

Захаров И.С., Глушаков Р.И., Панкратова В.С.

**ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ:
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Резюме. Синдром поликистозных яичников (СПЯ) является одной из наиболее распространенных патологий, встречающихся у женщин репродуктивного возраста. В статье представлен современный взгляд на проблему формирования СПЯ. Важную роль в патогенезе данного синдрома занимает инсулинорезистентность (ИР). Повышенная концентрация инсулина приводит к нарушениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, вследствие чего возникает гиперандрогения и ановуляция. Ряд исследований свидетельствуют о возникновении порочного круга между гиперандрогенией и гиперинсулинемией, которые усугубляют друг друга по реципрокным механизмам. Одним из звеньев патогенеза развития СПЯ может являться оксидативный стресс, ассоциирующийся с повреждением клеточных мембран, нарушением внутриклеточного проведения сигналов, приводя к метавоспалению и последующей инсулинорезистентности. Отдельного внимания заслуживают работы, демонстрирующие связь микробиоты кишечника с инсулинорезистентностью. Однако нет четкого понимания того, что является первичным – дисбаланс микроорганизмов в кишечнике, который оказывает влияние на развитие СПЯ, либо напротив, СПЯ способствует возникновению дисбиоза кишечника. Понимание целостной картины механизма формирования СПЯ позволяет определить несколько векторов патогенетической терапии данной патологии, среди которых важное место занимает коррекция метавоспаления, инсулинорезистентности, оксидативного стресса и нормализация баланса микробиоты кишечника. Представленный обзор демонстрирует обоснованность указанных терапевтических приоритетов.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, оксидативный стресс, микробиота кишечника, метавоспаление

Zakharov I.S., Glushakov R.I., Pankratova V.S.

**INSULIN RESISTANCE AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: THE CURRENT
STATE OF THE PROBLEM**

Military Medical Academy, 6 Akademik Lebedev st., Saint Petersburg, Russia, 194044

Abstract. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common pathologies found in women of reproductive age. The article presents a modern view on the problem of the development of PCOS. Insulin resistance (IR) plays an important role in the pathogenesis of this syndrome. An increased concentration of insulin leads to disturbances in the hypothalamic-pituitary-ovarian system, resulting in hyperandrogenemia and anovulation. A number of studies indicate the emergence of a vicious circle between hyperandrogenemia and hyperinsulinemia, which aggravate each other through reciprocal mechanisms. One of the links in the pathogenesis of PCOS development may be oxidative stress, which is associated with damage to cell membranes, disruption of intracellular signaling, which leads to meta-inflammation and subsequent insulin resistance. Studies demonstrating the connection between the intestinal microbiota and insulin resistance deserve special attention. However, there is no clear understanding of what is primary in the pathogenesis – an imbalance of microorganisms in the intestine, which affects the development of PCOS, or, on the contrary, PCOS contributes to the occurrence of an imbalance of intestinal microbiota. Understanding the holistic picture of the mechanism of development of PCOS allows us to identify several vectors of pathogenetic therapy for this disease, among which an important place is occupied by the correction of meta-inflammation,

insulin resistance, oxidative stress and normalization of the balance of intestinal microbiota. The presented review demonstrates the validity of these therapeutic priorities.

Keywords: *polycystic ovary syndrome, insulin resistance, oxidative stress, intestinal microbiota, metaflammation*

Инсулинорезистентность (ИР) определяется как нарушение биологического ответа тканей-мишеней (преимущественно печени, адипоцитов, скелетных мышц) на воздействие инсулина [1, 2]. Распространенность ИР зависит от ряда факторов, таких как возраст, пол, наследственность, образ жизни. Данный показатель в зависимости от популяции может варьировать, но в целом остается достаточно высоким, находясь в пределах от 15,5 до 46,5% [3, 4]. ИР играет значительную роль в развитии синдрома поликистозных яичников (СПЯ). При этом следует отметить, что патогенез СПЯ сложен и зависит от множества генетических и эпигенетических факторов.

Механизм действия инсулина.

Инсулин является полипептидным гормоном, состоящим из 51 аминокислоты, организованных в две цепи, связанные дисульфидными связями. Его эффекты реализуются через специфические рецепторы на поверхности клеток, либо опосредованно через инсулиноподобные факторы роста. Рецепторы инсулина расположены на клеточной мембране и состоят из двух альфа-субъединиц и двух бета-субъединиц. Альфа-субъединицы непосредственно взаимодействуют с инсулином по принципу "рецептор-лиганд". Бета-субъединицы включают внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домены. При взаимодействии инсулина с альфа-субъединицами активируется аутофосфорилирование в бета-субъединицах рецептора. Аутофосфорилированные остатки запускают активацию белков Insulin receptor substrate I (IRS-1) и Insulin receptor substrate II (IRS-2), которые в свою очередь активизируют фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и конвертируют фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP₂) до фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP₃), что приводит к инициации PI3K/Akt пути. Протеинкиназа B (Akt) влияет на транспортер глюкозы GLUT4, который перемещается на клеточную мембрану и способствует транспортировке глюкозы во внутриклеточную среду жировой и мышечной ткани. Akt дефосфорилирует гликогенфосфорилазу, активирует гликогенсинтазу и глюкокиназу, регулируя синтез и использование гликогена и глюкозы соответственно. Grb2 (белок, связывающий гормон роста) взаимодействует с фосфорилированным тирозиновым остатком IRS-1, что приводит к каскаду фосфорилирования и активации митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK). MAPK фосфорилирует различные факторы ядерной транскрипции, такие как Elk1, регулируя генную экспрессию. MAPK активируется через множество воспалительных агентов, таких как ингибитор $\kappa\beta$ (IkB), ядерный фактор $\kappa\beta$ (NFkB) и c-Jun N-терминальную киназу, способствуя формированию инсулинорезистентности [1].

Инсулин играет ключевую роль в регуляции уровня глюкозы в организме, реализуя данную функцию несколькими способами. Прямым механизмом является перемещение глюкозы из крови в клетки, где она может использоваться для производства энергии. Это достигается путем активации транспортного белка GLUT4, который облегчает вход глюкозы внутрь клетки. Внутри клеток глюкоза превращается в пируват, который затем может быть использован для получения энергии в процессе гликолиза или для синтеза гликогена в процессе глюконеогенеза. Инсулин также способствует синтезу гликогена, предотвращая его распад в процессе гликогенолиза. Инсулин ингибирует глюконеогенез, процесс, при котором глюкоза производится из других источников, таких как аминокислоты и лактат. Это помогает поддерживать стабильный уровень глюкозы в крови. Роль инсулина в большей степени заключается в стимулировании использования глюкозы в клетках, а не в нейтрализации или противодействии ей.

Патогенез инсулинорезистентности.

Инсулинорезистентность может развиваться на трех уровнях: дорецепторном, рецепторном и пострецепторном. На дорецепторном уровне ИР связана с нарушениями секреции или блокадой

инсулина. На рецепторном уровне ИР обусловлена блокадой рецепторов иммуноглобулинами, противорецепторными антителами, а также гипосенситизацией клеточных рецепторов за счет длительного увеличения концентрации инсулина. Причинами гипосенситизации могут быть переизбыток, либо деструктивная конформация рецептора, связанная с генетическим дефектом или вследствие воздействия оксидативного стресса. На пострецепторном уровне причинами ИР могут быть дефекты синтеза фосфорилилпротеинкиназы или GLUT4. Эффекты инсулина связаны с двумя основными путями: PI3K с дальнейшей активацией Akt и митогенактивированной протеинкиназы MAPK/RAS. Каждый из каскадных путей протекает с участием множества ферментов и сигнальных белков, при нарушении функции одного из которых возникает изменение передачи гормонального сигнала. Вышеописанное свидетельствует о многообразии механизма метаболического ответа клетки на действие инсулина [5, 6].

Выделяют несколько вариантов инсулинорезистентности: физиологическую, эндокринную, неэндокринную и метаболическую. Физиологическая ИР наблюдается в период полового созревания, беременности, при диете с высоким содержанием жиров. Эндокринная ИР встречается при синдроме поликистозных яичников, синдроме Кушинга, акромегалии, тиреотоксикозе, гипотиреозе, феохромоцитоме. Неэндокринная ИР проявляется при циррозе печени, травмах, ожогах, сепсисе и после хирургических вмешательств. Метаболическая ИР характерна для пациенток с ожирением [7].

При ожирении адипоциты, инфильтрируемые макрофагами, продуцируют провоспалительные цитокины, которые снижают чувствительность тканей к инсулину, активируя ряд киназ и инактивируя IRS [8]. Большая концентрация свободных жирных кислот в плазме крови также может снижать чувствительность к инсулину. Известно, что патогенез ИР, связанной с увеличением СЖК, различен в зависимости от ткани-мишени. Так, в мышцах нарушение чувствительности к инсулину сопряжено с уменьшением GLUT4 и увеличением СЖК – субстрата для триглицеридов (ТГ).

Важное значение в развитии ИР при ожирении имеют нарушения секреции лептина, адипонектина, резистина. Роль лептина заключается в стимуляции выработки инсулина при сниженной чувствительности к нему и ингибировании экспрессии мРНК к инсулину и фосфорилированию субстрата инсулинового рецептора. Выявлена положительная корреляция уровня лептина и индекса НОМА-IR. При этом показатель корреляции у женщин возрастал по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) [9]. Адипонектин же обладает обратным эффектом и усиливает действие инсулина, активируя протеинкиназу и фосфорилируя инсулиновый рецептор. Также адипонектин уменьшает поступление свободных жирных кислот, усиливает их окисление и ингибирует глюконеогенез. Снижение адипонектина ассоциировано с увеличением ИМТ, окружности талии и индекса НОМА-IR [10].

Роль инсулинорезистентности в патогенезе синдрома поликистозных яичников.

Инсулинорезистентность является частым явлением при синдроме поликистозных яичников, встречаясь у 35–60% пациенток. ИР связана с гиперинсулинемией, которая вызывает усиленный синтез андрогенов в тека-клетках яичников и увеличение экспрессии гена CYP-17. Это приводит к снижению содержания глобулина, связывающего половые стероиды, и повышению уровня свободного тестостерона в крови. В связи с гиперандрогемией нарушается фолликулогенез, что проявляется хронической ановуляцией. Высокая концентрация инсулина также влияет на секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, увеличивает чувствительность гранулезных клеток к лютеинизирующему гормону (ЛГ), что ведет к лютеинизации мелких фолликулов, остановке роста и атрезии антральных фолликулов. В ряде публикаций отмечено, что именно снижение гиперинсулинемии ассоциировано с клиническим эффектом при лечении СПЯ [11].

Повышенный уровень тестостерона при СПЯ способствует развитию пострецепторной ИР, подавляя белки, связывающие инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), и уменьшая количество и функциональность GLUT4. ИФР-1 усиливает ЛГ-зависимый синтез андрогенов в яичниках через цитохром P450 семейства 17 [12]. При гиперандрогемии нарастает дислипидемия, стимулируется липогенез, снижается липолиз. Избыток андрогенов приводит к резистентности адипоцитов к

инсулину, подавляя выработку сенсibiliзирующего инсулин адипокина адипонектина [13]. Избыточная масса тела или ожирение усугубляют ИР и гиперинсулинемию, что усиливает синтез андрогенов. Это создает замкнутый порочный круг, где гиперандрогенемия и гиперинсулинемия взаимно усиливают друг друга.

Роль оксидативного стресса в патогенезе инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников.

Митохондрии играют ключевую роль в производстве энергии в клетках, осуществляя процесс клеточного дыхания, в ходе которого происходит образование активных форм кислорода (АФК), таких как супероксид-анион (O_2^-), гидроксильный радикал ($OH^\bullet$) и перекись водорода (H_2O_2) и др. [14]. Эти молекулы являются высоко реактивными и могут повреждать клеточные структуры, включая ДНК, белки и липиды. Чрезмерное накопление АФК в организме приводит к состоянию, известному как оксидативный (окислительный) стресс (ОС). ОС возникает, когда производство АФК превышает способность клетки к их нейтрализации посредством антиоксидантной системы. Ряд авторов указывают на важное место ОС в патогенезе СПЯ [15]. АФК являются важным компонентом иммунного ответа, запуская каскад процессов, усиливающих выработку цитокинов и белков острой фазы. Оксидативный стресс ассоциируется с повышением синтеза протеинкиназы, ведущей к снижению выработки эндогенного оксида азота (NO), повреждению клеточных мембран, нарушая внутриклеточное проведение сигналов и способствуя метавоспалению и инсулинорезистентности [16].

Ряд исследований показал, что у пациенток с синдромом поликистозных яичников отмечаются определенные изменения в уровне маркеров окислительного стресса и антиоксидантной активности — уровень малонового диальдегида (МДА) и Fetuin-A в плазме крови коррелируют с инсулинорезистентностью и гиперандрогенемией. Отмечено снижение активности каталазы и повышение уровня МДА и глутатиона у пациенток с СПЯ по сравнению с контрольной группой. У женщин с бесплодием при СПЯ отмечается высокий уровень МДА и снижение активности каталазы при отсутствии значимых изменений у фертильных пациенток с СПЯ [17]. Исследование Onyango A. (2017) выявило, что синглетное кислород-опосредованное перекисное окисление липидов может служить прогностическим маркером инсулинорезистентности. Эти данные подчеркивают важность оценки состояния окислительного/антиокислительного баланса у пациенток с СПЯ, поскольку он может играть важную роль в развитии ИР и связанных с ней осложнений [18].

По мнению Rojo M. с соавт. (2024), ИР может быть основным фактором, способствующим митохондриальной дисфункции при СПЯ [19].

Роль дисбаланса микробиоты кишечника в патогенезе инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников.

Заслуживают отдельного внимания публикации, описывающие связь микробиоты кишечника с инсулинорезистентностью [20]. Почти все бактерии, присутствующие в дистальных отделах кишечника и кале, принадлежат к двум основным типам: Bacteroidetes и Firmicutes. В эксперименте у мышей с нормальной массой тела отмечался баланс таксономического состава микроорганизмов. При изучении вопроса влияния микробиоты кишечника на формирование инсулинорезистентности складывается парадоксальная ситуация. У мышей с повышенной массой тела наблюдалось значительное увеличение количества бактерий типа Firmicutes (грамположительных микроорганизмов) и сопоставимое снижение Bacteroidetes (грамотрицательных микроорганизмов). Данный факт указывает на изменение микробиоты кишечника при ожирении у исследуемых животных. У пациентов с ожирением преобладают грамположительные бактерии типа Firmicutes, оказывающие влияние на метаболизм желчных дезоксихолевой, литохолевой кислот, церамидов и эмульгацию липидов [21]. В то же время именно грамотрицательные микроорганизмы в своей клеточной стенке содержат липополисахариды (ЛПС), которые ассоциированы с формированием воспалительной реакции, участвующей в защите организма при бактериальной инфекции. ЛПС через

tolл-подобный рецептор активируют клеточный сигнальный путь, индуцирующий экспрессию и секрецию цитокинов. ЛПС ингибируют передачу сигналов инсулина не только в периферических тканях, но и в нейронах гипоталамуса [22]. Один из путей воздействия ЛПС на метаболические процессы связан с увеличением синтеза оксида азота (NO). NO взаимодействует с различными сигнальными путями, включая путь инсулина. В частности, NO может нитрозировать сигнальные белки инсулинового пути, такие как рецепторы инсулина (IR), инсулиновые рецепторные субъединицы (IRS-1) и Akt. S-нитрозилированный IRS-1 становится менее эффективным в передаче сигналов инсулина, что ведет к развитию инсулинорезистентности (ИР). Таким образом, избыток NO, вызванный воздействием ЛПС, может способствовать развитию ИР. Фармакологическое ингибирование NO может ослабить S-нитрозирование сигнальных белков и улучшить чувствительность тканей к инсулину. Это одна из стратегий борьбы с ИР, вызванной воспалением и дисфункцией микробиоты кишечника [23].

Трансплантация патогенной кишечной микробиоты у мышей влияла на резистентность к инсулину у реципиентов и вызывала ожирение [24]. Эти результаты указывают на причинно-следственную связь между микробиотой кишечника и формированием ИР. В основе гипотезы развития ИР при дисбалансе условной нормобиоты и патогенной микробиоты лежит индукция метавоспаления. Однако на сегодняшний день нет убедительных данных, свидетельствующих о том, как дисбаланс микроорганизмов влияет на симптомы СПЯ и является ли он причиной или следствием данного заболевания.

Исследования показывают, что у пациенток с СПЯ могут возникать нарушения состава микробиоты кишечника независимо от индекса массы тела [25]. Эти нарушения связаны с изменением баланса различных бактерий, включая *Bacteroidaceae*, *Coprococcus*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Lactobacillus*, *Parabacteroides* и *Faecalibacterium prausnitzii* [26]. В работе Liang Z. с соавт. (2021) обнаружил связь между *Parabacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli* и уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови, а также соотношением ЛГ/ФСГ [27]. Таким образом, дисбактериоз кишечника у женщин с СПЯ, вероятно, связан с нейроэндокринными изменениями, что указывает на важность изучения роли микробиома кишечника в патогенезе данного заболевания.

Патофизиологическое обоснование коррекции инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников.

Проведенные исследования продемонстрировали, что методы коррекции инсулинорезистентности, будь то диета, физические упражнения, сенситизаторы инсулина, бариатрическая хирургия, либо аналоги глюкагоноподобного пептида-1, оказывают значимое воздействие на уровень инсулина в крови, положительно влияя на овуляцию и менструальный цикл [28–32].

У пациенток с ИР важное место в лечении занимает коррекция питания, образа жизни и полноценная физическая активность [33]. Нормализация ИМТ способствует восстановлению чувствительности периферических тканей к инсулину. Снижение массы тела на 5–10% приводит к уменьшению объема висцерального жира и стабилизации базального уровня инсулина. Это улучшает биодоступность андрогенов и увеличивает уровень глобулина, связывающего половые стероиды, что способствует восстановлению гормонального баланса. Даже умеренное снижение массы тела (на 5–7%) ассоциировано с восстановлением овуляции у 55–80% больных в течение 6 месяцев. Так как снижение веса зависит от коррекции всего образа жизни (изменение пищевых привычек, увеличение количества физических нагрузок, работа с диетологом и психологом), то у многих пациенток возникают определенные трудности. По этой причине управление образом жизни не может быть расценено как единственный корректирующий метод, используемый при СПЯ.

Учитывая роль ИР в патогенезе СПЯ, среди медикаментозных средств лечения нашел широкое применение метформин, входящий в группу бигуанидов. Метформин снижает активность ферментов, участвующих в глюконеогенезе, уменьшая таким образом количество глюкозы, производимой печенью, способствует снижению уровня глюкозы в крови, улучшает чувствительность клеток к инсулину. Наряду с этим отмечено положительное влияние метформина на микробиоту в связи с

увеличением количества таких микроорганизмов как *Roseburia*, *Subdoligranulum*, которые поддерживают целостность кишечного барьера и снижают активность метавоспаления, что также ассоциировано с повышением чувствительности к инсулину [34]. В то же время в ряде случаев при использовании данного препарата отмечается увеличение популяции *E. coli*, продуцирующей эндотоксины, которые в свою очередь вызывают побочные эффекты со стороны пищеварительной системы (вздутие живота, метеоризм, диарея), что негативно влияет на комплаентность. В связи с этим является актуальным изучение вопроса влияния длительного приема данного лекарственного препарата на микробиоту кишечника.

Одним из механизмов гиперинсулинемии может быть дефект вторичного мессенджера инсулина – инозитол фосфогликана (inositol phosphoglycan, IPG). Инозитол, особенно его форма мио-инозитол (МИ), используется в качестве препарата для коррекции пострецепторной инсулинорезистентности у пациенток с СПЯ [35]. Этот механизм связан с тем, что МИ и его производное D-хиро-инозитол (ДХИ) участвуют в передаче сигналов инсулина по пути фосфоинозина-3-киназы (PI3K), что способствует повышению потребления глюкозы клеткой через транспортер глюкозы типа 4 (GLUT4). Это помогает улучшить чувствительность клеток к инсулину. МИ также играет роль вторичного мессенджера по отношению к фолликулостимулирующему и лютеинизирующему гормонам, влияет на мейоз при оогенезе и модулирует уровень антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке крови. Согласно результатам метаанализа Greff D. с соавт. (2023), инозитол является эффективным и безопасным средством для лечения СПЯ [36].

Представляют интерес исследования, оценивающие роль пре- и пробиотиков, в коррекции проявлений СПЯ. Пробиотики представлены живыми микроорганизмами, способными восстанавливать эубиоз кишечника и подавлять условно-патогенную и патогенную микрофлору. Ряд авторов продемонстрировал снижение ИМТ и повышение чувствительности к инсулину при введении штамма *Lactobacillus* [37]. В то же время Zhang F. с соавт. (2019) не выявил значимого влияния пробиотиков на ИР у пациенток с СПЯ [38]. Возможно, причина таких противоречивых результатов связана с использованием разных пробиотических штаммов бактерий.

Помимо пробиотиков, в клинической практике нашли широкое применение пребиотики. Пребиотики – нежизнеспособный компонент, ферментирующийся микрофлорой толстой кишки и способствующий ее росту. Инулин, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды и резистентный крахмал относятся к наиболее распространенным пребиотикам, которые не перевариваются в верхних отделах желудочно-кишечного тракта и достигают толстого кишечника, где они ферментируются микрофлорой кишечника. В результате этой ферментации образуются короткоцепочечные жирные кислоты, такие как ацетат, пропионат и бутират. Ацетат участвует в метаболизме холестерина и липогенезе, то есть образовании жиров. Пропионат стимулирует глюконеогенез, процесс образования глюкозы из неуглеводных источников, таких как лактат и аминокислоты. Бутират важен для поддержания целостности кишечного барьера и регуляции иммунной системы кишечника [39]. В клинических экспериментах наблюдались благоприятные эффекты введения пребиотиков – отмечалось снижение ИМТ, окружности талии, жировой массы и устранение инсулинорезистентности [40].

Заключение.

Синдром поликистозных яичников является одной из наиболее распространенных патологий у женщин репродуктивного возраста. Представленный обзор литературы демонстрирует сложность патогенеза формирования данного синдрома. Несмотря на то, что инсулинорезистентность диагностируется лишь у части пациенток с СПЯ, не вызывает сомнений важность роли нарушения чувствительности к инсулину в развитии последующих патогенетических звеньев СПЯ, включая гиперандрогенизм и ановуляцию. По ряду вопросов продолжаются дискуссии. Так, нет четкого понимания, что является первичным в патогенезе – дисбаланс микроорганизмов в кишечнике, который оказывает влияние на развитие СПЯ, в том числе на ИР, либо наоборот, СПЯ способствует возникновению нарушений баланса микробиоты кишечника. Понимание целостной картины механизма развития синдрома поликистозных яичников позволяет определить несколько векторов

патогенетической терапии данной патологии, среди которых важное место занимает коррекция метавоспаления, инсулинорезистентности, оксидативного стресса и нормализация баланса микробиоты кишечника. Представленные в обзоре исследования, продемонстрировали обоснованность указанных терапевтических приоритетов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Захаров И.С. – разработка концепции статьи, анализ литературы, написание и оформление текста статьи, утверждение окончательного текста статьи (30%).

Глушаков Р.И. – разработка концепции статьи, утверждение окончательного текста статьи (30%).

Панкратова В.С. – анализ литературы, написание и оформление текста статьи (40%).

Сведения о финансировании и о конфликте интересов.

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. Исследование не имело финансовой поддержки.

Соответствие статьи научной специальности.

3.3.3 – Патологическая физиология

3.1.4 – Акушерство и гинекология.

Список литературы:

1. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции. Русский медицинский журнал. 2019. 3 (10 (II)). 116–122.
2. Зарханов Т.С., Ложкина Н.Г. Поиск метаболомных предикторов сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с впервые выявленным немелкоклеточным раком легкого (обзор). Бюллетень медицинской науки. 2024. 1 (33). 128–135. DOI 10.31684/25418475-2024-1-128.
3. Bermudez V., Salazar J., Martínez M.S., et al. Rojas J. Prevalence and Associated Factors of Insulin Resistance in Adults from Maracaibo City, Venezuela. Advances in Preventive Medicine. 2016. 9405105. DOI 10.1155/2016/9405105.
4. Qu H-Q., Li Q., Rentfro A.R., et al. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. PLoS ONE. 2011. 6. e21041. DOI 10.1371/journal.pone.0021041.
5. Барсуков И.А., Демина А.А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции. Русский медицинский журнал. 2021. 2. 26–30.
6. Yarbeygi H., Farrokhi F.R., Butler A.E., et al. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. Journal of Cellular Physiology. 2019. 234. 8152-8161. DOI 10.1002/jcp.27603
7. Barazzoni R., Cappellari G.G., Ragni M., et al. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. Eat Weight Disorders. 2018. 23. 149-157. DOI 10.1053/j.jrn.2007.10.015.
8. Романцова Т.И., Сыч Ю.П. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении. Ожирение и метаболизм. 2019. 16 (4). 3–17.
9. Osegbe I., Okpara H., Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. Annals of African Medicine. 2016. 15 (1). 14–19. DOI 10.4103/1596-3519.158524.
10. Von Eynatten M., Hamann A., Twardella D., et al. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. Clinical Chemistry. 2006. 52 (5). 853–859. DOI 10.1373/clinchem.2005.060509.
11. Андреева Е.Н., Пищулин А.А., Акмаев Р.И., Карпова Е.А., Деркач Д.А. Сравнительное изучение влияния инсулинорезистентности на андрогенную активность надпочечников и яичников у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистоза яичников. Ожирение и метаболизм. 2010. 2. 29–35.
12. Тайц А.Н., Воробцова И.Н., Курдынко Л.В., Смирнов В.В., Шаповалова А.Б., и соавт. Патофизиологические аспекты формирования инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников. Медицина: теория и практика. 2020. 3 (2). 19–25.

13. Capllonch-Amer G., Lladó I., Proenza A.M., et al Opposite effects of 17- β estradiol and testosterone on mitochondrial biogenesis and adiponectin synthesis in white adipocytes. *The Journal of Molecular Endocrinology*. 2014. 52. 203-214. DOI 10.1530/JME-13-0201
14. Yan H., Wang L., Zhang G. Oxidative stress and energy metabolism abnormalities in polycystic ovary syndrome: from mechanisms to therapeutic strategies. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024. 22 (1). 159. DOI 10.1186/s12958-024-01337-0.
15. Захаров И.С., Букреева Е.Л. Оксидативный стресс при синдроме поликистозных яичников: прогностическое значение, возможности коррекции. *Гинекология*. 2018. 20 (1). 35–38.
16. Phielix E., Szendroedi J., Roden M. Mitochondrial function and insulin resistance during aging: a minireview. *Gerontology*. 2011. 57. 387–396. DOI 10.1159/000317691.
17. Özer A., Bakacak M., Kiran H., et al Increased oxidative stress is associated with insulin resistance and infertility in polycystic ovary syndrome. *Ginekologia Polska*. 2016. 87 (11). 733–738. DOI 10.5603/GP.2016.0079.
18. Onyango A.N. The Contribution of Singlet Oxygen to Insulin Resistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017. 8765972. DOI 10.1155/2017/8765972.
19. Rojo M., Pérez H., Millán AL. et al. Mitochondrial DNA oxidation and content in different metabolic phenotypes of women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025. 15. 1501306. DOI 10.3389/fendo.2024.1501306.
20. Мищенко О.И., Мозес В.Г., Косинова М.В., Благовещенская О.П., Мозес К.Б., Рудаева Е.В., Захаров И.С., Елгина С.И. Гестационный сахарный диабет – современные представления об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и профилактике осложнений. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020. 1. 111–120.
21. Magne F., Gotteland M., Gauthier L., et al The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients*. 2020. 12 (5). 1474. DOI 10.3390/nu12051474.
22. Onyango A.N. Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of InsulinResistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. 4321714. DOI 10.1155/2018/4321714.
23. Carvalho B.M., Saad M.J. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators of inflammation*. 2013. 986734. DOI 10.1155/2013/986734.
24. Saad M.J., Santos A., Prada P.O. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda)*. 2016. 31 (4). 283–293. DOI 10.1152/physiol.00041.2015.
25. Jobira B., Frank D.N., Pyle L., et al Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020. 105 (6). e2134-e2144. DOI 10.1210/clinem/dgz263.
26. Guo J., Shao J., Yang Y., et al. Gut microbiota in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reproductive Sciences*. 2021. 29. 69–83. DOI 10.1007/s43032-020-00430-0.
27. Liang Z., Di N., Li L., et al. Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021. 44 (8). 1727–1737. DOI 10.1007/s40618-020-01481-5.
28. Ren X., Wu W., Li Q., et al. Different supplements improve insulin resistance, hormonal functions, and oxidative stress on overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. 15. 1464959. DOI 10.3389/fendo.2024.1464959.
29. Lim S.S., Hutchison S.K., Van Ryswyk E., et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019. 3 (3). CD007506. DOI 10.1002/14651858.CD007506.pub4.
30. Morley L.C., Tang T., Yasmin E., et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. 11. CD003053. DOI 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
31. Han Y., Li Y., He B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2019. 39 (2). 332–342. DOI 10.1016/j.rbmo.2019.04.017.

32. Берг В.О., Семенюк Т.Г., Вдовин В.М. Взгляд на коррекцию метаболического синдрома витаминами со стороны доказательной медицины. Обзор литературы. Бюллетень медицинской науки. 2024. 3 (35). 114–122. DOI 10.31684/25418475-2024-3-114.
33. Елгина С.И., Захаров И.С., Рудаева Е.В. Репродуктивное здоровье женщин и особенности пищевого поведения. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. 4 (3). 48–53.
34. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015. 528 (7581). 262–266.
35. Чернуха Г.Е., Удовиченко М.А., Найдуква А.А. Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и терапевтические эффекты миоинозитола. Доктор.Ру. 2019. 11 (166). 55–60. DOI 10.31550/1727-2378-2019-166-11-55-60.
36. Greff D., Juhász A.E., Váncsa S., et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023. 21 (1). 10. DOI: 10.1186/s12958-023-01055-z.
37. Álvarez-Arraño V., Martín-Peláez S. Effects of Probiotics and Synbiotics on Weight Loss in Subjects with Overweight or Obesity: A Systematic Review. *Nutrients*. 2021. 13 (10). 3627. DOI: 10.3390/nu13103627.
38. 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. *Frontiers in Microbiology*. 2019. 10. 175. DOI 10.3389/fmicb.2019.00175.
39. Chernukha G.E., Miroshina E.D., Pripitnevich T.V. Polycystic ovary syndrome and intestinal microbiota. *Obstetrics and gynecology*. 2021. 3. 36–43. DOI 10.18565/aig.2021.3.36-43. in Russian.
40. Sanders M.E., Merenstein D.J., Reid G., et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019. 16 (10). 605–616. DOI: 10.1038/s41575-019-0173-3.

References:

1. Demidova T.Yu., Zenina S.G. Insulin resistance and its role in the development of diabetes and other conditions. Current modalities to improve insulin sensitivity. *Russian Medical Journal*. 2019. 10(II). 116–122. in Russian.
2. Zarkhanov T.S., Lozhkina N.G. Metabolomic predictors of cardiovascular complications in newly detected non-small cell lung cancer. *Bulletin of Medical Science*. 2024. 1(33). 128–135. DOI 10.31684/25418475-2024-1-128. in Russian.
3. Bermudez V., Salazar J., Martínez M.S., et al. Rojas J. Prevalence and Associated Factors of Insulin Resistance in Adults from Maracaibo City, Venezuela. *Advances in Preventive Medicine*. 2016. 9405105. DOI 10.1155/2016/9405105.
4. Qu H-Q., Li Q., Rentfro A.R., et al. The Definition of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. *PLoS ONE*. 2011. 6. e21041. DOI 10.1371/journal.pone.0021041.
5. Barsukov I.A., Demina A.A. Obesity and insulin resistance: pathogenesis and ways of correction. *Russian Medical Journal*. 2021. 2. 26–30. in Russian.
6. Yaribeygi H., Farrokhi F.R., Butler A.E., et al. Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of Cellular Physiology*. 2019. 234. 8152–8161. DOI 10.1002/jcp.27603.
7. Barazzoni R., Cappellari G.G., Ragni M., et al. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disorders*. 2018. 23. 149–157. DOI 10.1053/j.jrn.2007.10.015.
8. Romantsova T.R., Sych Yu.P. Immunometabolism and metainflammation in obesity. *Obesity and metabolism*. 2019. 16(4). 3–17. DOI 10.14341/omet12218. in Russian.
9. Osegebe I., Okpara H., Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women. *Annals of African Medicine*. 2016. 15(1). 14–19. DOI 10.4103/1596-3519.158524.
10. Von Eynatten M., Hamann A., Twardella D., et al. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clinical Chemistry*. 2006. 52(5). 853–859. DOI 10.1373/clinchem.2005.060509.

11. Andreeva E.N., Pishchulin A.A., Akmaev R.I., et al. A comparative study of the effect of insulin resistance on androgenic activity of the adrenal glands and ovaries in women of early reproductive age with polycystic ovary syndrome. *Obesity and metabolism*. 2010. 7(2). 29-35. DOI 10.14341/2071-8713-5206. in Russian.
12. Tait A.N., Vorobtsova I.N., Kurdynko L.V., et al. Pathophysiological aspects of the formation of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Medicine: theory and practice*. 2020. 3(2). 19-25. in Russian.
13. Capllonch-Amer G., Lladó I., Proenza A.M., García-Palmer F.J., et al. Opposite effects of 17- β estradiol and testosterone on mitochondrial biogenesis and adiponectin synthesis in white adipocytes. *The Journal of Molecular Endocrinology*. 2014. 52. 203-214. DOI 10.1530/JME-13-0201.
14. Yan H., Wang L., Zhang G. Oxidative stress and energy metabolism abnormalities in polycystic ovary syndrome: from mechanisms to therapeutic strategies. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024. 22(1). 159. DOI 10.1186/s12958-024-01337-0.
15. Zakharov I.S., Bukreeva E.L. Oxidative stress in the syndrome of polycystic ovaries: prognostic value, correction possibilities. *Gynecology*. 2018. 20(1). 35-38. DOI 10.26442/2079-5696_20.1.35-38. in Russian.
16. Phielix E., Szendroedi J., Roden M. Mitochondrial function and insulin resistance during aging: a minireview. *Gerontology*. 2011. 57. 387-396. DOI 10.1159/000317691.
17. Özer A., Bakacak M., Kıran H., et al. Increased oxidative stress is associated with insulin resistance and infertility in polycystic ovary syndrome. *Ginekologia Polska*. 2016. 87(11). 733-738. DOI 10.5603/GP.2016.0079.
18. Onyango A.N. The Contribution of Singlet Oxygen to Insulin Resistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017. 8765972. DOI 10.1155/2017/8765972.
19. Rojo M., Pérez H., Millán AL. et al. Mitochondrial DNA oxidation and content in different metabolic phenotypes of women with polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025. 15. 1501306. DOI 10.3389/fendo.2024.1501306.
20. Mishenko O.I., Mozes V.G., Kosinova M.V., et al. Gestational diabetes mellitus – modern representations on epidemiology, pathogenesis, diagnostics and prevention of complications. *The Transbaikal Medical Bulletin*. 2020. 1. 111-120. DOI 10.52485/19986173_2020_1_111. in Russian.
21. Magne F., Gotteland M., Gauthier L., et al., Balamurugan R. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients*. 2020. 12(5). 1474. DOI 10.3390/nu12051474.
22. Onyango A.N. Cellular Stresses and Stress Responses in the Pathogenesis of InsulinResistance. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018. 4321714. DOI 10.1155/2018/4321714.
23. Carvalho B.M., Saad M.J. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators of inflammation*. 2013. 986734. DOI 10.1155/2013/986734.
24. Saad M.J., Santos A., Prada P.O. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology (Bethesda)*. 2016. 31(4). 283-293. DOI 10.1152/physiol.00041.2015.
25. Jobira B., Frank D.N., Pyle L., et al. Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020. 105(6). e2134-e2144. DOI 10.1210/clinem/dgz263.
26. Guo J., Shao J., Yang Y., et al. Gut microbiota in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reproductive Sciences*. 2021. 29. 69-83. DOI 10.1007/s43032-020-00430-0.
27. Liang Z., Di N., Li L., et al. Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021. 44(8). 1727-1737. DOI 10.1007/s40618-020-01481-5.
28. Ren X., Wu W., Li Q., et al. Different supplements improve insulin resistance, hormonal functions, and oxidative stress on overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024. 15. 1464959. DOI 10.3389/fendo.2024.1464959.
29. Lim S.S., Hutchison S.K., Van Ryswyk E., et al. Lifestyle changes in women with polycystic ovary

- syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019. 3(3). CD007506. DOI 10.1002/14651858.CD007506.pub4.
30. Morley L.C., Tang T., Yasmin E., et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. 11. CD003053. DOI 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
 31. Han Y., Li Y., He B. GLP-1 receptor agonists versus metformin in PCOS: a systematic review and meta-analysis. Reproductive BioMedicine Online. 2019. 39(2). 332-342. DOI 10.1016/j.rbmo.2019.04.017.
 32. Berg V.O., Semenyuk T.G., Vdovin V.M. An evidence-based perspective on the correction of metabolic syndrome with vitamins. Literature review. Bulletin of Medical Science. 2024. 3(35). 114-122. DOI 10.31684/25418475-2024-3-114. in Russian.
 33. Yelgina S.I., Zakharov I.S., Rudaeva E.V. Women's reproductive health and features of eating behavior. Fundamental and Clinical Medicine. 2019. 4(3). 48-53. DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-3-48-53. in Russian.
 34. Forslund K., Hildebrand F., Nielsen T., et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature. 2015. 528(7581). 262-266.
 35. Chernukha G.E., Udovichenko M.A., Naydukova A.A. Mechanisms of Insulin Resistance Formation in Polycystic Ovarian Disease and Therapeutic Effects from Myo Inositol. Doctor.Ru. 2019. 11(166). 55-60. DOI 10.31550/1727-2378-2019-166-11-55-60. in Russian.
 36. Greff D., Juhász A.E., Váncsa S., et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Reprod Biol Endocrinol. 2023. 21(1). 10. DOI: 10.1186/s12958-023-01055-z.
 37. Álvarez-Arraño V., Martín-Peláez S. Effects of Probiotics and Synbiotics on Weight Loss in Subjects with Overweight or Obesity: A Systematic Review. Nutrients. 2021. 13(10). 3627. DOI: 10.3390/nu13103627.
 38. 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. Frontiers in Microbiology. 2019. 10. 175. DOI 10.3389/fmicb.2019.00175.
 39. Chernukha G.E., Miroshina E.D., Pripitnevich T.V. Polycystic ovary syndrome and intestinal microbiota. Obstetrics and gynecology. 2021. 3. 36-43. DOI 10.18565/aig.2021.3.36-43. in Russian.
 40. Sanders M.E., Merenstein D.J., Reid G., et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019. 16(10). 605-616. DOI: 10.1038/s41575-019-0173-3.

Информация об авторах:

1. **Захаров Игорь Сергеевич**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии; e-mail: isza@mail.ru; ORCID ID: 0000-0001-6167-2968, Author ID: 231781, SPIN-код: 2870-2520, Author ID Scopus: 57471508300.
2. **Глушаков Руслан Иванович**, д.м.н., начальник научно-исследовательской лаборатории (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии; e-mail: glushakovruslan@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0161-5977, Author ID: 621995, SPIN-код: 6860-8990, Author ID Scopus: 55263592100.
3. **Панкратова Валерия Сергеевна**, врач-акушер-гинеколог Военно-медицинской академии; e-mail: ms.vsbond@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1516-5396, Author ID: 1190281, SPIN-код: 7767-9995.

Author information:

1. **Zakharov I.S.**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Military Medical Academy; e-mail: isza@mail.ru, ORCID ID: 0000-0001-6167-2968, Author ID: 231781, SPIN-код: 2870-2520, Author ID Scopus: 57471508300.

2. **Glushakov R.I.**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Medical and Biological Research of the Research Center, Military Medical Academy; e-mail: glushakovruslan@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-0161-5977, Author ID: 621995, SPIN-код: 6860-8990, Author ID Scopus: 55263592100.
3. **Pankratova V.S.**, obstetrician-gynecologist, Military Medical Academy; e-mail: ms.vsbond@mail.ru, ORCID ID: 0000-0003-1516-5396, Author ID: 1190281, SPIN-код: 7767-9995.

Информация.

Дата опубликования – 30.04.2025