

О КОМОРБИДНОСТИ, БОЛЕЗНЯХ АДАПТАЦИИ И РЕПРОДУКЦИИ (НА ПРИМЕРЕ СИНДРОМА СКЛЕРОПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ)

БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»

Е.Е. Чёрная, Т.В. Зуевская, А.Д. Попов

ABOUT COMORBIDITY, DISEASES OF ADAPTATION AND REPRODUCTION

(ON THE EXAMPLE OF POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME)

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk;, Russia

Е. Е. Chyornaya, Т.В. Zuevskaya, A. D. Popov

Резюме. Проведён анализ результатов исследований коморбидных состояний категории болезней адаптации и репродукции на примере синдрома склерополикистозных яичников. Представлена популяционная распространённость нозологии, её клинико-патогенетические варианты, диагностические критерии, эффективность медицинской помощи. Определены нейроэндокринные механизмы развития патологии, их сопряжение с генетическими полиморфизмами, эпигенетическими, иммунными, метаболическими и микробиологическими процессами. Общие патогенетические механизмы этих заболеваний реализуются на этапах онтогенеза, ограничивая репродуктивный потенциал популяции и определяя риски наиболее распространённых причин смертности. Обсуждается методологическая модель исследования коморбидных заболеваний с позиций концепции функциональных систем и энергодефицитных состояний.

Ключевые слова: коморбидность, болезни адаптации и репродукции, синдром склерополикистозных яичников.

Summary. The analysis of the results of studies of comorbid states of the category of diseases of adaptation and reproduction is carried out on the example of the polycystic ovarian syndrome. The population prevalence of nosology, its clinical and pathogenetic variants, diagnostic criteria, and the effectiveness of medical care are presented. The neuroendocrine mechanisms of the development of pathology, their conjugation with genetic polymorphisms, epigenetic, immune, metabolic and microbiological processes have been determined. The general pathogenetic mechanisms of these diseases are realized at the stages of ontogenesis, limiting the reproductive potential of the population and determining the risks of the most common causes of mortality. A methodological model for the study of comorbid diseases is discussed from the standpoint of the concept of functional systems and energy-deficient states

Key words: comorbidity, diseases of adaptation and reproduction, polycystic ovarian syndrome.

Эволюционные достижения биологического вида *Homo sapiens* за миллион лет и стремительные изменения среды обитания за последние столетия вступили в острые противоречия, трансформируясь в «болезни цивилизации». Эпидемиологические исследования смертности населения экономически развитых стран отражают преобладание неинфекционных нозологий категории «болезни адаптации»: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, метаболический синдром, ожирение и другие. Этую тенденцию сопровождает диссонанс биоритмов и репродуктивного поведения населения «золотого миллиарда», проявляя на этапах онтогенеза сбои воспроизведения и снижение fertильности. Существующие модели здравоохранения направлены, в основном, на компенсацию выявленных заболеваний, и, к сожалению, преимущественно запоздалы, весьма затратны и малоэффективны.

Предложенный в конце XX века вариант персонализированной, предиктивной и партнципативной медицины позволяет прогнозировать основные заболевания заблаговременно, планируя эффективные и малозатратные профилактические мероприятия.

Исследования гендерной биомедицины на этапах фило- и онтогенеза, патогенеза нарушений становления пола и репродуктивной функции, гестационных осложнений, достаточно убедительно проявляют общность системных механизмов развития болезней адаптации и репродукции.

Концепция функциональных систем П.К. Анохина, вероятно, наиболее полно отражает закономерности организации биологических структур и может быть основой междисциплинарной методологии. Парадигма интегрального анализа и поиска общих механизмов сочетанной патологии безусловна для модели персонализированной медицины в условиях неизбежного увеличения числа коморбидных пациентов.

Клиническая трансляция системных нарушений (эндотелиальная дисфункция, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, дистресс-синдром, воспаление и другие) в зависимости от специалиста определяет симптомно-синдромный приоритет, формируя условия для ятрогенных осложнений, в том числе полипрагмазии [1,2].

Расстройства fertильности и репродукции универсальны и не отражают уровни поражения этой функциональной системы, однако многофакторный клинический анализ позволяет определить общие черты и коморбидную природу процессов. В частности, клинические проявления центрального варианта синдрома склерополикистозных яичников (СПЯ) во многом аналогичны метаболическому синдрому, конечно, с учётом возраста дебюта и длительности заболевания.

Доля пациенток со СПЯ составляет в популяции от 8 до 13%, как правило, заболевание включает совокупность нейроэндокринных, психовегетативных, метаболических и репродуктивных нарушений [80]. Клинические сочетания симп-

томов определяются разными патогенетическими вариантами СПКЯ: могут сопровождаться ожирением или дефицитом массы тела, формированием морфологических изменений в яичниках или без них [81]. Диагностика основана на клинических проявлениях: гипоменструальный синдром с аритмией, бесплодие, акне, гирсутизм, ультразвуковые признаки склерокистоза яичников. Согласно Роттердамским критериям, для постановки диагноза СПКЯ необходимо сочетание двух симптомов: гиперандрогения и нерегулярный цикл. Ультразвуковое исследование не рекомендуется для диагностики, если менструации не установились в течение 8 лет после менархе. Выделяют несколько фенотипов СПКЯ, которые определяют трудности диагностики:

- гиперандрогения+ановуляция+поликистозная морфология (A)
- гиперандрогения+ановуляция (B)
- гиперандрогения+ поликистозная морфология (C)
- ановуляция +поликистозная морфология (D)

Симптомы заболевания проявляются на этапах постнатального онтогенеза, наиболее ярко, в пре- и пубертатном периодах в виде преждевременного полового созревания и аритмии месячных.

При ультразвуковом исследовании выявляют увеличенные яичники, в которых 10 кистозных образований и более, диаметром от 2 до 8 мм, находящихся в подкапсулярном слое яичника. Однако, только лишь ультразвуковые критерии не могут быть использованы для диагностики СПКЯ, поскольку морфологические признаки поликистозных яичников имеются у 20% здоровых женщин. Морфогенез поликистозных яичников встречается не только при СПКЯ, но и при функциональных нарушениях и других патологических состояниях (врожденная гиперплазия коры надпочечников, ВИЧ-инфицирование, эпилепсия, шизофрения).

Указанные особенности, отсутствие регламентированного взаимодействия между профильными специалистами и пациентками, полипрагмазия, несвоевременность диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий позволяют констатировать малую эффективность модели медицинской помощи при этой коморбидной патологии [3].

Концепция функциональных систем академика П.К. Анохина включает универсальные постулаты, гомеостатические принципы организации биологических объектов: достижение полезного приспособительного результата за счёт саморегуляции (прямые и обратные связи) и общей архитектоники (центр и периферия) на основе интеграции «родственных» структур (изоморфизм). Реакции функциональной системы определяют широкий диапазон адаптационных возможностей, соразмерное и эффективное энергетическое обеспечение. В то же время длительная дезинтеграция системных процессов (в частности, хроническая ановуляция различного генеза), нарушает принцип саморегуляции, обеспечивая преобладание компенсаторных реакций и значительных затрат энергии [3]. В таких условиях развивается хроническое энергодефицитное состояние [4] и его метаболическое сопровождение, включая изменения пищевого поведения [57].

Длительные функциональные нарушения меняют структуру, определяя развитие нейродистрофических процессов органов репродуктивной системы. В

частности, в яичниках выявляются большой массив текаткани, склеротические изменения стромы, более длительное сохранение «желтых тел» и функциональные кисты; в эндометрии - неполноценная трансформация, атрофия или гиперпластические процессы. Клинические проявления дисфункции могут отличаться у каждой конкретной пациентки в зависимости от патогенеза, длительности процесса, возраста, состояния органов-мишеней и чувствительности их рецепторов, наличия сопутствующих заболеваний, массы тела и др.

При центральном варианте заболевания регистрируется снижение амплитуды и частоты пульсации ГнРГ, которое приводит к уменьшению секреции лютropина (ЛГ) и фоллитропина (ФСГ), хронической ановуляции, гипоменструальному синдрому и аменорее.

Доказана связь лептина с гипоталамическими нарушениями. Рецепторы лептина были обнаружены на гипоталамусе и гонадотрофах. Лептин через эти рецепторы стимулирует пульсацию ГнРГ и секрецию гонадотропинов. У женщин с функциональной гипоталамической аменореей выявлено достоверно значимое снижение уровня лептина в сравнении с контрольной группой.

Состояние хронического стресса, длительная активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы определяет чрезмерную продукцию кортикотропин-релизинг-гормона, который снижает пульсацию ГнРГ, формируя гиперкортизолемию.

Пациентки с гипоталамическими нарушениями являются чрезмерно целеустремленными людьми с нарушенными механизмами адаптации к чрезмерным нагрузкам и стрессовым ситуациям.

СПКЯ является гетерогенным заболеванием, реализуется сочетанием генетических полиморфизмов, эпигенетических и средовых факторов. В частности, у половины пациенток выявляется ожирение или избыток массы тела, метаболические и гормональные расстройства, включающие повышение концентраций свободного и общего тестостерона, ДГЭА-С, инсулина, а также снижение концентрации ГСПГ и повышение концентрации ЛГ/ФСГ. У 40% женщин с гирсутизмом отмечается повышение концентрации общего тестостерона, и у 30-70% - ДГЭА-С. В то же время, у половины пациенток с ожирением параметры ЛГ и ФСГ не превышают нормальные значения.

Инсулинорезистентность в популяции этих пациентов достигает 60%, сопровождая ановуляторные циклы и увеличение преандральных фолликулов. Большинство фолликулов при СПКЯ сохраняют способность к избыточному стероидогенезу (андрогены и эстрон), по причине возрастания частоты, амплитуды и средней концентрации ЛГ. На избыточную стимуляцию ЛГ начинают реагировать фолликулы гораздо меньших размеров, что приводит к дезинтеграции межклеточных взаимодействий (stromы, гранулёзы фолликула, гонадотрофов) и повышенной выработке андрогенов. Это состояние усугубляется гипертрофией клеток теки. В частности, было выявлено, что фолликулярная жидкость этих пациенток содержит высокие концентрации ИРФ-связывающих белков. Эти белки могут действовать местно, приводя к снижению концентрации свободного ИРФ-2 и таким образом уменьшая влияние ФСГ на клетки гранулезы. С другой стороны, в

клетках гранулезы может снижаться количество рецепторов к инсулину, как результат гиперинсулинемии. Это лишает клетки гранулезы действия ИФР-2, синергиста ФСГ, и приводит к относительной нечувствительности к ФСГ.

Клинико-патогенетические варианты заболевания дополняются пациентками с гиперплазией коры надпочечников, обусловленных полиморфизмами генов, контролирующих метаболизм кортикоэстериоидов.

Достижение энергетического баланса от одноклеточных до человека также основано на саморегуляции гомеостатических параметров при помощи множества дублирующих механизмов (изоморфизм функциональной системы). В то же время, преобладающие в экономически развитых странах заболевания человека сопровождаются ресурсным дисбалансом и ожирением.

Исследователями было высказано предположение, что гиперандрогения и поликистоз яичников могут способствовать булиническому поведению, влияя на тягу к еде и импульсивному перееданию [37]; определена связь гиперандрогении и повышенного аппетита с нарушением контроля над импульсивным чувством голода [38]. Считается, что это приводит к эпизодам переедания и, как следствие, к увеличению массы тела. Сочетание повышенных концентраций инсулина, кортизола и гиперандрогении изменяет пищевое поведение [105]. СПКЯ связано с повышенным риском обструктивного апноэ во сне на фоне ожирения, что подвергает этих женщин риску долгосрочных и фатальных кардиометаболических нарушений [93]. Определена связь между СПКЯ и нервной булимией, перееданием, гиперсomniaей и снижением сексуального удовлетворения [5].

Инсулинерезистентность и гиперинсулинемия - универсальная метаболическая реакция, сопровождает многие физиологические и патологические процессы. Частота и тяжесть гиперинсулинемии повышается у женщин с ожирением, но может определяться также при дефиците массы тела на фоне СПКЯ. Однако не у всех пациенток с СПКЯ имеется инсулинерезистентность. Механизм реализации основан на том, что инсулин стимулирует секрецию CYP-17 α . Также инсулин непосредственно влияет на яичники, поскольку там располагаются рецепторы к инсулину и ИФР. Инсулин стимулирует синтез яичниковых эстрогенов, андрогенов и прогестерона. Назначение полным женщинам препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, приводит к снижению концентрации 17-ОН, что в свою очередь снижает активность CYP-17 α .

Инсулин может косвенно влиять на концентрацию андрогенов, так как блокирует выработку ГСПГ. Снижение концентрации инсулина приводит к снижению концентрации биодоступных андрогенов (через увеличение концентрации ГСПГ). Инсулин снижает концентрацию ИРФСБ-1, это приводит к повышению ИРФ-1, который может влиять на продукцию яичниковых андрогенов.

Особенности метаболического сопровождения СПКЯ проявляются гипо- и диспротеинемией, гипер- и дислипидемией (повышением концентрации триглицеридов и ЛПНП, а также снижение концентрации ЛПВП). Тяжесть метаболических нарушений пропорциональна инсулинерезистентности, определяет риски сахарного диабета 2-го типа.

Женщины с СПКЯ подвержены повышенному риску нескольких сопутствующих сердечно-метаболических заболеваний, включая ранние сердечно-сосудистые заболевания, неалкогольную жировую болезнь печени, липидные нарушения и сахарный диабет [87, 67].

СПКЯ ассоциировано с развитием таких психологических нарушений, как повышенная тревога и депрессия [7, 13].

У женщин с СПКЯ наблюдается тенденция к повышению уровня кортизола. По сравнению с женщинами с низким соотношением (ОТ/ОБ), женщины с высоким соотношением (ОТ/ОБ) секретировали значительно больше кортизола во время стрессовых сессий после 60 минут стресса [84].

Женщины с СПКЯ испытывают дополнительное социальное давление, дискриминацию в связи с ожирением. Нарушения настроения могут возникнуть из-за повышенного беспокойства по поводу пищевых привычек и потери веса. Степень тяжести этих симптомов может быть разной и, вероятно, связана с врожденным чувством собственного достоинства, тревожностью, определенными особенностями личности, и давлением общественного мнения. С целью быстрого снижения веса женщины используют экстремальные физические нагрузки, слабительные средства и крайнее ограничение калорийности, формируя риски нервной анорексии [79]. Депрессивные расстройства, потеря интереса к окружающим событиям, наряду с сочетанием повышенного ИМТ и гирсутизма, могут оказывать негативное влияние на сексуальную функцию у женщин с СПКЯ [5].

Микробиота человека представлена триллионами одноклеточных, что в сто раз превышает количество соматических клеток. Микробиом кишечника состоит из сообщества различных бактерий, архей, грибов, простейших и вирусов, а также их метаболитов, обеспечивая достижение гомеостатических показателей хозяина: включая иммунитет и барьеры кишечника, выработку энергетических субстратов, нейромедиаторов («третий мозг»), витаминов и др. [12]. Изменения в микробиоте кишечника сопровождают метаболические, сердечно-сосудистые, неврологические, аутоиммунные заболевания [29].

Исследования показали, что изменения микробиоты кишечника связаны с СПКЯ, а не с ожирением, поскольку имели место у тучных женщин, пациенток с нормальным весом и у девочек-подростков, по сравнению с индексом массы тела и женщинами того же возраста, не страдающими заболеванием. В целом эти результаты предполагают, что дисбактериоза микробиома кишечника может быть достаточно для развития симптомов, подобных СПКЯ, и что модуляция микробиома кишечника может быть потенциальной терапевтической мишенью для СПКЯ.

К.Tremellen и K.Pearce предположили связь между кишечным дисбактериозом и метаболическими и репродуктивными проявлениями СПКЯ [90].

Впервые были представлены доказательства того, что изменения в микробиоме кишечника были связаны с СПКЯ [65, 75].

С тех пор многочисленные последующие исследования на людях подтвердили связь дисбактериоза кишечного микробиома с патогенезом СПКЯ [18, 45, 59, 61, 77, 89, 101, 107].

Было выявлено, что альфа-разнообразие кишечных бактерий уменьшилось у женщин с СПКЯ по сравнению с контрольной группой того же возраста [39, 59, 61, 89, 107].

В то же время в других исследованиях [27, 45, 101], не выявлено значительных изменений альфа-разнообразия между женщинами с СПКЯ и здоровым контингентом, возможно, из-за небольшого размера выборки. Интересно, что исследования, в которых использовалось метагеномное секвенирование микробиома кишечника, также не сообщали об изменениях в альфа-разнообразии [18, 77, 104]. Все вышеупомянутые исследования включали женщин с диагнозом СПКЯ по Роттердамским критериям [80, 81] из ограниченных географических точек в Азии и Европе, включая Китай, Турцию, Австрию, Польшу и Испанию. Недавнее исследование микробных изменений кишечника (с использованием секвенирования 16S рРНК) у девочек-подростков (14–16 лет) с СПКЯ и ожирением, а также здоровых людей из контрольной группы, соответствующих весу и возрасту, из этнически разнообразного населения в США, показало, что СПКЯ также связано с уменьшением альфа-разнообразия [50]. Это исследование показывает, что снижение биоразнообразия кишечных микробов, как и другие признаки СПКЯ, проявляется в подростковом возрасте. Высокое альфа-разнообразие было предложено как показатель продуктивности и стабильности в экосистеме, подразумевающей общее состояние здоровья сообщества [87]. Уменьшение альфа-разнообразия наблюдается при иммунных заболеваниях, таких как болезнь Крона, язвенный колит, сахарный диабет 1 типа, целиакия и аллергии [25, 56, 67]; при кардиометаболических заболеваниях, таких как ожирение, сахарный диабет 2 типа и атеросклероз сосудов; колоректальный рак [64, 65] и аутизм [67]. Таким образом, потеря микробного разнообразия в кишечнике может служить биомаркером заболевания или показателем функциональной проблемы, особенно когда она коррелирует с изменениями метаболитов кишечного микробиома, как при СД 2 [65].

Помимо альфа-разнообразия важное значение имеет бета-разнообразие – различие микробного сообщества. Используя секвенирование гена 16S рРНК, многочисленные исследования показали, что бета-разнообразие было изменено в образцах кишечной микробиоты, полученных от женщин с СПКЯ [60, 61, 88]. Однако в других исследованиях не было обнаружено значительных различий в бета-разнообразии у женщин с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами, [27, 39, 45, 107] потенциально из-за небольшого размера выборки. При сравнении девочек-подростков с СПКЯ и ожирением с контрольной группой, соответствующей ИМТ, между двумя группами также наблюдались изменения бета-разнообразия [50]. В отличие от альфа-разнообразия, изменения в бета-разнообразии наблюдались в 2 исследованиях, в которых метагеномика использовалась для определения последовательности микробиоты кишечника у женщин с СПКЯ [77, 104]. Напротив, в одном исследовании с использованием метагеномного секвенирования, не наблюдалось различий в разнообразии кишечных микробов между женщинами с СПКЯ и без него [18]. В целом, эти результаты показывают, что различия в бета-разнообразии также связаны с СПКЯ.

Помимо изучения микробного разнообразия кишечника на уровне сообщества, различные исследования оценивали различия в относительной численности конкретных бактериальных таксонов. В здоровом кишечнике доминируют типы *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Verrucomicrobia*, тогда как *Proteobacteria* и *Tenericutes* существуют в небольшом количестве [47]. Из родов в пределах филума *Bacteroidetes*, *Bacteroides* были положительно связаны с СПКЯ в 5/7 исследованиях, а *Parabacteroides* были положительно связаны с СПКЯ в 2 исследованиях [18, 39, 77, 89, 101, 104]. Из родов внутри филума *Firmicutes*, семейство *Clostridiaceae* было положительно связано с СПКЯ в 2 исследованиях [61, 104] и семейством *Veillonellaceae* в 2 других исследованиях [39, 59].

Из родов в пределах филума *Proteobacteria*, *Escherichia* и *Shigella* были положительно связаны с СПКЯ в 2 исследованиях [18, 61].

Разнообразие клинических проявлений СПКЯ представляет проблему для исследований, пытающихся расшифровать закономерности кишечного дисбактериоза, поскольку не все женщины с диагнозом СПКЯ имеют одинаковые патологические фенотипы. Другими проблемами при изучении дисбактериоза кишечного микробиома в целом являются географические и диетические различия между исследуемыми популяциями, которые, в свою очередь, могут повлиять на состав микробиоты кишечника. Более того, использование различных методов для сбора и хранения образцов, секвенирования и анализа данных, вероятно, способствует противоречивым результатам исследований микробиома кишечника человека [6]. Метагеномные подходы в будущих исследованиях будут полезны для изучения того, изменяются ли другие кишечные эубионты, такие как археи, грибы и вирусы, при СПКЯ, а также расшифровку функций кишечных микробных генов, которые нарушаются и связаны с фенотипами СПКЯ. Метагеномное секвенирование микробиома кишечника женщин подросткового и пременопаузального возраста, с учётом ИМТ из разных этнических и географических групп с и без СПКЯ будет необходимо для дальнейшего понимания взаимосвязи СПКЯ с дисбактериозом микробиома кишечника.

Хотя этиология СПКЯ остается неизвестной, существуют две различные, но связанные гипотезы, которые указывают на связь развития гиперандрогенных фенотипов СПКЯ и изменений в кишечном микробиоме. Как обсуждалось ранее, 1 гипотеза, предложенная Tremellen и Pearce, заключается в том, что дисбактериоз кишечника, на который особенно влияет диета с высоким содержанием жиров и диета с высоким содержанием углеводов, приводит к воспалению через нарушение кишечного барьера, что, в свою очередь, приводит к инсулинерезистентности, гиперандрогенам и дисфункции яичников [90]. Эта гипотеза указывает на то, что нарушение диеты и дисбактериоз кишечника являются движущими факторами развития таких признаков СПКЯ, как инсулинерезистентность. Однако, это также предполагает, что ожирение и инсулинерезистентность являются предпосылками для развития СПКЯ, хотя известно, что не у всех женщин с СПКЯ есть ожирение и инсулинерезистентность [23, 108]. Кроме того, эта гипотеза не принимает во

внимание, что заболеваемость СПКЯ относительно одинакова во всем мире, несмотря на различия в диете [98].

Вторая гипотеза заключается в том, что инсулинерезистентность приводит к дисбактериозу кишечника в связи с развитием СПКЯ. Возможные механизмы, с помощью которых тестостерон может изменять микробиом кишечника, включают прямое действие на микробные ферменты кишечника и опосредованное действие через активацию рецепторов андрогенов хозяина или модуляцию иммунной системы. Хотя исследования на людях не могут быть использованы для определения причин дисбактериоза кишечника, вызванного гиперандрогенией, примечательно, что в нескольких исследованиях сообщалось о корреляции между гиперандрогенией и изменениями в микробиоме кишечника.

Хотя две гипотезы о взаимодействии между ИР и дисбактериозом кишечника обсуждались отдельно, они, вероятно, взаимосвязаны. В 2017 году Vom Steeg и Klein проанализировали доказательства в поддержку перекрестной связи между половыми стероидными гормонами и микробиотой хозяина [94].

Изучение профилей метаболитов у женщин с СПКЯ по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы может дать представление о взаимодействиях хозяин / микроб, опосредованных метаболитами, которые могут влиять на патологию СПКЯ. Раннее исследование на женщинах показало, что повышенный уровень лактата в сыворотке крови связан с СПКЯ [105]. Лактат, продуцируемый хозяином, проникает в просвет кишечника и служит субстратом для бактерий, потенциально оказывая избирательное влияние на микросреду кишечника [35, 42, 82]. Более того, 2 исследования сообщили о связи между повышенным уровнем N-оксида триметиламина в сыворотке крови и СПКЯ у женщин [26, 43]. N-оксид триметиламина - это печеночный метаболит, который происходит из триметиламина, который продуцируется кишечными микробами из пищевых предшественников. Повышенные уровни N-оксид триметиламина связаны с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [91]. Исследование изменений метаболитов в кишечнике и системном кровотоке у женщин с СПКЯ может помочь выявить механизмы регуляции физиологии организма. Также выявлено, что женщины с СПКЯ подвержены гормональным нарушениям и воспалению [9, 29].

Взаимосвязь между желчными кислотами, кишечной микробиотой и метаболическими заболеваниями подчеркивает растущую ключевую роль желчных кислот в регуляции метаболических заболеваний, включая, возможно, СПКЯ [49, 58, 63, 96]. Первичные желчные кислоты служат субстратом для микробных ферментов кишечника, в результате которых образуются вторичные желчные кислоты, которые рециркулируют между кишечником и печенью посредством энтерогепатической циркуляции [95]. Исследование глико- и тауро-конъюгированных первичных желчных кислот в системном кровотоке показало, что их уровень был выше у женщин с СПКЯ, чем у здоровых женщин, и имели прямую корреляцию с ИР [102]. Однако в другом исследовании было показано, что уровень гликохолевой кислоты в сыворотке крови у женщин с СПКЯ был ниже, чем у женщин без этого заболевания [48]. Кроме того, вторичные желчные кислоты, гликодезоксихолевая кислота и таурурсодезоксихолевая кислота были ниже в сыворотке и ка-

ле женщин с СПКЯ и нормальным весом по сравнению со здоровыми женщинами [77].

Гестационные осложнения при СПКЯ приобретают облигатный характер и обусловлены сочетанными факторами: изменённой массой тела, инсулинерезистентностью, метаболическими и нейровегетативными нарушениями [71]. Предполагается, что СПКЯ является независимым фактором риска увеличения частоты гестационного сахарного диабета, гипертонических расстройств беременности и преэклампсии, каждый из которых по отдельности может способствовать повышенному риску неблагоприятных родов и неонатальных исходов [15, 34, 53, 78]. Наличие облигатных гестационных осложнений повышает риск оперативных и преждевременных родов и рождение недоношенных и маловесных детей [53, 74, 78]. Предполагается, что женщины с СПКЯ подвержены повышенному риску ожирения, нарушений толерантности к глюкозе, ИР и гипертензивных расстройств, метаболического синдрома [17]. Увеличенные риски неблагоприятных исходов родов, независимо от наличия СПКЯ, связаны с этими состояниями [53]. В то же время дискутируется тема СПКЯ как независимого фактором риска гестационных и перинатальных осложнений [17]. У женщин с СПКЯ выше риск оперативного родоразрешения, поскольку метаболические нарушения зачастую приводят к развитию гестационного сахарного диабета и формированию крупного плода [69]. Было высказано предположение, что СПКЯ может влиять на раннее старение плаценты, часто приводит к уменьшению ее размера и развитию микротомбоза, что увеличивает риск преждевременной отслойки, вследствие чего возрастает риск кесарева сечения. Нарушения на этапе плацентации у женщин с СПКЯ являются фактором риска развития гестационной гипертензии и увеличивают риск отслойки плаценты [70, 74].

Предыдущие публикации предполагают, что риск рождения плодов с низкой массой тела для гестационного возраста увеличивается у беременных с СПКЯ [28, 97, 101]. Согласно данным других исследований такая взаимосвязь не считается достоверной [30].

Риск врождённых аномалий при СПКЯ почти двукратно повышает уровень здоровой популяции. Гипергликемия в первые недели гестации является известным тератогеном, и широко упоминается как вызывающая дефекты сердца, костей и нервной трубы [10]. Следовательно, учитывая высокий уровень одновременного присутствия ранее существовавшего диабета, ГСД и гипергликемии у женщин с СПКЯ [17, 21, 22], следует, что будет увеличиваться риск таких аномалий у младенцев, рожденных женщинами с СПКЯ, поскольку они имеют схожий патофизиологический процесс. Это открытие сохраняется даже при контролируемом нарушении толерантности к углеводам и ГСД, что предполагает, что сам по себе СПКЯ может быть фактором риска врожденных аномалий, и лежащий в его основе механизм следует изучить в будущем. Исследование [30] впервые продемонстрировало, что у рожениц с СПКЯ в 1,6 раза чаще, регистрируется хроноамнионит, повышается риск послеродовых инфекционных осложнений, и хронические воспалительные процессы могут предрасполагать этих женщин к развитию таких инфекций [69]. Повышенная склонность женщин с СПКЯ к развитию

субклинических инфекций также может служить основной причиной повышенного риска развития у этих женщин хориоамнионита. СПКЯ связан с более высоким, чем в популяции, риском гестационной депрессии, что требует предоставления психологического консультирования и выявления депрессивных расстройств для своевременного оказания помощи [75].

Лечение и реабилитация пациенток с коморбидной патологией представляет определённые трудности, поскольку, как правило, реализуется симптомно-синдромный принцип, который, при отсутствии регламентированного взаимодействия профильных специалистов, несёт риски ятрогений, в том числе полипрагмазии.

Выявлено, что снижение массы тела у женщин с ожирением даже на 5% позволяет нормализовать менструальный цикл и овуляцию. Восстановление овуляторной функции необходимо начинать в первую очередь с изменения образа жизни и устранения стрессовых факторов [7]. У женщин с ожирением должна проводиться оценка липидного спектра и теста толерантности к углеводам. У женщин с длительным анамнезом нерегулярных менструаций необходимо своевременно выявлять показания к биопсии эндометрия. Снизить риск сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ожирения можно путем соблюдения соответствующей диеты и физических нагрузок [85]. Компенсация инсулинерезистентности профильных пациенток метформином может иметь метаболические и репродуктивные преимущества, включая снижение веса, уровня андрогенов и восстановление нормальных менструальных циклов и овуляции [73]. Но его использование ограничено из-за побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта [11]. Исследования выявили, что метформин снижает ЛГ, общий тестостерон, тощаковый инсулин, проявления гирсутизма и акне, ИМТ, соотношение талии и бедер, а также увеличивает ГСПГ, ФСГ и прогестерон, а также восстанавливает менструальную функцию [19, 55].

Рядом исследований показано положительное влияние сенсибилизатора мио-инозита на чувствительность к инсулину, снижение уровня андрогенов [32] и маркеры воспаления [51]. Прием мио-инозита улучшал работу репродуктивной системы у пациенток с СПКЯ за счет снижения гиперинсулинемии [31]. В отличие от метформина, побочных эффектов после лечения мио-инозитолом не сообщалось [33]. Мио-инозитол регулирует некоторые гормоны, такие как тиреотропный гормон и фолликулостимулирующий гормон [86] и отвечает за поглощение глюкозы [44] что, в свою очередь, увеличивает чувствительность к инсулину. Выявлено, что прием мио-инозита по сравнению с метформином в течение 12 недель среди женщин с СПКЯ оказал положительное влияние на общий тестостерон, показатели высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке и экспрессию гена IL-1, но не повлияло на другие гормональные профили, уровни NO или экспрессию генов IL-8 и TNF- α [62]. У пациенток с СПКЯ на фоне лечения мио-инозитолом в суточной дозе 2 гр. наблюдалось улучшение функций яичников [8], снижение тяжести акне и гирсутизма [100], повышение чувствительности к инсулину и снижение концентрации тестостерона [20].

Поскольку дисбактериоз кишечника был предложен в качестве одной из причин реализации симптомов СПКЯ, лечение с помощью трансплантации фекальных микробов (ТФМ) от здоровых доноров или репрезентативных микробов из здорового кишечника может служить полезной терапией для восполнения разнообразия микробиома кишечника, хотя есть ограниченные исследования, подтверждающие эту идею. В одном исследовании было показано, что выполнение (ТФМ) на здоровых крысах и на модели крыс с индуцированным летрозолом СПКЯ, привело к снижению уровней андрогенов, нормализации морфологии яичников, повышению уровня *Lactobacillus* и *Clostridium* и снижению *Prevotella* [36]. Кроме того, совместный эксперимент показал улучшение репродуктивных и метаболических симптомов СПКЯ у мышей, получавших летрозол, которых содержали вместе со здоровыми мышами, получавшими плацебо, в дополнение к изменению RA *Coprobacillus* и *Lactobacillus* [89].

Резистентный декстрин, полисахарид глюкозы, который ферментируется в толстой кишке микробами, а не всасывается в тонком кишечнике, давали женщинам с СПКЯ и женщинам без заболевания в течение 3 месяцев [83]. Были получены следующие результаты: резистентный декстрин снижал уровень свободного тестостерона, гирсутизм, интервал между менструальными циклами, происходила нормализация уровня глюкозы в крови натощак и липидный профиль, но изменения альфа-разнообразия конкретных микробов в этом исследовании не оценивались. Кроме того, было показано, что пробиотический инулин позволяет уменьшить проявления дисбактериоза кишечника, снижает уровень тестостерона и повышает уровень эстрадиола, улучшая при этом морфологию яичников и прибавку в весе у мышей, получавших андрогены [99]. Так как альфа-разнообразие в этом исследовании не оценивалось, нельзя сделать никаких конкретных выводов о роли инулина в богатстве или равномерности микробного сообщества кишечника. Кроме того, у мышей неясно, воздействует ли инулин на эффекты андрогенов по отдельности или в комбинации, поэтому необходимы дальнейшие исследования, изучающие влияние ферментируемых пищевых волокон на СПКЯ.

Употребление пробиотических (или полезных) штаммов бактерий может улучшить течение дисбактериоза кишечника либо напрямую за счет репопуляции кишечника здоровыми микробами, либо косвенно за счет производства кишечных метаболитов. *Bifidobacterium lactis* V9, вводимый в качестве 10-недельного курса лечения СПКЯ у 14 женщин, привел к снижению уровня ЛГ [104]. *Лактобациллы*, введенные крысам, получавшим летрозол, снизили уровень андрогенов, нормализовали морфологию яичников, а также увеличили количество видов *Lactobacillus* и *Clostridium* и уменьшили количество *Prevotella* [36]. Выявлено влияние комбинаций пробиотиков *Bifidobacterium*, *Lactobacillus acidophilus* и *Enterococcus faecalis* на экспериментальную модель крыс с андроген-индуцированным СПКЯ, которое проявилось восстановлением репродуктивных, метаболических функций, альфа-разнообразия микробиома кишечника [103]. Кроме того, некоторые штаммы *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, вводимые крысам, получавшим летрозол, защищали от патологических изменений в яичниках и восстанавливали уровень тестостерона [40].

IL22 - противовоспалительный цитокин, который применялся для компенсации симптомов СПКЯ у мышей, получивших ТФМ от женщин с СПКЯ, трансплантации *B. vulgatus* или получавших ДЭАС [76, 77]. Во всех этих моделях IL22 улучшал репродуктивные и метаболические симптомы, включая снижение уровня тестостерона и повышение толерантности к инсулину. Однако неизвестно, изменил ли IL22 состав или функцию микробиома кишечника, или другие механизмы были ответственны за положительный эффект.

Таким образом, феномен СПКЯ представлен как сочетанная (коморбидная) патология, ограничивающая репродукцию и формирующая риски наиболее распространённых заболеваний популяции. Обсуждается методологическая модель исследования коморбидных заболеваний с позиций концепции функциональных систем и энергодефицитных состояний.

Список литературы:

1. Сафарян А. С., Саргсян В. Д. Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертонии и методы ее коррекции. Часть I. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(6):2693. doi:10.15829/1728-8800-2020-2693;
2. Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н, Алексеенко С. А., и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. doi:10.15829/1728-8800-2021-2758.
3. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство. Под ред. Д.С. Саркисова - М.:Медицина, 1987.-448с.
4. Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике.-Новосибирск: Наука.1999.-264с.
5. A.Thannickal;C. Brutocao and all. Eating, sleeping and sexual function disorders in women with polycystic ovary syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Endocrinol*. 2020;92(4):338-349
6. Allaband C, McDonald D, Vázquez-Baeza Y, et al. Microbiome 101: studying, analyzing, and interpreting gut microbiome data for clinicians. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(2):218–230.
7. Annagur BB, Kerimoglu OS, Tazegul A, Gunduz S, Gencoglu BB. Psychiatric comorbidity in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(8):1229–1233.)
8. Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, et al. Endocrine and clinical effects of myoinositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29:375–379.
9. Asemi Z, Foroozanfard F, Hashemi T, et al. Calcium plus vitamin D supplementation affects glucose metabolism and lipid concentrations in overweight and obese vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome. *Clin Nutr*. 2015;34:586–592.
10. Barbour LA. Changing perspectives in pre-existing diabetes and obesity in pregnancy: maternal and infant short- and long-term outcomes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21:257–263.

11. Bargiota A, Diamanti-Kandarakis E. The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012;3:27–47.
12. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The gastrointestinal microbiome: a review. *J Vet Intern Med.* 2018;32(1):9–25.
13. Basu BR, Chowdhury O, Saha SK. Possible link between stress-related factors and altered body composition in women with polycystic ovarian syndrome. *J Human Reprod Sci.* 2018;11(1):10
14. Berni TR, Morgan CL, Berni ER, Rees DA. Polycystic ovary syndrome is associated with adverse mental health and neurodevelopmental outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2116–2125
15. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12:673–683.
16. Cesta CE, Mansson M, Palm C, Lichtenstein P, Iliadou AN, Landen M. Polycystic ovary syndrome and psychiatric disorders: Co-morbidity and heritability in a nationwide Swedish cohort. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;73:196–203
17. Christ JP, Gunning MN, Meun C, Eijkemans MJCC, van Rijn BB, Bonsel GJ, Laven JSEE, Fauser BCJM. Pre-conception characteristics predict obstetrical and neonatal outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;104:809–818.
18. Chu W, Han Q, Xu J, et al. Metagenomic analysis identified microbiome alterations and pathological association between intestinal microbiota and polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2020;113(6):1286–1298.e4.
19. Ciçek MN, Bala A, Celik C, Akyürek C. The comparison of clinical and hormonal parameters in PCOS patients treated with metformin and GnRH analogue. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;268(2):107–112.
20. Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, et al. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13:105–110.
21. Dahan MH, Abbasi F, Reaven GM. Cardiovascular disease in PCOS is related to severe insulin resistance, not mild. *Minerva Endocrinol* 2017;42:294–296.
22. Dahan MH, Reaven G. Relationship among obesity, insulin resistance, and hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2019; 64:685–689.
23. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981–1030)
24. Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med.* 2019; 216(1):20–40.
25. Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, Irizarry RA, Alm EJ. Metaanalysis of gut microbiome studies identifies disease-specific and shared responses. *Nat Commun.* 2017; 8(1):1–10.
26. Eyupoglu ND, Caliskan Guzelce E, Acikgoz A, et al. Circulating gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide and oral contraceptive use in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 91(6):810–815.

27. Eyupoglu ND, Ergunay K, Acikgoz A, Akyon Y, Yilmaz E, Yildiz BO. Gut microbiota and oral contraceptive use in overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;1–9.
28. Foroozanfard F, Asemi Z, Bazarganipour F, Taghavi SA, Allan H, Aramesh S. Comparing pregnancy, childbirth, and neonatal outcomes in women with different phenotypes of polycystic ovary syndrome and healthy women: a prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol* 2020; 36:61–65.
29. Foroozanfard F, Jamilian M, Bahmani F, et al. Calcium plus vitamin D supplementation influences biomarkers of inflammation and oxidative stress in overweight and vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 83:888–894.
30. G.Mills; A.Badeghiesh et al., Associations Between Polycystic Ovary Syndrome and Adverse Obstetric and Neonatal Outcomes, *Hum Reprod.* 2020;35(8):1914–1921
31. Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, et al. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24:139–144.
32. Genazzani AD, Prati A, Santagni S, et al. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol.* 2012; 28:969–973.
33. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, et al. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007; 11:347–354.
34. Gilbert EW, Tay CT, Hiam DS, Teede HJ, Moran LJ. Comorbidities and complications of polycystic ovary syndrome: an overview of systematic reviews. *Clin Endocrinol* 2018;89:683–699.
35. Gillis CC, Hughes ER, Spiga L, et al. Dysbiosis-associated change in host metabolism generates lactate to support salmonella growth. *Cell Host Microbe.* 2018;23(1):54–64 e56
36. Guo Y, Qi Y, Yang X, et al. Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota. *Plos One.* 2016;11(4):1–15.
37. Hahn S, Benson S, Elsenbruch S, et al. Metformin treatment of polycystic ovary syndrome improves health-related quality-of-life, emotional distress and sexuality. *Hum Reprod.* 2006;21(7):1925–1934.
38. Hahn S, Janssen OE, Tan S, et al. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(6):853–860.
39. Haudum C, Lindheim L, Ascani A, et al. Impact of short-term isoflavone intervention in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients on microbiota composition and metagenomics. *Nutrients.* 2020; 12(6):1–22.
40. He Y, Wang Q, Li X, et al. Lactic acid bacteria alleviate polycystic ovarian syndrome by regulating sex hormone related gut microbiota. *Food Funct.* 2020;11(6):5192–5204
41. Hollinrake E, Abreu A, Maifeld M, Van Voorhis BJ, Dokras A. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007;87(6):1369–1376.

42. Hove H, Nordgaard-Andersen I, Mortensen PB. Faecal DL-lactate concentration in 100 gastrointestinal patients. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29(3):255–259.
43. Huang J, Liu L, Chen C, Gao Y. PCOS without hyperandrogenism is associated with higher plasma trimethylamine N-oxide levels. *BMC Endocr Disord.* 2020; 20(1):1–9.
44. Ijuin T, Takenawa T. Regulation of insulin signaling and glucose transporter 4 (GLUT4) exocytosis by phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) phosphatase, skeletal muscle, and kidney enriched inositol polyphosphate phosphatase (SKIP). *J Biol Chem.* 2012; 287:6991–6999.
45. Insenser M, Murri M, Del Campo R, Martínez-García MÁ, Fernández-Durán E, Es-cobar-Morreale HF. Gut microbiota and the polycystic ovary syndrome: influence of sex, sex hormones, and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(7):2552–2562.;
46. J.W.Hill, L.D.Faulkner The Role of the Melanocortin System in Metabolic Disease *Neuroendocrinology* 2017;104:330–346 DOI: 10.1159/000450649337
47. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(29):8787–8803.
48. Jia C, Xu H, Xu Y, Xu Y, Shi Q. Serum metabolomics analysis of patients with polycystic ovary syndrome by mass spectrometry. *Mol Reprod Dev.* 2019; 86(3):292–297.
49. Jia ET, Liu ZY, Pan M, Lu JF, Ge QY. Regulation of bile acid metabolism-related signaling pathways by gut microbiota in diseases. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2019; 20(10):781–792.
50. Jobira B, Frank DN, Pyle L, et al. Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):1–11
51. Kapral M, Sosnicki S, Wawszczyk J, et al. Influence of inositol hexaphosphate on the expression of selected proliferation markers in IL-1beta-stimulated intestinal epithelial cells. *Acta Pol Pharm.* 2014; 71:987–993.
52. Kelley ST, Skarra DV, Rivera AJ, Thackray VG. The gut microbiome is altered in a letrozole-induced mouse model of polycystic ovary syndrome. *Plos One.* 2016; 11(1):1–7.
53. Khomami MB, Joham AE, Boyle JA, Piltonen T, Silagy M, Arora C, Misso ML, Teede HJ, Moran LJ. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity—a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev* 2019;20:659–674.
54. Knapp G, Hartung J. Improved tests for a random effects meta-regression with a single covariate. *Stat Med.* 2003;22(17):2693–2710.
55. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2000; 73(6):1149–1154.
56. Kowalska-Dupлага K, Gosiewski T, Kapusta P, et al. Differences in the intestinal microbiome of healthy children and patients with newly diagnosed Crohn's disease. *Sci Rep.* 2019; 9(1):18880.

57. Larsson I, Hulthen L, Landen M, Palsson E, Janson P, Stener-Victorin E. Dietary intake, resting energy expenditure, and eating behavior in women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Nutr.* 2016; 35(1):213–218.
58. Li C, Li Y, Gai Z. Bile acids and farnesoid X receptor: novel target for the treatment of diabetic cardiomyopathy. *Curr Protein Pept Sci.* 2019; 20(10):976–983.
59. Liang Y, Ming Q, Liang J, Zhang Y, Zhang H, Shen T. Gut microbiota dysbiosis in polycystic ovary syndrome: association with obesity – a preliminary report. *Can J Physiol Pharmacol.* 2020; 98(11):803–809.
60. Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a pilot study. *Plos One.* 2017;12(1):1–20
61. Liu R, Zhang C, Shi Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Front Microbiol.* 2017;8:1–12.
62. M.Jamilian; P.Farhat et all. Comparison of Myo-inositol and Metformin on Clinical, Metabolic and Genetic Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. *Clin Endocrinol.* 2017;87(2):194-200.
63. McGlone ER, Bloom SR. Bile acids and the metabolic syndrome. *Ann Clin Biochem.* 2019; 56(3):326–337.
64. Menni C, Lin C, Cecelja M, et al. Gut microbial diversity is associated with lower arterial stiffness in women. *Eur Heart J.* 2018; 39(25):2390–2397.
65. Menni C, Zhu J, Le Roy CI, et al. Serum metabolites reflecting gut microbiome alpha diversity predict type 2 diabetes. *Gut Microbes.* 2020; 11(6):1632–1642.
66. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151(4):264–269.
67. Mosca A, Leclerc M, Hugot JP. Gut microbiota diversity and human diseases: should we reintroduce key predators in our ecosystem? *Front Microbiol.* 2016;7:1–12.
68. Nandalike K, Strauss T, Agarwal C, et al. Screening for sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr.* 2011; 159(4):591–596.)
69. Palomba S, Falbo A, Chiossi G, Orio F, Tolino A, Colao A, La Sala GB, Zullo F. Low-grade chronic inflammation in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled clinical study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014a;99:2942–2951.
70. Palomba S, Falbo A, Chiossi G, Tolino A, Tucci L, La Sala GB, Zullo F. Early trophoblast invasion and placentation in women with different PCOS phenotypes. *Reprod Biomed Online* 2014b; 29:370–381.
71. Palomba S, Falbo A, Daolio J, Battaglia FA, La Sala GB. Pregnancy complications in infertile patients with polycystic ovary syndrome: updated evidence. *Minerva Ginecol* 2018;70:754–760.
72. Palomba S, Falbo A, Russo T, Tolino A, Orio F, Zullo F. Pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: the effect of different phenotypes and features on obstetric and neonatal outcomes. *Fertil Steril* 2010; 94:1805–1811.

73. Palomba S, Falbo A, Zullo F, et al. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev*. 2009; 30:1–50.
74. Palomba S, Russo T, Falbo A, Di Cello A, Tolino A, Tucci L, La Sala GB, Zullo F. Macroscopic and microscopic findings of the placenta in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2013; 28:2838–2847.
75. PCOS Linked to Postpartum Depression, Prenatal Mood - Medscape - Jan 21, 2021. <https://bit.ly/2LWSgAK> American Journal of Obstetrics and Gynecology, online January 4, 2021
76. Qi X, Yun C, Liao B, Qiao J, Pang Y. The therapeutic effect of interleukin-22 in high androgen-induced polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol*. 2020;245(2):281–289
77. Qi X, Yun C, Sun L, et al. Gut microbiota-bile acidinterleukin-22 axis orchestrates polycystic ovary syndrome. *Nat Med*. 2019; 25(8):1225–1233.
78. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:56.
79. Rassi A, Veras AB, dos Reis M, et al. Prevalence of psychiatric disorders in patients with polycystic ovary syndrome. *Compr Psychiatry*. 2010;51(6):599–602.
80. Rotterdam EA-SPCWG. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 81(1):19–25.
81. Rotterdam EA-SPcwg. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41–47.
82. Scheiman J, Luber JM, Chavkin TA, et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med*. 2019; 25(7):1104–1109.
83. Shamasbi GS, Dehgan P, Charandabi SM-A, Aliasgarzadeh A, Mirghafourvand M. The effect of resistant dextrin as a prebiotic on metabolic parameters and androgen level in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized, triple-blind, controlled, clinical trial. *Eur J Nutr*. 2019;58(2):629–640
84. Sirmans SM, Parish RC, Blake S, Wang X. Epidemiology and comorbidities of polycystic ovary syndrome in an indigent population. *J Investig Med*. 2014; 62(6):868–874.
85. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014;6:1.
86. Thomas RM, Nechamen CA, Mazurkiewicz JE, et al. The adapter protein APPL1 links FSH receptor to inositol 1,4,5-trisphosphate production and is implicated in intracellular Ca(2+) mobilization. *Endocrinology*. 2011; 152:1691–1701.
87. Tilman D, Reich PB, Knops J, Wedin D, Mielke T, Lehman C. Diversity and productivity in a long-term grassland experiment. *Science*. 2001;294(5543):843–845
88. Torres PJ, Ho BS, Arroyo P, et al. Exposure to a healthy gut microbiome protects against reproductive and metabolic dysregulation in a PCOS mouse model. *Endocrinology*. 2019;160(5):1193–1204

89. Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1502–1511
90. Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of gut microbiota (DOGMA)—a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome. *Med Hypotheses.* 2012;79(1):104–112
91. Velasquez MT, Ramezani A, Manal A, Raj DS. Trimethylamine N-oxide: the good, the bad and the unknown. *Toxins (Basel).* 2016;8(11):1–11.
92. Veras AB, Bruno RV, de Avila MAP, Nardi AE. Sexual dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome: clinical and hormonal correlations. *Compr Psychiatry.* 2011; 52(5):486–489.
93. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(2):517–520.
94. Vom Steeg LG, Klein SL. Sex steroids mediate bidirectional interactions between hosts and microbes. *Horm Behav.* 2017;88:45–51
95. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 2016; 24(1):41–42.
96. Wahlström A, Sayin SI, Marschall HU, Bäckhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 2016; 24(1):46–50.
97. Wang J, Wu DC, Guo H, Li MX. Hyperandrogenemia and insulin resistance: the chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci* 2019;236:116940.
98. Wolf WM, Wattick RA, Kinkade ON, Olfert MD. Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(11):1–13.
99. Xue J, Li X, Liu P, et al. Inulin and metformin ameliorate polycystic ovary syndrome via anti-inflammation and modulating gut microbiota in mice. *Endocr J.* 2019;66(10):859–870.
100. Zacche MM, Caputo L, Filippis S, et al. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25:508–513.
101. Zeng B, Lai Z, Sun L, et al. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): a pilot study. *Res Microbiol.* 2019; 170(1):43–52.
102. Zhang B, Shen S, Gu T, et al. Increased circulating conjugated primary bile acids are associated with hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019; 189:171–175.
103. Zhang F, Ma T, Cui P, et al. Diversity of the gut microbiota in dihydrotestosterone-induced PCOS rats and the pharmacologic effects of diane-35, probiotics, and berberine. *Front Microbiol.* 2019;10:1–14
104. Zhang J, Sun Z, Jiang S, et al. Probiotic *Bifidobacterium lactis* V9 regulates the secretion of sex hormones in polycystic ovary syndrome patients through the gut-brain Axis. *mSystems.* 2019; 4(2):1–16.

105. Zhao Y, Fu L, Li R, et al. Metabolic profiles characterizing different phenotypes of polycystic ovary syndrome: plasma metabolomics analysis. *BMC Med.* 2012;10:1–12
106. Zheng W, Huang WY, Zhang L, Tian ZH, Yan Q, Wang T, Zhang LR, Li GH. Early pregnancy metabolic factors associated with gestational diabetes mellitus in normal-weight women with polycystic ovary syndrome: a two-phase cohort study. *Diabetol Metab Syndr* 2019;11:71.
107. Zhou L, Ni Z, Cheng W, et al. Characteristic gut microbiota and predicted metabolic functions in women with PCOS. *Endocr Connect.* 2020; 9(1):63–73.
108. Zhu S, Zhang B, Jiang X, et al. Metabolic disturbances in nonobese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2019; 111(1):168–177.