

Рязанова Дарья Эдуардовна,
студент лечебного факультета
Приволжского исследовательского
медицинского университета, Нижний Новгород

Иванова Елена Георгиевна,
к.м.н., доцент Приволжского исследовательского
медицинского университета, Нижний Новгород

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аннотация: в статье рассмотрены современные теории патогенеза синдрома поликистозных яичников.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, патогенез, теории, бесплодие.

Введение. Вопрос бесплодия на сегодняшний день является одним из актуальных и обсуждаемых в области здравоохранения Российской Федерации [1]. При этом затрагивает все категории населения из различных городов и районов вне зависимости от их социального и экономического уровня жизни. Выделяют следующие виды бесплодия: женское и мужское, соотношение которых по России составляет в среднем 12:1 [2]. По данным Росстата, потери рождаемости за счет мужского бесплодия составили – 3%, тогда как за счет женского – 18% [2]. Наиболее частой причиной развития женского бесплодия является синдром поликистозных яичников (СПКЯ) или синдром склерозированных яичников [3-5]. СПКЯ – является одним из наиболее частых эндокринных расстройств, характеризующееся патологическими структурными и функциональными изменениями яичников [6-8]. Именно 78- 82% женщин с СПКЯ страдают бесплодием. По данным статистики, наибольшая распространённость синдрома составила среди женщин репродуктивного возраста - от 8% до 21%. При этом до 70% случаев во всем мире остается не диагностированными [9-11].

Относительно вопроса этиологии развития СПКЯ выделяют группу факторов внешней среды, к которой относятся – вредные привычки, нерациональное и несбалансированное питание, психоэмоциональные нарушения, в том числе стресс. Второй причиной является – наследственная предрасположенность к этому синдрому, полиморфизм генов, также «генетическая поломка» [10,12,13]. Также отмечают случаи развития в результате поражения ЦНС различными триггерными факторами, включая воздействие инфекционных агентов [9].

С наличием множества теорий, вопрос патогенеза СПКЯ еще до конца не изучен. Хотя начало изучения данного вопроса было положено еще в 1935 году, где Штейн и Левенталь представили первое сообщение о способе лечения бесплодия у женщин, сопровождающееся кистозным увеличением яичников, аменореей и гирсутизмом с помощью применения клиновидной резекции [11,14-15]. СПКЯ – полигенное и многофакторное гормональное расстройство, затрагивающее репродуктивную и метаболическую сторону организма женщины. Среди больных с СПКЯ чаще регистрируется повышенная продукция андрогенов, которая может быть оваральной и экстраоваральной природой (в жировой ткани, в коре надпочечников) [6,11-12]. Гиперандрогения проявляется в виде андрогенных дерматитов – гирсутизм, алопеция, акне, которые составляют 70-80% из всех клинических проявлений СПКЯ. При этом женщины с ИМТ более 25 кг/м² – составляет 70-75%, сопровождающееся висцеральным ожирением [1, 15-16]. В результате нарушения баланса между стероидными гормонами в организме женщины возникают изменения в структуре матки, которые проявляются – гиперпластическими процессами эндометрия (полипы, рак эндометрия). Также у женщин с СПКЯ отмечают нарушение утилизации глюкозы



периферическими тканями, так и нарушения, возникающие на уровне печени, которые приводят к развитию инсулинрезистентности (ИР), проявляющиеся чаще в виде сахарного диабета 2 типа [12,17]. Помимо этого, клиническими проявлениями являются развитие заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы, психологические расстройства (тревожные состояния и депрессии) [3,11]. Стоит отметить, что в случае наступления беременности у женщины с СПКЯ повышается риск развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, также не вынашивание плода и перинатальной смертности [2,4,7].

Цель исследования - изучить литературные источники о современных теориях развития СПКЯ у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. В своей работе использовала в качестве источников литературы - elibrary, PubMed, UpToDate, Annals of Internal Medicine.

Результаты. СПКЯ – «таинственный гость», который не такой уж и простой, как кажется на первый взгляд. Ведь за все время изучения (более 86 лет) было предложено множество положений, касающийся патогенеза СПКЯ, каждый из которых нашел применения в практике. Но многофакторность синдрома приводит к тому, что и по сей день исследователи продолжают раскрывать множество новых моментов относительно механизма развития СПКЯ [10,12,13]. Поэтому стоит рассмотреть и определить перечень наиболее актуальных теорий патогенеза СПКЯ.

Одной из первых теорией является – центральная теория или теория гонадотропной дисфункции, которая заключается в нарушении гипоталамо-гипофизарной связи. Начало развития патологии лежит в – повышение секреции гипоталамусом гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), которая может быть спровоцирована инфекционными агентами (например: тонзилитогенная нейроинфекция), интоксикации и психоэмоциональные нагрузки. Отсюда следуют повышение секреции гонадотропинов аденогипофизом – лютинизирующий гормон (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормон (ФЛГ). При этом ГнРГ имеет большую тропность к ЛГ, который приводит к повышению синтеза в тека-клетках андрогенов, что вызывает гиперплазию клеток. Так как возникает относительная недостаточность ФСГ, который отвечает за энзимное обеспечение, функционирование р450 ароматазы (превращает андрогенов в эстрогены). Соответственно, нарушение ферментации андрогенов, приводит к их накоплению и развитию яичниковой гиперандрегении, приводящей к нарушению фолликулогенеза и к функциональным и структурным изменениям – кистозной артрэзии фолликулов яичников [1,5,10].

Также выделяют экстрагонадную форму синтеза андрогенов. А именно возможно в адипоцитах у женщин с повышенной массой тела. Так как половые гормоны относятся к группе стероидных гормонов, то их исходной молекулой является – холестерин, который повышен у лиц с ожирением. Исходя из этого у женщин с гиперхолестеринемией в адипоцитах происходит синтез андрогенов за счет энзимов – р450 ароматазы. Данные ферментативные реакции приводят к повышению эстрогенов в периферической крови у пациенток с избыточной массой тела. Повышенная концентрация эстрогенов вызывает гиперпластические процессы в эндометрии, что также будет усугублять течение СПКЯ [6,12,16]. Помимо жировой ткани местом синтеза андрогенов также является – кора надпочечников. Данный механизм реализуется за счет того, что инсулин подавляет активность гиппокампа, также усиливает секрецию кортиколиберина в гипоталамусе [8,18].

Инсулинрезистентность периферических тканей – является вторым моментом, который в настоящее время получил большую актуальность, всеобщность его изучения с представлением различных возможных вариантов реализации данного нарушения в организме женщины, приводящее к развитию СПКЯ. При этом данные клинические изменения чаще проявляются у женщин с повышенной массой тела. Как отмечает Лукьянова Д.М важная роль принадлежит именно молекулярно-генетическим механизмам нарушения [9]. Таким образом, патогенез СПКЯ строиться из следующих изменений: в клетках жировой и мышечной ткани происходит подавление транскрипции гена субстрата рецептора инсулина -1 (IRS1) и гена трансмембранного транспортера глюкозы (GLUT-4), за счет того, что ИЛ-6



стимулирует синтез – супрессора цитокинов сигнала -3 , который связывается с IRS-1 и подавляет их активность. А также ФНОα ингибирует тирозинкиназу инсулинового рецептора и потенцирует фосфорилирование серинового остатка инсулинового рецептора, что приводит к нарушению передачи инсулинового сигнала в клетку [9,12].

Помимо этого, нарушения также могут возникать в ферментативной системе цитохрома р450с17 – вследствие генетических нарушений, либо в результате одновременного фосфорилирования рецепторов инсулиновой и энзимной системы р450с17 [12]. Соответственно, у женщин с СПКЯ также будут проявления гиперинсуленемии откуда вытекают нарушения обменных процессов – углеводного, жирового, а также другие эндокринные расстройства и заболевания сердечно-сосудистой системы.

Следующая теория, объединяющая в себе оба фактора такие как, ИР и ГА. При этом чаще развитие данного механизма встречается у пациенток с нормальной массой тела. Установлено, что в тека-клетках яичников есть рецепторы к инсулину, которые поддерживают ГА, за счет синтеза в клетках андрогенов. Инсулин вызывает повышение рецепторов инсулинподобного фактора роста -1 (ИПФР-1), которые располагаются на мембране тека-клеток, стромальных и гранулезных клеток. Инсулин и ИПФР-1 приводят к повышению синтеза андрогенов в тека-клетках и в интерстиции яичников за счет увеличения плотности рецепторов к ЛГ, который стимулирует ароматазную систему и проявляется ГА [6,9-10].

А.В.Царькова затрагивает в своей работе патогенез эндотелиальной дисфункции и связь между нарушениями в стенке сосудов и ИР, развивающийся при СПКЯ в большей части у женщин с избыточной массой тела [8]. Отмечают структурные и метаболические изменения в эндотелиальных, гладкомышечных клетках при воздействии на них тестостерона, а также возможность развития – вазоконстрикции, вследствие стимуляции рецепторов эндотелна-1. Действие тестостерона также и отражается на изменение структуры мышечных волокон 2-го типа, а именно - в снижении в них чувствительности к инсулину, что приводит к инсулинрезистентности. ИР приводит не только к гипергликемии, но и нарушению инсулин-опосредованной выработки NO-синтазы, что проявляется дисбалансом в системе вазодилатации и вазоконстрикции, с преобладанием гипертензивного эффекта. Также стоит отметить, что развивающаяся гипергликемия приводит к наступлению окислительного стресса, за счет повышенного образования активных форм кислорода (АФК), стимулированных цитокинами – ИЛ-1,6 и ФНОα, которые нарушают передачу инсулинового сигнала в клетку, тем самым повышается риск ИР[8,13].

В литературе все чаще можно встретить публикации о взаимосвязи дефицита витамина D и развитием СПКЯ [16, 19-20]. Витамин D – жирорастворимый витамин. Поступает в организм в ограниченно малом количестве с продуктами – богатыми жирами (жирные сорта рыба, молочная продукция). Также синтезируется в организме под влиянием солнечного света, превращаясь в печени в ходе реакции гидроксирования в активную форму - в 25 – гидроксивитамин D - [25(OH)D]. Несмотря на то, что витамин D влияет на протекание важных процессов в организме человека, также влияет на функционирование репродуктивной системы [17]. Возможно прямое воздействие витамина D непосредственно на собственные специфические рецепторы – VDR, которые локализуются в различных тканях, включая органы репродуктивной системы: у женщин- яичниках, эндометрии, фаллопиевых трубах, также в дуцидуальной оболочке, плаценте; и у мужчин - в семенных канальцах, сперматогонии, предстательной железе и семенных пузырьках. Стоит отметить, что VDR функционирует в паре с ядерным рецептором к витамину А (RXR). При взаимодействии, с рецепторным комплексом (VDR-RXR) активной формы витамина D запускает процессы транскрипции и трансляции различных белковых молекул, влияя тем самым на клеточный и тканевый метаболизм [16,19].

Отмечают, что гиповитаминоз вит. D является фактором риска развития – инсулинрезистентности, гиперинсуленемии и СД-2 типа. Реализация данных осложнений возможно так, как витамин D связан с половыми стероидными гормонами, влияющие на



гены инсулинового рецептора и их чувствительность. Соответственно, дефицит витамина D сопровождается и снижением половых гормонов, что нарушает соотношение гормонов с анаболическим (половые гормоны, тироидные гормоны) и катаболическим эффектом (инсулин, пролактин). Отмечают еще один механизм, который заключается в том, что повышается концентрация паратиреоидных гормонов в сыворотке крови, в замен на снижении концентрации витамина D. А **гормоны парашитовидной железы**, в свою очередь вызывают снижение чувствительности клеток и тканей к инсулину [19].

Также при изучении связи между дефицитом витамина D и развитием у женщин СПКЯ было проведено исследование, в котором были отобраны две группы женщин в возрасте от 18 до 44 лет – с СПКЯ и группа женщин с фолликулярной кистой яичника (ФКЯ), где были определены ключевые моменты, с которыми связывают развитие СПКЯ при дефиците витамина D - изменения в экспрессии VDR, приводящее к нарушению пролиферации клетки, Также по результатам ИГХ исследования отмечалась повышенная активация рецепторов андрогенов в группе женщин больных СПКЯ, чем в контрольной группе, что проявляется структурными изменениями в фолликулах яичников [20].

Еще одна из необычных теорий на сегодняшний день – это взаимосвязь микробиота кишечника и СПКЯ. Так, всех представителей микробиоты кишечника можно подразделить на: симбионты, условно-патогенные, патогенные. В свою очередь, патогенные микроорганизмы, имея ряд ферментов, активных веществ, вызывают повреждение слизистой оболочки кишечника, что вызывает повышение ее проницаемости и миграции микроорганизмов в кровотока, что вызывает активацию иммунной системы. А в последующем каскадные реакции, и образующиеся при этом вещества вызывают инактивацию рецепторов инсулина. Тем самым развивается гиперинсулинемия, что приводит к гиперандрогении и нарушению процесса образования фолликул в яичниках [21].

Еще одной из теорий развития СПКЯ является теория – **ангиогенеза сосудов яичников**. Процессы образования и разрушения сосудов для каждого органа является очень важным, поскольку благодаря данным «трубочкам» обеспечиваются процессы доставки кислорода и питательных веществ к органу, и обратный отток отработанных веществ, что обеспечивает как бы некую уборку в органе/ткани. Выделяют две группы веществ – ангиогенные и антиангиогенные факторы. И необходимо иметь баланс между данными двумя группами, который у лиц с СПКЯ нарушен. К ангиогенным факторам относят – фактор роста эндотелия, который способствует пролиферации и миграции клеток эндотелия; А к антиангиогенным – эндостатин, ангиостатин, тромбоспандин. Данные вещества оказывают противоположный эффект – ингибируют процесс пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, что ограничивает процессы роста сосудов. Таким образом, дисбаланс данных веществ, а именно в сторону преобладания антиангиогенных факторов, приводит к нарушению образования сосудов в яичниках, соответственно, функции яичников будут утрачены, и в том числе и фолликулогенез [13,14,18].

Обсуждение. При изучении основных теорий развития СПКЯ – центральной гонадотропной дисфункции, инсулинрезистентности и связанное с ним ожирение, также сочетание инсулинрезистентности и гиперандрогении, генетических изменений в организме, дефицита витамина D и влияние кишечной микробиоты. Конечно, основополагающей теорией является – центральная, которая затрагивает нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной системы [9]. Но несмотря на то, что этот патогенез считается главным и достаточно логичным в реализации, все же на сегодняшний день данное предложение о патогенезе несколько устарело. Так как, в XXI веке факторы риска развития различных заболеваний, в том числе СПКЯ, несколько изменились, а именно сейчас – это неполноценное питание, то есть организм не получает с пищей необходимые ему макро-и микронутриенты; также наличие вредных привычек – курение, алкоголь, которые содержат большое количество отравляющих организм веществ, влияющие на метаболические реакции; конечно, это психоэмоциональные нарушения, включая стресс, тревогу, депрессии. Стоит учесть, тот факт, что данный диагноз ставят не только пациенткам с избыточной массой тела,



но и с недостатком веса, который сейчас все чаще превалирует. Исходя из литературных данных и определенных «популярных» факторах риска, главным патогенезом, в настоящее время можно выделить – инсулинрезистентность. Во-первых, данное нарушение может развиваться как у лиц с избыточным, так и с недостаточной массой тела. Во-вторых, другие выделенные теории патогенеза, а особенно – это недостаток витамина D и нарушение микробиоты кишечника, также ведут к инсулинрезистентности. И в-третьих, развитие СПКЯ, вследствие инсулинрезистентности, имеет множество механизмов реализации гормональных нарушений, которые проявляются при данном синдроме, начиная с рецепторов, которые обеспечивают восприятие и передачу сигнала в клетку/ядро, заканчивая изменениями на уровне генов. Также стоит отметить, что патогенез нарушения ангиогенеза в яичниках, приводящий к СПКЯ на сегодняшний момент еще изучается, но при этом предложенная теория является достаточно убедительной [14].

Выводы. Таким образом, СПКЯ – многофакторное эндокринное заболевание, широко распространенное гормональное расстройство среди женщин репродуктивного возраста, сопровождающееся структурными и функциональными изменениями в яичниках, гормональными изменениями, в том числе, гиперандрогенией, бесплодием, метаболическими нарушениями и заболеваниями других органов и систем. Исходя из анализа литературы, можно сделать вывод, что пусковым механизмом развития СПКЯ могут быть как изменения на генетическом уровне, организменном, клеточном, так же сосудистом и молекулярном.

Список литературы:

1. И.Б.Манухин, Л.Г.Тумилович, М.А.Геворкян, Е.И.Манухина Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции. – М : ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 304с.
2. Синдром поликистозных яичников: клинические рекомендации. Рос. общество акушеров гинекологов; Рос. ассоциация эндокринологов. М. 2021.
3. Héctor F Escobar-Morreale. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment Nat Rev Endocrinol. 2018 May.
4. Енькова В.В., Енькова Е.В., Киселева Е.В., Хоперская О.В., Сенцова Е.Я. Беременность при СПКЯ: особенности течения и отдаленные результаты «Научный диалог: Вопросы медицины» 2020 doi:10.18411/sciencepublic-15-02-2020-05.
5. Hosna Mohammad Sadeghi , Ida Adeli Daniela Calina , Anca Oana Docea , Taraneh Mousavi , Marzieh Daniali , Shekoufeh Nikfar , Aristidis Tsatsakis , Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing Mohammad Abdollahi Int J Mol Sci.2022 Jan.
6. Можейко Л.Ф. Потоцкая А.А. Синдром поликистозных яичников: современный взгляд на проблему. Журнал «Репродуктивное здоровье. Восточная Европа», 2022, том 12, № 3.
7. Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. Semin Reprod Med. 2018;36(1):5-12.
8. А.В. Царькова, В.Е. Балан, Ю.П. Титченко Патогенез эндотелиальной дисфункции при синдроме поликистозных яичников. Журнал «Проблемы репродукции» 2021, Т. 27, №6, DOI: 10.17116/repro20212706147.
9. Лукьянова Д.М., Смольнова Т.Ю., Роль симпатико-топической реактивности организма и факторов роста в патогенезе синдрома поликистозных. Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal. 2017; 23 (2) DOI 0869-2106-2017-23-2-96-100.
10. Панарина О.В., Рашидова М.А., Беленькая Л.В., Трофимова Т.А., Шолохов Л.Ф. Современные представления о патогенезе синдрома поликистозных яичников. Журнал «Acta Biomedica Scientifica» 2017,Том 2. №4.



11. Беглова А.Ю., Елгина С.И., Артымук Н.В., Гордеева Л.А. Молекулярно-генетические особенности у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). «Мать и Дитя в Кузбассе» №3(78) 2019.
12. Зайдиева З.С., Уруймагова А.Т. Синдром поликистозных яичников: современные представления патогенеза, диагностики и лечения. Медицинский совет. 2021;(13):102–111. DOI: /10.21518/2079-701X-2021-13-102-111.
13. Ибрагимова Н.С., Ибрагимов Б.Ф., Мамадиёрова М.А. Синдром поликистозных яичников: основные моменты. Вестник науки и образования 2021; 2 (105).
14. Андреева В.О., Рымашевский А.Н., Латынин А.Н., Петров Ю.А., Андреева С.С. Роль факторов ангиогенеза в патогенезе овариальной дисфункции у подростков // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2023. Т. 19, № 2. С. 41-51. DOI: /10.33029/1816-2134-2023-19-2-41-51.
15. Usselman CW, Yarovinsky TO, Steele FE, Leone CA, Taylor HS, Bender JR, Stachenfeld NS. Androgens drive microvascular endothelial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome: role of the endothelin B receptor. The Journal of Physiology. 2019; 597(11):2853-2865. DOI: 10.1113/JP277756.
16. Сафи А.Т., Оразов М.Р., Калинин С.Ю. Уровень витамина D у женщин с синдромом поликистозных яичников. III Национальный конгресс «Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению», 31 мая-2 июня 2018 года, Москва.
17. Simon Alesi, Carolyn Ee, Lisa J Moran, Vibhuti Rao, Aya Mousa. Adv Nutr.Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome. 2022 Aug.
18. Ma T, Cui P, Tong X, Hu W, Shao LR, Zhang F, Li X, Feng Y. Endogenous ovarian angiogenesis in polycystic ovary syndrome rats induced by low-frequency electroacupuncture: a three-dimensional CLARITY approach. Int J Mol Sci. 2018 Nov 7;19(11): 3500. doi:10.3390/ijms19113500. PMID: 30405019; PMCID: PMC6274757.
19. А.Т. Сафи, М.Р. Оразов, С.Ю. Калинин. Синдром поликистозных яичников и дефицит витамина D. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга № 2/ 2018.
20. Сафи А. Т. , Демяшкин Г. А. , Оразов М. Р., Калинин С. Ю. , Шаймарданова Г. М. Карибеков Т. С. Роль витамина D в развитии синдрома поликистозных яичников. Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2020, т. 10, № 4. DOI: 10.37279/2224-6444-2020-10-4-36-42.
21. Чернуха Г.Е., Мирошина Е.Д. Путневич Т.В. Синдром поликистозных яичников и микробиота кишечника. Акушерство и Гинекология 2021; 3: 36-43 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.3.36-43>.

