерантного теста, индекс HOMA-IR) и липидного обмена (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), уровня печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) через 3–6 мес [32]. Помимо лекарственной терапии, пациенткам рекомендуются модификация образа жизни, умеренные физические нагрузки и диета с пониженным содержанием углеводов.

Таким образом, СПКЯ – это актуальная мультидисциплинарная тема в совре-

менной гинекологической эндокринологии. Длительное течение заболевания может стать триггером развития других патологических состояний, от метаболических нарушений до ССЗ и их осложнений. Важно начинать терапию с самых ранних проявлений СПКЯ, независимо от возраста дебюта

заболевания. Сопутствующие патологии, такие как МС и ИР, ухудшают течение СПКЯ, снижая качество жизни пациенток и ухудшая дальнейший прогноз. Ранняя диагностика и правильно подобранная терапия лежат в основе сохранения репродуктивного здоровья пациенток.

Сведения об авторах

Мягченкова Ксения Игоревна (Kseniya I. Myagchenkova) – студентка V курса Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: ksushamya@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6444-6800>

Хащенко Елена Петровна (Elena P. Khashchenko) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

<https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>

E-mail: khashchenko_elena@mail.ru

Уварова Елена Витальевна (Elena V. Uvarova) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая 2-м гинекологическим отделением (детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: elena-uvarova@yandex.ru

Литература

1. Azziz R., Carmina E., Chen Z.J., Dunaif A., Laven J.S.E., Legro R.S. et al. Polycystic ovary syndrome // Nat. Rev. Dis. Primers. 2016. Vol. 2. Article ID 16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57.
2. Xue J., Li X., Liu P., Li K., Sha L., Yang X. et al. Insulin and metformin ameliorate polycystic ovary syndrome via anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice // Endocr. J. 2019. Vol. 66. P. 859–860.
3. Ribeiro V.B., Kogure G.S., Lopes I.P., Silva R.C., Pedroso D.C.C., Ferriani R.A. et al. Association of measures of central fat accumulation indices with body fat distribution and metabolic, hormonal, and inflammatory parameters in women with polycystic ovary syndrome // Arch. Endocrinol. Metab. 2019. Vol. 63. P. 417–426.
4. Barber T.M., Hanson P., Weickert M.O. Obesity and polycystic ovary syndrome: implications for pathogenesis and novel management strategies // Clin. Med. Insights Reprod. Health. 2019. Vol. 13. DOI: 10.1177/1179558119874042.
5. Zhang B., Wang J., Shen S., Liu J., Sun J., Gu T. et al. Association of androgen excess with glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome // Biomed. Res. Int. 2018. Vol. 2018. Article ID 6869705.
6. Короленко Г.Г. Инсулинорезистентность: что такое индекс НОМА и зачем его определяют. 2018. URL: <http://www.10gkb.by/informatsiya/stati/insulinorezistentnost-chto-takoe-indeks-homa-i-zachem-ego-opredelyayut>.
7. Cree-Green M., Cai N., Thurston J.E., Coe G.V., Newnes L., Garcia-Reyes Y. et al. Using simple clinical measures to predict insulin resistance or hyperglycemia in girls with polycystic ovarian syndrome // Pediatr. Diabetes. 2018. Vol. 19. P. 1370–1378.
8. Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Современные представления о методах оценки инсулинорезистентности // Вестник репродуктивного здоровья. 2008. № 3–4. С. 8–12.

9. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. 2-е изд. / под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Москва, 2013. С. 731–738.
10. Хашенко Е.П. Клинико-диагностические особенности синдрома поликистозных яичников у подростков с учетом провоспалительных факторов и оксидативного стресса : дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2017.
11. Tao X., Cai L., Chen L., Ge S., Deng X. Effects of metformin and exenatide on insulin resistance and AMPK α -SIRT1 molecular pathway in PCOS rats // *J. Ovarian Res.* 2019. Vol. 12. Article ID 86.
12. Савина В.А., Потин В.В., Тарасова М.А. Роль ароматизации в патогенезе первично-овариальной недостаточности // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2010. № 6. С. 85–93.
13. Kakuta H., Iguchi T., Sato T. The involvement of granulosa cells in the regulation by gonadotropins of Cyp17a1 in theca cells // *In Vivo.* 2018. Vol. 32, N 6. P. 1387–1401.
14. Silvestris E., de Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018. Vol. 16, N 1. P. 22. DOI: 10.1186/s12958-018-0336-z.
15. Sanchez-Garrido M.A., Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies // *Mol. Metab.* 2020. Vol. 35. Article ID 100937.
16. Minamii T., Nogami M., Ogawa W. Mechanisms of metformin action: in and out of the gut // *J. Diabetes Investig.* 2018. Vol. 9. P. 701–703.
17. Organic Cation Transporter 1 (OCT1): Not Vital for Life, but of Substantial Biomedical Relevance [Research Topic]. URL: <https://www.frontiersin.org/research-topics/11452/organic-cation-transporter-1-oct1-not-vital-for-life-but-of-substantial-biomedical-relevance>. (date of access April 10, 2020)
18. Wang Q., Liu S., Zhai A., Zhang B., Tian G. AMPK-mediated regulation of lipid metabolism by phosphorylation // *Biol. Pharm. Bull.* 2018. Vol. 41. P. 985–993.
19. Latorrea J., Ortega F.J., Linares-Posed L., Moreno-Navarrete J.M., Llucha A., Comasa F. et al. Compounds that modulate AMPK activity and hepatic steatosis impact the biosynthesis of microRNAs required to maintain lipid homeostasis in hepatocytes // *EBioMedicine.* 2020. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102697.
20. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin // *Diabetologia.* 2017. Vol. 60, N 9. P. 1577–1585. DOI: 10.1007/s00125-017-4342-z
21. Ouyang J., Isnard S., Lin J., Fombuena B., Marette A., Routy B. et al. Metformin effect on gut microbiota: insights for HIV-related inflammation // *AIDS Res. Ther.* 2020. Vol. 17. P. 10. DOI: 10.1186/s12981-020-00267-2
22. Massey S., Story D., Li L. Metformin: an old drug with new applications // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19. Article ID 2863. DOI: 10.3390/ijms19102863.
23. Jing Y., Wu F., Li D., Yang L., Li Q., Li R. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018. Vol. 461. P. 256–264.
24. Vial G., Detaille D., Guigas B. Role of mitochondria in the mechanism(s) of action of metformin // *Front. Endocrinol.* 2019. Vol. 10. Article ID 294. DOI: 10.3389/fendo.2019.00294.
25. Amin S., Lux A., O'Callaghan F. The journey of metformin from glycaemic control to mTOR inhibition and the suppression of tumour growth // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2019. Vol. 85. P. 37–46.
26. You G., Long X., Song F., Huang J., Tian M., Xiao Y. et al. Metformin activates the AMPK-mTOR pathway by modulating lncRNA TUG1 to induce autophagy and inhibit atherosclerosis // *Drug Des. Dev. Ther.* 2019. Vol. 14. P. 457–468.
27. Hu L., Zeng Z., Xia Q., Liu Z., Feng X., Chen J. et al. Metformin attenuates hepatoma cell proliferation by decreasing glycolytic flux through the HIF-1 α /PFKFB3/PFK1 pathway // *Life Sci.* 2019. Vol. 239. Article ID 116966. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116966.
28. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* 2018. Vol. 110. P. 364–379.
29. Метформин при поликистозе яичников: дозировка, побочные эффекты. 2017. URL: <http://spkya.net/metformin-pri-polikistoze-yaichnikov-dozirovka-pobochnye-ehffekty/> (дата обращения: 10.04.2020)
30. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M., Murad M.H., Pasquali R. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. P. 4565–4592.
31. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Дедов И.И. Синдром поликистозных яичников: этиология, патогенез, диагностика и лечение : научно-практическое руководство. Москва, 2016.
32. Учамприна В.А. Фармакоэкономические аспекты терапии метаболического синдрома : дис. ... канд. мед наук. Москва, 2014. 130 с.

References

1. Azziz R., Carmina E., Chen Z.J., Dunaif A., Laven J.S.E., Legro R.S., et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57.
2. Xue J., Li X., Liu P., Li K., Sha L., Yang X., et al. Inulin and metformin ameliorate polycystic ovary syndrome via anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice. *Endocr J*. 2019; 66: 859–60.
3. Ribeiro V.B., Kogure G.S., Lopes I.P., Silva R.C., Pedroso D.C.C., Ferriani R.A., et al. Association of measures of central fat accumulation indices with body fat distribution and metabolic, hormonal, and inflammatory parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Endocrinol Metab*. 2019; 63: 417–26.
4. Barber T.M., Hanson P., Weickert M.O. Obesity and polycystic ovary syndrome: implications for pathogenesis and novel management strategies. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019; 13. DOI: 10.1177/1179558119874042.
5. Zhang B., Wang J., Shen S., Liu J., Sun J., Gu T., et al. Association of androgen excess with glucose intolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 6869705.
6. Korolenko G.G. Insulin resistance: what is the NOMA index and why is it determined. 2018. URL: <http://www.10gkb.by/informatsiya/stati/insulinorezistentnost-cto-takoe-indeks-homa-i-zachem-ego-opredelyayut>. (in Russian)
7. Cree-Green M., Cai N., Thurston J.E., Coe G.V., Newnes L., Garcia-Reyes Y., et al. Using simple clinical measures to predict insulin resistance or hyperglycemia in girls with polycystic ovarian syndrome. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19: 1370–8.
8. Mayorov A.Yu., Urbanova K.A., Galstyan G.R.. Modern views on methods for assessing insulin resistance. *Vestnik reproduktivnogo zdorov'ya [Bulletin of Reproductive Health]*. 2008; (3–4): P. 8–12. (in Russian)
9. Rational pharmacotherapy of endocrine system diseases and metabolic disorders. 2nd ed. In: I.I. Dedov, G.A. Mel'nicenko (gen. eds). Moscow, 2013: 731–8. (in Russian)
10. Khashchenko E.P. Clinical and diagnostic features of polycystic ovary syndrome in adolescents, taking into account pro-inflammatory factors and oxidative stress. *Diss. Moscow*, 2017. (in Russian)
11. Tao X., Cai L., Chen L., Ge S., Deng X. Effects of metformin and exenatide on insulin resistance and AMPK α -SIRT1 molecular pathway in PCOS rats. *J Ovarian Res*. 2019; 12: 86.
12. Savina V.A., Potin V.V., Tarasova M.A. The role of aromatase in the pathogenesis of primary ovarian failure. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]*. 2010; (6): 85–93. (in Russian)
13. Kakuta H., Iguchi T., Sato T. The involvement of granulosa cells in the regulation by gonadotropins of Cyp17a1 in theca cells. *In Vivo*. 2018; 32 (6): 1387–401.
14. Silvestris E., de Pergola G., Rosania R., Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018; 16 (1): 22. DOI: 10.1186/s12958-018-0336-z.
15. Sanchez-Garrido M.A., Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab*. 2020; 35: 100937.
16. Minamii T., Nogami M., Ogawa W. Mechanisms of metformin action: in and out of the gut. *J Diabetes Investig*. 2018; 9: 701–3.
17. Organic Cation Transporter 1 (OCT1): Not Vital for Life, but of Substantial Biomedical Relevance [Research Topic]. URL: <https://www.frontiersin.org/research-topics/11452/organic-cation-transporter-1-oct1-not-vital-for-life-but-of-substantial-biomedical-relevance>. (date of access April 10, 2020)
18. Wang Q., Liu S., Zhai A., Zhang B., Tian G. AMPK-mediated regulation of lipid metabolism by phosphorylation. *Biol Pharm Bull*. 2018; 41: 985–93.
19. Latorrea J., Orteaga F.J., Linares-Posed L., Moreno-Navarrete J.M., Llucha A., Comasa F., et al. Compounds that modulate AMPK activity and hepatic steatosis impact the biosynthesis of microRNAs required to maintain lipid homeostasis in hepatocytes. *EBioMedicine*. 2020. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102697.
20. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017; 60 (9): 1577–85. DOI: 10.1007/s00125-017-4342-z
21. Ouyang J., Isnard S., Lin J., Fombuena B., Marette A., Routy B., et al. Metformin effect on gut microbiota: insights for HIV-related inflammation. *AIDS Res Ther*. 2020; 17: 10. DOI: 10.1186/s12981-020-00267-2
22. Massey S., Story D., Li L. Metformin: an old drug with new applications. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 2863. DOI: 10.3390/ijms19102863.
23. Jing Y., Wu F., Li D., Yang L., Li Q., Li R. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol Cell Endocrinol*. 2018; 461: 256–64.

24. Vial G., Detaille D., Guigas B. Role of mitochondria in the mechanism(s) of action of metformin. *Front Endocrinol.* 2019; 10: 294. DOI: 10.3389/fendo.2019.00294.
25. Amin S., Lux A., O'Callaghan F. The journey of metformin from glycaemic control to mTOR inhibition and the suppression of tumour growth. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85: 37–46.
26. You G., Long X., Song F., Huang J., Tian M., Xiao Y., et al. Metformin activates the AMPK-mTOR pathway by modulating lncRNA TUG1 to induce autophagy and inhibit atherosclerosis. *Drug Des Dev Ther.* 2019; 14: 457–68.
27. Hu L., Zeng Z., Xia Q., Liu Z., Feng X., Chen J., et al. Metformin attenuates hepatoma cell proliferation by decreasing glycolytic flux through the HIF-1 α /PFKFB3/PFK1 pathway. *Life Sci.* 2019; 239: 116966. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116966.
28. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L., et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018; 110: 364–79.
29. Metformin for polycystic ovary: dosage, side effects. 2017. URL: <http://spkya.net/metformin-pri-polikistoze-yaichnikov-dozirovka-pobochnye-ehffekty/> (date of access April 10, 2020). (in Russian)
30. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M., Murad M.H., Pasquali R., et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 4565–92.
31. Andreeva E.N., Sheremeteva E.V., Dedov I.I. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. Scientific and practical guidance. Moscow, 2016. (in Russian)
32. Uchamprina V.A. Pharmacoeconomic aspects of metabolic syndrome therapy: Diss. Moscow, 2014. 130 p. (in Russian)