

УДК 618.11-006.2+616-053.8-07-037+616.71-007.234+615.357-085+612.015.31+611.018.4+771.534.531

МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ЯИЧНИКОВОЙ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У БЫВШИХ СПОРТСМЕНОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

© Виктор Владимирович Смирнов¹, Анна Борисовна Шаповалова¹, Владимир Сергеевич Иванов¹, Евгений Витальевич Яворский¹, Сергей Анатольевич Бондарев², Наталья Валерьевна Худякова³, Варвара Валерьевна Попова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет. 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

Контактная информация: Виктор Владимирович Смирнов — доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: vs@tdom.biz

Поступила: 13.04.2021

Одобрена: 28.05.2021

Принята к печати: 24.06.2021

РЕЗЮМЕ: В статье рассмотрены особенности метаболизма костной и мышечной ткани у бывших спортсменов с синдромом поликистозных яичников, показана связь яичниковой гиперандрогении с изменениями в костной ткани. Большое внимание в статье уделено роли андрогенов в организме женщины при занятиях спортом высоких достижений, влиянию на спортивный результат. Подробно рассматриваются механизмы влияния андрогенов на минеральный обмен, обмен углеводов, связь с инсулинорезистентностью. Повышенный уровень андрогенов у спортсменок является фактором рациональной адаптации, а выключение половых циклов с его помощью является благоприятной защитой репродуктивной системы от повреждений. В том числе повышение уровня яичниковых андрогенов способствует профилактике развития дефицита костной ткани и развития остеопении и остеопороза. Назначение терапии андрогенами способствует нивелированию негативных метаболических эффектов, но приводит к деминерализации костной ткани, развитию остеопении и остеопороза. Назначение терапии андрогенами также способствует снижению спортивных результатов у спортсменок.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром поликистозных яичников; остеопороз; гиперандрогения; минеральный обмен; остеогенез; костная ткань; витамин D; денситометрия.

BONE METABOLISM IN YOUNG FEMALE EX-ATHLETES WITH HYPERANDROGENISM ASSOCIATED WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

© Viktor V. Smirnov¹, Anna B. Shapovalova¹, Vladimir S. Ivanov¹, Evgeny V. Yavorsky¹, Sergei A. Bondarev², Natalya V. Khudyakova³, Varvara V. Popova¹

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² First Moscow State Medical University named after I.I. Sechenov. 119991, Moscow, str. Trubetskaya, 8, bldg. 2

³ Saint-Petersburg State University, Faculty of Medicine. 199034, Saint-Petersburg, Universitetskaya nab., 7–9

Contact information: Viktor V. Smirnov — Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the Course of Endocrinology. E-mail: vs@tdom.biz

Received: 13.04.2021

Revised: 28.05.2021

Accepted: 24.06.2021

ABSTRACT: The article discusses the features of bone and muscle tissue metabolism in former female athletes with polycystic ovary syndrome, and shows the relationship of ovarian hyperandrogenism with changes in bone tissue. Much attention is paid to the role of androgens in a woman's body during high-performance sports, and their influence on the sportive result. The mechanisms of the influence of androgens on mineral metabolism, carbohydrate metabolism, and the relationship with insulin resistance are considered in detail. The increased level of androgens in female athletes is a factor of rational adaptation, and the shutdown of sexual cycles with its help is a favorable protection of the reproductive system from damage. In particular, increasing the level of ovarian androgens helps prevent the development of bone deficiency and the development of osteopenia and osteoporosis. The appointment of androgen therapy contributes to the leveling of negative metabolic effects, but leads to the demineralization of bone tissue, the development of osteopenia and osteoporosis. Also, the appointment of androgen therapy contributes to a decrease in athletic performance in female athletes.

KEY WORDS: polycystic ovary syndrome; osteoporosis; hyperandrogenism; mineral metabolism; osteogenesis; bone tissue; vitamin D; densitometry.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — это генетически обусловленное заболевание, которое встречается у 6–20% женского населения. СПКЯ является одной из наиболее частых причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста (до 5–15% случаев). Среди спортсменок высокого спортивного уровня СПКЯ встречается до 37% случаев. СПКЯ — многофакторная эндокринная патология, включающая как нарушения репродуктивной системы, так и экстрагенитальные нарушения [2, 5, 28]. Согласно рекомендациям Национального института здоровья США (NIH), основными диагностическими критериями СПКЯ являются: гиперандрогения (подтвержденная клинически и/или лабораторно), олиго- или ановуляция и ультразвуковые признаки поликистозной трансформации яичников. Согласно консенсусу, принятому в 2003 году на совместном заседании Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM) в Роттердаме, Роттердамским критериям, диагноз СПКЯ устанавливается по двум из следующих признаков: олиго- или ановуляция, клинический или биохимический гиперандрогенизм и мультифолликулярные (поликистозные) яичники (≥ 20 фолликулов в яичнике и/или объем яичника ≥ 10 мл³). При этом другие причины гиперандрогенизма и нарушений менструального цикла исключаются [2, 4, 15, 18, 23, 24, 28, 29].

В данной статье рассмотрен вопрос влияния гиперандрогении при СПКЯ на состояние костной ткани.

Минеральный обмен в значительной степени подвержен влиянию андрогенов, под действием которых происходит задержка кальция, фосфора, серы, калия. Андрогены стимулируют всасывание аминокислот в кишечнике, ускоряют кальцинацию костей, увеличивая массу костной ткани и определяя мужскую архитектуру скелета. Наиболее характерным свойством андрогенов является их способность усиливать синтез нуклеиновых кислот и белка, а также активизировать процессы репарации костной и мышечной ткани [6, 25].

Показано положительное влияние эндогенных андрогенов на минеральную плотность костной ткани (МПК) у женщин в постменопаузе. В исследовании S. Dolan и соавт. было отмечено, что риск остеопороза и остеопении у таких пациенток ассоциировался с низким уровнем свободного тестостерона, но не эстрогенов, как принято считать [6, 7]. По результатам некоторых наблюдений было выявлено, что МПК в целом у спортсменок была высокой, и ни у одной из обследованных не были обнаружены клинико-лабораторные проявления остеопении и не диагностирован остеопороз. Определяющим моментом в этих наблюдениях было то обстоятельство, что исследования проводились у когорты пациенток именно с надпочечниковой (неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников — ВДКН), а не яичниковой андрогенией. Именно врожденная надпочечниковая (а не яичниковая) гиперандрогения у спортсменок является важным протектором в развитии

остеопороза даже в период климакса. Угасание функции надпочечников, в отличие от яичников, идет крайне медленно, учитывая их роль в адаптации организма к условиям среды. Известно, что угасание яичников исключает репродуктивную функцию и, значительно в меньшей степени, функциональную активность систем организма; их длительно поддерживают надпочечники. Таким образом, утверждение о протективной роли андрогенов у пациенток именно с СПКЯ является спорным [9, 11, 12, 22].

В научной литературе также имеются свидетельства о позитивном воздействии лечебных доз именно андрогенов, но не эстрогенов, в профилактике развития остеопении и остеопороза у женщин в пре- и климактерическом периодах. В частности, повышенный уровень андрогенов и, как выяснилось, в меньшей степени эстрогенов способствует увеличению рецепторов к кальцитонину в костной ткани и способствует подавлению резорбтивной активности остеокластов [6, 9, 26].

Гиперандрогения имеет большое значение в спортивной деятельности женщин, так как она проявляется у спортсменок теми же морфофункциональными и психоэмоциональными эффектами, что и у мужчин. Именно эта предрасположенность определяет потенциал спортсменок по приближению к мужским тренировочным и соревновательным нагрузкам по всем показателям, а затем к вершине олимпийского женского спорта и к мужским спортивным рекордам. Независимо от пола спортсменов андрогены вызывают гипертрофию мышечных волокон (анаболический эффект), а быстрые волокна гипертрофируются в большей степени. Изучение состава мышечной системы у спортсменов выявило, что в беге на короткие дистанции как у мужчин, так и у женщин в структуре мышечных волокон преобладают быстрые волокна, но главным является сходство состава мышц у обоих полов. Андрогены путем увеличения мышечной массы миокарда и улучшения его сократительной функции способствуют увеличению у спортсменов независимо от пола одного из важнейших показателей аэробной активности — максимального потребления кислорода ($V_{O_{2max}}$) [16, 21, 25]. Часто для занятий спортом выбирают таких спортсменок, у которых наблюдается повышение уровня андрогенов, а также гиперинсулинемия на фоне развития инсулинорезистентности (ИР). Последние два факта являются основой для более выраженного метаболизма, роста мышечной массы и повышения производительности. Особенностью ИР при СПКЯ является то обстоятельство, что она проявляет себя в отношении углеводного обмена, в то время как чув-

ствительность к инсулину в андрогенпродуцирующих структурах яичников и надпочечников не меняется, что приводит к выраженным лабораторным и клиническим проявлениям гиперандрогении. Соответственно, у этих женщин выше шансы на высокие спортивные результаты. Изучены два механизма, согласно которым инсулин повышает синтез андрогенов в крови. При первом механизме концентрация инсулина высока. Только инсулин или инсулин вместе с лютеинизирующим гормоном (ЛГ) напрямую действуют на тека- и стромальные клетки яичников, вызывая повышение синтеза андрогенов. Второй механизм — косвенный, когда при гиперинсулинемии в печени происходит снижение продукции белков, связывающих два типа инсулиноподобных факторов роста (ИФР-1, ИФР-2). Кроме того, избыток инсулина снижает в печени уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). В результате повышается уровень свободных андрогенов в крови, а именно увеличиваются уровни ИФР-1 и свободного биологически активного тестостерона, что приводит к нарушению менструации и фолликулогенеза в яичниках. Соответственно, возникает гиперандрогения неопухолевого генеза [3, 6, 14, 15].

Увеличение содержания уровней инсулиноподобных факторов роста (ИФР-1 и ИФР-2), в первую очередь ИФР-1, приводит к достоверному увеличению максимальной физической работоспособности. Повышение анаэробного порога в значительной степени определяет субъективное ощущение утомления у женщин спортсменок с СПКЯ. Повышение аэробной работоспособности у этих пациенток может быть обусловлено рядом причин: а) увеличением кислородного пульса (отношение потребления кислорода за 1 мин к числу сокращений сердца за эту минуту); б) увеличением сердечного выброса; в) увеличением массы тканей, не содержащих жира, а также массы скелетных мышц; г) изменениями в использовании энергетических субстратов; д) изменениями в терморегуляции организма [3, 10, 15, 24].

Занятия спортом могут рассматриваться для человека как модель катаболического стресса. Свойства ИФР-1 тормозить катаболизм белка в случае различных заболеваний, а также способствовать заживлению ран создают определенную точку зрения, что анаболические свойства ИФР позволяют им повысить интенсивность тренировок при более низкой интенсивности расщепления белка и ускорить последующий процесс восстановления. Повышение уровня ИФР-1 и гиперинсулинемия у пациенток с СПКЯ могут рассматриваться как единый анаболический комплекс [6, 13, 14, 19, 22].

В ряде работ отмечается, что для спортсменок с СПКЯ характерно развитие дефицита минерализации костной ткани. Тем не менее далеко не всегда для спортсменок характерно одновременное увеличение массы тела и развитие остеопороза. Как правило, это результат первичных изменений в яичниках, а не результат гипоталамических нарушений вследствие энергетического дефицита на фоне физического истощения. На основании имеющихся данных исследований, можно предположить, что СПКЯ у женщин с индексом массы тела (ИМТ) $>27 \text{ кг/м}^2$ ассоциирован со снижением МПК, в первую очередь в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости. Это обусловлено сниженной скоростью остеогенеза и подтверждается более низкими концентрациями остеокальцина у этой когорты пациенток. Предполагается, что ведущую роль в патогенезе играет ожирение. У 48,8% больных СПКЯ определяется сниженная ароматазная активность фолликулов, свидетельствующая о роли первично-овариальных факторов в патогенезе заболевания [3, 15, 27].

Метаболические нарушения у женщин с СПКЯ связывают с низким уровнем витамина 25(ОН)D в сыворотке крови. Так, у больных СПКЯ наблюдалась прямая зависимость между дефицитом витамина D и резистентностью к инсулину, ожирением и андрогенией [10]. По данным рандомизированного исследования, проведенного А.М. Belenchia и соавт. (2013), у молодых женщин с СПКЯ и избытком массы тела использование натуральных препаратов витамина D способствовало повышению чувствительности к инсулину и снижению массы тела. Уменьшение ИМТ у женщин с избытком массы тела значимо коррелировало с увеличением в сыворотке крови уровня 25(ОН)D. Механизм действия витамина D при СПКЯ и ожирении связан с влиянием на гены регуляции углеводного и жирового метаболизма. Витамин D регулирует экспрессию субстрата рецептора инсулина и гена инсулиноподобного фактора роста. В исследованиях на животных показано, что дефицит витамина D приводит к нарушению регуляции метаболизма глюкозы и повышению ИР за счет уменьшения экспрессии рецепторов PPAR γ (активированного рецептора пролифераторов пероксисом типа γ) [1, 10, 17].

У женщин с СПКЯ наблюдается аномальное увеличение биодоступности белка трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) из-за повышенного содержания TGF- $\beta 1$ и сниженного уровня растворимого белка эндоглина (sENG) в сыворотке крови. TGF- $\beta 1$ является членом надсемейства белков, которое включает в себя активины и инги-

бины, участвующие в патофизиологии СПКЯ. TGF- $\beta 1$ регулирует ангиогенез, пролиферацию фибробластов и фиброз тканей. Яичники женщин с СПКЯ проявляют все характеристики гиперактивности TGF- $\beta 1$, в том числе повышенную васкуляризацию и повышенное осаждение коллагена в строме и в тека-клетках яичников. Известно, что sENG является циркулирующим рецептором, связывающим белок TGF- $\beta 1$ и снижающим его биодоступность [2, 8, 20].

На базе ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России и клиники МЭДИС было проведено исследование, посвященное вопросам влияния гиперандрогении у бывших спортсменок на метаболизм костной ткани.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить некоторые особенности влияния овариальной гиперандрогении у женщин с СПКЯ, ранее занимавшихся спортом, на метаболизм костной ткани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего обследовано 45 женщин с СПКЯ, ранее занимавшихся спортом. Все обследуемые разделены на две группы. Первую ($n=21$, средний возраст — $34,7 \pm 5,6$ года) составили женщины, получающие терапию антиандрогенными препаратами (флутамид 500–750 мг/сут) в связи с выраженными клиническими проявлениями гиперандрогении (гирсутизм, акне, маскулинизация). Вторую группу составили бывшие спортсменки, не получающие терапию антиандрогенами и комбинированными оральными контрацептивами ($n=24$, средний возраст — $36 \pm 6,1$ года; $p < 0,05$). Обследование включало определение уровней андрогенов в плазме крови, определение маркеров резорбции (В-crosslaps) и ресинтеза костной ткани в крови (остеокальцин), проведение рентгеновской денситометрии поясничного отдела позвоночника. Двухфотонная рентгеновская денситометрия проводилась на рентгеновском костном денситометре Explorer фирмы Hologic, США. Оценивались результаты по Т-критерию МПК поясничного отдела позвоночника. Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи стандартных методов и расчета t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровни андростендиона и дигидротестостерона (ДГТ) оказались достоверно ниже у пациенток, получающих антиандрогенную терапию

($6,0 \pm 1,0$ и $12,7 \pm 0,6$ нг/мл; $209,08 \pm 34,4$ и $611,01 \pm 107,0$ пг/мл при $p < 0,01$, соответственно). Данные представлены на рисунках 1 и 2.

Пациенткам обеих групп выполнена двухфотонная рентгеновская денситометрия в поясничном отделе позвоночника. В первой группе отмечен один случай остеопороза ($T > 2,4$ SD). Во второй группе зафиксирован один случай остеопении ($T > 1,7$ SD). Отклонение по Т-критерию в первой группе составило $1,42 \pm 0,2$ SD. Во второй — $1,02 \pm 0,2$ SD при $p < 0,05$. Несмотря на имеющиеся достоверные различия данного параметра в группах обследованных, усредненные значения отклонения по Т-критерию не соответствовали критериям остеопороза и даже остеопении. Результаты денситометрии поясничного отдела позвоночника пациенток обеих групп представлены на рисунке 3.

Исследовались также маркеры резорбции и ресинтеза костной ткани. В первой группе средний уровень Beta-Crosslaps (С-концевые телопептиды коллагена I типа — маркер костной резорбции) составил: $0,37 \pm 0,01$ нг/мл и в одном случае оказался выше среднего уровня — $0,573$ нг/мл. У пациенток, не получающих терапию антиандрогенами, зарегистрирован более низкий средний уровень маркера костной резорбции — $0,21 \pm 0,01$ нг/мл при $p < 0,01$.

Различия по среднему уровню остеокальцина у пациенток обеих групп были статистически недостоверными: $20,23 \pm 2,0$ нг/мл и $23,87 \pm 1,87$ нг/мл ($p > 0,05$). Результаты представлены на рисунках 4 и 5.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные показывают, что, несмотря на имеющиеся в литературе сведения о развитии дефицита минерализации костной ткани у женщин с СПКЯ, дефицит костной массы формируется не всегда, в том числе у женщин с СПКЯ, активно занимавшихся спортом. В приведенных результатах об этом говорит отсутствие денситометрических признаков остеопении и остеопороза в группах, за исключением единичных случаев, которые могут быть связаны с индивидуальными генетическими факторами данных нарушений у конкретных пациенток. При этом наблюдается более высокий уровень показателей костной резорбции в группе женщин с СПКЯ, получающих антиандрогенные показатели, по сравнению с группой, в которой данная терапия не проводилась. В то же время у женщин, не получавших лечение антиандрогенными препаратами, отмечается более высокий уровень маркера костного

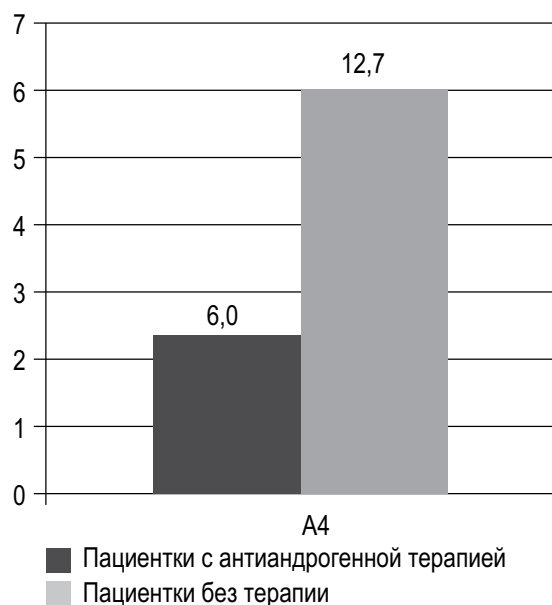


Рис. 1. Уровень андростендиона (нг/мл) у пациенток обеих групп ($p < 0,01$)

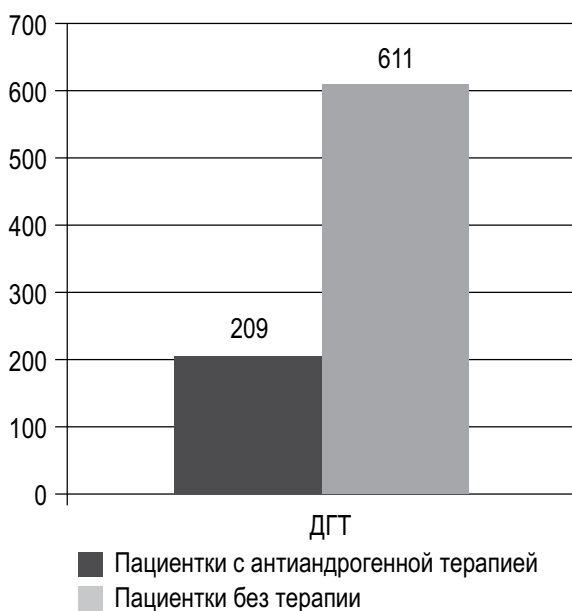


Рис. 2. Уровень ДГТ (пг/мл) у пациенток обеих групп ($p < 0,01$)

ремоделирования остеокальцина. Принимая во внимание нормальные показатели костной резорбции и костного ремоделирования в группах, тем не менее следует обозначить наличие определенной тенденции их изменений в зависимости от уровня андрогенов. Таким образом, можно говорить о некоторой протективной роли андрогенов в отношении МПК у женщин с СПКЯ, что требует дальнейшего детального изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенного анализа данных литературы и результатов работы можно выделить следующее:

1) гиперандрогения при СПКЯ оказывает протективное действие на состояние минерального обмена и структуру костной ткани;

2) назначение терапии препаратами антиандрогенного действия способствует уменьшению выраженности метаболических эффектов и внешних симптомов, но постепенно приводит к деминерализации костной ткани, развитию остеопении и остеопороза;

3) назначение терапии антиандрогенными препаратами может приводить к снижению уровня андрогенов и в результате может способствовать

снижению спортивных результатов у спортсменок, поскольку высокий уровень андрогенов имеет большое значение в спортивной деятельности женщин; роль андрогенов у спортсменок приводит к тем же морфофункциональным и психоэмоциональным эффектам, что и у мужчин, именно эта предрасположенность определяет потенциал спортсменок по приближению к мужским тренировочным и соревновательным нагрузкам по всем показателям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Мишарина Е.В. Роль витамина D в репродукции. Доктор.Ру. 2018; 10(154): 37–42.
2. Бондарев С.А., Медведев Д.С., Смирнов В.В., Воробцова И.Н. Основные патогенетические факторы развития синдрома поликистозных яичников у спортсменок. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2019; 2: 14–8.
3. Bondarev S.A., Smirnov V.V., Vorobtsova I.N. et al. The problem of prevention and treatment of insulinresistance, obesity and carbohydrate metabolism disorders preservation of reproductive potential in athletes with polycystic ovary syndrome. Global Reproduction. 2020; 1: 14–8.
4. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология: руководство для врачей. Москва; 2009.
5. Медик В.А., Юрьев В.К. Состояние здоровья, условия и образ жизни современных спортсменок. Москва; 2001.
6. Смирнов В.В., Воробцова И.Н., Бондарев С.А. Влияние андрогенов на костную ткань у спортсменок с СПКЯ. Global Reproduction. 2021; 1: 57–61.

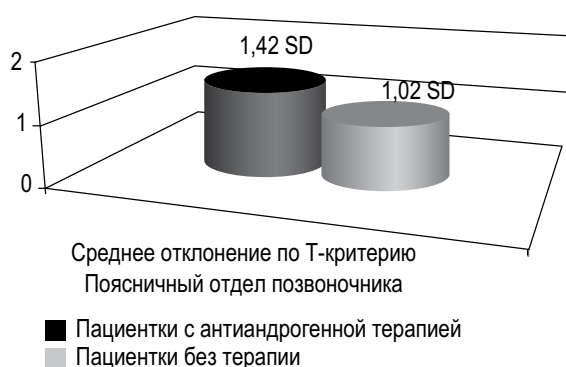


Рис. 3. Результаты денситометрии поясничного отдела позвоночника у пациенток в обеих группах ($p > 0,05$)

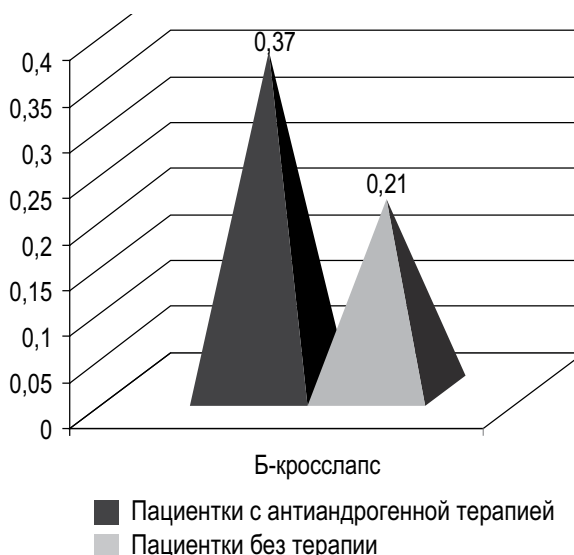


Рис. 4. Средний уровень Beta-Crosslaps (нг/мл) в группах пациенток, получающих и не получающих антиандрогенную терапию ($p < 0,01$)



Рис. 5. Средний уровень остеокальцина (нг/мл) в группах пациенток, получающих и не получающих антиандрогенную терапию ($p > 0,05$)

7. Юрьев В.К. Методология оценки и состояние репродуктивного потенциала девочек и девушек. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2000; 4: 3–5.
8. Arslan E., Gorkem U., Togrul C. Is There a Relationship Between Vitamin D Deficiency Status and PCOS in Infertile Women? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2019; 79(7): 723–30.
9. Alén M., Pakarinen A., Häkkinen K., Komi P.V. Responses of serum androgenic-anabolic and catabolic hormones to prolonged strength training. *Int. J. Sports Med*. 1988; 9(3): 229–33.
10. Brook E.M., Tenforde A.S., Broad E.M. et al. Low energy availability, menstrual dysfunction, and impaired bone health: A survey of elite para athletes. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2019; 5: 678–85.
11. Cheryce L. Harrison, S.K. Hutchison. The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2012; 76(3): 351–7.
12. Costa E.C., de Sá J.C., Costa I.B. et al. Affect-regulated exercise: an alternative approach for lifestyle modification in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 31(12): 971–5.
13. Conte F., Banting L., Teede H.J., Stepto N.K. Mental health and physical activity in women with polycystic ovary syndrome: a brief review. *Sport. Med. Open* 2015; 45: 497–504.
14. Ctefanaki S., Bacopoulou F., Kandaraki E. Lean Women on Metformin and Oral Contraceptives for polycystic ovary syndrome Demonstrate a Dehydrated Osteosarcomenic Phenotype: A Pilot Study. *Nutrients*. 2019; 2: 11(9).
15. De Leo V., Musacchio M.C., Cappelli V. et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod. Biol. Endocrin*. 2016; 14(1): 38.
16. De Vincentis S., Vezzani S., Roli L. et al. Chronic intense physical activity changes the hormonal asset in female volleyball players. *Problems of Endocrinology*. 2016; 62(5): 36–7.
17. De Souza M.J., Toombs R.J., Scheid J.L., O'Donnell E., West S.L. Williams N. High prevalence of subtle and severe menstrual disturbances in exercising women: confirmation using daily hormone measure. *Human Reproduction*, 2010; 25(2): 491–503.
18. Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *New Eng J Med* 2005; 352(12): 1223–36.
19. Heshmati J., Omani-Samani R., Vesali S., Maroufzadeh S. The Effects of Supplementation with Chromium on Insulin Resistance Indices in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hormony and metabolic research*. 2018; 50(3): 193–200.
20. Lagana A.S., Vitale S.G., Nigro A. et al. Pleiotropic Actions of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) in dysregulated metabolic homeostasis, inflammation and cancer: current evidence and future pers. *Int. J Mol Sci*. 2016; 17(7): 999. DOI: 10.3390/ijms17070999.
21. Luque-Ramírez M., Nattero-Chávez L., Ortiz Flores A.E. Escobar-Morreale H.F. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis *Human Reproduction Update*. 2018; 24(2): 225–41.
22. Muia E.N., Wright H.H., Onywera V.O., Kuria E.N. Adolescent elite Kenyan runners are at risk for energy deficiency, menstrual dysfunction and disordered eating. *Journal Sports of Sciences*. 2016; 34(7): 598–606. DOI: 10.1080/02640414.2015.1065340.
23. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004.
24. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol*. 2014; 71(4): 1–29.
25. Skov V. Reduced Expression of Nuclear-Encoded Genes Involved in Mitochondrial Oxidative Metabolism in Skeletal Muscle of Insulin-Resistant Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes*. 2007; 56(9): 2349–55.
26. Teede H.J., Misso M.L., Michael F. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril*. 2018; 110(3): 364–79. *Pectives Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17(7).
27. Teede H.J., Joham A.E., Paul E. et al. Longitudinal weight gain in women identified with polycystic ovary syndrome: results of an observational study in young women. *Obesity*. 2013; 21: 1526–32.
28. Tenforde A.S., Broad E.M., Matzkin E.G. et al. Low energy availability, menstrual dysfunction, and impaired bone health: A survey of elite para athletes. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2019; 5: 678–85.
29. Williams N., Malinson R.J., De Souza M.J. Rationale and study design of an intervention of increased energy intake in women with exercise-associated menstrual disturbances to improve menstrual function and bone health: The REFUEL study *Contemporary clinical trials communication*. 2019.

REFERENCES

1. Abashova E.I., Yarmolinskaya M.I., Misharina E.V. Rol' vitamina D v reprodukcii. [The role of vitamin D in reproduction]. *Doktor.Ru*. 2018; 10(154): 37–42. (in Russian)
2. Bondarev S.A., Medvedev D.S., Smirnov V.V., Vorobcova I.N. Os-novnye patogeneticheskie faktory razvitiya sindroma polikistoznyh yaichnikov u sportsmenok. [The main pathogenetic factors in the development of polycystic ovary syndrome in female athletes]. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya medicina*. 2019; 2: 14–8. (in Russian)
3. Bondarev S.A., Smirnov V.V., Vorobtsova I.N. et al. The problem of prevention and treatment of insulinresistance, obesity and carbohydrate metabolism disorders preservation of reproductive potential in athletes with polycystic ovary syndrome. [The problem of prevention

- and treatment of insulinresistance, obesity and carbohydrate metabolism disorders preservation of reproductive potential in athletes with polycystic ovary syndrome]. *Global Reproduction*. 2020; 1: 14–8. (in Russian)
4. Gurkin Yu.A. Detskaya i podrostkovaya ginekologiya: rukovodstvo dlya vrachej [Child and adolescent gynecology: a guide for doctors]. Moskva; 2009. (in Russian)
 5. Medik V.A., Yur'ev V.K. Sostoyanie zdorov'ya, usloviya i obraz zhizni sovremennykh sportsmenov [State of health, conditions and lifestyle of modern athletes]. Moskva; 2001. (in Russian)
 6. Smirnov V.V., Vorobcova I.N., Bondarev S.A. Vliyanie androgenov na kostnyu tkan'u sportsmenok s SPKYA. [The effect of androgens on bone tissue in female athletes with PCOS]. *Global Reproduction*. 2021; 1: 57–61. (in Russian)
 7. Yur'ev V.K. Metodologiya ocenki i sostoyanie reproduktivnogo potentsiala devochek i devushek [Methodology of assessment and the state of the reproductive potential of girls and girls]. *Problemy social'noj gigieny, zdorovoohraneniya i istorii mediciny*. 2000; 4: 3–5. (in Russian)
 8. Arslan E., Gorkem U., Togrul C. Is There a Relationship Between Vitamin D Deficiency Status and PCOS in Infertile Women? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2019; 79(7): 723–30.
 9. Alén M., Pakarinen A., Häkkinen K., Komi P.V. Responses of serum androgenic-anabolic and catabolic hormones to prolonged strength training. *Int. J. Sports Med*. 1988; 9(3): 229–33.
 10. Brook E.M., Tenforde A.S., Broad E.M. et al. Low energy availability, menstrual dysfunction, and impaired bone health: A survey of elite para athletes. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2019; 5: 678–85.
 11. Cheryce L. Harrison, S.K. Hutchison. The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2012; 76(3): 351–7.
 12. Costa E.C., de Sá J.C., Costa I.B. et al. Affect-regulated exercise: an alternative approach for lifestyle modification in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 31(12): 971–5.
 13. Conte F., Banting L., Teede H.J., Stepto N.K. Mental health and physical activity in women with polycystic ovary syndrome: a brief review. *Sport. Med. Open* 2015; 45: 497–504.
 14. Ctefanaki S., Bacopoulou F., Kandaraki E. Lean Women on Metformin and Oral Contraceptives for polycystic ovary syndrome Demonstrate a Dehydrated Osteosarcopenic Phenotype: A Pilot Study. *Nutrients*. 2019; 2: 11(9).
 15. De Leo V., Musacchio M.C., Cappelli V. et al. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod. Biol. Endocrin*. 2016; 14(1): 38.
 16. De Vincentis S., Vezzani S., Roli L. et al. Chronic intense physical activity changes the hormonal asset in female volleyball players. *Problems of Endocrinology*. 2016; 62(5): 36–7.
 17. De Souza M.J., Toombs R.J., Scheid J.L., O'Donnell E., West S.L., Williams N High prevalence of subtle and severe menstrual disturbances in exercising women: confirmation using daily hormone measure. *Human Reproduction*, 2010; 25(2): 491–503.
 18. Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *New Eng J Med* 2005; 352(12): 1223–36.
 19. Heshmati J., Omani-Samani R., Vesali S., Maroufizadeh S. The Effects of Supplementation with Chromium on Insulin Resistance Indices in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hormony and metabolic research*. 2018; 50(3): 193–200.
 20. Lagana A.S., Vitale S.G., Nigro A. et al. Pleiotropic Actions of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) in dysregulated metabolic homeostasis, inflammation and cancer: current evidence and future pers. *Int. J Mol Sci*. 2016; 17(7): 999. DOI: 10.3390/ijms17070999.
 21. Luque-Ramírez M., Nattero-Chávez L., Ortiz Flores A.E., Escobar-Morreale H.F. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis *Human Reproduction Update*. 2018; 24(2): 225–41.
 22. Muia E.N., Wright H.H., Onywera V.O., Kuria E.N. Adolescent elite Kenyan runners are at risk for energy deficiency, menstrual dysfunction and disordered eating. *Journal Sports of Sciences*. 2016; 34(7): 598–606. DOI: 10.1080/02640414.2015.1065340.
 23. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004.
 24. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol*. 2014; 71(4): 1–29.
 25. Skov V. Reduced Expression of Nuclear-Encoded Genes Involved in Mitochondrial Oxidative Metabolism in Skeletal Muscle of Insulin-Resistant Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes*. 2007; 56(9): 2349–55.
 26. Teede H.J., Misso M.L., Michael F. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril*. 2018; 110(3): 364–79. *Pectives Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17(7).
 27. Teede H.J., Joham A.E., Paul E. et al. Longitudinal weight gain in women identified with polycystic ovary syndrome: results of an observational study in young women. *Obesity*. 2013; 21: 1526–32.
 28. Tenforde A.S., Broad E.M., Matzkin E.G. et al. Low energy availability, menstrual dysfunction, and impaired bone health: A survey of elite para athletes. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2019; 5: 678–85.
 29. Williams N., Malinson R.J., De Souza M.J. Rationale and study design of an intervention of increased energy intake in women with exercise-associated menstrual disturbances to improve menstrual function and bone health: The REFUEL study *Contemporary clinical trials communication*. 2019.