

УДК 616-092

Хроническое системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома, ассоциированного с гиперандрогенизмом (обзор литературы)

Игумнов И.А., Шарифулин Э.М., Беленькая Л.В., Лазарева Л.М., Аталян А.В., Вильсон Н.И., Сутурина Л.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16

Данная статья представляет собой обзор публикаций по проблеме хронического системного воспаления (ХСВ) и его роли в патогенезе метаболического синдрома (МС), в частности, ассоциированного с гиперандрогенизмом (ГА).

Цель: систематизация имеющихся данных о роли хронического системного воспаления в патогенезе метаболических осложнений гиперандрогенизма. Информационный поиск проводился с использованием интернет ресурсов (PubMed, EMBASE, Google Scholar, E-library), анализировались литературные источники за период 2000-2020 гг.

В обзоре отражены современные представления о ХСВ и МС; описаны основные ассоциации МС и ГА. Продемонстрировано, что синдром поликистоза яичников (СПКЯ), как и МС, ассоциирован с ХСВ, инсулинорезистентностью и ожирением. При этом отмечено, что установить причинно-следственный характер данной связи не всегда представляется возможным. В заключительной части обзора обобщены сведения о наиболее значимых маркерах ХСВ, специфичных для МС и ГА.

Ключевые слова: хроническое системное воспаление; ожирение; метаболический синдром; инсулинорезистентность; гиперандрогенизм; синдром поликистоза яичников.

Для цитирования: Игумнов И.А., Шарифулин Э.М., Беленькая Л.В., Лазарева Л.М., Аталян А.В., Вильсон Н.И., Сутурина Л.В. Хроническое системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома, ассоциированного с гиперандрогенизмом (обзор литературы). *Патогенез*. 2020; 18(3): 12-18.

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.12-18

Для корреспонденции: Сутурина Лариса Викторовна, e-mail: lsuturina@mail.ru

Финансирование: Исследование не имеет спонсорской поддержки

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 27.03.2020

Chronic systemic inflammation in pathways of metabolic syndrome associated with hyperandrogenism (review)

Igumnov I.A., Sharifulin E.M., Belenkaia L.V., Lazareva L.M., Atalyan A.V., Vilson N.I., Suturina L.V.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems,
Timiryazeva Str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation

This review addresses aspects of chronic systemic inflammation and its role in the pathogenesis of metabolic syndrome (MS) associated with hyperandrogenism (HA).

The **objective** of this review was to systematize available data on the role of chronic systemic inflammation in the pathogenesis of metabolic complications of hyperandrogenism. Search for information was performed in the PubMed, EMBASE, Google Scholar, and E-library databases; 2000–2020 information was analyzed.

The article presents the current view on chronic systemic inflammation and MS; major associations of MS and hyperandrogenism (HA) are also described. Polycystic ovary syndrome (PCOS), as well as MS, was shown to be associated with chronic systemic inflammation, insulin resistance, and obesity. However, it is not always possible to establish the causal nature of this relationship. The final part of the review summarizes information about the most significant markers of chronic systemic inflammation, which are specific for MS and HA.

Key words: chronic inflammation; obesity; metabolic syndrome; insulin resistance; hyperandrogenism; polycystic ovary syndrome.

For citation: Igumnov I.A., Sharifulin E.M., Belenkaia L.V., Lazareva L.M., Atalyan A.V., Vilson N.I., Suturina L.V. [Chronic systemic inflammation in pathways of metabolic syndrome associated with hyperandrogenism (review)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2020; 18(3): 12-18. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2020.03.12-18

For correspondence: Suturina Larisa Viktorovna, e-mail: lsuturina@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

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

Received: 27.03.2020

Системное воспаление — это типовой патологический процесс, который является базовым при развитии многих заболеваний. В настоящее время вы-

деляют острое и хроническое системное воспаление (ХСВ), хотя существующие подходы к классификации синдрома системной воспалительной реакции под-

вергаются критике [1]. ХСВ зачастую ассоциировано с изменениями углеводного и липидного обмена, ожирением и другими патологическими состояниями [2], в частности, с метаболическим синдромом (МС), который, в свою очередь, рассматривается как одно из осложнений гиперандрогенизма (ГА). Наиболее частой формой ГА у женщин репродуктивного возраста является синдром поликистоза яичников (СПКЯ), при котором отмечается высокий риск развития МС [3, 4]. В то же время механизмы формирования МС при СПКЯ окончательно не установлены, и опубликованные данные неоднозначны.

Целью обзора явилась систематизация имеющихся сведений о роли ХСВ в патогенезе метаболических осложнений ГА. Информационный поиск проводили с использованием интернет ресурсов (PubMed, EMBASE, Google Scholar, E-library), анализировали литературные источники за период 2000–2020 годов.

В зависимости от того, какие критерии диагностики МС используются, частота его среди взрослых колеблется от 17 до 28%, при этом в различных популяциях МС проявляет себя по-разному. Согласно консенсусу IDF (2006), МС признается как центральный тип ожирения, в сочетании с любыми из следующих симптомов [5–7]:

- повышение уровня триглицеридов (более 150 мг/дл (1,7 ммоль/л)), или прием гиполипидемических препаратов;

- снижение уровня холестерина ЛПВП (ниже 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин, и ниже 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин), или специфическое лечение;

- повышенное систолическое артериальное давление (АД) (выше 130 мм рт.ст.) или повышенное диастолическое АД (выше 85 мм рт.ст.), или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии;

- повышение уровня глюкозы плазмы натощак (выше 100 мг/дл (5,6 ммоль/л)), или ранее диагностированный сахарный диабет 2 типа (СД-2).

Согласно критериям ВОЗ (1998), МС характеризуется наличием любой из форм нарушений углеводного обмена в сочетании с артериальной гипертензией, дислипидемией, центральным ожирением, микроальбуминурией [8]. По мнению Европейской группы по изучению инсулинорезистентности (ИР) (2004) для МС характерно повышение инсулина натощак в сочетании с двумя или более из следующих критериев: центральное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, глюкоза плазмы натощак выше 6,1 ммоль/л [9].

До настоящего времени этиология и патогенез МС полностью не раскрыты. Описываются генетические предикторы, различные гормональные нарушения, способствующие развитию абдоминального ожирения, в том числе – активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, повышение уровня тестостерона и андростендиона и снижение продукции прогестерона у женщин, снижение тестостерона и дигидротестостерона у мужчин, снижение уровня гормона роста, повышение продукции норадреналина, способствующее

активации симпатической нервной системы. Наконец, нельзя не отметить важную роль в патогенезе развития МС эндотелиальной дисфункции (ЭД) [10].

В современных научных исследованиях продемонстрировано значение ожирения, как основного компонента МС, и роль ХСВ в патогенезе МС. Жировая ткань, обладающая ауто-, пара- и эндокринной функцией, является основой для развития и прогрессирования ИР, а также способна секретировать большое количество цитокинов и вазоактивных веществ, которые рассматриваются в качестве маркеров хронического подострого воспаления. Повышение секреции ИЛ-1, который является одним из медиаторов реакций острой фазы воспаления и участвует в активации лимфоцитов и макрофагов, регистрируется при ожирении и/или СД-2 [11]. Установлено, что количество и других провоспалительных цитокинов, например, ИЛ-18 и ИЛ-23, может повышаться при ожирении и/или СД-2, наряду с ИЛ-1 [12, 13].

Известно, что уровень фактора некроза опухоли а (ФНО-а), который вырабатывается адипоцитами белой жировой ткани и макрофагами, также повышен при ожирении, и с его действием связано уменьшение чувствительности к инсулину [14, 15]. Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что при ожирении нейтрализация повышения уровня ФНО-а в жировой ткани сопровождается восстановлением утилизации глюкозы в периферических тканях. Эти данные были подтверждены и у людей, где уровень ФНО-а коррелировал с ИР и уменьшался при снижении массы тела [16]. С индексом массы тела (ИМТ) и ФНО-а при ожирении положительно коррелирует ИЛ-8 [17]. Имеются сведения о том, что при ожирении, СД-2 и сердечно-сосудистых заболеваниях повышен уровень продукта жировой ткани – моноцитарного хемотаксического протеина-1 (МХП-1), с которым ассоциировано увеличение ИР, инфильтрация макрофагов в жировую ткань и стеатоз печени [18].

В качестве основного маркера хронического системного воспаления рассматривается С-реактивный белок (СРБ), который вырабатывается преимущественно в печени и адипоцитах и уровень которого закономерно повышен при ожирении [19–21].

В последнее время большой интерес представляет изучение семейства белков транскрипционных регуляторных факторов интерферона, в частности белка регуляторного фактора интерферона 5 (РФИ-5), который участвует в индукции интерферонов типа I (ИФН-а/β) и в активации макрофагов субпопуляции M1, смещая баланс M1/M2 в сторону M1, что характерно для провоспалительного ответа. В исследовании Sindhu с соавт. (2019) показана экспрессия РФИ-5, который в жировой ткани участвует в индукции интерферонов типа I (ИФН-а/β) и в активации макрофагов субпопуляции M1, при этом положительно коррелирует с ИМТ и с СРБ. Экспрессия гена РФИ-5 положительно связана с повышением содержания в жировой ткани ФНО-а, ИЛ-6, воспалительных макрофагов, СРБ и отрицательно – с

уровнями адипонектина [22]. Провоспалительный цитокин резистин, который вырабатывается макрофагами и адипоцитами белой жировой ткани, также повышен при ожирении, метаболическом синдроме, СД-2 типа и сердечно-сосудистых заболеваниях [23].

В то же время продемонстрировано, что многие биологически активные вещества оказывают разнонаправленное действие на чувствительность к инсулину. Так, ИЛ-6 является важнейшим фактором роста и дифференцировки В-лимфоцитов, активатором поликлональной секреции иммуноглобулинов. При этом ИЛ-6 поддерживает пролиферацию Т-клеток и является медиатором реакций острой фазы воспаления. Были зарегистрированы повышенные уровни ИЛ-6 в крови и экспрессия ИЛ-6 рецепторов в жировой ткани у пациентов с ожирением и/или СД-2 типа; однако его роль в развитии ИР остается противоречивой [24, 25]. В двух отдельных исследованиях было показано, что уровни ИЛ-6 в плазме и жировой ткани лучше, чем ФНО- α , коррелируют с ожирением и ИР [14, 26].

С другой стороны, следует отметить, что в скелетных мышцах ИЛ-6, стимулируя 5'АМФ-активируемую протеинкиназу (АМРК), увеличивает утилизацию глюкозы, окисление жиров и липолиз [24, 25, 27]. Известно также, что, если под воздействием ИЛ-1 β макрофаги способствуют секреции инсулина β -клетками, ИЛ-10 поддерживает чувствительность адипоцитов к инсулину [28]. При ожирении и СД-2 отмечена недостаточность продукта адипоцитов – адипонектина, который демонстрирует противовоспалительные свойства и улучшает чувствительность к инсулину и усвоение глюкозы [29-31].

Активно изучаются неоднозначные эффекты продуктов преимущественно адипоцитов белой жировой ткани – чемерина и васпина [32, 33]. При ожирении и СД-2 зарегистрировано снижение лептина, который вырабатывается преимущественно в адипоцитах белой жировой ткани, а также – в бурой жировой ткани, скелетных мышцах, и некоторых других тканях [34]. Сальниковая жировая ткань является источником оментина, под воздействием которого увеличивается чувствительность к инсулину, тогда как при ожирении показана недостаточность оментина [35].

МС часто ассоциирован с ГА, наиболее распространенной клинической формой которого является СПКЯ. Частота встречаемости СПКЯ колеблется от 6% до 19% в зависимости от используемых диагностических критериев и особенностей популяционной выборки [36, 37]. В настоящее время признаны критерии, согласно которым диагноз СПКЯ ставится при наличии по меньшей мере двух из трёх признаков: гиперандрогенизм (клинический или биохимический), олиго-/ановуляция и поликистозная структура яичников [38–40].

У женщин с СПКЯ значительно чаще, чем в целом в популяции, встречаются СД, сердечно-сосудистые заболевания, а в 80–93% случаев СПКЯ ассоциирован с МС и ожирением [39]. Результаты исследований показывают, что женщины с СПКЯ в 70% случаях имеют повы-

шенные значения хотя бы одного из видов липидов. Хотя МС и ИР не являются критерием диагностики СПКЯ, эти состояния признаны ключевыми характеристиками синдрома [40, 41]. По некоторым данным, для пациенток с СПКЯ характерно почти 11-кратное увеличение риска развития МС по сравнению с сопоставимой по возрасту группой [42]. У пациенток с СПКЯ и МС отмечается более высокий риск развития ишемической болезни сердца и смертности от всех причин. Ряд исследователей указывают, что ожирение у женщин, как проявление МС, приводит к более тяжелой форме ГА, другим эндокринным нарушениям и заболеваниям сердечно-сосудистой системы [36, 43-47]. С другой стороны, для женщин с СПКЯ характерны ИР и гиперинсулинемия независимо от факта наличия у них ожирения. Установлено также, что среди пациенток с СД-2 распространенность СПКЯ в 5 раз выше, чем при его отсутствии [48-50].

Обсуждая другие индикаторы МС, ассоциированного с ГА, можно отметить, что достаточно характерной для женщин СПКЯ является дислипидемия с низким уровнем холестерина ЛПВП [51]. Castelo-Branco с соавт. в работе указали на высокий коэффициент атерогенности у женщин с доказанным ГА [52]. Özdemir с соавт. обнаружили прямую связь между нарушениями общего холестерина, глюкозы натощак и общего тестостерона на примере исследования женщин с гирсутизмом [53]. Zhao с соавт. изучали непосредственно связь клинического и биохимического ГА с ИР и пришли к выводу, что гиперандрогенизм была независимо связана с риском развития СД-2.

Поскольку ИР, как ключевой фактор патогенеза СПКЯ, тесно связана с хроническим системным воспалением, закономерен интерес к изучению роли ХСВ при ГА. Tosi с соавт. в работе [54] утверждают, что СПКЯ сопровождается низкоинтенсивным хроническим системным воспалением, и делают вывод о том, что развитие ХСВ при СПКЯ является следствием наличия МС. Согласно описанной авторами модели, ожирение является определяющим фактором воспалительного процесса. Papalou с соавт. показано, что МС в большей степени определяет хроническое системное воспаление, тогда как ГА, по-видимому, не влияет на развитие ХСВ [55].

Относительно маркеров ХСВ, специфичных для СПКЯ и ассоциированных с ним метаболических нарушений, имеются немногочисленные и достаточно противоречивые данные. При СПКЯ, как и при ожирении, одним из ключевых маркеров ХСВ является СРБ [19-21]. В ряде исследований установлено, что у женщин с СПКЯ понижен уровень циркулирующего адипонектина по сравнению с сопоставимой по индексу массы тела группой, при этом после снижения веса и при лечении инсулинотерапией отмечается его повышение [31]. Имеются сведения о снижении при СПКЯ, ожирении и СД-2 типа экспрессии несфатина, который вырабатывается в гипоталамусе, β -клетках поджелудочной железы и адипоцитами, и участвует в центральных механизмах регуляции аппетита [57]. Перспективным маркером

воспаления при СПКЯ может быть неоптерин, продуцируемый в основном активированными макрофагами, причем его концентрации повышены при СПКЯ независимо от ИМТ [57]. Ограниченные данные на сегодняшний день позволяют предполагать, что, независимо от наличия или отсутствия ожирения, при СПКЯ может быть патогномичным повышение в сыворотке крови уровня такого маркера ХСВ, как ИЛ-18 [58, 59].

Заключение

Таким образом, анализ современных литературных данных о роли ХСВ при СПКЯ свидетельствует о наличии тесных связей ГА с МС и его основными компонентами – ожирением, дислипидемией и ИР, с которыми, в свою очередь ассоциирована системная воспалительная реакция. При этом установить причинно-следственный характер взаимодействий ХСВ, МС и ГА достаточно сложно в силу их многообразия и неоднозначности.

Результаты исследований, представленных в обзоре, позволяет полагать, что ХСВ играет существенную роль как в патогенезе СПКЯ, так и в реализации его метаболических осложнений. Сведений о специфических маркерах ХСВ, ассоциированных с ГА, в настоящее время недостаточно и для их выявления требуются дополнительные исследования.

Список литературы

- Zotova N.V., Chereshev V.A., Gusev E.Y. Systemic Inflammation: Methodological Approaches to Identification of the Common Pathological Process. *PLoS One*. 2016; 11(5): 1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0155138
- Cox A.J., West N.P., Cripps A.W. Obesity, Inflammation, and the Gut Microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3(3): 207-215. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2
- Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakta S., Gavrilova-Jordan L., Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril* 2016; 106(1): 6-15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
- Ehrmann D.A., Liljenquist D.R., Kasza K., Azziz R., Legro R.S., Ghazzi M.N. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2006; 91: 41-53. DOI: 10.1210/jc.2005-1329
- Соснова Е.А. Метаболический синдром. *Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева*. 2016; 3(4): 172-180. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180
- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120 (16): 1640-1645. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
- Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
- Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15(7): 539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
- Hills S.A., Balkau B., Coppock S.W., Dekker J.M., Mari A., Natali A., Walker M., Ferrannini E. The EGIR-RISC STUDY (The European group for the study of insulin resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methodology and Objectives. *Diabetologia*. 2004; 47(3): 566-570. DOI: 10.1007/s00125-004-1335-5
- Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения. *Эффективная фармакотерапия*. 2013; 52: 52-63.
- Tack C.J., Stienstra R., Joosten L.A., Netea M.G. Inflammation links excess fat to insulin resistance: the role of the interleukin-1 family. *Immunol. Rev*. 2012; 249(1): 239-252. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01145.x
- Ahmad R., Thomas R., Kochumon S., Sindhu S. Increased adipose tissue expression of IL-18R and its ligand IL-18 associates with inflammation and insulin resistance in obesity. *Immun. Inflamm. Dis*. 2017; 5(3): 318-335. DOI: 10.1002/iid3.170
- Duvallet E., Semerano L., Assier E., Falgarone G., Boissier M.C. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann. Med*. 2011; 43(7): 503-511. DOI: 10.3109/07853890.2011.577093
- Kern P.A., Ranganathan S., Li C., Wood L., Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2001; 280(5): 745-751. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745
- Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis K.P. TNF-alpha and obesity. *Curr. Dir. Autoimmun*. 2010, 11: 145-156. DOI: 10.1159/000289203
- Ткачук В.А., Воронников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет* 2014; 17(2): 29-40. DOI: 10.14341/DM2014229-40
- Bruun J.M., Lihn A.S., Madan A.K., Pedersen S.B., Schiøtt K.M., Fain J.N., Richelsen B. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2004; 286(1): 8-13. DOI: 10.1152/ajpendo.00269.2003
- Kanda H., Tateya S., Tamori Y., Kotani K., Hiasa K., Kitazawa R., Kitazawa S., Miyachi H., Maeda S., Egashira K., Kasuga M. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest*. 2006; 116(6): 1494-1505. DOI: 10.1172/JCI26498
- Boulman N., Levy Y., Leiba R., Shachar S., Linn R., Zinder O., Blumenfeld Z. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004; 89(5): 2160-2165. DOI: 10.1210/jc.2003-031096
- Webb M.A., Mani H., Robertson S.J., Waller H.L., Webb D.R., Edwardson C.L., Bodicoat D.H., Yates T., Khunti K., Davies M.J. Moderate increases in daily step count are associated with reduced IL6 and CRP in women with PCOS. *Endocr. Connect*. 2018; 7(12), 1442-1447 DOI: 10.1530/EC-18-0438
- Benson S., Janssen O.E., Hahn S., Tan S., Dietz T., Mann K., Pleger K., Schedlowski M., Arck P.C., Elsenbruch S. Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Brain Behav. Immun*. 2008; 22(2): 177-184. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.07.003
- Sindhu S., Thomas R., Kochumon S., Wilson A., Abu-Farha M., Ben-nakhi A., Al-Mulla F., Ahmad R. Increased Adipose Tissue Expression of Interferon Regulatory Factor (IRF)-5 in Obesity: Association with Metabolic Inflammation. *Cells*. 2019; 8(11): 1418. DOI: 10.3390/cells8111418
- McTernan P.G., Fisher F.M., Valsamakis G., Chetty R., Harte A., McTernan C.L., Clark P.M., Smith S.A., Barnett A.H., Kumar S. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003; 88(12): 6098-6106. DOI: 10.1210/jc.2003-030898
- Eder K., Baffy N., Falus A., Fulop A.K. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm. Res*. 2009; 58(11): 727-736. DOI: 10.1007/s00011-009-0060-4
- Mauer J., Chaurasia B., Goldau J., Vogt M.C., Ruud J., Nguyen K.D., Theurich S., Hausen A.C., Schmitz J., Brönneke H.S., Estevez E., Allen T.L., Mesaros A., Partridge L., Febraio M.A., Chawla A., Wunderlich F.T., Brüning J.C. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin. *Nat. Immunol*. 2014; 15(5): 423-430. DOI: 10.1038/ni.2865
- Bastard J.P., Jardel C., Bruckert E., Blondy P., Capeau J., Laville M., Vidal H., Hainque B. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000; 85 (9): 3338-3342. DOI: 10.1210/jcem.85.9.6839
- Hoene M., Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes. Rev* 2008; 9(1): 20-29. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00410.x
- Maedler K., Schumann D.M., Sauter N., Ellingsgaard H., Bosco D., Baertschiger R., Iwakura Y., Oberholzer J., Wollheim C.B., Gauthier B.R., Donath M.Y. Expression of Concern. Low Concentration of Interleukin-1 β Induces FLICE-Inhibitory Protein-Mediated β -Cell Proliferation in Human Pancreatic Islets. *Diabetes*. 2016; 65(8): 2462. DOI: 10.2337/db16-ec08a

29. Whitehead J.P., Richards A.A., Hickman I.J., Macdonald G.A., Prins J.B. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes. Metab.* 2006; 8(3): 264-280. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00510.x
30. Spranger J., Kroke A., Möhlig M., Bergmann M.M., Ristow M., Boeing H., Pfeiffer A.F. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 2003; 361(9353): 226-228. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12255-6
31. Toulis K.A., Goulis D.G., Farmakiotis D., Georgopoulos N.A., Katsikis I., Tarlatzis B.C., Papadimas I., Panidis D. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2009; 15(3): 297-307. DOI: 10.1093/humupd/dmp006
32. Roman A.A., Parlee S.D., Sinal C.J. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine.* 2012; 42(2): 243-251. DOI: 10.1007/s12020-012-9698-8
33. Blüher M. Vaspilin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine.* 2012; 41(2): 176-182. DOI: 10.1007/s12020-011-9572-0
34. Engin A. Diet-Induced Obesity and the Mechanism of Leptin Resistance. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 960: 381-397. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_16
35. De Souza Batista C.M., Yang R.Z., Lee M.J., Glynn N.M., Yu D.Z., Pray J., Ndubuizu K., Patil S., Schwartz A., Klugman M., Fried S.K., Gong D.W., Shuldiner A.R., Pollin T.I., McLenithan J.C. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes.* 2007; 56(6): 1655-1661. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-013-9620-4>
36. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R., Carmina E., Chang J., Yildiz B.O., Laven J.S., Boivin J., Pezraglia F., Wijeyeratne C.N., Norman R.J., Dunaif A., Franks S., Wild R.A., Dumesic D., Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 2012; 97(1): 28-38. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
37. Lizneva D., Kirubakaran R., Mykhalchenko K., Suturina L., Chernukha G., Diamond M.P., Azziz R. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2016; 106(6): 1510-1520. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121
38. Belenkaia L.V., Lazareva L.M., Walker W., Lizneva D.V., Suturina L.V. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2019; 71(3): 211-223. DOI: 10.23736/S0026-4784.19.04404-6
39. Сутурина Л.В. Синдром поликистозных яичников в XXI веке. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2017; 3(17): 86-91.
40. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L., Piltonen T., Norman R.J., and Network I.P. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2018; 110(3): 364-379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
41. Pinola P., Puukka K., Piltonen T.T., Puurunen J., Vanky E., Sundström-Poromaa I., Stener-Victorin E., Lindén Hirschberg A., Ravn P., Skovsager Andersen M., Glintborg D., Mellembakken J.R., Ruokonen A., Tapanainen J.S., Morin-Papunen L.C. Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome exhibit an adverse metabolic profile through life. *Fertil. Steril.* 2017; 107(3): 788-795. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.017
42. Dokras A., Bochner M., Hollinrake E., Markham S., Vanvoorhis B., Jagasia D.H. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet. Gynecol.* 2005; 106(1): 131-137. DOI: 10.1097/01.AOG.0000167408.30893.6b
43. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J., Balkau B., Borch-Johnsen K., Pyörälä K., Group D.S. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1066-1076. DOI: 10.1001/archinte.164.10.1066
44. Carmina E., Orio F., Palomba S., Longo R.A., Cascella T., Colao A., Lombardi G., Rini G.B., Lobo R.A. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am. J. Med.* 2006; 119: 356.e1-6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.10.059
45. Christian R.C., Dumesic D.A., Behrenbeck T., Oberg A.L., Sheedy P.F. 2nd, Fitzpatrick L.A. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(6): 2562-2568. DOI: 10.1210/jc.2003-030334
46. Talbot E.O., Guzik D.S., Sutton-Tyrrell K., McHugh-Pemu K.P., Zborowski J.V., Remsberg K.E., Kuller L.H. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20(11): 2414-2421. DOI: 10.1161/01.atv.20.11.2414
47. Dahlgren E., Janson P.O., Johansson S., Lapidus L., Odén A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1992; 71(8): 599-604. DOI: 10.3109/00016349209006227
48. Boumosleh J.M., Grundy S.M., Phan J., Neeland I.J., Chang A., Vega G.L. Metabolic Concomitants of Obese and Nonobese Women With Features of Polycystic Ovarian Syndrome. *J. Endocr. Soc.* 2017; 1(12): 1417-1427. DOI: 10.1210/je.2017-00323
49. Patlolla S., Vaikkakara S., Sachan A., Venkatanarasu A., Bachimanchi B., Bitla A., Settipalli S., Pathiputturu S., Sugali R.N., Chiri S. Heterogenous origins of hyperandrogenism in the polycystic ovary syndrome in relation to body mass index and insulin resistance. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 34(3): 238-242. DOI: 10.1080/09513590.2017.1393062
50. Peppard H.R., Marfori J., Iuorno M.J., Nestler J.E. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24(6): 1050-1052. DOI: 10.2337/diacare.24.6.1050
51. Gambineri A., Repaci A., Patton L., Grassi I., Pocognoli P., Cognigni G.E., Pasqui F., Pagotto U., Pasquali R. Prominent role of low HDL-cholesterol in explaining the high prevalence of the metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009; 19(11): 797-804. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.01.007
52. Castelo-Branco C., Steinvarcel F., Osorio A., Ros C., Balasch J. Atherogenic metabolic profile in PCOS patients: role of obesity and hyperandrogenism. *Gynecol. Endocrinol.* 2010; 26(10): 736-742. DOI: 10.3109/09513590.2010.481025
53. Ozdemir S., Ozdemir M., Görkemli H., Kiyici A., Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; 89(2): 199-204. DOI: 10.3109/00016340903353284
54. Tosi F., Dorizzi R., Castello R., Maffei C., Spiazzi G., Zoppini G., Muggeo M., Moghetti P. Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 161(5): 737-745. DOI: 10.1530/EJE-09-0379
55. Papalou O., Livadas S., Karachalios A., Tolia N., Kokkoris P., Tripolitakis K., Diamanti-Kandaraki E. White blood cells levels and PCOS: direct and indirect relationship with obesity and insulin resistance, but not with hyperandrogenemia. *Hormones (Athens).* 2015; 14(1): 91-100. DOI: 10.14310/horm.2002.1563
56. Deniz R., Gurates B., Aydin S., Celik H., Sahin I., Baykus Y., Catak Z., Aksoy A., Citil C., Gungor S. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2012; 42(3): 694-699. DOI: 10.1007/s12020-012-9638-8
57. Alanbay I., Mutlu Ercan C., Coksuer H., Sakinci M., Karasahin K.E., Ozturk O., Yaman H. Neopterin: a promising marker for the inflammation in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012; 28(11): 879-883. DOI: 10.3109/09513590.2012.683072
58. Kaya C., Pabuccu R., Berker B., Satiroglu H. Plasma interleukin-18 levels are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship of carotid intima-media wall thickness and cardiovascular risk factors. *Fertil. Steril.* 2010; 93(4): 1200-1207. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.070
59. Zhang Y.F., Yang Y.S., Hong Y.S., Gu W.Q., Shen C.F., Xu M., Du P.F., Li X.Y., Ning G. Elevated serum levels of interleukin-18 are associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2006; 29(3): 419-423. DOI: 10.1385/ENDO:29:3:419

References

- Zotova N.V., Chereshev V.A., Gusev E.Y. Systemic Inflammation: Methodological Approaches to Identification of the Common Pathological Process. *PLoS One.* 2016; 11(5): 1-12. DOI: 10.1371/journal.pone.0155138
- Cox A.J., West N.P., Cripps A.W. Obesity, Inflammation, and the Gut Microbiota. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(3): 207-215. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70134-2
- Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakta S., Gavrilova-Jordan L., Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2016; 106(1): 6-15. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
- Ehrmann D.A., Liljenquist D.R., Kasza K., Azziz R., Legro R.S., Ghazzi M.N. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91: 41-53. DOI: 10.1210/jc.2005-1329
- Sosnova E.A. [Metabolic syndrome]. *Arkhiv akusherstva i ginekologii imeni V.F. Snegireva [V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology]*. 2016; 3(4): 172-180. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-4-172-180 (in Russian)
- Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A., Fruchart J.C., James W.P., Loria C.M., Smith S.C. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology

- and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120 (16): 1640-1645. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
7. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366: 1059-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
 8. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998; 15(7): 539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S
 9. Hills S.A, Balkau B., Coppock S.W., Dekker J.M., Mari A., Natali A., Walker M., Ferrannini E. The EGIR-RISC STUDY (The European group for the study of insulin resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methodology and Objectives. *Diabetologia*. 2004; 47(3): 566-570. DOI: 10.1007/s00125-004-1335-5
 10. Kalashnikova M.F. [Metabolic syndrome: a modern view on concept, prevention methods and treatment]. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective pharmacotherapy]*. 2013; 52: 52-63. (in Russian)
 11. Tack C.J., Stienstra R., Joosten L.A., Netea M.G. Inflammation links excess fat to insulin resistance: the role of the interleukin-1 family. *Immunol. Rev*. 2012; 249(1): 239-252. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2012.01145.x
 12. Ahmad R., Thomas R., Kochumon S., Sindhu S. Increased adipose tissue expression of IL-18R and its ligand IL-18 associates with inflammation and insulin resistance in obesity. *Immun. Inflamm. Dis*. 2017; 5(3): 318-335. DOI: 10.1002/iid3.170
 13. Duvallet E., Semerano L., Assier E., Falgarone G., Boissier M.C. Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann. Med*. 2011; 43(7): 503-511. DOI: 10.3109/07853890.2011.577093
 14. Kern P.A., Ranganathan S., Li C., Wood L., Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2001; 280(5): 745-751. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745
 15. Tzanavari T., Giannogonas P., Karalis K.P. TNF-alpha and obesity. *Curr. Dir. Autoimmun*. 2010, 11: 145-156. DOI: 10.1159/000289203
 16. Tkachuk V.A., Vorotnikov A.V. [Molecular mechanisms of insulin resistance]. *Saharnyi diabet [Diabetes mellitus]*. 2014; 17 (2): 29-40. DOI: 10.14341/DM2014229-40 (in Russian)
 17. Bruun J.M., Lihn A.S., Madan A.K., Pedersen S.B., Schiøtt K.M., Fain J.N., Richelsen B. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2004; 286(1): 8-13. DOI: 10.1152/ajpendo.00269.2003
 18. Kanda H., Tateya S., Tamori Y., Kotani K., Hiasa K., Kitazawa R., Kitazawa S., Miyachi H., Maeda S., Egashira K., Kasuga M. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *J. Clin. Invest*. 2006; 116(6): 1494-1505. DOI: 10.1172/JCI26498
 19. Boulman N., Levy Y., Leiba R., Shachar S., Linn R., Zinder O., Blumenfeld Z. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004; 89(5): 2160-2165. DOI: 10.1210/jc.2003-031096
 20. Webb M.A., Mani H., Robertson S.J., Waller H.L., Webb D.R., Edwardson C.L., Bodicoat D.H., Yates T., Khunti K., Davies M.J. Moderate increases in daily step count are associated with reduced IL6 and CRP in women with PCOS. *Endocr. Connect*. 2018; 7(12), 1442-1447 DOI: 10.1530/EC-18-0438
 21. Benson S., Janssen O.E., Hahn S., Tan S., Dietz T., Mann K., Pleger K., Schedlowski M., Arck P.C., Elsenbruch S. Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Brain Behav. Immun*. 2008; 22(2): 177-184. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.07.003
 22. Sindhu S., Thomas R., Kochumon S., Wilson A., Abu-Farha M., Ben-nakhi A., Al-Mulla F., Ahmad R. Increased Adipose Tissue Expression of Interferon Regulatory Factor (IRF)-5 in Obesity: Association with Metabolic Inflammation. *Cells*. 2019; 8(11): 1418. DOI: 10.3390/cells8111418
 23. McTernan P.G., Fisher F.M., Valsamakis G., Chetty R., Harte A., McTernan C.L., Clark P.M., Smith S.A., Barnett A.H., Kumar S. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2003; 88(12): 6098-6106. DOI: 10.1210/jc.2003-030898
 24. Eder K., Baffy N., Falus A., Fulop A.K. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm. Res*. 2009; 58(11): 727-736. DOI: 10.1007/s00011-009-0060-4
 25. Mauer J., Chaurasia B., Goldau J., Vogt M.C., Ruud J., Nguyen K.D., Theurich S., Hausen A.C., Schmitz J., Brönneke H.S., Estevez E., Allen T.L., Mesaros A., Partridge L., Febbraio M.A., Chawla A., Wunderlich F.T., Brüning J.C. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated activation to insulin. *Nat. Immunol*. 2014; 15(5): 423-430. DOI: 10.1038/ni.2865
 26. Bastard J.P., Jardel C., Bruckert E., Blondy P., Capeau J., Laville M., Vidal H., Hainque B. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000; 85 (9): 3338-3342. DOI: 10.1210/jcem.85.9.6839
 27. Hoene M., Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes. Rev* 2008; 9(1): 20-29. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00410.x
 28. Maedler K., Schumann D.M., Sauter N., Ellingsgaard H., Bosco D., Baertschiger R., Iwakura Y., Oberholzer J., Wollheim C.B., Gauthier B.R., Donath M.Y. Expression of Concern. Low Concentration of Interleukin-1 β Induces FLICE-Inhibitory Protein-Mediated β -Cell Proliferation in Human Pancreatic Islets. *Diabetes*. 2016; 65(8): 2462. DOI: 10.2337/db16-ec08a
 29. Whitehead J.P., Richards A.A., Hickman I.J., Macdonald G.A., Prins J.B. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes. Metab*. 2006; 8(3): 264-280. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00510.x
 30. Spranger J., Kroke A., Möhlig M., Bergmann M.M., Ristow M., Boeing H., Pfeiffer A.F. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet*. 2003; 361(9353): 226-228. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12255-6
 31. Toulis K.A., Goulis D.G., Farmakiotis D., Georgopoulos N.A., Katsikis I., Tarlatzis B.C., Papadimas I., Panidis D. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2009; 15(3): 297-307. DOI: 10.1093/humupd/dmp006
 32. Roman A.A., Parlee S.D., Sinal C.J. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine*. 2012; 42(2): 243-251. DOI: 10.1007/s12020-012-9698-8
 33. Blüher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance. *Endocrine*. 2012; 41(2): 176-182. DOI: 10.1007/s12020-011-9572-0
 34. Engin A. Diet-Induced Obesity and the Mechanism of Leptin Resistance. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2017; 960: 381-397. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_16
 35. De Souza Batista C.M., Yang R.Z., Lee M.J., Glynn N.M., Yu D.Z., Pray J., Ndubuizu K., Patil S., Schwartz A., Kligman M., Fried S.K., Gong D.W., Shuldiner A.R., Pollin T.I., McLenithan J.C. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*. 2007; 56(6): 1655-1661. DOI: https://doi.org/10.1007/s10753-013-9620-4
 36. Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R., Carmina E., Chang J., Yildiz B.O., Laven J.S., Boivin J., Petraglia F., Wijeyeratne C.N., Norman R.J., Dunaif A., Franks S., Wild R.A., Dumesic D., Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril*. 2012; 97(1): 28-38. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
 37. Lizneva D., Kirubakaran R., Mykhalchenko K., Suturina L., Chernukha G., Diamond M.P., Azziz R. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril*. 2016; 106(6): 1510-1520. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121
 38. Belenkaia L.V., Lazareva L.M., Walker W., Lizneva D.V., Suturina L.V. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2019; 71(3): 211-223. DOI: 10.23736/S0026-4784.19.04404-6
 39. Suturina L.V. [Polycystic ovarian syndrome in the 21st century]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Obstetrics and gynecology: news, opinions, training]*. 2017; 3(17): 86-91. (in Russian)
 40. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L., Piltonen T., Norman R.J., and Network I.P. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril*. 2018; 110(3): 364-379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
 41. Pinola P., Puukka K., Piltonen T.T., Puurunen J., Vanky E., Sundström-Poromaa I., Stener-Victorin E., Lindén Hirschberg A., Ravn P., Skovs Andersen M., Glimborg D., Mellembakken J.R., Ruokonen A., Tapanainen J.S., Morin-Papunen L.C. Normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome exhibit an adverse metabolic profile through life. *Fertil. Steril*. 2017; 107(3): 788-795. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.12.017
 42. Dokras A., Bochner M., Hollinrake E., Markham S., Vanvoorth B., Jagasia D.H. Screening women with polycystic ovary syndrome for metabolic syndrome. *Obstet. Gynecol*. 2005; 106(1): 131-137. DOI: 10.1097/01.AOG.0000167408.30893.6b
 43. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J., Balkau B., Borch-Johnsen K., Pyörälä K., Group D.S. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation

- to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164: 1066-1076. DOI: 10.1001/archinte.164.10.1066
44. Carmina E., Orio F., Palomba S., Longo R.A., Cascella T., Colao A., Lombardi G., Rini G.B., Lobo R.A. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am. J. Med.* 2006; 119: 356.e1-6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.10.059
 45. Christian R.C., Dumesic D.A., Behrenbeck T., Oberg A.L., Sheedy P.F. 2nd, Fitzpatrick L.A. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88(6): 2562-2568. DOI: 10.1210/jc.2003-030334
 46. Talbot E.O., Guzick D.S., Sutton-Tyrrell K., McHugh-Pemu K.P., Zborowski J.V., Remsberg K.E., Kuller L.H. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler. Thromb. Biol.* 2000; 20(11): 2414-2421. DOI: 10.1161/01.atv.20.11.2414
 47. Dahlgren E., Janson P.O., Johansson S., Lapidus L., Odén A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1992; 71(8): 599-604. DOI: 10.3109/00016349209006227
 48. Boumosleh J.M., Grundy S.M., Phan J., Neeland I.J., Chang A., Vega G.L. Metabolic Concomitants of Obese and Nonobese Women With Features of Polycystic Ovarian Syndrome. *J. Endocr. Soc.* 2017; 1(12): 1417-1427. DOI: 10.1210/js.2017-00323
 49. Patlolla S., Vaikkakara S., Sachan A., Venkatanarasu A., Bachimanchi B., Bitla A., Settipalli S., Pathiputtur S., Sugali R.N., Chiri S. Heterogeneous origins of hyperandrogenism in the polycystic ovary syndrome in relation to body mass index and insulin resistance. *Gynecol. Endocrinol.* 2018; 34(3): 238-242. DOI: 10.1080/09513590.2017.1393062
 50. Peppard H.R., Marfori J., Iuorno M.J., Nestler J.E. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2001; 24(6): 1050-1052. DOI: 10.2337/diacare.24.6.1050
 51. Gambineri A., Repaci A., Patton L., Grassi I., Pociognoli P., Cognigni G.E., Pasqui F., Pagotto U., Pasquali R. Prominent role of low HDL-cholesterol in explaining the high prevalence of the metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2009; 19(11): 797-804. DOI: 10.1016/j.numecd.2009.01.007
 52. Castelo-Branco C., Steinvarcel F., Osorio A., Ros C., Balasch J. Androgenic metabolic profile in PCOS patients: role of obesity and hyperandrogenism. *Gynecol. Endocrinol.* 2010; 26(10): 736-742. DOI: 10.3109/09513590.2010.481025
 53. Ozdemir S., Ozdemir M., Gorkemli H., Kiyici A., Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010; 89(2): 199-204. DOI: 10.3109/00016340903353284
 54. Tosi F., Dorizzi R., Castello R., Maffei C., Spiazzi G., Zoppini G., Muggeo M., Moghetti P. Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 161(5): 737-745. DOI: 10.1530/EJE-09-0379
 55. Papalou O., Livadas S., Karachalios A., Tolia N., Kokkoris P., Tripolitakis K., Diamanti-Kandaraki E. White blood cells levels and PCOS: direct and indirect relationship with obesity and insulin resistance, but not with hyperandrogenemia. *Hormones (Athens).* 2015; 14(1): 91-100. DOI: 10.14310/horm.2002.1563
 56. Deniz R., Gurates B., Aydin S., Celik H., Sahin I., Baykus Y., Catak Z., Aksoy A., Cital C., Gungor S. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2012; 42(3): 694-699. DOI: 10.1007/s12020-012-9638
 57. Alanbay I., Mutlu Ercan C., Coksuer H., Sakinci M., Karasahin K.E., Ozturk O., Yaman H. Neopterin: a promising marker for the inflammation in polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28(11): 879-883. DOI: 10.3109/09513590.2012.683072
 58. Kaya C., Pabuccu R., Berker B., Satiroglu H. Plasma interleukin-18 levels are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship of carotid intima-media wall thickness and cardiovascular risk factors. *Fertil. Steril.* 2010; 93(4): 1200-1207. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.10.070
 59. Zhang Y.F., Yang Y.S., Hong J., Gu W.Q., Shen C.F., Xu M., Du P.F., Li X.Y., Ning G. Elevated serum levels of interleukin-18 are associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2006; 29(3): 419-423. DOI: 10.1385/ENDO:29:3:419

Сведения об авторах

Игумнов Илья Андреевич — младший научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии отдела охраны репродуктивного здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; <https://orcid.org/0000-0002-1078-3657>

Шарифулин Эльдар Махарамович — врач акушер-гинеколог, аспирант по направлению «акушерство и гинекология» лаборатории гинекологической эндокринологии отдела охраны репродуктивного здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; <https://orcid.org/0000-0002-7245-9289>

Беленькая Лилия Васильевна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы отдела охраны репродуктивного здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; <https://orcid.org/0000-0003-4904-3709>

Лазарева Людмила Михайловна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории гинекологической эндокринологии отдела охраны репродуктивного здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; <http://orcid.org/0000-0002-7662-8529>

Аталян Алина Валерьевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории социально значимых проблем репродуктологии отдела охраны репродуктивного здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; <https://orcid.org/0000-0002-3407-9365>

Вильсон Наталия Георевна — врач-эндокринолог, аспирант по направлению «акушерство и гинекология» лаборатории физиологии и патологии эндокринной системы отдела охраны репродуктивного здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; <https://orcid.org/0000-0002-7604-6246>

Сутурина Лариса Викторовна — главный научный сотрудник, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>