

Сучасні погляди на метаболічні аспекти синдрому полікістозних яєчників

О. О. Корчинська, І. І. Хаща, Т. Р. Шуміліна

Ужгородський національний університет

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є поширеним ендокринним розладом у жінок репродуктивного віку і характеризується надмірним рівнем андрогенів та овуляторною дисфункцією. СПКЯ із широким спектром гетерогенних синдромів впливає на здоров'я значної частини жіночого населення світу.

СПКЯ – це комплексна ендокринопатія, що включає сукупність різноманітних симптомів, таких, як порушення менструального циклу, безпліддя, акне, гірсутизм і кілька метаболічних розладів. Ураховуючи різноманітні клінічні прояви, невідому етіологію та складну патофізіологію, діагноз СПКЯ досі залишається предметом суперечок.

Поширеність СПКЯ часто оцінюють від 2% до 26%. Зазначена суттєва різниця у рівні поширеності може бути наслідком відмінностей у діагностичних критеріях, гетерогенності вибірки, соціально-економічному статусі, доступі до медичної допомоги та загальної обізнаності щодо здоров'я. Крім того, ураховуючи численні фенотипи СПКЯ та той факт, що його діагностують переважно гінекологи та ендокринологи, тоді як в інших спеціальностях та первинній медичній допомозі це погано вивчено, дані оцінки іноді можуть бути заниженими.

Стаття є оглядом наукових публікацій щодо різних патогенетичних аспектів розвитку СПКЯ, який виникає у результаті полігенної сприйнятливості у поєднанні з впливом навколишнього середовища, яке може включати епігенетичні зміни та внутрішньоутробне програмування. Расові та етнічні відмінності можуть впливати на клінічні прояви через генетичну та екологічну схильність до ендокринопатій та метаболічних захворювань. На додаток до добре відомих клінічних проявів гіперандрогенії та овуляторної дисфункції, жінки з СПКЯ мають підвищений ризик несприятливих наслідків для психічного здоров'я, ускладнень вагітності та кардіометаболічних захворювань.

Методи лікування мають обмежену ефективність, здебільшого через те, що розробленню ліків заважає неповне визначення основних патофізіологічних процесів. Досягнення у генетиці, метаболоміці та структурі адипоцитів покращили розуміння ключових змін у нейроендокринних, ентероендокринних і стероїдогенних шляхах, включаючи підвищення пульсації гонадотропін-рилізинг-гормону, надлишок андрогенів, резистентність до інсуліну та зміни у мікробіомі кишечника.

Багато пацієнток мають високі рівні 11-оксигенованих андрогенів із високою андрогенною активністю, що може спричинити метаболічний ризик. Ці досягнення спонукали до розроблення нових методів лікування, включно з тими, які спрямовані на вісь нейрокінін–кісептин вище гонадотропін-рилізинг-гормону, з потенціалом для зменшення несприятливих клінічних наслідків і покращення результатів для пацієнток.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, метаболізм, гіперінсулінемія, ендокринопатія.

Current perspectives on the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome

О. О. Korczynska, I. I. Khascha, T. R. Shumilina

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder in women of reproductive age and is characterized by excessive androgen levels and ovulatory dysfunction. PCOS with a wide range of heterogeneous syndromes affects the health of a large part of the female population of the world.

PCOS is a complex endocrinopathy that includes a variety of symptoms, such as menstrual disorders, infertility, acne, hirsutism, and several metabolic disorders. Given the different clinical manifestations, unknown etiology, and complex pathophysiology, the diagnosis of PCOS is still controversial.

The prevalence of PCOS is often estimated between 2% and 26%. This significant difference in prevalence may be due to differences in diagnostic criteria, sample heterogeneity, socioeconomic status, access to health care, and general health awareness. Furthermore, given the multiple phenotypes of PCOS and the fact that it is predominantly diagnosed by gynecologists and endocrinologists, while it is poorly studied in other specialties and primary care physicians, these estimates may sometimes be lower.

The article is a review of the scientific literature on various pathogenetic aspects of the development of PCOS, which arises as a result of polygenic susceptibility in combination with environmental influences, which may include epigenetic changes and intrauterine programming. Racial and ethnic differences may influence clinical manifestations through the genetic and environmental predisposition to endocrinopathies and metabolic diseases. In addition to the well-known clinical manifestations of hyperandrogenism and ovulatory dysfunction, women with PCOS are at increased risk for adverse mental health outcomes, pregnancy complications, and cardiometabolic disease.

Treatment methods have limited effectiveness, mostly due to the fact that the development of drugs is difficult by an incomplete definition of the main pathophysiological processes. Advances in adipocyte genetics, metabolomics, and structure have improved understanding of key changes in neuroendocrine, enteroendocrine, and steroidogenic pathways, including increased gonadotropin-releasing hormone pulsatility, androgen excess, insulin resistance, and changes in the gut microbiome. Many patients have high levels of 11-oxygenated androgens with high androgenic activity, which may pose a metabolic risk. These advances have prompted the development of new therapies, including those targeting the neurokinin–kisspeptin axis upstream of gonadotropin-releasing hormone, with the potential to reduce adverse clinical outcomes and improve patient outcomes.

Keywords: polycystic ovary syndrome, metabolism, hyperinsulinemia, endocrinopathy.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є поширеним метаболічним і репродуктивним розладом [1], який по-різному характеризується високим рівнем андрогенів, резистентністю до інсуліну та овуляторною дисфункцією. СПКЯ тепер також визначений як метаболічний стан, пов'язаний із довгостроковими ризиками для здоров'я, включаючи цукровий діабет 2-го типу та серцево-судинні захворювання, несприятливі наслідки для психічного здоров'я та зниження якості життя [2]. Покращене розуміння патогенезу захворювання сприяє розробленню нових методів лікування [3] та кращим результатам для пацієток [4].

Мета роботи: узагальнення розуміння ключових патофізіологічних процесів при СПКЯ, важливості нових досліджень нейроендокринної дисфункції, порушень стероїдогенезу та змін у біології адипоцитів, а також потенційних наслідків для діагностики та лікування СПКЯ.

У даній роботі використано методи бібліографічного та контент-аналізу літератури, порівняльного підходу та синтезу, а також семантичного групування щодо особливостей СПКЯ. Здійснено пошук на ClinicalTrials.gov, у Кокранівському центральному реєстрі контрольованих досліджень (CENTRAL) і в реєстрі міжнародних стандартних рандомізованих контрольованих досліджень (ISRCTN).

Пріоритет надавали великомасштабним рандомізованим контрольованим дослідженням і систематичним оглядам. Усі документи, знайдені на різноманітних офіційних веб-сайтах, були проаналізовані, а зібрану інформацію порівняли і згрупували.

Патофізіологія та нейроендокринні порушення системи гіпоталамус–гіпофіз–яєчники при СПКЯ

Підвищена пульсація гонадотропін-релізінг-гормону (ГнРГ) зумовлює підвищену секрецію лютеїнізуючого гормону, що призводить до порушення фолікулогенезу та збільшення вироблення андрогенів яєчниками [5]. Також збільшується кількість наднирковозалозних андрогенів, включаючи 11-оксигеновані андрогени, які периферійно активуються нирковою 11 β -гидроксистероїддегідрогеназою типу 2 (ГсД11В2) і альдокеторедуктазою типу 1С3 (АКР1С3) в адипоцитах. Стероїд-5 α -редуктаза (СРД5А) перетворює 11-кетотестостерон в 11-кетодигідротестостерон. Надлишок андрогенів стимулює відкладення абдомінальної жирової тканини, що згодом підвищує резистентність до інсуліну та гіперінсулінемію.

Гіперінсулінемія стимулює активність АКР1С3, збільшує вироблення андрогенів яєчниками (через його дію як ко-гонадотропін) і корою надниркових залоз, зменшує вироблення печінкового глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і пригнічує негативний зворотний зв'язок, опосередкований прогестероном, з нейронами GnRH, збільшуючи надлишок андрогенів у вадовому колі (рис. 1).

Нейрони з нейромедіатором кіспептину, нейрокініну В і динорфіну А (нейрони КНДу) [6] діють паракринно і автокринно, регулюючи вивільнення кіспептину з нейронів ГнРГ і, як наслідок, пульсацію ГнРГ. Нейрокінін В зв'язується з рецепторами нейрокініну-3 (НК3R), щоб стимулювати вивільнення кіспептину, тоді як динорфін зв'язується з каппа-опіоїдними ре-

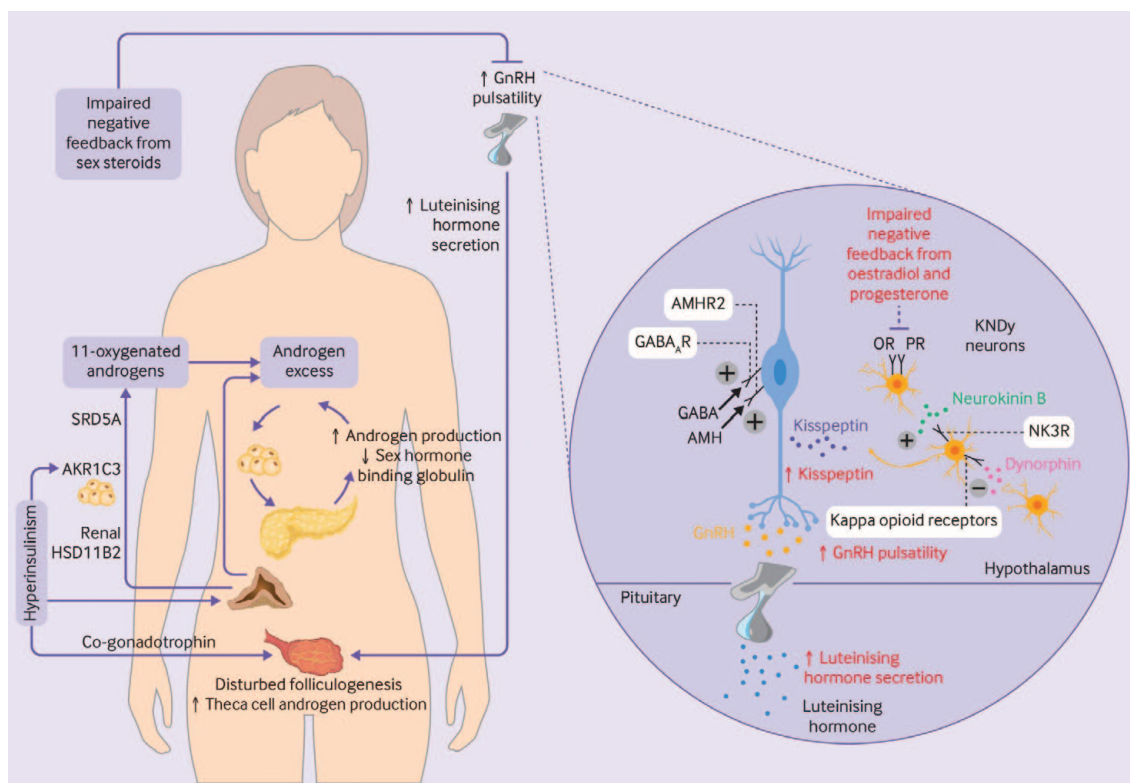


Рис. 1. Патофізіологія та нейроендокринні порушення системи гіпоталамус–гіпофіз–яєчники при СПКЯ [11]

Примітка. Нейроендокринні відхилення у контролі компонентів показано червоним кольором.

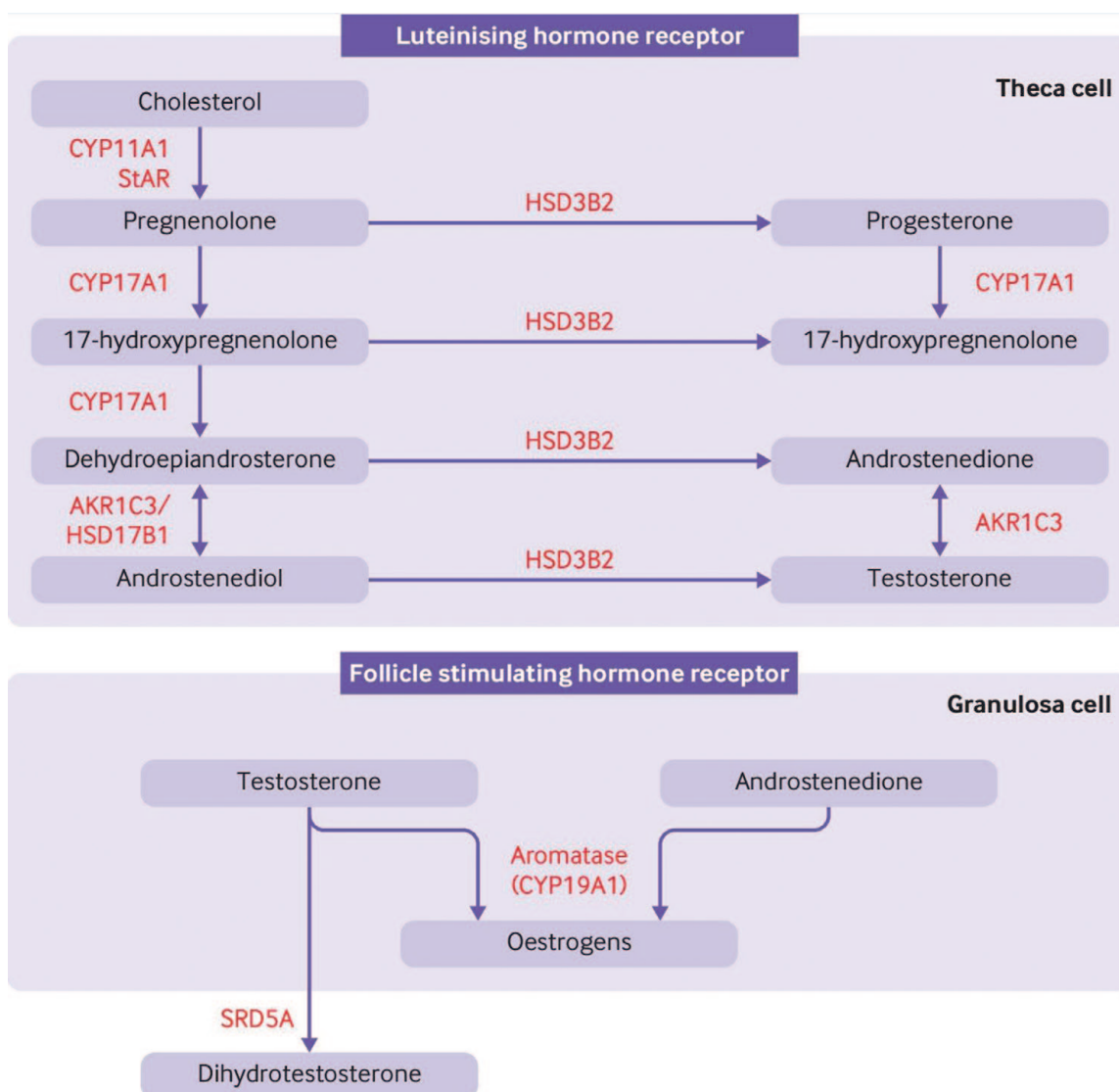


Рис. 2. Класичний шлях синтезу андрогенів [11]

цепторами, щоб пригнічувати вивільнення кіспептину. Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) і антимюллерів гормон (АМГ) зв'язуються з рецепторами ГАМК А і рецепторами АМГ типу 2 (АМГР2) відповідно, стимулюючи пульсацію ГнРГ [7, 8]. Порушення негативного зворотного зв'язку між естрадіолом та прогестероном спостерігається на рівні гіпоталамуса [9, 10].

Класичний шлях синтезу андрогенів

Лютеїнізуючий гормон стимулює класичний шлях синтезу андрогенів у тека-клітинах яєчників. Холестерин транспортується до внутрішньої мітохондріальної мембрани за допомогою стероїдогенного гострого регуляторного білка (СтГРБ) [11]. Система розщеплення фермента цитохрому Р450, СYP11A1, феродоксину та феродоксинредуктази перетворює холестерин на прегненолон. Експресія СYP11A1 стимулюється активацією рецептора лютеїнізуючого гормону [12–14].

Прегненолон транспортується до гладкого ендоплазматичного ретикулуму, де він перетворюється на

17-гідроксипрегненолон, а потім у дегідроепіандростерон за допомогою 17-гідроксилазної та 17,20-ліазної субодиниці фермента СYP17A1 відповідно. Потім дегідроепіандростерон перетворюється на андростендіон або андростендіол, а потім – на тестостерон за допомогою комбінації 3 β -гідроксистероїддегідрогенази типу 2 (ГДСЗВ2) і АКР1С3 [13].

17 β -гідроксистероїддегідрогеназа типу 1 (ГДСД17В1) також каталізує перетворення дегідроепіандростерону в андростендіол [15]. ГДСЗВ2 перетворює прегненолон і 17-гідроксипрегненолон на прогестерон і 17-гідроксипрогестерон відповідно, які є субстратами для альтернативного шляху синтезу андрогенів [16].

Андростендіон і тестостерон дифундують у гранульозні клітини, де вони перетворюються на естрогени під дією ароматази (СYP19A1) під контролем активації рецептора фолікулостимулювального гормону (рис. 2). Тестостерон може перетворюватися на дигідротестостерон за допомогою СРД5А у периферійних тканинах [17].

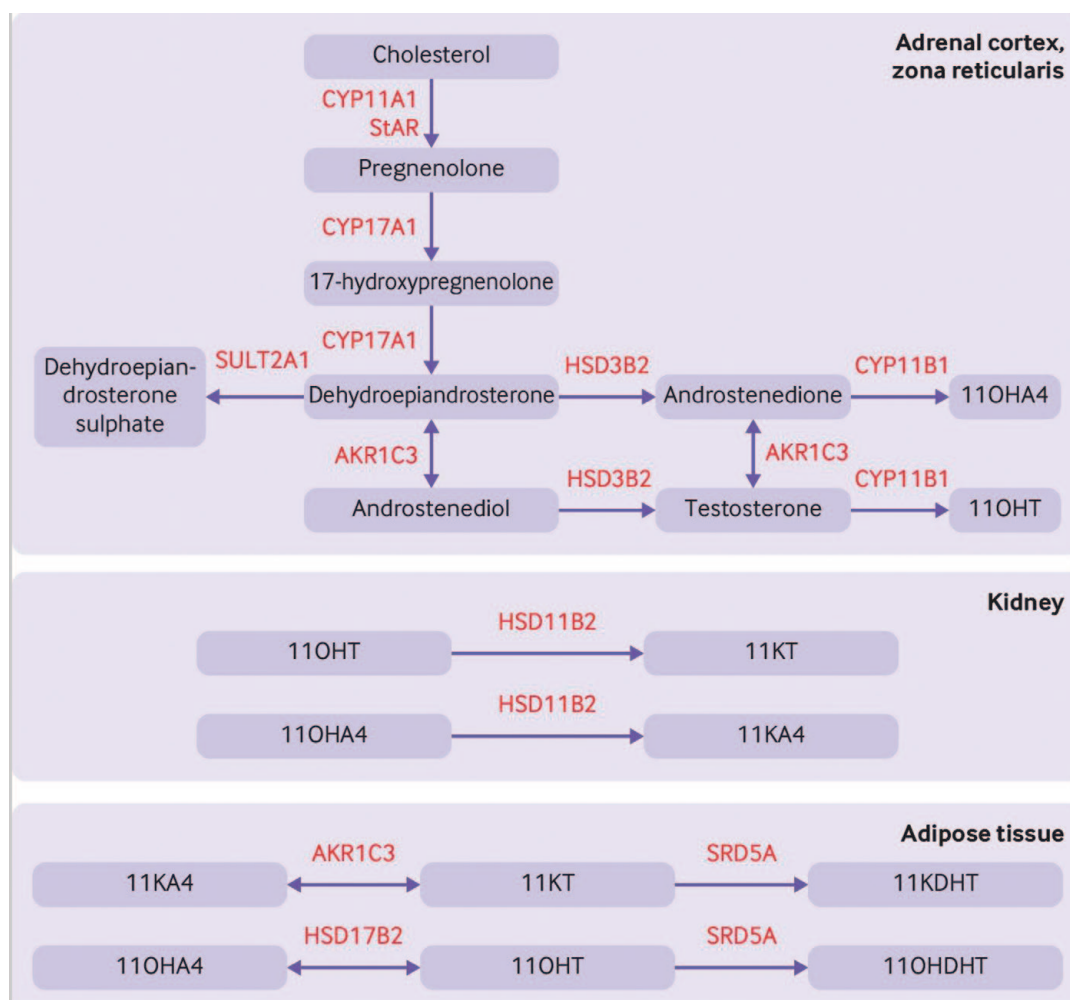


Рис. 3. Синтез андрогенів у наднирковозалозних і периферійних тканинах [11]

Примітка: CYP11A1, CYP17A1, CYP11B1 — ферменти цитохрому P450.

Синтез андрогенів у наднирковозалозних і периферійних тканинах

Андростендіон і тестостерон виробляються класичним шляхом. Дегідроепіандростерон перенаправляється до андрогенів або сульфатується до дегідроепіандростерону сульфату [18] за допомогою сульфотрансферази ST2A1.

Андростендіон і тестостерон гідроксильються 11 β -гідроксилазою (CYP11B) з утворенням великої кількості 11 β -гідроксіандростендіону (11ГсА4) і меншої кількості 11 β -гідроксітестостерону (11ГсТ) [19].

Ниркова 11 β -гідроксістероїддегідрогеназа типу 2 (ГСД11B2) перетворює 11ГсТ в 11-кетотестостерон (11КТ) [20] і 11ГсА4 в 11-кетоандростендіон (11КА4).

У жировій тканині 11КА4 метаболізується до 11-кетотестостерону (11КТ) і 11-кетодигідротестостерону (11КДТ) за допомогою АКР1С3 і СРД5А відповідно [21].

11ГсА4 метаболізується до 11ГсТ і 11 β -гідроксидигідротестостерону (11ГДТ) за допомогою 17 β -гідроксістероїддегідрогенази типу 2 (ГСД17B2) і СРД5А відповідно. 11КТ і 11КДТ є потужними агоністами андрогенного рецептора, тоді як 11ГсТ і 11ГсДТ чинять слабшу дію (рис. 3).

Раніше вважали, що СПКЯ – це переважно захворювання, пов'язане з надмірним виробленням андрогенів у яєчниках [22], але надниркові залози та периферійні тканини тепер вважають важливими джерелами андрогенів у пацієток із СПКЯ. Підвищені концентрації дегідроепіандростерону сульфату, майже виняткового продукту кори надниркових залоз, виявляють у 20–30% пацієток із цим синдромом.

Експресія фермента, що активує андрогени у підшкірній жировій тканині, підвищується. Відбувається пригнічення ліполізу та посилення ліпогенезу [23]. Ці спостереження свідчать про те, що інгібування фермента АКР1С3 може бути привабливою терапевтичною мішенню для пацієток із СПКЯ.

Гіперінсулінемія

- Інсулінорезистентність і, як наслідок, гіперінсулінемія відіграють важливу роль у стимулюванні синтезу андрогенів у багатьох ендокринних тканинах. Інсулін діє як ко-гонадотропін у яєчниках [24], порушує опосередковане прогестероном інгібування генератора імпульсів ГнРГ [25] і полегшує синтез андрогенів у надниркових залозах

шляхом збільшення стероїдогенезу, стимульованого АКТГ [26].

- Експресія та активність АCR1С3 в адипоцитах посилюється інсуліном, що сприяє підвищенню синтезу андрогенів [27].
- Інсулін також пригнічує глобулін, що зв'язує статеві гормони, сприяючи гіперандрогенії шляхом збільшення відсотка вільних біологічно активних андрогенів [28]. Надмірне продукування андрогенів потім стимулює гіперінсулінемію, що призводить до вадового кола між надлишком андрогенів та інсуліну [29].
- Кілька досліджень також свідчать про причетність гіперандрогенії до накопичення абдомінальної та вісцеральної жирової тканини при СПКЯ [30, 31]. Ця гіперандрогенія ще більше стимулює резистентність до інсуліну та, як наслідок, вироблення андрогенів (рис. 4).
- Подібно до гіперандрогенії, резистентність до інсуліну не є універсальною ознакою СПКЯ, хоча систематичний огляд досліджень гіперінсулінемії та еуглікемії з участю 1224 жінок із СПКЯ і 741 жінки контрольної групи засвідчив, що чутливість до інсуліну була нижчою у жінок із СПКЯ (на 27%) [31].
- Дослідження метаболізму стероїдів у пацієток із СПКЯ може дати більше інформації. Одне таке перехресне дослідження (n=488), яке поєднує мас-спектрометричне мультистероїдне профілювання, виявило 3 окремі групи пацієток на основі переважного джерела андрогенів [32]. Ці групи мають різні метаболіти і ризик метаболічних ускладнень:
 - група класичного надлишку андрогенів яєчникового походження,
 - група надлишку андрогенів наднирковозалозного походження (що включає 11-оксигеновані андрогени),
 - група з порівняно незначним надлишком андрогенів [32].

Група наднирковозалозних андрогенів мала найвищий рівень гірсутизму, резистентності до інсуліну та цукрового діабету 2-го типу. Ці висновки ставлять під сумнів розуміння про СПКЯ як єдиного цілого і можуть спонукати до перегляду класифікації захворювання на підставі метаболомічної ознаки (рис. 5).

Зміни структури та функції адипоцитів

Зміни у морфології та функції білої жирової тканини спостерігаються у жінок із СПКЯ, включаючи збільшення кількості адипоцитів, зниження рівня ліпопротеїдліпази [33] та підвищення секреції прозапальних цитокінів [34]. Функція бурої

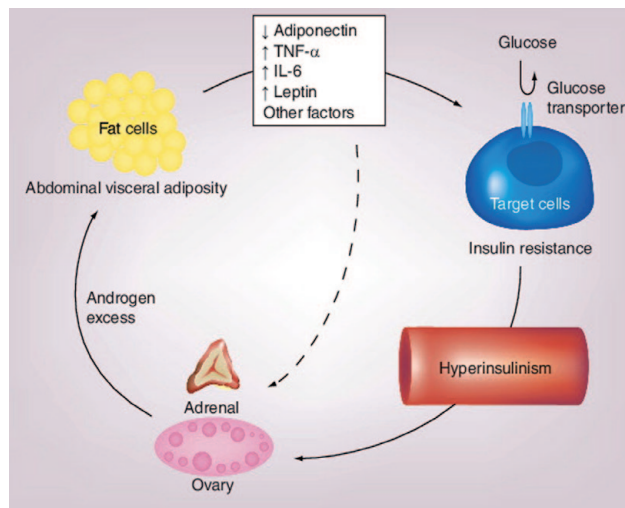


Рис. 4. Метаболізм інсуліну при СПКЯ [28]

жирової тканини також може бути порушена, оскільки у жінок спостерігався знижений постпрандіальний термогенез порівняно з контрольною групою за індексом маси тіла [35].

Цей дефект може бути спричинений надлишком андрогенів, оскільки пренатально андрогенізовані вівці мають знижений постпрандіальний термогенез у дорослому віці [36], що супроводжується зниженою жировою експресією термогенних роз'єднувальних білків і симпатичної активності. Нащадки пренатально андрогенізованих овець також продемонстрували знижені печінкову експресію та фактора росту фібробластів [37], гормону, який регулює функцію адипоцитів, чутливість до інсуліну та енергетичний баланс.

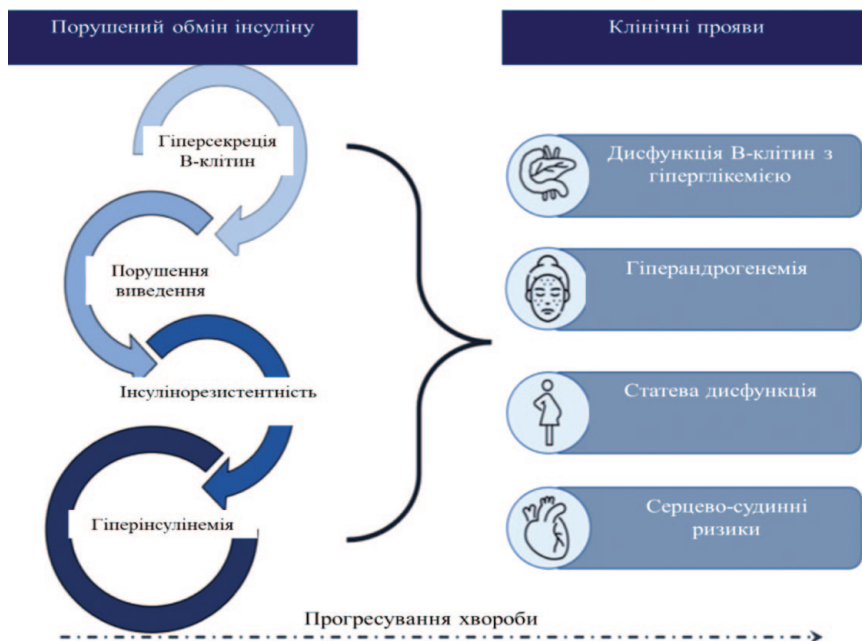


Рис. 5. Метаболізм інсуліну та клінічні прояви при СПКЯ



Рис. 6. Метаболізм адипокінів при СПКЯ

Примітки: зелені стрілки ілюструють сприятливий ефект, червоні стрілки – несприятливий вплив на патофізіологію СПКЯ, червоно-зелені – наявність як корисних, так і побічних ефектів адипокіну; * – очікується ідентифікувати додаткові батокіни (ХУ), що впливають на СПКЯ; “↑” – збільшення; “↓” – зменшення.

Тому цільова експресія фактора росту фібробластів протягом відповідного періоду розвитку може бути хорошим терапевтичним варіантом (рис. 6).

Кишкова мікробіота та метаболізм жовчних кислот

Нещодавні дослідження встановили, що зміни у мікробіомі кишечника входять до патогенезу СПКЯ. Жінки мають більш високі рівні *Bacteroides vulgatus* у кишечнику та більш низькі рівні глікодеоксихолевої кислоти та тауроурсодезоксихолевої кислоти [38].

Пероральне уведення через зонд мікробіоти від особи із СПКЯ або з чистим *B. vulgatus* у мишей спричинило розвиток резистентності до інсуліну, зміни у метаболізмі жовчних кислот, зниження секреції інтерлейкіну-22, порушення циклу та морфології яєчників.

А уведення інтерлейкіну-22 або глікодеоксихолевої кислоти покращувало чутливість до інсуліну, знижувало рівень тестостерону та нормалізувало стан естрального циклу [38].

На сьогодні виявлено чотири клінічні варіанти (фенотипи) СПКЯ [39]:

1. Фенотип А (класичний), який характеризується наявністю усіх трьох ознак синдрому: гіперандрогенія

(клінічна та/або біохімічна) + ановуляція + полікістозна трансформація яєчників (за даними УЗД).

2. Фенотип В, або неповний класичний: гіперандрогенія + ановуляція.

3. Фенотип С, або овуляторний: гіперандрогенія + полікістозна трансформація яєчників.

4. Фенотип D, або неандрогенний: ановуляція + полікістозна трансформація яєчників [40, 41].

ВИСНОВКИ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є поширеним репродуктивним і метаболічним розладом, що виникає у результаті полігенного впливу навколишнього середовища. Ключові патологічні зміни включають нейроендокринну дисрегуляцію, надмірне продукування андрогенів, резистентність до інсуліну та зміни у жировій тканині, причому варіації у дисфункції цих шляхів зумовлюють відмінності у фенотиповій експресії та тяжкості захворювання.

Досягнення у генетичному розумінні разом із новими методами оцінювання стероїдного метаболізму визначили нові біологічні мішені, поставили під сумнів сприйняття СПКЯ як єдиного цілого та можуть

сприяти індивідуальному підходу до довгострокового метаболічного спостереження на підставі метаболомічної ознаки. Ці досягнення вперше могли б уможливити розроблення специфічних медикаментозних методів лікування розладу на підставі кращого розуміння метаболічних аспектів.

Для вивчення нових терапевтичних можливостей тепер необхідні добре сплановані, багатоцентрові, орієнтовані на пацієнтку клінічні випробування щодо антагоністів рецепторів нейрокініну, лікування на основі кіспептину та удосконалених протидіабетичних препаратів.

Відомості про авторів

Корчинська Оксана Олександрівна – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 290-97-58. *E-mail: xena.0474@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7265-4829

Хашча Іван Іванович – д-р мед. наук, проф., кафедра акушерства та гінекології, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (050) 516-64-46. *E-mail: ivan.khascha@uzhnu.edu.ua*

ORCID: 0009-0005-5588-6253

Шуміліна Тетяна Романівна – студентка 6-го курсу, медичний факультет, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; тел.: (066) 577-13-48. *E-mail: tetyana2001t@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9423-5553

Information about the authors

Korchynska Oksana O. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Uzhhorod National University; tel.: (050) 290-97-58. *E-mail: xena.0474@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-7265-4829

Khashcha Ivan I. – MD, PhD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Uzhhorod National University; tel.: (050) 516-64-46. *E-mail: ivan.khascha@uzhnu.edu.ua*

ORCID: 0009-0005-5588-6253

Shumilina Tetyana R. – 6-course Student, Faculty of Medicine, Uzhhorod National University; tel.: (066) 577-13-48. *E-mail: tetyana2001t@gmail.com*

ORCID: 0000-0001-9423-5553

ПОСИЛАННЯ

- Garg A, Patel B, Abbara A, Dhillo WS. Treatments targeting neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(2):156-64. doi: 10.1111/cen.14704.
- Allen LA, Shrikrishnapalasuriyar N, Rees DA. Long-term health outcomes in young women with polycystic ovary syndrome: A narrative review. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;97(2):187-98. doi: 10.1111/cen.14609.
- Gibson-Helm M, Teede H, Dunaif A, Dokras A. Delayed Diagnosis and a Lack of Information Associated With Dissatisfaction in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):604-12. doi: 10.1210/je.2016-2963.
- Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2023;189(2):43-64. doi: 10.1093/aje/ndo/lvad096. PMID: 37580861.
- Walters KA, Edwards MC, Tesic D, Caldwell ASL, Jimenez M, Smith JT, et al. The Role of Central Androgen Receptor Actions in Regulating the Hypothalamic-Pituitary-Ovarian Axis. *Neuroendocrinology*. 2018;106(4):389-400. doi: 10.1159/000487762.
- Hu KL, Chen Z, Li X, Cai E, Yang H, Chen Y, et al. Advances in clinical applications of kisspeptin-GnRH pathway in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022;20(1):81. doi: 10.1186/s12958-022-00953-y.
- Clarkson J, d'Anglemont de TX, Moreno AS, Colledge WH, Herbison AE. Kisspeptin-GPR54 signaling is essential for preovulatory gonadotropin-releasing hormone neuron activation and the luteinizing hormone surge. *J Neurosci*. 2008;28(35):8691-7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1775-08.2008.
- Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, Gottsch ML, Braun RE, Eacker SM, et al. Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology*. 2005;146(7):2976-84. doi: 10.1210/en.2005-0323.
- Ruddenklau A, Campbell RE. Neuroendocrine Impairments of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol*. 2019;160(10):2230-42. doi: 10.1210/en.2019-00428.
- Syusyuka VG, Sergienko MY, Makurina GI, Yershova OA, Chornenka AS. Characteristics of phenotypes (clinical variants) of polycystic ovary syndrome in women of reproductive age. *Reprod Health Woman*. 2021;2(47):27-31.
- Dong J, Rees DA. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and therapeutic opportunities. *BMJ Med*. 2023;2(1):e000548. doi: 10.1136/bmjmed-2023-000548
- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev*. 2016;37:467-520. doi: 10.1210/er.2015-1104.
- Naamneh ER, du Toit T, Flück CE. Basics of androgen synthesis and action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36:101665. doi: 10.1016/j.beem.2022.101665.
- Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):9. doi: 10.1186/s13048-022-01091-0.
- Li X, Hu S, Zhu Q, Yao G, Yao J, Li J, et al. Addressing the role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the development of polycystic ovary syndrome and the putative therapeutic effects of its selective inhibition in a preclinical model. *Metabolism*. 2021;119:154749. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154749.
- Gambineri A, Fanelli F, Tomassoni F, Munarini A, Pagotto U, Andrew R, et al. Tissue-specific dysregulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome compared with weight-matched controls. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(1):47-57. doi: 10.1530/EJE-13-1030.
- Peitsidis P, Agrawal R. Role of vascular endothelial growth factor in women with PCO and PCOS: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2010;20(4):444-52. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.01.007.
- Moran C, Reyna R, Boots LS, Azziz R. Adrenocortical hyperresponsiveness to corticotropin in polycystic ovary syndrome patients with adrenal androgen excess. *Fertil Steril*. 2004;81(1):126-31. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.008.
- Guo Z, Jin F, Chen S, Hu P, Hao Y, Yu Q. Correlation between biochemical and clinical hyperandrogenism parameter in polycystic ovary syndrome in relation to age. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):89. doi: 10.1186/s12902-023-01346-x.
- Turcu AF, Rege J, Auchus RJ, Rainey WE. 11-Oxygenated androgens in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(5):284-96. doi: 10.1038/s41574-020-0336-x.
- Paulukinas RD, Mesaros CA, Penning TM. Conversion of Classical and 11-Oxygenated Androgens by Insulin-Induced AKR1C3 in a Model of Human PCOS Adipocytes. *Endocrinology*. 2022;163(7):bqac068. doi: 10.1210/endo/bqac068.
- Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(4):331-42. doi: 10.1007/s11154-007-9054-0. PMID: 17932770.
- O'Reilly MW, Kempegowda P, Jenkinson C, Taylor AE, Quanson JL, Storbek KH, et al. 11-Oxygenated C19 Steroids Are the Predominant Androgens in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):840-8. doi: 10.1210/je.2016-3285.

24. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S, Helm KD, Eagleson CA, Chang RJ, et al. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls-implications for regulation of pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2360-6. doi: 10.1210/jc.2008-2606.
25. Kurylowicz A. Estrogens in Adipose Tissue Physiology and Obesity-Related Dysfunction. *Biomedicines.* 2023;11(3):690. doi: 10.3390/biomedicines11030690.
26. O'Reilly M, Gathercole L, Capper F, Arlt W, Tomlinson J. Effect of insulin on AKR1C3 expression in female adipose tissue: in-vivo and in-vitro study of adipose androgen generation in polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2015;385(1):S16. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60331-2.
27. Mohammadrezaei A, Mokhtari AA, Abbasalizad-Farhangi M, Mesgari-Abbasi M, Mousavi R. Association Between Sex Hormone-Binding Globulin, Atherogenic Indices of Plasma Among Young Sedentary Males. *Nutr Metab Insights.* 2023;16:11786388231155006. doi: 10.1177/11786388231155006.
28. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18(7):266-72. doi: 10.1016/j.tem.2007.07.003.
29. Borruel S, Fernández-Durán E, Alpañés M, Martí D, Alvarez-Blasco F, Luque-Ramírez M, et al. Global adiposity and thickness of intraperitoneal and mesenteric adipose tissue depots are increased in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1254-63. doi: 10.1210/jc.2012-3698.
30. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, Ramirez E, Margolis DJ, Sarma MK, et al. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4178-88. doi: 10.1210/jc.2016-2586.
31. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod.* 2016;31(11):2619-31. doi: 10.1093/humrep/dew243.
32. Melson E, Rocha TP, Veen RJ, Abdi L, McDonnell T, Tandl V. Machine learning-based steroid metabolome analysis reveals three distinct subtypes of polycystic ovary syndrome and implicates 11-oxygenated androgens as major drivers of metabolic risk. *EJEA.* 2023;90:OC11.2. doi: 10.1530/endoabs.90.OC11.2.
33. Mannerås-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, Jennische E, Odén A, Holm G, et al. Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):304-11. doi: 10.1210/jc.2010-1290.
34. Lemaître M, Christin-Maitre S, Kerlan V. Polycystic ovary syndrome and adipose tissue. *Ann Endocrinol (Paris).* 2023;84(2):308-15. doi: 10.1016/j.ando.2022.11.004.
35. Coffin T, Wray J, Sah R, Maj M, Nath R, Nauhria S, et al. A Review and Meta-Analysis of the Prevalence and Health Impact of Polycystic Ovary Syndrome Among Medical and Dental Students. *Cureus.* 2023;15(6):e40141. doi: 10.7759/cureus.40141.
36. Siemienowicz K, Rae MT, Howells F, Anderson C, Nicol LM, Franks S, et al. Insights into Manipulating Postprandial Energy Expenditure to Manage Weight Gain in Polycystic Ovary Syndrome. *iScience.* 2020;23(6):101164. doi: 10.1016/j.isci.2020.101164.
37. Siemienowicz KJ, Furmanska K, Filis P, Talia C, Thomas J, Fowler PA, et al. Pubertal FGF21 deficit is central in the metabolic pathophysiology of an ovine model of polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2021;525:111196. doi: 10.1016/j.mce.2021.111196.
38. Qi X, Yun C, Sun L, Xia J, Wu Q, Wang Y, et al. Gut microbiota-bile acid-interleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med.* 2019;25(8):1225-33. doi: 10.1038/s41591-019-0509-0.
39. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res.* 2007;68(5):209-17. doi: 10.1159/000101538.
40. Avramenko NV, Kabachenko OV, Barkovskiy DYe, Sierykh KV. Modern aspects of management of patients with polycystic ovary syndrome. *Zaporozhye Med J.* 2020;22(123):865-73. doi: 10.14739/2310-1210.2020.6.218474.
41. Siusiuka VG, Sergiyenko MYu, Makurina GI, Yerzhova OA, Chornenka AS. Polycystic ovary syndrome: clinical and pathogenetic aspects of a multidisciplinary problem. *Reprod Health Woman.* 2021;2(47):7-14.

Стаття надійшла до редакції 11.10.2023. – Дата першого рішення 17.10.2023. – Стаття подана до друку 17.11.2023