

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

© Анна Николаевна Тайц, Ирина Николаевна Воробцова,
Людмила Витальевна Курдынко, Виктор Владимирович Смирнов,
Анна Борисовна Шаповалова, Грета Кахаберовна Церцвадзе

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

Контактная информация: Анна Николаевна Тайц — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детского возраста, заведующая отделением гинекологии Перинатального центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ. Email: annataits1@rambler.ru

Резюме. В данной статье представлены результаты анализа данных литературы по основным механизмам развития инсулинорезистентности у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). По данным различных научных исследований, уровень распространенности СПКЯ среди пациенток с эндокринной патологией составляет 53%. В современной литературе СПКЯ рассматривается в контексте эндокринных патологий, таких как гиперандрогения, ожирение, инсулинорезистентность, нарушение регулярности менструального цикла, бесплодие. В формировании инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ задействованы многие факторы. Основные из них — это митохондриальная дисфункция и ее связь с оксидативным стрессом, который способствует формированию инсулинорезистентности и нарушения метаболизма в митохондриях. Также отражено влияние гиперандрогении на углеводный и жировой обмены и объяснен механизм формирования порочного круга гиперандрогении и гиперинсулинемии.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, оксидативный стресс, гиперандрогения, инсулинорезистентность.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF THE FORMATION OF INSULIN RESISTANCE IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

© Anna N. Taits, Irina N. Vorobtsova, Lyudmila V. Kurdynko,
Victor V. Smirnov, Anna B. Shapovalova, Greta K. Tsertsvadze

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

Contact Information: Anna N. Taits — PhD, associate Professor of obstetrics and gynecology with the course of gynecology of childhood, head of the Department of gynecology of the Perinatal center, head of the Department of gynecology in the Perinatal Center Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Email: annataits1@rambler.ru

Abstract. The article presents the results of literature data analysis about the main developing mechanisms of insulin resistance in women with PCOS (polycystic ovary syndrome). According to various scientific studies, the prevalence of PCOS is 53% among women with endocrine pathology. Due to contemporal data, PCOS is considered in the context of endocrine pathologies as a complex of hyperandrogenism, obesity, insulin resistance, disturbance of the regularity of the menstrual cycle, infertility. Many factors are associated with the formation of insulin resistance in women

with PCOS. The main factors are: "mitochondrial dysfunction" and its relation to oxidative stress which contributes to the formation of insulin resistance and metabolic disorders in mitochondria. The influence of hyperandrogenism on carbohydrate and adipose metabolism and the relation of hyperandrogenia and hyperinsulinemia are discussed.

Key words: polycystic ovary syndrome, oxidative stress, hyperandrogenism, insulin resistance.

В настоящее время представителями разных медицинских специальностей уделяется значительное внимание синдрому поликистозных яичников (СПКЯ), распространенность которого составляет от 6 до 20% [1, 2]. СПКЯ является многофакторной эндокринной патологией, включающей как нарушения со стороны репродуктивной системы, так и экстрагенитальные расстройства. Согласно рекомендациям Национального института здоровья США (US National Institute of Health, NIH), основными диагностическими критериями СПКЯ считаются гиперандрогения (подтвержденная клинически и/или лабораторно), олиго- или ановуляция и ультразвуковые признаки поликистозной трансформации яичников [3], что согласуется с консенсусом, принятым в 2003 г. на совместном заседании Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) в Роттердаме [4].

Существует множество точек зрения насчет природы инсулинорезистентности. Она может быть не только патологическим процессом. Инсулинорезистентность (ИР) является важнейшей компенсаторной реакцией, направленной на защиту организма от различных стрессовых факторов [36]. По мнению некоторых авторов, секреция инсулина бета-клетками поджелудочной железы возрастает с целью компенсации резистентности к инсулину. Данный механизм гиперинсулинемии при СПКЯ, возможно, является адаптивным. ИР, сопровождаемая компенсаторной гиперинсулинемией, а также нарушенный сигнальный каскад инсулина даже при нормальных базальных уровнях гормона, признается основным патогенетическим фактором, ответственным за изменение метаболизма, повышение продукции андрогенов при СПКЯ и расстройства менструаций [22; 37]. Как показано в работах последних лет, гиперандрогения, обусловленная действием инсулина, при СПКЯ наблюдается как на фоне избыточной массы тела, так и у худых пациенток при нормальных базальных уровнях инсулина без ИР.

Доказано, что при СПКЯ рецепторы к инсулину не изменены, и до настоящего времени не выявлено их генетических мутаций. Одним из механизмов ИР может быть нарушение метаболизма инсулина в печени, контролируемое β -эндорфинами, С-пептидом. Поскольку β -эндорфины играют важную роль в нейроэндокринном контроле секреции гонадолиберина, возможно, единые центральные механизмы нарушения секреции ГнРГ и метаболизма инсулина.

При гиперинсулинемии синтез половых стероид-связывающих глобулинов в печени снижается, что приводит к повышению концентраций свободных фракций, как тестостерона, так и эстрадиола. Подавляется продукция белков, связывающих ИФР-I (ИФР-СП), свободные фракции потенцируют синтез андрогенов в яичниках. Инсулин и ИФР-I способствуют усилению ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в тека клетках и строме, опосредованно через цитохром P450c17, приводя к избыточной секреции ЛГ и гиперандрогении [35]. Гиперандрогения при СПКЯ, в свою очередь, также способствует нарастанию дислипидемии и инсулинорезистентности посредством нескольких механизмов. Дегидроэпиандростерона-сульфат (ДГЭАС) и тестостерон стимулируют липогенез и накопление липидов в жировой ткани, повышают экспрессию липопротеиновой липазы и снижают опосредованный катехоламинами липолиз в висцеральной жировой ткани [22]. Таким образом, состояния гиперандрогении и гиперинсулинемии при СПКЯ представляют собой замкнутый порочный круг, стимулируя и усугубляя проявления друг друга по реципрокным механизмам.

Одну из важных ролей в клинко-диагностическом сегменте у пациенток с СПКЯ играют метаболические нарушения, в патогенезе которых важное место занимает так называемая «митохондриальная дисфункция», имеющая тесную связь с оксидативным стрессом (ОС). Центральную роль в метаболической активности клеток играют митохондрии, и нарушение их функционирования приводит к глубоким изменениям клеточной жизнедеятельности. Универсальный процесс катаболизма углеводов и жиров происходит в ми-

тохондриях с получением в результате аэробных процессов цикла Кребса в матриксе и окислительного фосфорилирования в мембранном комплексе высокоэнергетических молекул (аденозинтрифосфата, АТФ), что обеспечивает энергией все клетки. При нарушениях любого из этих процессов могут накапливаться активные формы кислорода (АФК), вызывая нарастание оксидативного стресса (ОС). Это стимулирует воспалительную реакцию клеток, запуская апоптоз, и, наоборот, в условиях ОС автокаталитически усиливается генерация митохондриями АФК, еще больше усугубляются процессы ОС и апоптоза в дальнейшем [5; 6; 7; 8; 9].

ОС развивается при чрезмерном накоплении в организме АФК. В физиологических условиях АФК принимают участие в деятельности фагоцитов, в борьбе с бактериями, иммунологически несовместимыми, злокачественными клетками, играют значимую роль в течении воспалительного процесса. В то же время на фоне воздействия различных эндо- и экзогенных факторов происходит чрезмерное образование АФК. К проявлениям ОС относятся: активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), инактивирование ферментов, окислительная модификация белков и ДНК. Продуктами ПОЛ являются диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид (МДА), гидроперекиси, основания Шиффа [10]. К ключевым маркерам проокислительной системы относится МДА. В литературе встречаются работы, демонстрирующие важное место ОС в патогенетической концепции СПКЯ. При проведении метаанализа 68 исследований ($n=8604$, где n — общее число обследованных женщин) у лиц с СПКЯ наблюдались более высокие концентрации МДА (в среднем на 47%), повышение активности супероксиддисмутазы — СОД (среднее увеличение на 34%) и снижение уровней глутатиона (на 50%) и параоксоназы 1 (на 32%) по сравнению с женщинами, не имеющими СПКЯ [11].

Как уже говорилось, ключевую роль в патогенезе СПКЯ играет ИР, которая имеет значимую корреляцию с формированием ОС [12]. К. Park и соавт. (2009) продемонстрировали, что ОС способствует развитию ИР независимо от того, имеется ожирение или нет [13]. Y. Enli и соавт. (2013) отметили высокий уровень МДА плазмы крови у женщин с СПКЯ [14]. А. Özer и соавт. (2016) определили у женщин с СПКЯ более низкую концентрацию каталазы, более высокие уровни МДА и глутатиона. При этом пациентки с СПКЯ, имеющие ИР, имели

значительно более высокий уровень МДА и более низкую активность каталазы, чем у женщин с СПКЯ без ИР.

А. Onyango (2017) рассценивает повышенное синглетное кислород-опосредованное ПОЛ как прогностический фактор ИР [15]. В патогенезе СПКЯ и ИР важное место занимает нарушение внутриклеточной регуляции, опосредованной сдвигом баланса АФК на фоне изменения уровня гликолиза [16; 17]. ОС на фоне митохондриальной дисфункции (МД) ассоциирован с повышением продукции перекиси водорода и приводит к нарушению доставки глюкозы в клетки мышц и жировой ткани, снижению секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, нарушению связывания инсулина с его рецепторами и изменению пути сигнализации, опосредованной инсулином [18]. При этом повышение концентрации глюкозы и свободных жирных кислот в периферической крови усиливает воспалительный ответ, стимулирует продукцию АФК иммунными клетками и потенцирует митохондриальные нарушения [7]. Наблюдения работ последних лет показывают, что МД, ассоциированная с ИР, наблюдается не только в скелетной мускулатуре, но и в других тканях, включая печень, жировую ткань, сердце, сосуды, поджелудочную железу, и может иметь место при многих заболеваниях, а также связанных с ИР осложнениях [19]. Меры по улучшению митохондриального функционирования и применение антиоксидантов, таких как витамина Е, α -липоевой кислоты, N-ацетилцистеина, оказались благоприятными для снижения ИР [20].

При обсуждении генеза СПКЯ растет число доказательств в поддержку этиологической роли хронического системного воспаления и оксидативного стресса, не связанного с наличием ожирения [20; 21; 22]. Зарубежные работы последних лет с участием женщин с СПКЯ подтверждают достоверное снижение адипонектина, обладающего противовоспалительными свойствами, и достоверное повышение при ИР уровней провоспалительного ИЛ-6 в сыворотке крови [23]. При этом показана активация продукции моноцитами провоспалительных цитокинов в ответ на экспозицию липосахаридов [23; 24].

Показано, что у женщин с СПКЯ, по сравнению с группой нормы, увеличены уровни С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-18), маркеров ПОЛ, продуктов карбонилирования белков на фоне повышения концентрации в крови лимфоцитов и моноцитов [25]. Повышение уровня некото-

рых провоспалительных цитокинов, секретируемых в первую очередь жировой тканью у пациенток с нормальным весом на фоне СПКЯ, может быть обусловлено висцеральным ожирением [23]. Также показано, что при СПКЯ яичник инфильтрирован мононуклеарными макрофагами, что служит дополнительным признаком активации воспалительного процесса [26].

Причины активации хронического системного воспаления при СПКЯ в настоящее время широко обсуждаются. Одним из возможных объяснений является ассоциация системного воспаления с повышенной концентрацией в циркуляции свободных жирных кислот (ЖК), что показано у пациенток с СПКЯ как на фоне избыточного, так и нормального веса [27]. Выявлено, что ЖК способны активировать посредством протеинкиназы С фермент НАДФН-оксидазу и индуцировать продукцию клетками АФК, к которым относятся супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал, пероксинитрит, перекись водорода, оксида азота (II) и др.) [28]. Данный механизм был подтвержден *in vitro* на культуре клеток адипоцитов и *in vivo* у пациенток с СПКЯ в анализе мононуклеарных клеток периферической крови (МНК), что приводит к АФК-индуцированной продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) клетками белой жировой ткани и МНК, в том числе у пациенток с нормальным весом и без ИР [28; 29]. Наконец, показано, что ЖК способны активировать сигнальный путь, опосредованный классическим провоспалительным фактором NF- κ B (ядерный фактор, nuclearfactor κ B), что приводит к повышению экспрессии таких провоспалительных цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 [29].

В модулирование активности иммунной системы вносит вклад гиперлептинемия, наблюдаемая при СПКЯ [30; 31]. Лептин является одним из адипокинов, секретируемых преимущественно подкожной жировой тканью. Обладая множеством функций, лептин на фоне ожирения и при нормальном весе повышает продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12), стимулирует образование провоспалительных Th-1 клеток, хемотаксис полиморфноядерных клеток, ингибирует апоптоз лимфоцитов, таким образом, активируя системный воспалительный ответ у пациенток с СПКЯ [32].

К настоящему времени накапливаются свидетельства в поддержку концепции порочного круга взаимосвязанных процессов митохондриальной дисфункции и активации провоспалительного статуса в патогенезе сложного сим-

птомокомплекса СПКЯ: нарушения митохондриального функционирования с накоплением АФК индуцируют ОС, нарастание ОС способствует и усугубляет воспаление. При воспалении повышается образование АФК иммунными клетками и адипоцитами, что дальше индуцирует ОС [33; 34].

Таким образом, представленный в литературе широкий спектр публикаций демонстрирует важную роль дисбаланса между прооксидантами и активностью антиоксидантов в формировании ряда нарушений, сопутствующих СПКЯ. ОС и снижение антиоксидантной активности у женщин с СПКЯ способствуют ИР. В связи с этим маркеры ОС целесообразно использовать в комплексной диагностике СПКЯ и прогнозировании связанных с ним осложнений. Заслуживает отдельного внимания вопрос использования антиоксидантов в комплексной коррекции и профилактике нарушений, сопровождающих СПКЯ.

ИР, выступая в качестве компенсаторной реакции, направленной на защиту организма, может приобретать патологическую направленность, способствуя различным метаболическим нарушениям прямо, либо опосредованно. Необходимо учитывать весь комплекс патогенетических механизмов с целью нормализации как гормонального, так и метаболического статуса пациенток в целом. СПКЯ в качестве многогранного симптомокомплекса и многофокального заболевания имеет разнонаправленный научный интерес. Необходимы новые знания причинно-следственных связей данного синдрома для патогенетического обоснования лечения. Ключевая проблема патогенеза в нарушении репродуктивной функции женщины и способности к ее полноценной реализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989.
2. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Студеная Л.Б., Смирнова Л.И., Манухина Е.И. Синдром поликистозных яичников (патогенез, клиника, диагностика и лечение). М.; 2008: 8–9.
3. Дамдинова Л.В., Лещенко О.Я. Синдром поликистозных яичников – 80 лет исследований и новые направления в изучении данного вопроса (обзор литературы). ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, 2016; 1(5): 111.
4. Лямзаев К. Г. Митохондрии при окислительном стрессе в культуре клеток HeLa. Дис. ... канд. биол. наук. М.; 2007.

5. Сапрунова В.Б. Ультраструктура митохондрий в условиях окислительного стресса. Дис. ... д-ра биол. наук. М.; 2008.
6. Скулачев В., Богачев А., Каспаринский Ф. Мембранная биоэнергетика. М.: издательство Московского университета; 2010.
7. Шагалова Н.Я. Инсулинорезистентность — польза или вред? ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет. Краснодар.
8. Acosta-Martínez M. PI3K: An Attractive Candidate for the Central Integration of Metabolism and Reproduction. M. Acosta-Martínez. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012; 2: 110–150.
9. Associations Between Insulin Resistance, Free Fatty Acids, and Oocyte Quality in Polycystic Ovary Syndrome During In Vitro Fertilization. Z. Niu [et al.]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(11): 2269–2276.
10. Boden G. Obesity, Insulin Resistance and Free Fatty Acids. G. Boden. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18(2): 139–143.
11. Chen L, Xu WM, Zhang D. Association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress in adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2014; 102 (4): 1167–74.
12. Chlamydia antibodies and self-reported symptoms of oligo-amenorrhea and hirsutism: A new etiologic factor in polycystic ovary syndrome? L. C. Morin-Papunen [et al.]. *Fertility and Sterility*. 2010; 94(5): 1799–1804.
13. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systemic review and meta-analysis. M. Murri [et al.]. *Human Reproduction Update*. 2013; 19(3): 268–288.
14. Comprehensive assessment of expression of insulin signaling pathway components in subcutaneous adipose tissues of women with and without polycystic ovary syndrome. Ning Xu [et al.]. *J. Clin Transl Endocrinol*. 2015; 2(3): 99–104.
15. 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.
16. Defects in mitochondrial efficiency and H₂O₂ emissions in obese women are restored to a lean phenotype with aerobic exercise training. A. R. Konopka [et al.]. *Diabetes*. 2015; 64(6): 2104–2115.
17. Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *New Eng J Med* 2005; 352 (12): 1223–36.
18. Enli Y, Fenkci SM, Fenkci V, Oztekin O. Serum Fetuin-A levels, insulin resistance and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(12): 1036–9.
19. Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. December 3–5, 2012. 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.
20. González F. Nutrient-Induced Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Role in the Development of Metabolic Aberration and Ovarian Dysfunction. F. González. *Semin Reprod Med*. 2015; 33(4): 76–86.
21. González, F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. F. González. *Steroids*. 2012; 77(4): 300–305.
22. IL-6 Serum Levels and Production Is Related to an Altered Immune Response in Polycystic Ovary Syndrome Girls with Insulin Resistance. A. M. Fulghesu [et al.]. *Mediators Inflamm*. 2011; 2011: 1–16.
23. Induction of Oxidative Stress and Human Leukocyte/Endothelial Cell Interactions in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Insulin Resistance. V. M. Victor [et al.]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* October. 2011; 96(10): 3115–3122.
24. Interleukin-6 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Zheng Peng [et al.]. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0148531.
25. Kim J. Role of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance. J. Kim, Y. Wei, J. R. Sowers. *Circ Res*. 2008; 102(4): 401–414.
26. Martin, S. S. Leptin Resistance: A Possible Interface of Inflammation and Metabolism in Obesity-Related Cardiovascular Disease. S. S. Martin, A. Qasim, M. P. Reilly. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(15): 1201–1210.
27. Murri M, Luque-Ramirez M, Insenser M. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19(3): 268–88.
28. Onyango AN. The Contribution of Singlet Oxygen to Insulin Resistance. *Oxid Med Cell Longev* 2017: 8765972. DOI: 10.1155/2017/8765972.
29. Park K, Gross M, Lee D-H et al. Oxidative stress and insulin resistance. *Diabetes Care* 2009; 32 (7): 1302–7.
30. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the pathophysiologic Labyrinth. J. Rojas [et al.]. *Int J Reprod Med*. 2014; 2014: 1–17.
31. Reduced Expression of Nuclear-Encoded Genes Involved in Mitochondrial Oxidative Metabolism in Skeletal Muscle of Insulin-Resistant Women With Polycystic Ovary Syndrome. V. Skov [et al.]. *Diabetes*. 2007; 56(9): 2349–2355.
32. Regulation of mitochondrial respiration and apoptosis through cell signaling: cytochrome c oxidase and cytochrome c in ischemia/reperfusion injury and inflammation. M. Hüttemann [et al.]. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1817(4): 598–609.
33. TCA Cycle and Mitochondrial Membrane Potential Are Necessary for Diverse Biological Functions / I. Martínez-Reyes [et al.] // *Mol Cell*. 2016; 61(2): 199–209.
34. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. G. Conway [et al.]. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171: 1–29.

35. Zheng S. H. Leptin Levels in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and a Meta-Analysis. S. H. Zheng, D. F. Du, X. L. Li. *Reprod Sci*. 2016.
36. Zuo T. Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers. T. Zuo, M. Zhu, W. Xu. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016(8589318): 1–32.
37. Zuo T. Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers. T. Zuo, M. Zhu, W. Xu. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016(8589318): 1–32.

REFERENCES

1. Bilenko M.V. Ishemicheskie i reperfusionnye povrezhdeniya organov. [Ischemic and reperfusion injuries of organs]. M.: Medicina, 1989. (in Russian).
2. Gevorkyan M.A., Manuhin I.B., Studenaya L.B., Smirnova L.I., Manuhina E.I. Sindrom polikistoznyh yaichnikov (patogeneza, klinika, diagnostika i lechenie). [Polycystic ovary syndrome (pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment)]. M.; 2008: 8–9. (in Russian).
3. Damdinova L.V., Leshchenko O.YA. Sindrom polikistoznyh yaichnikov – 80 let issledovaniy i novye napravleniya v izuchenii dannogo voprosa (obzor literatury). [Polycystic ovary syndrome-80 years of research and new directions in the study of this issue (literature review)]. FGBNU «Nauchnyy centr problem zdorov'ya sem'i i reprodukcii cheloveka», Irkutsk, Rossiya. *Byulleten' VSNC SO RAMN*, 2016; 1(5): 111. (in Russian).
4. Lyamzaev K. G. Mitohondrii pri okislitel'nom stresse v kul'ture kletok HeLa. [Mitochondria under oxidative stress in HeLa cell culture]. Dis. ... kand. biol. nauk. M.; 2007. (in Russian).
5. Saprunova V.B. Ul'trastruktura mitohondriy v usloviyakh okislitel'nogo stressa. [Ultrastructure of mitochondria under conditions of oxidative stress]. Dis. ... d-ra biolog. nauk. M.; 2008. (in Russian).
6. Skulachev V., Bogachev A., Kasparinskij F. Membranaya bioenergetika. [Membrane bioenergy]. M.: izdatel'stvo Moskovskogo universiteta; 2010. (in Russian).
7. SHagalova N.YA. Insulinorezistentnost' – pol'za ili vred? [Insulin resistance-benefit or harm?] GBOUVPO Ku-banskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. Krasnodar. (in Russian).
8. Acosta-Martínez M. PI3K: An Attractive Candidate for the Central Integration of Metabolism and Reproduction. M. Acosta-Martínez. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012; 2: 110–150.
9. Associations Between Insulin Resistance, Free Fatty Acids, and Oocyte Quality in Polycystic Ovary Syndrome During In Vitro Fertilization. Z. Niu [et al.]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(11): 2269–2276.
10. Boden G. Obesity, Insulin Resistance and Free Fatty Acids. G. Boden. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011; 18(2): 139–143.
11. Chen L, Xu WM, Zhang D. Association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress in adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2014; 102 (4): 1167–74.
12. Chlamydia antibodies and self-reported symptoms of oligo-amenorrhea and hirsutism: A new etiologic factor in polycystic ovary syndrome? L. C. Morin-Papunen [et al.]. *Fertility and Sterility*. 2010; 94(5): 1799–1804.
13. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systemic review and meta-analysis. M. Murri [et al.]. *Human Reproduction Update*. 2013; 19(3): 268–288.
14. Comprehensive assessment of expression of insulin signaling pathway components in subcutaneous adipose tissues of women with and without polycystic ovary syndrome. Ning Xu [et al.]. *J. Clin Transl Endocrinol*. 2015; 2(3): 99–104.
15. 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.
16. Defects in mitochondrial efficiency and H2O2 emissions in obese women are restored to a lean phenotype with aerobic exercise training. A. R. Konopka [et al.]. *Diabetes*. 2015; 64(6): 2104–2115.
17. Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *New Eng J Med* 2005; 352 (12): 1223–36.
18. Enli Y, Fenkci SM, Fenkci V, Oztekin O. Serum Fetuin-A levels, insulin resistance and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29(12): 1036–9.
19. Final Report National Institute of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. December 3–5, 2012. 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.
20. González F. Nutrient-Induced Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Role in the Development of Metabolic Aberration and Ovarian Dysfunction. F. González. *Semin Reprod Med*. 2015; 33(4): 76–86.
21. González, F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. F. González. *Steroids*. 2012; 77(4): 300–305.
22. IL-6 Serum Levels and Production Is Related to an Altered Immune Response in Polycystic Ovary Syndrome Girls with Insulin Resistance. A. M. Fulghesu [et al.]. *Mediators Inflamm*. 2011; 2011: 1–16.
23. Induction of Oxidative Stress and Human Leukocyte/Endothelial Cell Interactions in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Insulin Resistance. V. M. Victor [et al.]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* October. 2011; 96(10): 3115–3122.
24. Interleukin-6 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Zheng Peng [et al.]. *PLoS One*. 2016; 11(2): e0148531.

25. Kim J. Role of Mitochondrial Dysfunction in Insulin Resistance. J. Kim, Y. Wei, J. R. Sowers. *Circ Res*. 2008; 102(4): 401–414.
26. Martin, S. S. Leptin Resistance: A Possible Interface of Inflammation and Metabolism in Obesity–Related Cardiovascular Disease. S. S. Martin, A. Qasim, M. P. Reilly. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(15): 1201–1210.
27. Murri M, Luque-Ramirez M, Insenser M. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013; 19(3): 268–88.
28. Onyango AN. The Contribution of Singlet Oxygen to Insulin Resistance. *Oxid Med Cell Longev* 2017; 8765972. DOI: 10.1155/2017/8765972.
29. Park K, Gross M, Lee D-H et al. Oxidative stress and insulin resistance. *Diabetes Care* 2009; 32 (7): 1302–7.
30. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the pathophysiologic Labyrinth. J. Rojas [et al.]. *Int J Reprod Med*. 2014; 2014: 1–17.
31. Reduced Expression of Nuclear–Encoded Genes Involved in Mitochondrial Oxidative Metabolism in Skeletal Muscle of Insulin–Resistant Women With Polycystic Ovary Syndrome. V. Skov [et al.] *Diabetes*. 2007; 56(9): 2349–2355.
32. Regulation of mitochondrial respiration and apoptosis through cell signaling: cytochrome c oxidase and cytochrome c in ischemia/reperfusion injury and inflammation. M. Hüttemann [et al.]. *BiochimBiophys Acta*. 2012; 1817(4): 598–609.
33. TCA Cycle and Mitochondrial Membrane Potential Are Necessary for Diverse Biological Functions / I. Martínez–Reyes [et al.] // *Mol Cell*. 2016; 61(2): 199–209.
34. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. G. Conway [et al.]. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171: 1–29.
35. Zheng S. H. Leptin Levels in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and a Meta–Analysis. S. H. Zheng, D. F. Du, X. L. Li. *Reprod Sci*. 2016.
36. Zuo T. Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers. T. Zuo, M. Zhu, W. Xu. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016(8589318): 1–32.
37. Zuo T. Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers. T. Zuo, M. Zhu, W. Xu. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016(8589318): 1–32.