

Лекции

© ЛУКЬЯНОВА Д.М., СМОЛЬНОВА Т.Ю., 2017

УДК 618.11-003.4-031.14-092

Лукьянова Д.М.¹, Смольнова Т.Ю.^{2,3}

РОЛЬ СИМПАТИКО-ТОНИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ОРГАНИЗМА И ФАКТОРОВ РОСТА В ПАТОГЕНЕЗЕ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

¹ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России, 119991, г. Москва;²Кафедра репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ГБОУ ВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава России, 127437, г. Москва;³ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова" Минздрава России, 117997, г. Москва

♦ Цель исследования. Изучение вклада вегетативной нервной системы, жировой ткани как эндокринного органа и дальнейших межклеточных взаимодействий в патогенезе синдрома поликистозных яичников.

Материал и методы. Анализ данных литературы о распространенности синдрома поликистозных яичников среди женщин с нормальной массой тела и ожирением, а также об участии нервной регуляции, молекулярно-генетических и биохимических механизмов в формировании синдрома поликистозных яичников.

Результаты. Представлены данные литературы о влиянии симпатико-адреналовой системы на жировую ткань и яичники при синдроме поликистозных яичников. Рассмотрены особенности синтеза факторов роста и их влияние на формирование инсулинорезистентности, приводящей к последующей гиперинсулинемии у пациенток с данным синдромом.

Заключение. Синдром поликистозных яичников — широко распространенная многофакторная патология, обусловленная как генетическими, так и средовыми факторами. Особую роль в патогенезе синдрома играют изменения вегетативной регуляции, углеводного обмена и стероидогенеза. В обзоре представлены данные о влиянии совокупности факторов роста и симпатической иннервации на формирование клинических проявлений синдрома поликистозных яичников.

Ключевые слова: лекция; синдром поликистозных яичников; симпатикотония; ожирение; инсулиноподобный фактор роста 1; ФНО α ; ИЛ-6; ИЛ-18; VEGF; PIGF.

Для цитирования: Лукьянова Д.М., Смольнова Т.Ю. Роль симпатико-тонической реактивности организма и факторов роста в патогенезе синдрома поликистозных яичников. *Российский медицинский журнал*. 2017; 23 (2): 96—100.

DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-2-96-100>

Для корреспонденции: Смольнова Татьяна Юрьевна, доктор мед. наук, доцент кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ГБОУ ВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова" Минздрава России, 127437, г. Москва; старший научный сотрудник отделения оперативной гинекологии ФГБУ "Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова". 117997, г. Москва, E-mail: smoltat@list.ru

Lukyanova D.M.¹, Smolnova T.Yu.^{2,3}

THE ROLE OF SYMPATHICOTONIC REACTIVITY OF ORGANISM AND GROWTH FACTORS IN PATHOGENESIS OF SYNDROME OF POLYCYSTIC OVARY

¹The I.M. Sechenov first Moscow state medical university of Minzdrav of Russia, 119992, Moscow, Russian Federation;²The A.E. Evdokimov Moscow state medical stomatological university, 127473, Moscow, Russian Federation;³The academician V.I. Kulakov research center of obstetrics, gynecology and perinatology of Minzdrav of Russia, 117997, Moscow, Russian Federation

♦ The purpose of study. To explore input of vegetative nervous system, fatty tissue as endocrine organ and further inter-tissue interactions in pathogenesis of syndrome of polycystic ovary.

The material and methods. The analysis of publication data concerning prevalence of syndrome of polycystic ovary in women with normal body mass and obesity and also about involvement of neural regulation, molecular genetic and biochemical mechanisms in development of syndrome of polycystic ovary.

The results. The publication data is presented concerning effect of sympathetic adrenal system on fatty tissue and ovary under syndrome of polycystic ovary. The characteristics of synthesis of growth factors are considered including their effect on development of insulin resistance resulting in subsequent hyperinsulinemia in female patients with the given syndrome.

The conclusion. The syndrome of polycystic ovary is a widely prevalent multi-factorial pathology conditioned by both genetic and environmental factors. The particular role in pathogenesis of this syndrome play alterations of vegetative regulation, carbohydrate metabolism and steroidogenesis. The review presents data concerning effect of totality of growth factors and sympathetic innervation of development of clinical manifestations of the syndrome of polycystic ovary.

Keywords: lecture; syndrome of polycystic ovary; sympathicotonia; obesity; insulin-like growth factor I; IGF; TNF α ; IL-6; IL-18; VEGF; PIGF.

For citation: Lukyanova D.M., Smolnova T.Yu. The role of sympathicotonic reactivity of organism and growth factors in pathogenesis of syndrome of polycystic ovary. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal). 2017; 23(2): 96—100 (In Russ.). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2017-23-2-96-100>

For correspondence: Tatyana Ya. Smolnova, doctor of medical sciences, associate professor of the chair of reproductive medicine and surgery of the A.E. Evdokimov Moscow state medical stomatological university, 127473, Moscow, Russian Federation; senior researcher of the department of operative gynecology of the academician V.I. Kulakov research center of obstetrics, gynecology and perinatology, 119992, Moscow, Russian Federation, E-mail: smoltat@list.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее частая эндокринная патология у женщин репродуктивного возраста, ее распространенность в популяции составляет 3—10% [1—4]. Заболевание является одной из наиболее частых причин нарушений менструального цикла (в 17,4—46,4% случаев) и ановуляторного бесплодия эндокринного генеза (в 55—91% случаев) [5—7]. Манифестация СПКЯ часто происходит в подростковом возрасте [7, 8].

Согласно рекомендациям Общества по изучению андрогензависимых заболеваний и СПКЯ (AE-PCOSSociety, 2006), пересмотренным в 2012 г. критериям Национальных институтов здоровья США (NIH, 1990) и согласованным критериям Европейского общества репродукции и эмбриологии человека и Американского общества репродуктивной медицины ESHRE/ASRM (Роттердам, 2003), для постановки диагноза СПКЯ необходимо наличие двух из трех параметров: олигоаменореи на фоне хронической ановуляции, клинических и/или биохимических признаков гиперандрогении (ГА) и поликистозной морфологии яичников (ПКЯ) по данным УЗИ (при исключении других заболеваний со сходными проявлениями) [9]. При этом необходимо определять фенотип синдрома: фенотип А (ГА + хроническая ановуляция + ПКЯ), фенотип В (ГА + хроническая ановуляция), фенотип С (ГА + ПКЯ); фенотип D (хроническая ановуляция + ПКЯ).

Помимо указанных критериев, СПКЯ часто ассоциируется с нарушениями углеводного и жирового обмена, укладывающимися в комплекс метаболического синдрома: инсулинорезистентностью (ИР), гиперинсулинемией (ГИ), нарушением толерантности к углеводам, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией, повышенным индексом массы тела (ИМТ ≥ 25 —29,9 кг/м²) или абдоминальным ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²), а также сердечно-сосудистыми заболеваниями [6, 7, 10, 11]. При СПКЯ снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, избыточная масса тела и ожирение наблюдаются в 50—80% случаев [10, 12]. Существует концепция о необходимости учитывать ожирение в составе симптомокомплекса СПКЯ в связи с особым влиянием висцеральной жировой ткани на патогенез, течение и прогноз заболевания, а также на дифференциальный терапевтический подход [13]. По данным Endocrine Society (2013), клинические и/или биохимические признаки ГА усиливаются при наличии метаболического синдрома.

У таких пациенток корреляция между абдоминально-висцеральным ожирением и патологической ГА и ановуляторным бесплодием может объясняться особенностями центральной и периферической вегетативной регуляции. Показано, что при СПКЯ наблюдается преобладание патологического влияния симпатической нервной системы (гиперсимпатикотония), в том числе на яичниковую и жировую ткани [14, 15]. Так, у пациенток с СПКЯ в данных тканях повышена экспрессия маркеров симпатической реактивности организма: фактора роста нервов (*nerve growth factor*; NGF), рецептора к NGF (p75NTR) и нейропептида Y [16]. На фоне активации катехоламинергических нервных волокон в яичниках стимулируется секреция андрогенов с развитием гиперандрогемии. Неслучайно подтверждено, что уменьшение количества андрогенпродуцирующих стромальных и тека-клеток яичников и восстановление овуляторной функции может быть достигнуто путем про-

ведения симпатической денервации яичников [16—18]. Однако маркеры симпатической реактивности организма при СПКЯ неспецифичны, в связи с чем затруднен их дифференциально-диагностический поиск.

Свое влияние симпатико-адреналовая система реализует через α - и β -адренорецепторы, причем на адипоциты висцерального жира в основном через β_3 -адренорецепторы (β_3 -AR). Сообщалось о взаимосвязи между висцеральным ожирением и увеличением количества β_3 -AR в клетках висцерального жира [15, 16]. Стимуляция β_3 -AR ведет к активации аденилатциклазы, образованию цАМФ и стимуляции липолиза и термогенеза. Показано, что даже у худых женщин при СПКЯ наблюдалось повышение экспрессии β_3 -AR и липолитической активности в висцеральной жировой ткани в отличие от женщин без данной патологии [19]. Повышенная симпатикотония ведет к постоянному увеличению высвобождения свободных жирных кислот. Полиморфизм Trp64Arg гена β_3 -AR *ADRB3* был связан с высоким уровнем триглицеридов в сыворотке крови при СПКЯ [20]. Повышенная их концентрация в воротной вене печени нарушает связывание инсулина гепатоцитами вследствие экранирования рецепторов инсулина (*IR, insulin receptor*). Последний становится недоступным для действия инсулиназы гепатоцитов и развивается системная ГИ [16].

При СПКЯ стимуляция β_3 -AR адипоцитов также активирует сфингозинкиназу-1 и стресс-активируемые протеинкиназы сигнального пути JNK/SAPK (*c-JunN-terminalkinase/Stress-activated protein kinase part way*), что обуславливает повышенную экспрессию фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкинов (IL-6, IL-18), фактора хемотаксиса моноцитов — MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*) [21, 22]. Источником цитокинов могут являться не только адипоциты, но и макрофаги, инфильтрирующие жировую ткань. При этом уровень биосинтеза ФНО α , IL-6, IL-18 прямо коррелирует со степенью выраженности висцерального ожирения и при СПКЯ превышает нормальные показатели даже у женщин с нормальной массой [23].

IL-6 и ФНО α являются ключевыми компонентами модуляции чувствительности тканей к инсулину. При СПКЯ в клетках жировой и мышечной ткани под их действием подавляется транскрипционная активность гена субстрата рецептора инсулина-1 (*IRS-1, insulinreceptor substrate 1*) и гена трансмембранного транспортера глюкозы (*glucosetransporter type 4, GLUT-4*), что приводит к уменьшению инсулинстимулированного усвоения глюкозы [24]. ФНО α ингибирует тирозинкиназу IR и потенцирует фосфорилирование серинового остатка IRS-1, что препятствует проведению инсулинового сигнала [25]. В гепатоцитах и миоцитах IL-6 стимулирует синтез супрессора цитокинового сигнала-3 (*suppressor of cytokine signaling, SOCS-3*), который связывается с IR, IRS-1 и угнетает их активность [26]. Таким образом, происходит формирование ИР и компенсаторной ГИ, играющей ключевую роль в развитии яичниковой ГА.

При СПКЯ в ткани яичника состояние ИР нивелируется: инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) на фоне ГИ стимулируют активацию инсулинового сигнала и рецепторов ИФР-1 [27]. При этом инсулин может повышать количество рецепторов ИФР-1, располагающихся на гранулезных, стромальных клетках и клетках теки, и при высокой концентрации перекрестно с ними связываться. Он также увеличивает вну-

трифолликулярную концентрацию свободного ИФР-1 путем ингибирования ИФР-связывающих белков. Показано, что клетки гранулезы могут самостоятельно продуцировать ИФР-1.

У пациенток с СПКЯ существует определенная генетическая предрасположенность (полиморфизм *Apa-I* гена инсулиноподобного фактора роста 2 (ИФР-2) *IGF-II*), обуславливающая повышенную чувствительность яичников к стимуляции ИФР. Это может объяснить формирование ГА лишь у части женщин с метаболическим синдромом [12, 28].

Ненарушенная восприимчивость тканей яичника к действию инсулина может объясняться наличием различных инсулиновой сигнальной системы. В гранулезных клетках и тека-клетках выявлен посредник инсулинового сигнала — инозитолфосфолипид [29—31]. Он усиливает передачу сигнала и восполняет дефицит функции тирозинкиназной системы IR, поддерживая тем самым влияние инсулина на стероидогенез в условиях общей ИР организма. В связи с этим терапия D-хироинозитолом приводит к улучшению чувствительности к инсулину, снижению уровней общего и свободного тестостерона и нормализации овуляции [29, 31].

Инсулин и ИФР-1 в клетках теки и стромы приводят к повышению плотности рецепторов ЛГ и связывания его клетками, что активирует 17 α -гидроксилазу, повышает 17,20-лиазную активность и стимулирует патологически высокую выработку андрогенов (тестостерона и андростендиона) [32]. В гранулезных клетках инсулин и ИФР-1, подобно ФСГ, стимулируют ароматазную активность, повышают образование эстрогенов и прогестерона. Со временем нарастающий уровень андрогенов приводит к атрезии фолликулов, редукции гранулезных клеток, разрастанию стромальной ткани и тека-клеток и их лютеинизации, что еще больше потенцирует состояние ГА.

У женщин с СПКЯ с нормальной массой тела повышение уровня гормона роста стимулирует избыточный синтез ИФР-1 гранулезными клетками. Совместный синергизм действия с ЛГ на тека-клетки способствует гиперпродукции андрогенов по тому же принципу, что и при СПКЯ на фоне ожирения. При этом изменяется функционирование гипоталамо-гипофизарной системы с нарушением оптимальной секреции гонадотропинов и формированием патологического стероидогенеза [33].

Кроме того, у женщин с СПКЯ высокий уровень адипокинов коррелирует с выраженным окислительным стрессом [33, 34]. Увеличение уровня ФНО α , IL-6, IL-18, лептина, фактора хемотаксиса моноцитов (MCP-1), а также С-реактивного белка в фолликулярной жидкости ведет к снижению активности антиоксидантной системы, увеличению содержания свободных радикалов, перекисного окисления липидов, повреждению ДНК и индукции локального воспалительного процесса в яичниках [22, 23, 33—36]. MCP-1 активирует провоспалительные реакции, опосредованные мононуклеарными макрофагами и CD4⁺- и CD8⁺-T-клетками, инфильтрирующими ткань яичника и потенцирующими процессы апоптоза и атрезии фолликулов [37]. Данные изменения возникают при СПКЯ как на фоне ожирения, так и у пациенток с нормальной массой тела [38]. Хронический воспалительный процесс стимулирует еще большую выработку андрогенов и развитие функциональной ГА яичникового генеза.

В результате последних исследований было выяснено, что андрогенное "программирование" ангиогенеза

яичников возникает уже в пренатальном периоде [39]. Ангиогенез имеет решающее значение для фолликулярного роста, овуляции и последующего развития и регресса желтого тела. СПКЯ характеризуется усилением патологического ангиогенеза и васкуляризации яичников [40, 41]. В экспериментальных работах тестостерон и дигидротестостерон стимулировали экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (*vascular endothelial growth factor* — VEGF-A, VEGF-B) в гранулезных клетках на всех стадиях развития фолликулов с повышенной экспрессией в антральных фолликулах, а также в стромальных (VEGF-B) и тека-клетках (VEGF-A, VEGF-B) [39]. При этом активно экспрессировались тирозинкиназные рецепторы VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. Их плотность повышалась в ходе фолликулярной дифференцировки до антральных фолликулов и приводила к значительному увеличению количества последних. При этом VEGFR-1 синтезировался в двух формах путем альтернативного сплайсинга: полноразмерный мембранный рецептор и укороченный растворимый рецептор (sFlt-1), связывающий лиганд и предотвращающий передачу сигнала. Показано, что в сыворотке крови женщин с СПКЯ снижен уровень sFlt-1, что способствует увеличению биодоступности VEGF [42]. Его паракринные эффекты в виде активации сигнального пути ERK 1/2 и индукции транскрипции генов *c-Fos* и *c-Myc* приводят к синтезу факторов транскрипции (в том числе p53), что обеспечивает экспрессию генов ферментов стероидогенеза. Было сделано предположение, что VEGF усиливает их активность и косвенно способствует развитию поликистозных яичников на фоне ГА.

Дисбаланс других ангиогенных факторов (ангиопоэтина (ANGPT), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего фактора роста β (TGF β), основного фактора роста фибробластов (bFGF)) лежит в основе увеличения стромальной ткани при СПКЯ и способствует овуляторной дисфункции и развитию синдрома гиперстимуляции яичников с использованием хорионического гонадотропина человека в протоколах стимуляции овуляции программ вспомогательных репродуктивных технологий [40, 43].

Плацентарный фактор роста — PlGF (еще один мощный проангиогенный фактор, являющийся членом семейства VEGF) связывается исключительно с рецепторами Flt-1 [44, 45]. В клетках, экспрессирующих одновременно VEGF и PlGF, дополнительно образуется гетеродимер VEGF/PlGF. При СПКЯ также имеет место повышение фолликулярного уровня PlGF и VEGF/PlGF, способствующее росту капилляров *in vivo*. Впервые была показана прямая корреляция между уровнем PlGF, антимюллеровым гормоном (высокочувствительным маркером овариального резерва) и числом функциональных ооцитов в яичнике [46]. Содержание PlGF уменьшается с возрастом, на основании чего можно предполагать наличие его положительной ассоциации с созреванием фолликулов и наступлением овуляции при стимуляции яичников [45]. При этом повышенное фолликулярное содержание VEGF положительно коррелирует с возрастом и отрицательно — с числом ооцитов и частотой наступления беременности [47]. Эти данные свидетельствуют о том, что PlGF и VEGF могут играть различную биологическую роль в местном гомеостазе и функционировании яичников и участвовать в патогенезе СПКЯ.

При лечении пациенток с СПКЯ метформином наряду со снижением провоспалительных ФНО α , IL-6, IL-18

и IL-1 β происходила редукция уровня VEGF, ANGPT1, соотношения ANGPT1/ANGPT2 и нормализовалось кровоснабжение яичников. Наблюдалось уменьшение количества мелких фолликулов и кист, повышение процента антральных фолликулов и восстановление овуляции [48, 49]. Определенную роль в этом играет адипокин оментин-1, который значительно снижал миграцию клеток и ангиогенез в экспериментах *in vitro* [50]. Оментин-1 нивелирует эффекты С-реактивного белка и VEGF, при этом задействованы NF-kB- и Akt-сигнальные пути ангиогенеза и воспалительного повреждения.

Таким образом, формирование СПКЯ происходит под действием множества факторов, особую роль в этом играет измененная вегетативная реактивность организма. Собранные данные о молекулярно-генетических механизмах нарушенного стероидо- и ангиогенеза в яичниках углубляют представление о патогенезе синдрома, что необходимо для разработки диагностических схем и персонализированных подходов к терапии пациенток с СПКЯ на фоне и без метаболического синдрома.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 1—7, 9—50 см. REFERENCES)

8. Уварова Е.В. Возможности применения комбинированных оральных контрацептивов в пролонгированном режиме при лечении СПКЯ. *Проблемы репродукции*. 2006; (4): 73—5.

REFERENCES

1. Azziz R., Woods K.S., Reyna R., Key T.J., Knochenhauer E.S., Yildiz B.O. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (6): 2745—9.
2. Asgharnia M., Mirbloom F., Ahmad Soltani M. The prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in high school students in Rasht in 2009 according to NIH Criteria. *Int. J. Fertil. Steril.* 2011; 4 (4): 156—9.
3. Norman R.J., Dewailly D., Legro R.S., Hickey T.E. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007; 370 (9588): 685—97.
4. March W.A., Moore V.M., Willson K.J., Phillips D.I., Norman R.J., Davies M.J. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum. Reprod.* 2010; 25 (2): 544—51.
5. Carmina E., Rosato F., Janni A., Rizzo M., Longo R.A. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (1): 2—6.
6. Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome — part 1. *Endocr. Pract.* 2015; 21 (11): 1291—300.
7. Huang J., Ni R., Chen X., Huang L., Mo Y., Yang D. Metabolic abnormalities in adolescents with polycystic ovary syndrome in south China. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010; 8: 142.
8. Uvarova E.V. The effectiveness of the combined oral contraceptives in the prolonged therapy regimen of PCOS. *Problemy reproduktiv. 2006; (4): 73—5.* (in Russian)
9. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004. 19 (1): 41—7.
10. Wild R.A., Carmina E., Diamanti-Kandarakis E., Dokras A., Escobar-Morreale H.F., Futterweit W. et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen

- Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95 (5): 2038—49.
11. Carmina E. Polycystic ovary syndrome: metabolic consequences and long-term management. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. Suppl.* 2014; 244: 23—6.
 12. Carmina E. Obesity, adipokines and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Front. Horm. Res.* 2013; 40: 40—50.
 13. Panidis I., Tziomalos K., Misischronis G., Papadakis E., Betsas G., Katsikis I. et al. Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum. Reprod.* 2012. 27 (2): 541—9.
 14. Greiner M., Paredes A., Araya V., Lara H.E. Role of stress and sympathetic innervation in the development of polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2005; 28: 319—24.
 15. Mancina G., Bousquet P., Elghozi J.L., Esler M., Grassi G., Julius S. et al. The sympathetic nervous system and the metabolic syndrome. *J. Hypertens.* 2007; 25: 909—20.
 16. Mannerås L., Cajander S., Lönn M., Stener-Victorin E. Acupuncture and exercise restore adipose tissue expression of sympathetic markers and improve ovarian morphology in rats with dihydrotestosterone-induced PCOS. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009; 296 (4): R1124—31.
 17. Sverrisdottir Y.B., Mogren T., Kataoka J., Janson P.O., Stener-Victorin E. Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth? *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008; 294: E576—81.
 18. Manni L., Cajander S., Lundeberg T., Naylor A.S., Aloe L., Holmäng A. et al. Effect of exercise on ovarian morphology and expression of nerve growth factor and alpha (1)- and beta (2)-adrenergic receptors in rats with steroid-induced polycystic ovaries. *J. Neuroendocrinol.* 2005; 17 (12): 846—58.
 19. Ek I., Arner P., Ryden M., Holm C., Thorne A., Hoffstedt J. et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes.* 2002; 51: 484—92.
 20. Pérez-Bravo F., Echiburú B., Maliqueo M., Santos J.L., Sir-Petermann T. Tryptophan 64 —> arginine polymorphism of beta-3-adrenergic receptor in Chilean women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2005; 62 (2): 126—31.
 21. Zhang W., Mottillo E.P., Zhao J., Gartung A., VanHecke G.C., Lee J.F. Adipocyte lipolysis-stimulated interleukin-6 production requires sphingosine kinase 1 activity. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (46): 32 178—85.
 22. Mottillo E.P., Shen X.J., Granneman J.G. Beta3-adrenergic receptor induction of adipocyte inflammation requires lipolytic activation of stress kinases p38 and JNK. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1801 (9): 1048—55.
 23. Victor V.M., Rovira-Llopis S., Bañuls C., Diaz-Morales N., Martinez de Marañon A., Rios-Navarro C. Insulin Resistance in PCOS Patients Enhances Oxidative Stress and Leukocyte Adhesion: Role of Myeloperoxidase. *PLoS One.* 2016; 11 (3): e0151960.
 24. Chen L., Xu W.M., Zhang D. Association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress in adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2014; 102 (4): 1167—74.
 25. Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Dan. Med. J.* 2014; 61 (7): B4890.
 26. Rieusset J., Bouzakri K., Chevillotte E., Ricard N., Jacquet D., Bastard J.P. Suppressor of cytokine signaling 3 expression and insulin resistance in skeletal muscle of obese and type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2004; 53 (9): 2232—41.
 27. Deshpande R.R., Chang M.Y., Chapman J.C., Michael S.D. Alteration of cytokine production in follicular cystic ovaries induced in mice by neonatal estradiol injection. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2000; 44 (2): 80—8.
 28. San Millán J.L., Cortón M., Villuendas G., Sancho J., Peral B., Escobar-Morreale H.F. Association of the polycystic ovary syndrome with genomic variants related to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (6): 2640—6.
 29. De Leo V., La Marca A., Cappelli V., Stendardi A., Focarelli R., Musacchio M.C. et al. Evaluation of the treatment with D-chiro-inositol on levels of oxidative stress in PCOS patients. *Minerva Ginecol.* 2012; 64 (6): 531—8.
 30. Genazzani A.D., Prati A., Santagni S., Ricchieri F., Chierchia E., Rattighieri E. Differential insulin response to myo-inositol adminis-

- tration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28 (12): 969—73.
31. Cheang K., Baillargeon J.P., Essah P.A., Ostlund R.E. Jr., Apridonize T., Islam L. et al. Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2008; 57 (10): 1390—7.
 32. Chen M.J., Yang W.S., Chen C.L., Wu M.Y., Yang Y.S., Ho H.N. The relationship between anti-Mullerianhormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2008; 23 (4): 952—7.
 33. Silfen M., Denburg M., Manibo A., Lobo R.A., Jaffe R., Ferin M. et al. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristics of PCOS: comparison between nonobese and obese adolescents. *J. Clin. Endocr. Metab.* 2003; 88: 4682—8.
 34. Gonzalez F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids.* 2012; 77 (4): 300—5.
 35. Repaci A., Gambineri A., Pasquali R. The role of lowgrade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol. Cell Endocrinol.* 2011; 335 (1): 30—41.
 36. Wang B., Hao M., Yang Q., Li J., Guo Y. Follicular fluid soluble receptor for advanced glycationendproducts (sRAGE): a potential protective role in polycystic ovary syndrome. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016; 33 (7): 959—65.
 37. Li L., Ryoo J.E., Lee K.J., Choi B.C., Baek K.H. Genetic variation in the Mcp-1 gene promoter associated with the risk of polycystic ovary syndrome. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0123045.
 38. Sverrisdottir Y.B., Mogren T., Kataoka J., Janson P.O., Stener-Victorin E. Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth? *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008; 294 (3): E576—81.
 39. Ortega H.H., Veiga-Lopez A., Sreedharan S., del Luján Velázquez M.M., Salvetti N.R., Padmanabhan V. Developmental Programming: Does Prenatal Steroid Excess Disrupt the Ovarian VEGF System in Sheep? *Biol. Reprod.* 2015; 93 (3):58.
 40. Tal R., Seifer D.B., Arici A. The emerging role of angiogenic factor dysregulation in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33 (3): 195—207.
 41. Abd El Aal D.E., Mohamed S.A., Amine A.F., Meki A.R. Vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in polycystic ovary syndrome and their relation to ovarian blood flow. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2005; 118 (2): 219—24.
 42. Artini P.G., Ruggiero M., ParisenToldin M.R., Monteleone P., Monti M., Cela V. et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF. *Hum. Fertil. (Camb.)* 2009; 12 (1): 40—4.
 43. Qu J., Che Y., Xu P., Xia Y., Wu X., Wang Y. The higher response of vascular endothelial growth factor and angiotensin-II to human chorionic gonadotropin in women with polycystic ovary syndrome. *Int. J. Fertil. Steril.* 2015; 8 (4): 373—8.
 44. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp. Mol. Med.* 2012; 44 (1): 1—9.
 45. Tal R., Seifer D.B., Grazi R.V., Malter H.E. Follicular fluid placental growth factor is increased in polycystic ovarian syndrome: correlation with ovarian stimulation. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014; 12: 82.
 46. Cao Y., Chen H., Zhou L., Chiang M.K., Anand-Apte B., Weatherbee J.A. et al. Heterodimers of placenta growth factor/vascular endothelial growth factor. Endothelial activity, tumor cell expression, and high affinity binding to Flk-1/KDR. *J. Biol. Chem.* 1996; 271 (6): 3154—62.
 47. Friedman C.I., Seifer D.B., Kennard E.A., Arbogast L., Alak B., Danforth D.R. Elevated level of follicular fluid vascular endothelial growth factor is a marker of diminished pregnancy potential. *Fertil. Steril.* 1998; 70 (5): 836—9.
 48. Di Pietro M., Parborell F., Irueta G., Pascuali N., Bas D., Bianchi M.S. Metformin regulates ovarian angiogenesis and follicular development in a female polycystic ovary syndrome rat model. *Endocrinology.* 2015; 156 (4): 1453—63.
 49. Elmekki S.F., Elhosseiny A.S., Mansour G.M., Abbas A.A., Asaad A.M., Ali K.S. Effect of metformin therapy on serum interleukin-6 and interleukin-18 levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Nat. Sci.* 2010; 8 (9): 23—6.
 50. Tan B.K., Adya R., Farhatullah S., Chen J., Lehnert H., Randeve H.S. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2010; 59 (12): 3023—31.

Поступила 20.11.16
Принята к печати 23.12.16