Белова И.С.¹, Хашченко Е.П.¹, Уварова Е.В.^{1, 2},
Андреева В.О.³

¹ 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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 127994, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 344022, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Для корреспонденции

Хашченко 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
<http://orsid.org/0000-0002-3195-307X>

Психозмоциональный статус и нарушения пищевого поведения в генезе развития синдрома поликистозных яичников в подростковом возрасте

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – одна из наиболее часто встречаемых патологий у подростков в современном мире. Предполагается, что данный симптомо-комплекс связан с гетерогенным гормональным дисбалансом и может сопровождаться специфическими клиническими проявлениями, такими как тревожность, депрессивное расстройство, расстройство пищевого поведения, низкая самооценка, принятие своей внешности и компульсивное переедание. Как известно, избыточный синтез андрогенов и нарушение пульсационной секреции ГнРГ являются наиболее изученными механизмами возникновения симптоматики при СПКЯ. Также в данном обзоре затронут вопрос о воздействии нейротрансмиттеров на различные функции организма, в особенности на работу репродуктивной системы, на эмоциональный статус пациенток с СПКЯ и влияние на массу тела. Представлены современные данные о корреляции дисрегуляции нейротрансмиттеров, а именно изменение активности серотонина и опиоидов, и нарушении высвобождения ГнРГ, что, вероятно, является одной из причин дисфункции яичников при СПКЯ. Кроме того, данные нарушения участвуют в патогенезе развития низкой самооценки, тревожности, беспокойства, перепадов настроения и депрессии у пациенток с СПКЯ. Рассмотрены роли повышенной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и хронического стресса, которые способствуют более высокому выбросу андрогенов надпочечников и кортизола, тем самым поддерживая состояние тревожности. Также предоставлены данные о вероятном внутриутробном воздействии психологического стресса, расстройства пищевого поведения, опосредованных анти-мюллеровым гормоном, на патогенез возникновения СПКЯ у подростков в дальнейшем.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, расстройство пищевого поведения, тревожность, депрессивное расстройство, ановуляция, гиперандрогения, ожирение

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Белова И.С., Хашченко Е.П., Уварова Е.В., Андреева В.О. Психозмоциональный статус и нарушения пищевого поведения в генезе развития синдрома поликистозных яичников в подростковом возрасте // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021. Т. 17, № 3. С. 82–93. DOI: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-3-82-93>

Статья поступила в редакцию 05.09.2021. Принята в печать 01.10.2021.

Belova I.S.¹, Khashchenko E.P.¹, Uvarova E.V.^{1,2}, Andreeva V.O.³

¹ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

³ Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 344022, Rostov-on-the-Don, Russian Federation

Psychoemotional status and eating disorders in the polycystic ovary syndrome pathogenesis among adolescence

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common pathologies among adolescents in the modern world. It is assumed that this set of symptoms is associated with a heterogeneous hormonal disbalance and also may be accompanied by specific clinical manifestations, such as: anxiety, depressive disorders, eating disorder, low self-esteem and compulsive overeating. It is known that excessive synthesis of androgens and damage of pulsatile secretion of GnRH are the most studied mechanisms of the onset of symptoms in PCOS. Also, in this review, questions of the effect of neurotransmitters on various body functions, especially on the functioning of the reproductive system, the emotional condition of these patients suffered from PCOS and influence on body weight are raised. The paper presents modern data on the correlation of neurotransmitter dysregulation, namely, changes in the activity of serotonin and opioids, impaired GnRH release, which is probably could be the causes of ovarian dysfunction in PCOS. The role of the increased activity of hypothalamic-pituitary-adrenal system and chronic stress in maintaining the state of anxiety are considered. Also, there are the data of likelihood prenatal impact of psychological stress, eating disorders mediated by AMH, on the pathogenesis of PCOS among adolescents.

Keywords: polycystic ovary syndrome, eating disorder, anxiety, depressive disorder, anovulation, hyper androgenism, obesity

Funding. The study had no sponsor support.

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

For citation: Belova I.S., Khashchenko E.P., Uvarova E.V., Andreeva V.O. Psychoemotional status and eating disorders in the polycystic ovary syndrome pathogenesis among adolescence. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]. 2021; 17 (3): 82–93. DOI: <https://www.doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-3-82-93> (in Russian)

Received 05.09.2021. **Accepted** 01.10.2021.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является нередкой эндокринной патологией в современном мире. В общей популяции женщин репродуктивного возраста синдром встречается в 5–24% случаев, что зависит от используемых критериев диагностики [1]. Данный симптомокомплекс характеризуется наличием олиго/ановуляции, гиперандрогении (клинической и/или биохимической), поликистозной морфологией яичников, по данным ультразвуковой диагностики [2]. Диагностические критерии СПКЯ в подростковом возрасте противоречивы, и нередко возникают трудности в постановке данного диагноза, ведь большинство симптомов, таких как акне, нерегулярный менструальный цикл и морфология поликистозных яичников, может соответствовать нормальному физиологическому половому созреванию у подростков [3]. Чаше СПКЯ начинает проявляться на стадии пубертатной активации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, но также данный симптомокомплекс впер-

вые возможно диагностировать на любом этапе жизненного цикла. Наличие раннего пубархе, подросткового гиперандрогенизма с ожирением или без, инсулинорезистентность могут быть признаками ранней стадии развития СПКЯ.

Считается, что гиперандрогения, ановуляция и нерегулярный менструальный цикл способствуют проявлениям тревожности и депрессивных расстройств, биполярному расстройству, а также принятию собственной внешности [1], что особо ярко фигурирует среди подростков. Частота возникновения депрессивных расстройств у девушек с СПКЯ в 2 раза выше по сравнению с условно-здоровыми пациентками и встречаются в 11% случаев [4]. Перепады настроения и пищевые расстройства являются одними из самых распространенных психических нарушений у женщин с СПКЯ и, вероятно, представляют собой результат сложных взаимодействий между биологическими, семейными, социальными и индивидуальными факторами. Интересно, что данный каскад активизируется при до-

стижении определенного уровня стресса. L. Barnard и соавт. демонстрируют, что женщины с СПКЯ значительно чаще и более выражено страдают депрессиями, чем пациентки контрольной группы [5]. Условно можно выделить 2 категории нарушений. 1-я категория непосредственно связана с СПКЯ и включает неудовлетворенность собственным телом и массой тела, психологическое нарушение ощущения тела, подавление женственности и сексуальности, нарушение качества жизни. 2-я категория касается нарушений пищевого поведения, выраженного уровня тревожности, биполярного расстройства, возникновения депрессии и пограничного расстройства личности [6]. Разнообразные проявления СПКЯ, такие как ожирение или избыточная масса тела, инсулинорезистентность, алопеция и/или акне, гирсутизм в совокупности либо поодиночке приводят к психологическим нарушениям.

Считается, что в основе возникновения депрессии и тревожного расстройства должен лежать предрасполагающий механизм [7]. Интересно, что высокий уровень андрогенов влияет на психологическое равновесие и является широко распространенной причиной возникновения депрессии. Не секрет, что многие девушки страдают от нервной булимии и компульсивного переедания с целью морального облегчения. При этом чрезмерная калорийность способствует увеличению массы тела и повышению уровня инсулина, что, в свою очередь, приводит к снижению глобулина, связывающего половые гормоны, и стимулирует выработку андрогенов тека-клетками яичников, образуя порочный круг между андрогенами и ожирением [8]. Высокий уровень тестостерона может приводить к развитию тяги к еде, вероятно, из-за нарушенного контроля над импульсами, что объясняет взаимосвязь между СПКЯ и расстройства пищевого поведения (РПП), но механизм возникновения тяги до конца не изучен [9]. В одном из

исследований женщин с СПКЯ было продемонстрировано, что эти пациентки чаще соблюдали диету, но при этом процент употребления некачественных продуктов был выше, чем у условно-здоровых женщин [10]. Интересно, что при изучении сывороток крови пациенток с СПКЯ авторы определили сниженные показатели фолиевой кислоты и повышение уровня гомоцистеина, что указывает на нарушение метаболизма 1С (activeone-carbon), имеющим связь с гиперандрогенным статусом. Было установлено, что концентрация гомоцистеина в большинстве случаев повышена в периоде пубертата, и высокий уровень связан с рядом психических расстройств, включая тревожность и депрессию [11]. В таком случае назначение дополнительного приема фолиевой кислоты способствует понижению уровня гомоцистеина в крови и улучшает психологическое здоровье пациентов с РПП. Также было обнаружено, что при использовании бетаина, кобаламина и фолатов отмечались снижение гомоцистеина и повышение уровня АМГ у девушек с СПКЯ. В то же время нет ни одного исследования, в котором отслеживалась связь нарушения питания и метаболизма 1С, РПП, психологического стресса и СПКЯ.

Также риск развития РПП увеличивается в начале полового созревания и повышается еще больше в подростковом возрасте частично опосредованно за счет повышения уровня эстрогена. Недавние исследования демонстрируют, что эстроген участвует в активации некоторых генетических факторов, влияющих на возникновение РПП [12]. Кроме того, было установлено, что во время обследования девушек в период полового созревания с высоким и низким уровнем эстрогена более высокие уровни гормона коррелировали со значительными генетическими дефектами нарушения питания. Уровни эстрадиола обратно коррелируют с изменениями нервных структур у подростков и предполагается, что на данные изменения влияют также генетические факторы.

Ретроспективное исследование показало, что преждевременное начало полового созревания имеет связь с наличием РПП и психологическим стрессом [13]. Известно, что наличие ожирения в детском возрасте и чрезмерно калорийный рацион питания ускоряют наступление полового созревания и приводят к аномальной нейроэндокринной активности в подростковом возрасте, предрасполагая к СПКЯ [14, 15]. Кроме того, у девочек с СПКЯ и избыточной массой тела или ожирением РПП имеет более тяжелые формы [16] (см. рисунок).

У некоторых девушек с СПКЯ наблюдается повышенная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что способствует более высокому выбросу андрогенов надпочечников и кортизола, тем самым поддерживая состояние тревожности [7]. Любые значимые стрессы приводят к выработке кортизола, адреналина и норадреналина, приводя к активации реакции «бей или беги». Известно, что данная реакция действует на организм в условиях выживания, но хронически повышенные уровни гормонов вредны для здоровья и приводят к нарушению нейроэндокринных путей, усугубляя развитие СПКЯ. Также высокий уровень кортизола коррелирует с переизбытком из-за многократной стимуляции коры надпочечников [17]. И наоборот, переизбыток способствует поддержанию кортизола на высоком уровне [18]. Постоянно повторяющаяся стимуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы приводит к импульсивному характеру переизбытка, при этом продолжительная активация коры надпочечников в конечном итоге приводит к относительно низким уровням кортизола.

Недавно было проведено исследование на модели СПКЯ на грызунах, где была выявлена корреляция между выделяемым внутриутробно уровнем андрогенов и увеличением в дальнейшем уровня тревожности у потомков женского пола [19]. Интересно, что при имитации беременности

у модели грызунов с СПКЯ в состоянии гиперандрогении было замечено, что повышение тревожности соответствует изменениям в экспрессии генов в миндалевидном теле. Авторы также наблюдали снижение экспрессии андрогенных рецепторов в миндалевидном теле и, как следствие, понижение регуляции андрогенного сигнального пути. В то же время рецепторы к серотонину и гамма-аминомасляной кислоте (GABA) были значительно увеличены у особей женского пола с СПКЯ [20]. GABA может воздействовать на нейроэндокринные пути, вызывая состояние гиперандрогении и инсулинорезистентности, и предрасполагать к СПКЯ. Установлено, что чрезмерная экспрессия генов, отвечающих за регуляцию нейротрансмиттеров GABA и серотонина, которые участвуют в регуляции эмоций и тревожности, изменялась у потомства от беременных крыс в состоянии гиперандрогении [39].

При ожирении, возникшем на фоне РПП, происходит нарушение передачи сигналов аппетита, которые регулируются 2 гормонами: лептином и грелином. В одном из исследований на грызунах, получавших высокие дозы лептина, эффект от приема данного препарата, а именно подавление аппетита, длился не более 2 нед. Вероятно, это связано с возникновением резистентности к лептину в гипоталамусе и, как следствие, к появлению гиперпродукции лептина [22]. Также известно, что ацилированный грелин (AG), циркулирующий в кишечнике, отвечает за контроль аппетита и способствует избыточному потреблению пищи и развитию ожирения [23]. При исследовании грызунов, которых кормили по требованию, отмечалось устойчивое переизбытие при употреблении диеты с высоким содержанием жиров, тем самым вызывая гиперфагию у сытых мышей [24]. Интересно, что грызуны с недостатком рецептора грелина *Gshr1* были более воздержаны и потребляли меньше калорий. Эти данные демонстрируют важность роли передачи сигналов грелина в развитии

РПП и изменении пищевых предпочтений в целом. Природный антагонист грелина, неацилированный грелин (UAG) ингибирует действие грелина. Отмечается, что соотношение AG/UAG повышено у пациентов с гиперфагией. Следовательно, UAG может быть вариантом лечения СПКЯ для того, чтобы разорвать порочный круг между избытком андрогенов и ожирением [25].

Интересно, что среди женщин с СПКЯ уровни антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови выше, чем у женщин без СПКЯ. Кроме того, фенотип СПКЯ также имеет связь с продукцией АМГ, например уровень АМГ при ановуляторных циклах выше, чем у овуляторных пациенток с СПКЯ. АМГ секретируется гранулезными клетками зреющих фолликулов яичников женщин. Посредством АМГ происходит паракринная регуляция отбора примордиальных фолликулов на пренатальных стадиях догонадотропин-зависимого периода. АМГ ограничивает формирование пула первичных фолликулов и препятствует чрезмерной фолликулярной ФСГ-вербовке, что приводит к выбору доминирующего фолликула, снижению ак-

тивности ароматазы и рецепторов ЛГ/ХГ (LHCGR) [26]. Установлено, что значительное количество рецепторов АМГ типа II (AMHRII) экспрессируется зрелыми нейронами в различных областях мозга и типах клеток, осуществляющих центральный контроль над репродуктивной системой. К этим областям относятся и срединное возвышение, и супраоптический гребень (OVLТ). В области среднего возвышения AMHRII продуцируется эндотелиальными клетками, большинством нейронов дугообразного ядра и таницитами. Фенестрированные эндотелиальные клетки и танициты управляют секрецией ГнРГ, воздействуя на его окончания на среднем возвышении. Помимо этого, известно, что стимуляция нейронов ГнРГ с участием АМГ (как *in vitro*, так и *in vivo*) приводит к их перевозбуждению, избыточной секреции ЛГ и сниженной экскреции ФСГ из гипофиза [27]. В недавних исследованиях было продемонстрировано, что АМГ экспрессируется мигрирующими нейронами ГнРГ мышей и людей во время эмбрионального развития. Другими словами, АМГ является фактором подвижности нейронов ГнРГ. Патогистологический анализ грызунов,

Взаимосвязь психоэмоциональных нарушений и расстройств пищевого поведения (РПП) с развитием синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у пациенток подросткового возраста

у которых отмечался дефицит AMHRII, показал аномальное развитие обонятельной системы и дефектную эмбриональную миграцию нейроэндокринных клеток ГнРГ в базальный передний мозг, приводя к снижению фертильности у взрослых [28]. Интересно, что изучение беременностей у мышей при внутриутробном лечении высокими концентрациями АМГ привело к появлению потомства, которое имело типичные признаки СПКЯ, такие как наличие гиперандрогении в сочетании с повышенными импульсами ЛГ. Как следствие, у особей женского пола чаще отмечались ановуляторные циклы [29]. АМГ изменяет ферментативную активность синтеза стероидных гормонов, способствует снижению плацентарной ароматазы у женщин с СПКЯ. Эти данные полностью подтверждаются в исследовании Р. Giacobini и соавт., указывая на решающую роль в патогенезе СПКЯ [30]. Существует мнение, что именно внутриутробное воздействие психологического стресса, РПП, опосредованные АМГ, предрасполагают потомство к возникновению СПКЯ. Данное предположение особенно верно в отношении матерей с СПКЯ, которые пережили периоды сильного стресса, что, вероятно, привело к возникновению РПП в подростковом возрасте у потомства. Показатель АМГ у беременных с СПКЯ в 2 раза выше, чем у здоровых беременных в контрольной группе. Также уровни АМГ повышены в III триместре беременности, в период, когда плод чувствителен к андрогенизации [31]. Кроме того, отмечается взаимосвязь между уровнем АМГ, неадекватной диетой и индексом свободных андрогенов у женщин с СПКЯ, что продемонстрировано в исследовании, установившем связь между негиперандрогенным фенотипом СПКЯ и более низкими концентрациями АМГ в сыворотке крови [32]. L.J. Moran и соавт. показали, что пациенткам с СПКЯ для улучшения контроля над диетой необходимо потребление повышенного количества калорий в ежедневном рационе [33]. Стиль

питания, включающий периодическое голодание и/или использование препаратов, способствующих улучшению чувствительности рецепторов к инсулину (например, изоформ инозитола), может приводить к улучшению показателей СПКЯ, таких как гиперандрогения, метаболические и психологические нарушения, регулярность менструального цикла. Все вышеперечисленное подтверждает гипотезу о влиянии диеты на воздействие на нейроэндокринные пути, отвечающие за репродуктивную и метаболическую функции [34].

Известно, что уровень нейротрансмиттеров является одним из важных факторов поддержки состояний депрессии и тревожности. Они принимают участие в поддержании эмоционального равновесия и возникновении психиатрических отклонений [35]. Непосредственно моноаминергические и норадренергические системы играют основную роль в управлении функции переднего мозга, в том числе отвечают за настроение и поведение. Вероятно, эти системы связаны с большинством депрессивных расстройств. Как известно, огромное количество антидепрессантов имеют в своем составе ингибиторы моноаминоксидазы и обратного захвата серотонина [36]. Также наблюдаются изменения уровней серотонина (5-НТ), норадреналина (NE) и дофамина (DA) [37], что особенно сказывается на их взаимодействии с нейростероидами в головном мозге и, как следствие, на регуляции функции яичников. Пациенты с биполярным расстройством и СПКЯ демонстрируют сниженные уровни 5-НТ и его метаболита 5-Н1АА, а также метаболита DA-гомованиловой кислоты (HVA) в сыворотке крови по сравнению с группой пациентов без СПКЯ. В литературе описано множество доказательств, что нейромедиаторы выступают регуляторами различных функций организма, в том числе репродуктивной функции и регуляции настроения [38]. Таким образом, можно предположить, что снижение

нейротрансмиттеров у пациенток с СПКЯ способствует возникновению депрессии и частым скачкам настроения, заниженной самооценки, непринятию себя и раздражительности [38]. В исследовании N.K. Chaudhari и соавт., проведенном на грызунах с СПКЯ с использованием летрозола, было продемонстрировано, что нарушение регуляции нейротрансмиттеров лежит в основе тревожных расстройств и депрессии. Аналогичное заключение сделали и M. Aydin и соавт., которые указали на понижение уровней DA, NE и их метаболитов в лобной коре и гиппокампе крыс после получения летрозола [39].

Заключение

Широкая распространенность СПКЯ среди девочек является важным условием необходимости подробного исследования патогенеза заболевания и его клинических проявлений, таких как эмоциональные нарушения, тревожность, депрессивные расстройства, РПП и компульсивные переживания. Таким образом, исследования последних лет посвящены выявлению корреляции между наличием СПКЯ у подростков, психозэмоциональных нарушений и РПП. В данном обзоре представлены основные предполагаемые пути, участвующие в патогенезе развития тревожно-депрессивных расстройств у пациенток с СПКЯ.

Основная роль в патогенезе развития данных расстройств при СПКЯ принадлежит дисрегуляции пульсационного выброса ГнРГ и ЛГ, а также нарушении функции тормозящих нейротрансмиттеров. В свою очередь, эти процессы способствуют нарушению обратной связи ГнРГ, хронической ановуляции и гиперандрогении.

Более того, наблюдается связь между изменениями уровней серотонина (5-НТ), норадреналина (NE) и дофамина (DA) и их взаимодействием с нейростероидами в головном мозге и, как следствие, нарушение регуляции функции яичников. Как было упомянуто выше, пациенты с биполярным расстройством и СПКЯ демонстрируют сниженные уровни 5-НТ и его метаболита 5-HIAA, а также метаболита DA – гомованиловой кислоты (HVA) в сыворотке крови по сравнению с группой пациентов без СПКЯ.

Неизменным остается вопрос о влиянии внутриутробного воздействия психологического стресса, РПП, опосредованных АМГ, на патогенез возникновения СПКЯ, что особенно верно в отношении матерей с СПКЯ, которые пережили периоды сильного стресса, что, вероятно, привело к возникновению РПП в подростковом возрасте у потомства.

Учитывая частоту встречаемости синдрома поликистозных яичников, высокую медико-социальную значимость проблемы, вариативность клинических проявлений симптомокомплекса, особенно актуальным остается изучение факторов риска, способствующих возникновению и/или прогрессированию психозэмоциональных нарушений, что необходимо для дальнейшей разработки рекомендаций по персонифицированному ведению пациенток и разработки мер профилактики.

Вклад авторов. И.С. Белова, Е.П. Хаченко – анализ литературных источников, написание и редактирование текста, разработка статьи, оформление, редактирование; В.О. Андреева, Е.В. Уварова – финальное редактирование текста.

Сведения об авторах

Белова Ирина Сергеевна (*Irina S. Belova*) – аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)
E-mail: irsenb@inbox.ru

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

E-mail: khashchenko_elena@mail.ru

<http://orsid.org/0000-0002-3195-307X>

Уварова Елена Витальевна (*Elena V. Uvarova*) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-м гинекологическим отделением ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов», 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

<https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>

Андреева Вера Олеговна (*Vera O. Andreeva*) – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)

E-mail: vandreyeva@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7534-134X>

Литература

1. de Niet J.E., de Koning C.M., Pastoor H., Duivenvoorden H.J., Valkenburg O., Ramakers M.J., Passchier J., de Klerk C., Laven J.S.E. Psychological well-being and sexarche in women with polycystic ovary syndrome // *Human Reproduction*. 2020. Vol. 25, N 6. P. 1497–1503. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deq068>
2. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)» (утв. Российским обществом акушеров-гинекологов). 2015.
3. Witchel S.F., Roumimper H., Oberfield S. Polycystic ovary syndrome in adolescents // *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.* 2016. Vol. 45. P. 329–344. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.ecl.2016.01.004>
4. Hollinrake E. A., Maifeld M., Van Voorhis B.J., Dokras A. Increased risk of depressive Abreu disorders in women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* 2007. Vol. 87. P. 1369–1376.
5. Barnard L., Ferriday D., Guenther N., Strauss B., Balen A.H., Dye L. Quality of life and psychological well being in polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* 2007. Vol. 22. P. 2279–2286.
6. Azizi M.E.F. Psychosomatic aspects of polycystic ovarian syndrome: a review // *Iran J. Psychiatry Behav. Sci.* 2017. Vol. 11, N 2. P. e6595.
7. Ilie I.R. Neurotransmitter, neuropeptide and gut peptide profile in PCOS-pathways contributing to the pathophysiology, food intake and psychiatric manifestations of PCOS // *Adv. Clin. Chem.* 2020. Vol. 96. P. 85–135. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/bs.acc.2019.11.004>
8. Escobar-Morreale H., Millán J. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome // *Trends Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 18. P. 266–272. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.tem.2007.07.003>
9. Baker J.H., Girdler S.S., Bulik C.M. The role of reproductive hormones in the development and maintenance of eating disorders // *Expert Rev. Obstet. Gynecol.* 2012. Vol. 7. P. 573–583. DOI: <https://www.doi.org/10.1586/eog.12.54>
10. Huijgen N.A., Laven J.S., Labee C.T., Louwers Y.V., Willemssen S.P., Steegers-Theunissen R.P. Are dieting and dietary inadequacy a second hit in the association with polycystic ovary syndrome severity? // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10. P. e0142772. DOI: <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0142772>
11. Esnafoglu E., Ozturan D.D. The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin b12, and vitamin d levels in children and adolescents // *Child Adolesc. Ment. Health.* 2020. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/camh.12387>
12. Schaumberg K., Welch E., Breithaupt L., Hübel C., Baker J.H., Munn-Chernoff M.A., Yilmaz Z., Ehrlich S.,

- Mustelin L., Ghaderi A. et al. The science behind the academy for eating disorders' nine truths about eating disorders // *Eur. Eat. Disord. Rev.* 2017. Vol. 25. P. 432–450. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/erv.2553>
13. Kelly Y., Zilanawala A., Sacker A., Hiatt R., Viner R. Early puberty in 11-year-old girls: Millennium cohort study findings // *Arch. Dis. Child.* 2017. Vol. 102. P. 232–237. DOI: <https://www.doi.org/10.1136/archdischild-2016-310475>
14. Nguyen N.T.K., Fan H.Y., Tsai M.C., Tung T.H., Huynh Q.T.V., Huang S.Y., Chen Y.C. Nutrient intake through childhood and early menarche onset in girls: Systematic review and meta-analysis // *Nutrients.* 2020. Vol. 12. P. 2544. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/nut12092544>
15. Rothenberg S.S., Beverley R., Barnard E., Baradaran-Shoraka M., Sanfilippo J.S. Polycystic ovary syndrome in adolescents // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018. Vol. 48. P. 103–114. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.008>
16. Mizgier M., Jarząbek-Bielecka G., Opydo-Szymaczek J., Wendland N., Więckowska B., Kędzia W. Risk factors of overweight and obesity related to diet and disordered eating attitudes in adolescent girls with clinical features of polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. P. 3041. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/jcm9093041>
17. Larsen J.K., van Ramshorst B., van Doornen L.J., Geenen R. Salivary cortisol and binge eating disorder in obese women after surgery for morbid obesity // *Int. J. Behav. Med.* 2009. Vol. 16. P. 311–315. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s12529-009-9036-6>
18. Rosmond R., Holm G., Bjorntorp P. Food-induced cortisol secretion in relation to anthropometric, metabolic and haemodynamic variables in men // *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders.* 2000. Vol. 24. P. 416–422. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801173>
19. Hu M., Richard J.E., Maliqueo M., Kokosar M., Fornes R., Benrick A. et al. Maternal testosterone exposure increases anxiety-like behavior and impacts the limbic system in the offspring // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015. Vol. 112. P. 14348–14353. DOI: <https://www.doi.org/10.1073/pnas.1507514112>
20. Moore A.M., Campbell R.E. Polycystic ovary syndrome: understanding the role of the brain // *Front. Neuroendocrinol.* 2017. Vol. 46. P. 1–14.
21. Hu M., Richard J.E., Maliqueo M., Kokosar M., Fornes R., Benrick A., Jansson T., Ohlsson C., Wu X., Skibicka K.P. et al. Maternal testosterone exposure increases anxiety-like behavior and impacts the limbic system in the offspring // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2015. Vol. 112. P. 14348–14353. DOI: <https://www.doi.org/10.1073/pnas.1507514112>
22. El-Hashimi K., Pierroz D.D., Hileman S.M., Bjorbaek C., Flier J.S. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity // *J. Clin. Investig.* 2000. Vol. 105. P. 1827–1832. DOI: <https://www.doi.org/10.1172/JCI9842>
23. Delhanty P.J., Neggers S.J., van der Lely A.J. Mechanisms in endocrinology: Ghrelin: The differences between acyl- and des-acyl ghrelin // *Eur. J. Endocrinol.* 2012. Vol. 167. P. 601–608. DOI: <https://www.doi.org/10.1530/EJE-12-0456>
24. King S.J., Rodrigues T., Watts A., Murray E., Wilson A., Abizaid A. Investigation of a role for ghrelin signaling in binge-like feeding in mice under limited access to high-fat diet // *Neuroscience.* 2016. Vol. 319. P. 233–245. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.01.004>
25. Delhanty P.J., Neggers S.J., van der Lely A.J. Des-acyl ghrelin: A metabolically active peptide // *Endocr. Dev.* 2013. Vol. 25. P. 112–121.
26. Dumesic D.A., Lesnick T.G., Stassart J.P., Ball G.D., Wong A., Abbott D.H. Intrafollicular antimüllerian hormone levels predict follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone (fsh) in normoandrogenic ovulatory women undergoing gonadotropin releasing-hormone analog/recombinant human fsh therapy for in vitro fertilization and embryo transfer // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 92. P. 217–221.
27. Prevot V., Dehouck B., Sharif A., Ciofi P., Giacobini P., Clasadonte J. The versatile tanycyte: A hypothalamic integrator of reproduction and energy metabolism // *Endocr. Rev.* 2018. Vol. 39. P. 333–368. DOI: <https://www.doi.org/10.1210/er.2017-00235>
28. Malone S.A., Papadakis G.E., Messina A., Mimosuni N.E.H., Trova S., Imbernon M., Allet C., Cimino I., Acierno J., Cassatella D. et al. Defective amh signaling disrupts gnRH neuron development and function and contributes to hypogonadotropic hypogonadism // *eLife.* 2019. Vol. 8. P. e47198. DOI: <https://www.doi.org/10.7554/eLife.47198>
29. Tata B., Mimouni N.E.H., Barbotin A.L., Malone S.A., Loyens A., Pigny P., Dewailly D., Catteau-Jonard S., Sundström-Poromaa I., Piltonen T.T. et al. Elevated prenatal anti-müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood // *Nat. Med.* 2018. Vol. 24. P. 834–846. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41591-018-0035-5>

30. Barbotin A.L., Peigné M., Malone S.A., Giacobini P. Emerging roles of anti-müllerian hormone in hypothalamic-pituitary function // *Neuroendocrinology*. 2019. Vol. 109. P. 218–229. DOI: <https://www.doi.org/10.1159/000500689>
31. Piltonen T.T., Giacobini P., Edvinsson Å., Hustad S., Lager S., Morin-Papunen L., Tapanainen J.S., Sundström-Poromaa I., Arffman R.K. Circulating antimüllerian hormone and steroid hormone levels remain high in pregnant women with polycystic ovary syndrome at term // *Fertil. Steril.* 2019. Vol. 111. P. 588–596. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.028>
32. Huijgen N.A., Louwers Y.V., Willemsen S.P., de Vries J.H.M., Steegers-Theunissen R.P.M., Laven J.S.E. Dietary patterns and the phenotype of polycystic ovary syndrome: The chance of ongoing pregnancy // *Reprod. Biomed. Online*. 2017. Vol. 34. P. 668–676. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.02.014>
33. Moran L.J., Ko H., Misso M., Marsh K., Noakes M., Talbot M., Frearson M., Thondan M., Stepto N., Teede H.J. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: A systematic review to inform evidence-based guidelines // *Hum. Reprod. Update*. 2013. Vol. 19. P. 432. DOI: <https://www.doi.org/10.1093/humupd/dmt015>
34. Evans M.C., Anderson G.M. Neuroendocrine integration of nutritional signals on reproduction // *J. Mol. Endocrinol.* 2017. Vol. 58. P. R107–R128. DOI: <https://www.doi.org/10.1530/JME-16-0212>
35. Chaudhari N., Dawalbhakta M., Nampoothiri L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2018. Vol. 16, N. 1. P. 37.
36. Garcia-Garcia A.L., Newman-Tancredi A., Leonardo E.D. 5-HT(1A) [corrected] receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2014. Vol. 231. P. 623–636.
37. Ruhe H.G., Mason N.S., Schene A.H., Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies // *Mol. Psychiatry*. 2007. Vol. 12. P. 331–359.
38. Chaudhari N.K., Nampoothiri L.P. Neurotransmitter alteration in a testosterone propionate-induced polycystic ovarian syndrome rat model // *Horm. Mol. Biol. Clin. Invest.* 2017. Vol. 29. P. 71–77.
39. Aydin M., Yilmaz B., Alcin E., Nedzvetsky V.S., Sahin Z., Tuzcu M. Effects of letrozole on hippocampal and cortical catecholaminergic neurotransmitter levels, neural cell adhesion molecule expression and spatial learning and memory in female rats // *Neuroscience*. 2008. Vol. 151. P. 186–194.

References

1. de Niet J.E., de Koning C.M., Pastoor H., Duivenvoorden H.J., Valkenburg O., Ramakers M.J., Passchier J., de Klerk C., Laven J.S.E. Psychological well-being and sexarche in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2020; 25 (6): 1497–503. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deq068>
2. Clinical recommendations (treatment protocol) «Polycystic ovary syndrome in reproductive age (modern approaches to diagnosis and treatment)» (approved by the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists). 2015.
3. Witchel S.F., Roumimper H., Oberfield S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2016; 45: 329–44. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.ecl.2016.01.004>
4. Hollinrake E. A., Maifeld M., Van Voorhis B.J., Dokras A. Increased risk of depressive Abreu disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007; 87: 1369–76.
5. Barnard L., Ferriday D., Guenther N., Strauss B., Balen A.H., Dye L. Quality of life and psychological well being in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2007; 22: 2279–86.
6. Azizi M.E.F. Psychosomatic aspects of polycystic ovarian syndrome: a review. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2017; 11 (2): e6595.
7. Ilie I.R. Neurotransmitter, neuropeptide and gut peptide profile in PCOS-pathways contributing to the pathophysiology, food intake and psychiatric manifestations of PCOS. *Adv Clin Chem*. 2020; 96: 85–135. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/bs.acc.2019.11.004>
8. Escobar-Morreale H., Millán J. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2007; 18: 266–72. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.tem.2007.07.003>
9. Baker J.H., Girdler S.S., Bulik C.M. The role of reproductive hormones in the development and maintenance of eating

- disorders. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2012; 7: 573–83. DOI: <https://www.doi.org/10.1586/eog.12.54>
10. Huijgen N.A., Laven J.S., Labee C.T., Louwers Y.V., Willemsen S.P., Steegers-Theunissen R.P. Are dieting and dietary inadequacy a second hit in the association with polycystic ovary syndrome severity? *PLoS ONE*. 2015; 10: e0142772. DOI: <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0142772>
11. Esnafoglu E., Ozturan D.D. The relationship of severity of depression with homocysteine, folate, vitamin b12, and vitamin d levels in children and adolescents. *Child Adolesc Ment Health*. 2020. DOI: <https://www.doi.org/10.1111/camh.12387>
12. Schaumberg K., Welch E., Breithaupt L., Hübel C., Baker J.H., Munn-Chernoff M.A., Yilmaz Z., Ehrlich S., Mustelin L., Ghaderi A., et al. The science behind the academy for eating disorders' nine truths about eating disorders. *Eur Eat Disord Rev*. 2017; 25: 432–50. DOI: <https://www.doi.org/10.1002/erv.2553>
13. Kelly Y., Zilanawala A., Sacker A., Hiatt R., Viner R. Early puberty in 11-year-old girls: Millennium cohort study findings. *Arch Dis Child*. 2017; 102: 232–37. DOI: <https://www.doi.org/10.1136/archdischild-2016-310475>
14. Nguyen N.T.K., Fan H.Y., Tsai M.C., Tung T.H., Huynh Q.T.V., Huang S.Y., Chen Y.C. Nutrient intake through childhood and early menarche onset in girls: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020; 12: 2544. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/nu12092544>
15. Rothenberg S.S., Beverley R., Barnard E., Baradaran-Shoraka M., Sanfilippo J.S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 48: 103–14. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2017.08.008>
16. Mizgier M., Jarząbek-Bielecka G., Opydo-Szymaczek J., Wendland N., Więckowska B., Kędzia W. Risk factors of overweight and obesity related to diet and disordered eating attitudes in adolescent girls with clinical features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Med*. 2020; 9: 3041. DOI: <https://www.doi.org/10.3390/jcm9093041>
17. Larsen J.K., van Ramshorst B., van Doornen L.J., Geenen R. Salivary cortisol and binge eating disorder in obese women after surgery for morbid obesity. *Int J Behav Med*. 2009; 16: 311–5. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s12529-009-9036-6>
18. Rosmond R., Holm G., Bjorntorp P. Food-induced cortisol secretion in relation to anthropometric, metabolic and haemodynamic variables in men. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 2000; 24: 416–22. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801173>
19. Hu M., Richard J.E., Maliqueo M., Kokosar M., Fornes R., Benrick A., et al. Maternal testosterone exposure increases anxiety-like behavior and impacts the limbic system in the offspring. *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.* 2015; 112: 14348–53.
20. Moore A.M., Campbell R.E. Polycystic ovary syndrome: understanding the role of the brain. *Front Neuroendocrinol*. 2017; 46: 1–14.
21. Hu M., Richard J.E., Maliqueo M., Kokosar M., Fornes R., Benrick A., Jansson T., Ohlsson C., Wu X., Skibicka K.P., et al. Maternal testosterone exposure increases anxiety-like behavior and impacts the limbic system in the offspring. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2015; 112: 14348–53. DOI: <https://www.doi.org/10.1073/pnas.1507514112>
22. El-Hashimi K., Pierroz D.D., Hileman S.M., Bjorbaek C., Flier J.S. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Investig*. 2000; 105: 1827–32. DOI: <https://www.doi.org/10.1172/JCI9842>
23. Delhanty P.J., Neggers S.J., van der Lely A.J. Mechanisms in endocrinology: Ghrelin: The differences between acyl- and des-acyl ghrelin. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167: 601–8. DOI: <https://www.doi.org/10.1530/EJE-12-0456>
24. King S.J., Rodrigues T., Watts A., Murray E., Wilson A., Abizaid A. Investigation of a role for ghrelin signaling in binge-like feeding in mice under limited access to high-fat diet. *Neuroscience*. 2016; 319: 233–45. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.01.004>
25. Delhanty P.J., Neggers S.J., van der Lely A.J. Des-acyl ghrelin: A metabolically active peptide. *Endocr Dev*. 2013; 25: 112–21.
26. Dumesic D.A., Lesnick T.G., Stassart J.P., Ball G.D., Wong A., Abbott D.H. Intrafollicular antimüllerian hormone levels predict follicle responsiveness to follicle-stimulating hormone (fsh) in normoandrogenic ovulatory women undergoing gonadotropin releasing-hormone analog/recombinant human fsh therapy for in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2009; 92: 217–21.
27. Prevot V., Dehouck B., Sharif A., Ciofi P., Giacobini P., Clasadonte J. The versatile tancycyte: A hypothalamic integrator of reproduction and energy metabolism. *Endocr Rev*. 2018; 39: 333–68. DOI: <https://www.doi.org/10.1210/er.2017-00235>
28. Malone S.A., Papadakis G.E., Messina A., Mimouni N.E.H., Trova S., Imbernon M., Allet C.,

- Cimino I., Acierio J., Cassatella D., et al. Defective amh signaling disrupts gnRH neuron development and function and contributes to hypogonadotropic hypogonadism. *eLife*. 2019; 8: e47198. DOI: <https://www.doi.org/10.7554/eLife.47198>
29. Tata B., Mimouni N.E.H., Barbotin A.L., Malone S.A., Loyens A., Pigny P., Dewailly D., Catteau-Jonard S., Sundström-Poromaa I., Piltonen T.T., et al. Elevated prenatal anti-müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nat Med*. 2018; 24: 834–46. DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41591-018-0035-5>
30. Barbotin A.L., Peigné M., Malone S.A., Giacobini P. Emerging roles of anti-müllerian hormone in hypothalamic-pituitary function. *Neuroendocrinology*. 2019; 109: 218–29. DOI: <https://www.doi.org/10.1159/000500689>
31. Piltonen T.T., Giacobini P., Edvinsson Å., Hustad S., Lager S., Morin-Papunen L., Tapanainen J.S., Sundström-Poromaa I., Arffman R.K. Circulating antimüllerian hormone and steroid hormone levels remain high in pregnant women with polycystic ovary syndrome at term. *Fertil Steril*. 2019; 111: 588–96. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.11.028>
32. Huijgen N.A., Louwers Y.V., Willemsen S.P., de Vries J.H.M., Steegers-Theunissen R.P.M., Laven J.S.E. Dietary patterns and the phenotype of polycystic ovary syndrome: The chance of ongoing pregnancy. *Reprod Biomed Online*. 2017; 34: 668–76. DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.02.014>
33. Moran L.J., Ko H., Misso M., Marsh K., Noakes M., Talbot M., Frearson M., Thondan M., Stepto N., Teede H.J. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: A systematic review to inform evidence-based guidelines. *Hum Reprod Update*. 2013; 19: 432. DOI: <https://www.doi.org/10.1093/humupd/dmt015>
34. Evans M.C., Anderson G.M. Neuroendocrine integration of nutritional signals on reproduction. *J Mol Endocrinol*. 2017; 58: R107–R128. DOI: <https://www.doi.org/10.1530/JME-16-0212>
35. Chaudhari N., Dawalbhakta M., Nampoothiri L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018; 16 (1): 37.
36. Garcia-Garcia A.L., Newman-Tancredi A., Leonardo E.D. 5-HT(1A) [corrected] receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014; 231: 623–36.
37. Ruhe H.G., Mason N.S., Schene A.H., Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry*. 2007; 12: 331–59.
38. Chaudhari N.K., Nampoothiri L.P. Neurotransmitter alteration in a testosterone propionate-induced polycystic ovarian syndrome rat model. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2017; 29: 71–7.
39. Aydin M., Yilmaz B., Alcin E., Nedzvetsky V.S., Sahin Z., Tuzcu M. Effects of letrozole on hippocampal and cortical catecholaminergic neurotransmitter levels, neural cell adhesion molecule expression and spatial learning and memory in female rats. *Neuroscience*. 2008; 151: 186–94.