Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Васюкова Елена Андреевна

ВЛИЯНИЕ НИЗКОУГЛЕВОДНОЙ И СРЕДИЗЕМНОМОРСКОЙ ДИЕТЫ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ, ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ И МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

3.1.19. Эндокринология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Попова Полина Викторовна
кандидат медицинских наук, доцент

Санкт-Петербург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 16
1.1 Синдром поликистозных яичников-актуальная проблема современного здравоохранения 16
1.2 Этиология и теории патогенеза синдрома поликистозных яичников 18
1.2.1 Периферическая теория 18
1.2.2 Центральная теория 19
1.2.3 Теория инсулинорезистентности 20
1.2.4 Влияние микробиоты 22
1.3 Хроническое воспаление в патогенезе синдрома поликистозных яичников 23
1.4 Питание, воспаление и репродуктивная функция при синдроме поликистозных яичников: механизмы взаимодействия 30
1.5 Диетические подходы в терапии синдрома поликистозных яичников 32
1.6 Обзор современных диетических рекомендаций: средиземноморская и низкоуглеводная диеты 34
1.6.1 Средиземноморская диета 34
1.6.2 Низкоуглеводная диета 38
1.7 Выводы по главе 1 41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 43
2.1 Дизайн исследования 43
2.2 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток 47
2.3 Организация и методология исследования 54
2.3.1 Методика клинического обследования 54
2.3.2 Методика проведения перорального глюкозотолерантного теста 55
2.3.3 Методика гормонального обследования 56
2.3.4 Методика биохимического исследования крови 56
2.3.5 Инструментальные методы диагностики 57

2.3.6 Методика определения маркеров воспаления 57
2.3.7 Оценка овуляции 59
2.3.8 Принципы соблюдения и контроля приверженности рекомендуемой диеты 60
2.4 Методы статистического анализа 61
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 64
3.1 Сравнение маркеров хронического воспаления у женщин с синдромом поликистозных яичников и группы контроля 64
3.2 Изменение клинических и биохимических показателей у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты 71
3.2.1 Изменение антропометрических показателей у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты 71
3.2.2 Изменение метаболических показателей у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты 74
3.2.3 Изменение уровня половых гормонов у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты 74
3.2.4 Изменение овуляции и менструального цикла у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты 80
3.2.5 Изменение уровня маркеров хронического воспаления у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты 83
3.2.6 Результаты оценки дневников питания 88
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ 90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 107
ВЫВОДЫ 110

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 111
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ 112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) представляет собой эндокринное расстройство, часто встречающееся у женщин репродуктивного возраста. По данным мета-анализа Salari и соавт. (2024), распространенность данного синдрома составляет 9,2% среди женщин в возрасте от 10 до 45 лет. Клинические проявления СПЯ, включающие гиперандрогению (ГА), инсулинорезистентность (ИР) и ожирение, не только снижают качество жизни пациенток, но и повышают риск метаболических и сердечно-сосудистых осложнений, таких как: сахарный диабет 2 типа, дислипидемия и артериальная гипертензия [106, 135]. Кроме того, количество случаев бесплодия, ассоциированного с СПЯ, удвоилось за последние 30 лет с 6 млн в 1990 году до 12,13 млн в 2019 году, что подчеркивает необходимость поиска эффективных методов терапии данного синдрома [106].

В последние годы особое внимание уделяется роли хронического низкоинтенсивного воспаления в патогенезе СПЯ и факторам, способствующим его активации. Одним из таких факторов является характер питания, способный непосредственно влиять как на метаболические, так и на воспалительные процессы у женщин с СПЯ. Питание пациенток с СПЯ характеризуется высоким содержанием рафинированных сахаров и насыщенных жиров при недостаточном потреблении клетчатки и антиоксидантов, что способствует повышению уровня андрогенов, нарушению овуляции и развитию ИР [142]. Гипергликемия, в свою очередь, приводит к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов - интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и ИЛ-18 [96]. В отличие от насыщенных жиров, полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) семейства омега-3 демонстрируют выраженные противовоспалительные свойства: в исследовании японской популяции, отличающейся высоким потреблением морепродуктов, выявлена обратная связь между потреблением n-3 ПНЖК и уровнем С-реактивного белка [59]. Сходным действием обладают пищевые

волокна, за счет влияния на микробиоту кишечника и продукцию короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в частности бутирата.

Среди диетических подходов при СПЯ наиболее изучена низкоуглеводная диета (НУД), показавшая эффективность в восстановлении овуляции и регулярности менструального цикла (МЦ), снижении частоты выкидышей, повышении уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), снижении уровней антимюллерова гормона (АМГ), общего тестостерона и индекса свободных андрогенов (ИСА) [60]. Вместе с тем остаются открытыми вопросы о долгосрочной безопасности НУД и о целесообразности ее применения у пациенток с нормальной массой тела. По данным мета-анализа Juhász A.E. и соавт. (2024), диета DASH (диетический подход к коррекции артериальной гипертензии) эффективно снижает ИР, уровень глюкозы и триглицеридов; близкая к ней средиземноморская диета (СрД) акцентирует потребление фруктов, овощей и цельнозерновых продуктов. Barrea L. и соавт. (2019) показали, что низкая приверженность СрД у женщин с СПЯ коррелирует с более высокими уровнями тестостерона, СРБ и ИР. При этом крупных рандомизированных исследований СрД при СПЯ немного, а согласно клиническим рекомендациям Минздрава России, в настоящее время недостаточно доказательств предпочтения какой-либо конкретной диеты при данном заболевании.

Таким образом, с учетом значимости хронического воспаления в патогенезе СПЯ представляет несомненный интерес сравнительный анализ диетологических подходов, направленных на его коррекцию. Наибольшую научную и клиническую значимость в этом контексте приобретают средиземноморская и низкоуглеводная диеты.

Степень разработанности темы исследования

На данный момент в литературе представлены лишь единичные рандомизированные контролируемые исследования, непосредственно сравнивающие диетические модели у женщин с СПЯ: средиземноморскую диету с

низкожировой [113, 138] и очень низкоуглеводную кетогенную диету с низкокалорийной средиземноморской [71]. Эти исследования продемонстрировали положительное влияние диет на метаболические и гормональные параметры, однако были ограничены короткой продолжительностью, различиями в калорийности рационов, небольшими объемами выборок, а также ограниченной оценкой репродуктивных исходов [113] либо ее отсутствием [138]. Наиболее существенным ограничением является то, что ни в одном из исследований не оценивалось влияние диет на маркеры хронического воспаления у женщин с СПЯ. В то же время данные последнего крупного метаанализа продемонстрировали, что кетогенная диета способствует значительному снижению уровней таких маркеров воспаления, как ФНО-α и ИЛ-6, у пациентов с избыточным весом и ожирением [147]. Однако в ходе анализа литературы не удалось выявить исследований, посвященных сравнению влияния низкоуглеводной и средиземноморской диет на маркеры воспаления у женщин с СПЯ. При этом вопрос о том, опосредован ли эффект диетических вмешательств на репродуктивную функцию снижением массы тела либо реализуется независимо от него за счет состава рациона, в доступной литературе практически не изучен. Таким образом, несмотря на высокую популярность обоих диетических подходов, степень их сравнительной изученности остается недостаточной, особенно в контексте воспалительного компонента заболевания, что подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований.

Цель исследования

Оценить влияние низкоуглеводной и средиземноморской диеты на метаболические и гормональные параметры, репродуктивную функцию и маркеры хронического воспаления у женщин с синдромом поликистозных яичников.

Задачи исследования

1. Изучить особенности цитокинового профиля у женщин с синдромом поликистозных яичников в сравнении со здоровыми женщинами (контрольная группа).
2. Сравнить динамику антропометрических и метаболических показателей у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты.
3. Оценить влияние низкоуглеводной и средиземноморской диеты на уровни половых гормонов и восстановление овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников.
4. Сравнить влияние низкоуглеводной и средиземноморской диеты на динамику цитокинового профиля у женщин с синдромом поликистозных яичников.

Научная новизна

Впервые в рамках единого мультиплексного исследования выполнен панельный анализ цитокинового профиля (36 маркеров) у женщин с синдромом поликистозных яичников с поправкой на индекс массы тела: показано, что повышение ИЛ-2 ($p=0,034$), ИЛ-6 ($p=0,010$), ИЛ-15 ($p=0,030$), ИЛ-1RA ($p=0,008$), ФНО-α ($p=0,042$), ФНО-β ($p=0,047$), MCP-3 ($p=0,021$), MIP-1α ($p=0,028$) и MIP-1β ($p=0,004$) при данном синдроме не зависит от массы тела. Принципиально новыми являются данные о повышении уровней ФНО-β и TGF-α, ранее при синдроме поликистозных яичников не изучавшихся.

Впервые в рамках рандомизированного исследования проведено сравнение низкоуглеводной диеты (≤100 г углеводов в сутки) и средиземноморской диеты у женщин с синдромом поликистозных яичников при сопоставимой калорийности рационов с одновременной оценкой клинических, биохимических показателей и широкой панели воспалительных биомаркеров. При сопоставимой потере массы тела показано, что средиземноморская диета не только эффективнее снижает

концентрации общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, но и оказывает выраженное противовоспалительное действие, тогда как низкоуглеводная диета ассоциирована с повышением уровней ряда провоспалительных маркеров. Показано, что средиземноморская диета достоверно чаще ассоциирована с восстановлением овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников по сравнению с низкоуглеводной диетой, причем данная ассоциация сохраняется после поправки на динамику массы тела и антропометрических показателей (скорректированное ОШ=3,02; 95% ДИ 1,13–8,13; p=0,028), что подтверждено многофакторным логистическим регрессионным анализом; для использованных в работе рационов подобное сравнение ранее не выполнялось.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования заключается в расширении представлений о компонентах хронического низкоинтенсивного воспаления при синдроме поликистозных яичников и возможностях его коррекции диетическими вмешательствами. Практическая значимость исследования заключается в возможности применения полученных данных для формирования диетических рекомендаций женщинам с синдромом поликистозных яичников: показано, что средиземноморская диета эффективнее низкоуглеводной в отношении снижения хронического воспаления, улучшения липидного профиля и восстановления овуляции. Полученные результаты могут быть использованы эндокринологами, акушерами-гинекологами и диетологами при коррекции питания пациенток с синдромом поликистозных яичников с целью снижения риска метаболических осложнений и нормализации менструального цикла.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на базе Клинико-диагностического отделения для женщин Перинатального центра НМИЦ им. В. А. Алмазова в период с января 2020 по декабрь 2023 года в рамках государственного задания на тему «Разработка системы для персонализированной информационной поддержки пациенток с синдромом поликистозных яичников». Исследование состояло из двух частей: первая часть являлась наблюдательным исследованием «случай-контроль» для сравнения пациенток с синдромом поликистозных яичников и здоровых женщин. Вторая часть представляла собой проспективное, рандомизированное, контролируемое интервенционное исследование для сравнения эффективности низкоуглеводной или средиземноморской диет у пациенток с синдромом поликистозных яичников.

Всего в исследование было включено 110 пациенток с синдромом поликистозных яичников и 64 здоровые женщины. Все участницы прошли стандартное клинико-диагностическое обследование, включающее сбор анамнеза, антропометрические измерения, объективный осмотр, ультразвуковое исследование органов малого таза, а также лабораторную диагностику. Оценка клинико-лабораторных показателей проводилась с использованием методов иммунохимического анализа и мультиплексного анализа. Дополнительно осуществлялся мониторинг пищевого поведения с применением электронного пищевого дневника на базе мобильного приложения «Диа Компаньон», разработанного в научной лаборатории эндокринных заболеваний у беременных НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного обеспечения SPSS (версия 26.0). Применялись методы описательной статистики, параметрические и непараметрические критерии в зависимости от типа распределения; для оценки независимого вклада типа диеты в восстановление овуляции использовался бинарный логистический регрессионный анализ.

Положения, выносимые на защиту

1. У женщин с синдромом поликистозных яичников выявляется достоверное повышение уровней цитокинов по сравнению со здоровыми женщинами, независимо от индекса массы тела.

2. Средиземноморская диета, в отличие от низкоуглеводной, способствует снижению уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности у пациенток с синдромом поликистозных яичников.

3. Средиземноморская диета ассоциирована с повышением частоты восстановления овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников независимо от снижения массы тела.

4. Соблюдение средиземноморской диеты сопровождается снижением уровня интерлейкинов и факторов роста, тогда как низкоуглеводная диета ассоциирована с их повышением.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов обеспечена корректным выбором дизайна исследования, строгим соблюдением критериев включения и исключения, сопоставимостью исследуемых групп, а также применением современных методов лабораторной и инструментальной диагностики. Результаты исследования основаны на комплексном обследовании 110 женщин с синдромом поликистозных яичников, из которых 85 участниц (44 женщины на низкоуглеводной и 41 женщина на средиземноморской диетах) завершили программу по соблюдению диеты и сдали повторные анализы через 3 месяца (25 участниц выбыли по причинам отказа от ведения дневника питания (НУД 9, СрД 13) и наступления беременности (НУД 2, СрД 1)). Диагноз синдром поликистозных яичников устанавливался на основании критериев, принятых Роттердамским консенсусом в 2003 году. Группу контроля составили 64 женщины без синдрома поликистозных яичников. Группы были сопоставимы по индексу массы тела и возрасту.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на таких конференциях как: IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии», 22-25 сентября 2021г. постерный доклад на тему «Сравнение кишечного микробиома у женщин с синдромом поликистозных яичников и здоровых женщин Северо-Западного региона РФ». Васюкова Е.А., Попова П.В.

Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике», которая состоялась 07-08.09.2022 г. Устный доклад на тему «Сравнение маркеров воспаления у женщин с синдромом поликистозных яичников и здоровых женщин в зависимости от индекса массы тела». Васюкова Е.А., Попова П.В., Зайкова Е.К.

Устный доклад на конференции «Инновации в эндокринологии-2023», которая состоялась 27-29.04. 2023г. с докладом на тему «Синдромо поликистозных яичников: все ли диеты одинаково хороши?». Васюкова Е.А., Попова П.В.

Постерный доклад был представлен на 25th European Congress of Endocrinology 13-16.05.2023г. с докладом на тему «Effects of Low-Carbohydrate Diet vs. Mediterranean Diet on Growth Factors in Women with PCOS: A Randomized Controlled Trial». Vasukova A. Elena., Zaikova K. Ekaterina., Kalinina V. Olga, et al.

Постерный доклад на Всероссийской конференции с международным участием Алмазовский молодежный медицинский форум 2023 от 16-20.05.23г. с докладом на тему «Влияние низкоуглеводной и средиземноморской диеты на факторы роста у женщин с синдромом поликистозных яичников». Труфанова А. А., Васюкова Е. А., Попова П.В.

Устный доклад на конференции «Инновации в эндокринологии-2024», которая состоялась 26-29.04. 2024г. с докладом на тему «Выбор диеты для лечения синдрома поликистозных яичников». Васюкова Е.А., Попова П.В.

Постерный доклад на Всероссийской конференции с международным участием Алмазовский молодежный медицинский форум 2024 от 11-16.05.24г. с докладом на тему «Разработка способа прогнозирования вероятности

восстановления овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне диетотерапии».

Устный доклад на Конференции «Вероятностные методы в анализе и теории аппроксимации» от 25-30.11.2025г. с докладом на тему «Применение искусственного интеллекта в разработке способа прогнозирования восстановления овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников».

Устный доклад на конференции «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» от 13-15.02.2025г. с докладом на тему «Выбор диеты для пациентки с синдромом поликистозных яичников».

Устный доклад на конференции 12-го Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству − 2026», 11-13.02.2026 года с докладом на тему «Возможности модификации образа жизни в терапии синдрома поликистозных яичников».

Устный доклад «Изменение образа жизни в терапии синдрома поликистозных яичников. Результаты клинического исследования» на конференции «Инновации в эндокринологии-2026», которая состоялась 09-11.04. 2026 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику Клинико-диагностического отделения для женщин Перинатального центра ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. В клиническую практику внедрены индивидуализированные схемы питания с использованием средиземноморской диеты как наиболее эффективной в снижении уровней провоспалительных цитокинов, нормализации липидного профиля и восстановлении менструального цикла у женщин с синдромом поликистозных яичников. Разработан и используется алгоритм наблюдения и диетологического

сопровождения пациенток с синдромом поликистозных яичников с применением мобильного приложения «Диа Компаньон», позволяющего отслеживать динамику пищевого поведения и повышать приверженность к терапии.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен аналитический обзор современной литературы по проблеме синдрома поликистозных яичников и роли диетотерапии в коррекции метаболических, гормональных нарушений и хронического воспаления. Определены цели, задачи и методологические основы исследования. Автор принимал непосредственное участие в формировании выборки, разработке дизайна исследования, составлении программ питания с учетом принципов низкоуглеводной и средиземноморской диет, а также в координации диетологического сопровождения участниц с использованием мобильного приложения «ДиаКомпаньон». Выполнена организация и контроль сбора клинических, лабораторных и инструментальных данных. Автором проведена статистическая обработка полученных данных, их интерпретация и обобщение. На основе полученных результатов автором сформулированы основные научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации. Результаты работы доложены на научных конференциях и использованы в подготовке публикаций.

Публикации

По результатам проведенного исследования опубликовано 12 печатных работ, включая 2 статьи в издании, входящем в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованный Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, и 1 статью в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus, а также 1 патент на регистрацию базы данных.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста и включает следующие структурные разделы: введение, обзор литературы, характеристика материалов и методов исследования, изложение результатов с их анализом и обсуждением, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Иллюстративный материал представлен 25 таблицами и 2 рисунками. Библиографический список содержит 168 наименований, из которых 26 источников отечественных и 142 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Синдром поликистозных яичников-актуальная проблема современного здравоохранения

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) представляет собой одно из наиболее распространенных эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста и ассоциирован с широким спектром репродуктивных и метаболических нарушений. По данным исследования Сутуриной Л.В. и соавт. (2025), распространенность СПЯ среди женщин российской популяции составляет 10–15% [74]. Однако распространенность СПЯ разнится в зависимости от используемых диагностических критериев и этнических особенностей исследуемых популяций.

Наиболее частыми проявлениями данного синдрома являются: нарушение менструального цикла (МЦ), бесплодие, гирсутизм, андрогенная алопеция и акне [17, 129].

Согласно исследованию Liu X. и соавт. (2024), количество случаев бесплодия, связанных с СПЯ, среди женщин репродуктивного возраста (15-49 лет) по всему миру увеличилось вдвое: в 1990 году было зарегистрировано 6,00 миллиона случаев, тогда как в 2019 году их число возросло до 12,13 миллиона [106]. Наиболее эффективным методом лечения бесплодия в данной группе пациенток является процедура экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), которая также несет дополнительные риски для женщин с СПЯ в виде развития синдрома гиперстимуляции яичников, повышения риска выкидыша, а также развития гестационного сахарного диабета (ГСД) [30].

Среди женщин с СПЯ избыточная масса тела и ожирение встречаются вдвое чаще, чем у женщин без этого синдрома [119]. У девочек-подростков, страдающих одновременно СПЯ и ожирением, вероятность развития сахарного диабета 2 типа (СД2) возрастает в восемнадцать раз по сравнению с общей популяцией [54]. Развитие СД 2 типа или нарушения толерантности к глюкозе вероятно связано с имеющейся у пациенток с СПЯ инсулинорезистентностью (ИР), которая, что

интересно, выявляется как в подгруппе у женщин с избыточным весом, так и без него [98, 131]. Это может означать наличие высокого шанса развития нарушений углеводного обмена у женщин с СПЯ вне зависимости от наличия избыточного веса или ожирения.

С наличием ожирения и сахарного диабета тесно ассоциированы такие осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, как: артериальная гипертензия и дислипидемия. Крупный систематический обзор показал, что женщины с СПЯ имели повышенный риск гипертензии, СД 2 типа, более высокую концентрацию общего холестерина в сыворотке, более низкую концентрацию холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке и повышенный риск нефатальных цереброваскулярных заболеваний по сравнению с женщинами без СПЯ [108].

Сочетание таких осложнений как бесплодие, ожирение, гирсутизм и акне, не может не сказаться на психическом здоровье и качестве жизни женщин, страдающих СПЯ. Так, в исследование Довженко Т. В. и соавт. (2015) с применением опросника MINI-6 (мини-международное нейропсихиатрическое интервью) было показано, что почти 42% пациенток с СПЯ хотя бы раз в жизни переносили депрессивный эпизод, а генерализованная тревога выявлялась у каждой четвертой [25]. Обнаружено, что пациентки с СПЯ в 1,53 раза чаще страдают от любого типа расстройства пищевого поведения, причем данная ассоциация сохраняется независимо от того, по каким критериям диагностирован диагноз [92]. Важно отметить, что характер взаимосвязи между стилем жизни (вредными привычками, физической активностью) и качеством жизни у женщин с СПЯ неоднороден и зависит от фенотипа заболевания. В исследовании Кузьмина М.Ю., Сутуриной Л.В. и соавт. (2025) было показано, что для классического (A) и ановуляторного (B) фенотипов качество жизни было ассоциировано с физической активностью, тогда как для фенотипов C и D такая связь отсутствовала. При этом у женщин с фенотипом B качество жизни имело положительную корреляцию с курением, что, вероятно, отражает использование вредных привычек как копинг-стратегии для снижения стресса [23].

1.2 Этиология и теории патогенеза синдрома поликистозных яичников

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) вызывает большой интерес у широкого круга ученых, так как несмотря на большое количество проведенных исследований, посвященных патогенезу данного заболевания, до сих пор остается неясной истинная причина возникновения данного синдрома.

Углубляясь в историю изучения патогенеза данного синдрома, важно упомянуть, что название синдром поликистозных яичников является относительно новым, симптомокомплекс, состоящий из нарушения МЦ, избыточного роста волос, ожирения, поликистозных яичников, описали Штейн И. и Левенталь М. в 1935 году [140]. Впоследствии по мере развития науки и появления новых открытий название претерпевало изменения, однако до сих пор по данным литературы можно встретить такие названия как «синдром склерокистозных яичников», «синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза».

1.2.1 Периферическая теория

Одной из первых теорий возникновения СПЯ считается периферическая (овариальная или надпочечниковая) теория. Одним из ключевых аспектов яичниковой теории является овариальная гиперандрогения (ГА), возникающая в результате повышенной продукции андрогенов в яичниках.

Синтез андрогенов осуществляется из холестерина и реализуется по двум основным путям стероидогенеза. Δ-4 путь преимущественно протекает в яичниках и завершается образованием тестостерона, тогда как Δ-5 путь характерен главным образом для надпочечников и приводит к продукции дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфатированной формы (ДГЭА-С) [115]. В дальнейшем андрогены подвергаются ароматизации в эстрогены в клетках гранулезы развивающегося фолликула при участии ферментных систем, включая ароматазу и ряд гидроксилаз [77].

Ранее предполагалось, что ГА при СПЯ может быть обусловлена врожденным дефектом ароматазной активности фолликулов. Однако более поздние исследования показали, что снижение активности ароматазы является вторичным явлением и наблюдается преимущественно в фолликулах с нарушенным ростом. При этом в фолликулах диаметром более 8 мм у пациенток с СПЯ активность ароматазы существенно не отличается от аналогичных показателей у здоровых женщин [111].

Изолированные нарушения стероидогенеза в яичниках не способны полностью объяснить развитие СПЯ. Современные представления подчеркивают значимую роль дисрегуляции гипоталамо-гипофизарной системы в инициации и прогрессировании данного синдрома [123].

1.2.2 Центральная теория

Далее учеными была предложена центральная теория патогенеза СПЯ. Родоначальником данной теории стал Yen S.C. в 80-х гг [168]. В отличие от периферических концепций, в данном случае ключевым звеном считается изменение характера секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), а не изолированные нарушения в яичниках или надпочечниках.

Согласно современным представлениям, уже на ранних этапах полового созревания может формироваться относительная ГА, не связанная с активацией адренокортикотропной системы [168]. В дальнейшем метаболические факторы, включая увеличение массы тела, способствуют усилению внеяичниковой конверсии андрогенов в эстрогены, преимущественно в жировой ткани и печени [128]. Это приводит к формированию хронически повышенного уровня эстрогенов, не сопровождающегося нормальной цикличностью.

Длительное воздействие эстрогенов изменяет чувствительность гонадотрофных клеток гипофиза к ГнРГ, что проявляется увеличением частоты и амплитуды его импульсной секреции. В результате происходит сдвиг гормонального баланса в сторону гиперпродукции лютеинизирующего гормона

при относительном дефиците фолликулостимулирующего гормона, что нарушает их физиологическое соотношение [128].

Избыточная стимуляция яичников лютеинизирующим гормоном (ЛГ) индуцирует гиперплазию тека-клеток и усиливает синтез андрогенов. Одновременно недостаточный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) ограничивает активность ароматазы в клетках гранулезы, что препятствует полноценной ароматизации андрогенов в эстрогены [77]. В этих условиях фолликулы не достигают стадии доминантного развития, а их рост прерывается на ранних этапах с последующим формированием множественных кистозно-атретических структур.

Таким образом, при СПЯ формируется замкнутый патологический круг: нейроэндокринные нарушения поддерживают ГА, а избыток андрогенов и эстрогенов, в свою очередь, усиливает дисфункцию гипоталамо-гипофизарной системы. Дополнительно предполагается, что изменение ритма секреции ГнРГ может быть связано с дисбалансом нейромедиаторных систем, включая дофаминергическую и опиоидергическую регуляцию [47]. Современные исследования дополняют эту теорию, указывая на ключевую роль нейропептида кисспептина в дисрегуляции ГнРГ-нейронов. В работе Ярмолинской М.И. и соавт. (2017) показано, что у пациенток с классическим фенотипом СПЯ уровень кисспептина в сыворотке крови прямо коррелирует с концентрацией ЛГ, свободного тестостерона и ДГЭА-С, а также отмечается повышение экспрессии кисспептина и его рецептора в ткани яичников и эндометрия [15].

1.2.3 Теория инсулинорезистентности

С конца 1980-х годов в научной литературе активно развивается метаболическая концепция патогенеза СПЯ, в центре которой находится взаимосвязь инсулинорезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемии. Данная теория на сегодняшний день рассматривается как одна из ключевых, поскольку позволяет объяснить не только эндокринные, но и метаболические

проявления заболевания. В 1921 году Émile Achard и Joseph Thiers описали сочетание ГА, ожирения и сахарного диабета 2 типа, обозначив его как «диабет бородатых женщин» [55].

Согласно современным представлениям, ИР представляет собой состояние снижения чувствительности тканей к действию инсулина, которое может формироваться на различных уровнях реализации гормонального сигнала. Нарушения пререцепторного звена включают изменения структуры самого инсулина, синтез его неактивных форм (например, проинсулина), а также появление аутоантител. На рецепторном уровне ключевую роль играет дефект передачи сигнала от инсулинового рецептора, в частности, изменение фосфорилирования белков-субстратов рецептора инсулина: преобладание серинового фосфорилирования препятствует нормальной тирозин-зависимой активации сигнального каскада [64]. Пострецепторные нарушения проявляются, в том числе, снижением экспрессии транспортера глюкозы GLUT4 в адипоцитах, особенно в висцеральной жировой ткани [137]. Генетические аспекты этой теории раскрываются в обзоре Абашовой Е.И., Ярмолинской М.И. и соавт. (2023), где обобщены данные о генах-кандидатах, ассоциированных с нарушениями углеводного обмена при СПЯ. В частности, полиморфизмы генов инсулина (INS-VNTR), его рецептора (INSR) и субстратов рецептора инсулина (IRS-1, IRS-2), а также гена PPARγ связаны с развитием инсулинорезистентности и определяют тяжесть клинико-метаболических проявлений СПЯ [36].

Формирующаяся на фоне ИР гиперинсулинемия оказывает системное влияние на органы-мишени. В яичниках инсулин потенцирует стероидогенез, усиливая продукцию андрогенов тека-клетками, в том числе за счет взаимодействия с инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР-1). Как отмечают Goodarzi M.O. и соавт. (2011) различия в экспрессии генов рецептора инсулина в гранулезных клетках яичников могут объяснять, почему гиперинсулинемия не всегда приводит к гиперандрогении. В их обзоре подчеркивается, что изолированная ИР без сопутствующей дисфункции тека-клеток редко вызывает классический фенотип СПЯ [123].

Существенную роль в патогенезе играет ожирение, особенно его висцеральная форма. Абдоминальное накопление жировой ткани способствует усилению ИР за счет увеличения потока свободных жирных кислот по воротной вене к печени. Это нарушает метаболизм инсулина в гепатоцитах и поддерживает состояние хронической гиперинсулинемии [5]. Одновременно избыток андрогенов способствует перераспределению жировой ткани по абдоминальному типу, формируя замкнутый патогенетический круг.

Дополнительным фактором, усиливающим ГА, является снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Поскольку синтез данного белка в печени подавляется инсулином, при гиперинсулинемии уменьшается его концентрация, что приводит к увеличению доли свободных, биологически активных андрогенов [97].

Метаболическая теория рассматривает СПЯ как мультифакторное заболевание, при котором эндокринные и метаболические нарушения взаимно потенцируют друг друга, формируя устойчивую патологическую систему.

1.2.4 Влияние микробиоты

В 2012 году была сформулирована гипотеза дисбиоза кишечной микробиоты (DOGMA), согласно которой алиментарный паттерн, характеризующийся высоким потреблением насыщенных жиров и рафинированных сахаров (нередко свойственный пациенткам с СПЯ), создает условия для усиленного роста грамотрицательных бактерий в кишечнике на фоне угнетения популяций комменсальных микроорганизмов. При повышении проницаемости кишечного барьера ЛПС поступает в системный кровоток и инициирует каскад иммуновоспалительных реакций, нарушая функцию инсулиновых рецепторов, вызывая компенсаторную гиперинсулинемию, которая стимулирует продукцию андрогенов яичниками и блокирует нормальный фолликулогенез [161].

Исследование Кукаева Е. и соавт. (2024) показало, что у женщин с СПЯ было подтверждено снижение количества полезных бактерий (группа C.

leptum и Prevotella spp.) на фоне избыточного роста условно-патогенной флоры (C. perfringens, C. difficile, Staphylococcus spp., Streptococcus spp.), а также описана связь между нарушением микробиоты и избыточной продукцией короткоцепочечных жирных кислот (уксусной и валериановой), что может быть важным звеном в развитии ожирения при СПЯ [91].

Важным шагом в развитии этого направления стала работа Игумнова И.А., Сутуриной Л.В. и соавт. (2024), выполненная в рамках крупного эпидемиологического проекта ESPEP STUDY (эпидемиология и фенотип СПЯ в Восточной Сибири). Авторы установили, что индексы биоразнообразия микробиоты кишечника (в частности, индексы Шеннона и Симпсона) имеют диагностическую значимость и могут служить количественными маркерами ГА у женщин репродуктивного возраста с СПЯ [13]. Развивая это направление, в рамках того же проекта ESPEP STUDY, были получены данные о том, что низкое разнообразие и специфические изменения кишечной микробиоты, в частности, высокие уровни Lactobacillus на фоне снижения Clostridia, были достоверно связаны с ГА при СПЯ [82].

1.3 Хроническое воспаление в патогенезе синдрома поликистозных яичников

Растущий интерес в литературе в последнее время посвящен роли хронического воспаления в патогенезе СПЯ. Данные о хроническом воспаления при таких ассоциированных с СПЯ заболеваниях, как ожирение, атеросклероз, нарушение углеводного обмена, позволили сделать предположение о том, что изменение провоспалительных /противовоспалительных маркеров может играть роль в патогенезе данного синдрома [46, 66]. Этот мультидисциплинарный подход находит свое отражение в резолюции совета экспертов, опубликованной Андреевой Е.Н., Ярмолинской М.И. и соавт. (2025). Авторы рассматривают хроническое вялотекущее воспаление как один из ключевых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний при СПЯ, наряду с ИР, ГА и дислипидемией [18].

Большинство исследований хронического воспаления при СПЯ посвящены роли С-реактивного белка (СРБ). Метаанализ Aboeldalyl S. и соавт. (2021) показал наличие выраженного воспалительного ответа у женщин с СПЯ, что проявляется повышением уровней С-реактивного белка (СРБ) и Интерлейкина 6 (ИЛ-6) по сравнению со здоровыми женщинами [155]. При этом увеличение концентрации СРБ отмечалось вне зависимости от наличия ожирения.

К наиболее изученным цитокинам относятся цитокины семейства интерлейкинов. К провоспалительным интерлейкинам относятся интерлейкин 1 (ИЛ-1), интерлейкин 18 (ИЛ-18), а также ИЛ-6.

ИЛ-1 играет важную роль в процессе овуляции при СПЯ. Экспериментальные данные ex vivo на яичниках позволяют предположить, что передача сигналов ИЛ-1 в доминантном фолликуле может представлять собой альтернативный путь повышения уровня ЛГ для запуска овуляции. Этот проовуляторный эффект может быть опосредован индуцированной ИЛ-1 выработкой простагландинов, которые необходимы для процесса овуляции [124]. В исследовании Иевлевой К.Д., Сутуриной Л.В. и соавт. (2024) было показано, что повышение уровня ИЛ-1 в сыворотке крови (>1.35 пг/мл) и увеличение отношения ИЛ-1/ФНО-α (>1.03) являются значимыми маркерами хронического воспаления эндометрия у женщин с нормальной массой тела. Однако у пациенток с избыточным весом и ожирением эта ассоциация нивелировалась, что подчеркивает сложное взаимодействие между локальным воспалением, цитокиновым профилем и метаболическими нарушениями [9].

Mazloomi S. и соавт. (2023) в исследовании с участием большей группы пациенток продемонстрировали повышение уровня ИЛ-1 у женщин с СПЯ. Примечательно, что повышение уровня ИЛ-1 также наблюдалось у здоровых женщин с ожирением по сравнению женщинами с нормальной массой тела, но не проявлялось при сравнении пациенток с ожирением и СПЯ и без него [112].

ИЛ-18 ранее был известен как сильный независимый предиктор смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) [100]. Исследование Escobar-Morreale H. F. и соавт. (2004) показало, что как СПЯ,

так и ожирение независимо друг от друга были связаны с повышением уровня ИЛ-18 в сыворотке крови [135]. Кроме того, установлено, что при сочетании СПЯ с ожирением концентрация ИЛ-18 выше, чем у пациенток с СПЯ без избыточной массы тела [102]. В эксперименте Bai Y. и соавт. (2024) на мышиной модели летрозол-индуцированного СПЯ было показано: добавление ИЛ-18 вызывало увеличение массы тела, повышение ДГЭА-С и накопление висцеральной жировой ткани. Блокада ИЛ-18 с помощью ИЛ-18BP (Interleukin-18 Binding Protein-эндогенного антагониста интерлейкина-18), напротив, снижала соотношение ЛГ/ФСГ, подавляла экспрессию провоспалительных и фиброз-ассоциированных генов, уменьшала эндоплазматический стресс и уровень реактивных форм кислорода в яичниках [86].

К еще одному провоспалительному цитокину, играющему ключевую роль в развитии в ИБС, относят ИЛ-6. Доказано, что ИЛ-6 способствует снижению активности фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ), участвующего в регуляции уровней липидов крови для предотвращения развития атеросклероза [95]. Систематический обзор и метаанализ Peng Z. и соавт. (2016) показал, что ИЛ-6 был значительно выше у женщин с СПЯ по сравнению с контрольной группой. Интересно, что уровни ИЛ-6 были высокими как у худых, так и у тучных женщин с СПЯ [101].

Помимо медиаторов, усиливающих воспаление, при СПЯ рассматриваются и цитокины с противовоспалительным действием. Чаще всего в исследованиях упоминаются антагонист рецептора интерлейкина-1 (ИЛ-1 RA), интерлейкин 10 (ИЛ-10) и интерлейкин-4 (ИЛ-4).

ИЛ-1RA выполняет функцию естественного ингибитора ИЛ-1, связываясь с его рецепторами и препятствуя передаче провоспалительных сигналов. Для эффективного подавления активности ИЛ-1 требуется значительное повышение концентрации данного антагониста [41]. Имеются данные, свидетельствующие о его участии в механизмах формирования ИР при различных патологических состояниях. Предполагается, что нарушение баланса между ИЛ-1 и ИЛ-1RA может способствовать развитию сахарного диабета 1 типа. Кроме того, показано, что ИЛ-

1RA способен предотвращать индуцированное ИЛ-1 снижение секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы [110]. В исследовании Asseldonk E. J. P. и соавт. (2015) продемонстрировано, что краткосрочная терапия антагонистом рецептора ИЛ-1 повышает чувствительность к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 1 типа [118].

ИЛ-10 представляет собой противовоспалительный цитокин, продуцируемый Th2-лимфоцитами, Т-клетками, а также моноцитами и макрофагами [48]. Ряд исследований указывает на возможную связь между генетическими вариациями ИЛ-10 и развитием СПЯ [99, 133].

ИЛ-4, относящийся к цитокинам Th2-типа, участвует в регуляции иммунного ответа, включая процессы воспаления и синтез антител [48]. В исследованиях, посвященных СПЯ, получены данные о снижении уровня ИЛ-4 у пациенток по сравнению со здоровыми женщинами, причем данное различие не зависело от ИМТ [116]. Аналогичные результаты были получены при анализе цитокинового профиля Т-лимфоцитов в фолликулярной жидкости, где также отмечалось снижение уровня ИЛ-4 у пациенток с СПЯ [62].

Предполагается, что увеличение концентрации противовоспалительных цитокинов может носить компенсаторный характер в ответ на активацию провоспалительных механизмов. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Помимо хорошо изученных медиаторов, существуют цитокины, роль которых в патогенезе СПЯ остается недостаточно ясной, несмотря на их связь с ИР и ожирением. К ним относятся интерлейкин-9 (ИЛ-9) и интерлейкин-3 (ИЛ-3).

ИЛ-9 первоначально относился к цитокинам Th2-хелперам 2-го типа (Th2), однако в настоящее время его связывают с отдельной популяцией CD4 (Т-хелперы) + Т-клеток–Т хелперами 9-го типа (Th9). Кроме того, он может секретироваться клетками Т хелперами 17-го типа (Th17) и участвовать в реализации их провоспалительных эффектов. Синтез ИЛ-9 и ИЛ-17 регулируется трансформирующим фактором роста бетта β (TGF-β) [87]. В исследовании Dalmas E. и соавт. (2011) было показано, что при ожирении повышаются уровни ряда

цитокинов, включая ИЛ-9, ИЛ-1RA, ИЛ-10, MIP-1β, MCP-1, ИЛ-8 и MIG. При сочетании ожирения с диабетом наблюдалось дополнительное повышение ИЛ-10, тогда как уровень эотаксина увеличивался только у пациентов с диабетом. Снижение массы тела после бариатрической операции сопровождалось уменьшением концентрации цитокинов и улучшением метаболических показателей [163].

Экспериментальное исследование Ito A. и соавт. (1997) на модели аутоиммунного диабета у мышей показало, что введение ИЛ-3 на ранних этапах развития способствовало замедлению прогрессирования заболевания и снижению его частоты [103].

Также к исследованию, направленному не только на констатацию факта изменения уровней цитокинов, но и на изучение их терапевтического потенциала, относится работа Qi X. и соавт. (2020) [48]. Эксперимент на мышиной модели СПЯ, индуцированной ДЭГА, показал, что введение рекомбинантного IL-22 способствовало снижению ИР, восстановлению нормального эстрального цикла, улучшение морфологии яичников и, что наиболее важно, увеличение количества эмбрионов. Авторы связали этот положительный эффект со способностью IL-22 стимулировать процесс «побурения» белой жировой ткани-механизм, который повышает чувствительность к инсулину и, как следствие, нормализует функцию яичников при СПЯ [157].

Провоспалительный эффект хемокинов также активно изучается при СПЯ.

Как отмечено в классификации Москалева А. В. и соавт. (2017), хемокины делятся на четыре основных семейства − CXC-хемокины, CC-хемокины, CX3C-хемокины и C-хемокин [22]. Функционально CXC-хемокины, в частности интерлейкин-8 (ИЛ-8), служат мощными хемоаттрактантами для нейтрофилов, в то время как CC-хемокины обеспечивают миграцию моноцитов, эозинофилов и лимфоцитов [22]. Уровень ИЛ-8 может быть независимым предиктором для оценки потенциала развития эмбриона перед переносом у пациенток, перенесших экстракорпоральное оплодотворение [75]. Исследование Shah M. и соавт. (2019) показало, что терапия метформином и пиоглитазоном была более эффективной по

сравнению с монотерапией метформином в снижении уровней ИЛ-6 и ИЛ-8, а также ИР у пациенток с СПЯ [160].

Подсемейство CC-хемокинов является самой большой группой, состоящей из 27 белков. Они обозначаются CCL (от англ. CL chemokine ligand) от CCL1 до CCL27. Хемокины подсемейства CC индуцируют миграцию моноцитов, а также других клеток, таких как NK− клетки и дендритные клетки. Например, хемокин CCL2 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 типа, MCP-1) вызывает миграцию моноцитов из крови в ткани и их дифференцировку в макрофаги [22]. MCP-1 является хемокином, который вызывает резистентность к инсулину в адипоцитах и клетках скелетных мышц и привлекает моноциты и Т-лимфоциты в очаги воспаления. В результате воздействие на MCP-1 может помочь уменьшить вызванные макрофагами воспалительные эффекты на жировую ткань [154]. Согласно данным мета-анализа Wu Z. и соавт. (2021), включившего 11 исследований с участием 897 человек (368 в контрольной группе и 529 с СПЯ), уровень MCP-1 в сыворотке крови был достоверно повышен у женщин с СПЯ по сравнению с группой контроля (SMD = 0,84; 95% ДИ 0,37–1,31; p <0,01) [43].

В современной научной литературе фиброз яичников и нарушения сосудистого роста признаются одними из ключевых механизмов прогрессирования СПЯ. Под ангиогенезом понимают образование новых капилляров в тканях яичника, что необходимо для доставки питательных веществ и гормонов к развивающемуся фолликулу, а также для поддержания целостности фолликулярного аппарата. Формирование сосудистой сети в тека-клеточном слое происходит за счет пролиферации уже существующих эндотелиоцитов, причем данный процесс контролируется множеством ростовых факторов, которые преимущественно секретируются клетками гранулезы [145]. По имеющимся данным, при СПЯ меняется экспрессия целого ряда ангиогенных молекул и соответствующих генов–среди них фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарные факторы роста (PDGF) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) [120, 144].

Особая роль отводится VEGF. Этот фактор роста необходим для нормального фолликулогенеза и репродуктивной функции [80]. В клинических работах неоднократно показано, что у пациенток с СПЯ концентрация VEGF в сыворотке повышена, а допплеровская скорость кровотока в яичниках увеличена [136, 165]. Избыточная васкуляризация, в свою очередь, может стимулировать гиперплазию тека-ткани (места синтеза андрогенов), что ведет к ГА–одному из основных критериев СПЯ [63]. Большинство исследований сходятся во мнении: сывороточный уровень VEGF при данном синдроме значимо выше, чем в контрольной группе [136, 164, 166].

Еще один важный ангиогенный фактор–тромбоцитарный фактор роста (PDGF). Он продуцируется не только тромбоцитами, но также мононуклеарными макрофагами, сосудистыми эндотелиоцитами и гладкомышечными клетками, а также плацентарными и эмбриональными клетками. PDGF реализует свои эффекты через тирозинкиназные рецепторы, действуя паракринно в яичнике, и участвует в регуляции роста ооцитов и эмбриогенезе [107]. Согласно данным Scotti и соавт. (2014), в фолликулярной жидкости женщин с СПЯ уровни PDGF-BB и PDGF-DD достоверно снижены, а концентрация ангиопоэтина-1 повышена по сравнению с контрольной группой, что, по мнению авторов, является компенсаторным механизмом, препятствующим избыточной проницаемости сосудов, индуцированной VEGF [121].

Фактор роста фибробластов 2 типа (FGF2) также относится к ангиогенным медиаторам. Он стимулирует деление клеток гранулезы и тека-клеток, а также способствует росту примордиальных и первичных фолликулов [122]. В исследовании Patil K. И соавт. (2021) обнаружено, что у пациенток с СПЯ и нормальной массой тела уровень FGF2 в сыворотке ниже, чем у здоровых женщин [120].

Трансформирующий фактор роста альфа (TGF-α) действует совместно с эпидермальным фактором роста (EGF). Оба они регулируют пролиферацию гранулезных клеток в антральных фолликулах размером 1–5 мм и одновременно ограничивают влияние фолликулостимулирующего гормона на эти клетки [11].

Несмотря на обилие публикаций, остается открытым вопрос: является ли повышение цитокинов и хроническое воспаление первичным звеном патогенеза СПЯ или же они возникают вторично, например, на фоне ГА. Кроме того, в литературе отсутствует единое мнение о цитокиновом профиле у пациенток с СПЯ, имеющих нормальную массу тела, поскольку большинство работ выполнено на выборках с ожирением.

1.4 Питание, воспаление и репродуктивная функция при синдроме поликистозных яичников: механизмы взаимодействия

Для многих женщин с СПЯ характерно несбалансированное питание с преобладанием рафинированных сахаров и насыщенных липидов, а также низкое потребление клетчатки и антиоксидантов, что ведет к ГА, овуляторным дисфункциям и ИР [142].

Исследование Chavarro J. E. и соавт. (2009) установило, что большое количество углеводов и высокая гликемическая нагрузка (ГН) значительно повышают вероятность ановуляторного бесплодия. Особенно примечательно, что гликемический индекс (ГИ) оказался значимым предиктором бесплодия у нерожавших женщин, что свидетельствует об их повышенной чувствительности к метаболическим воздействиям. В то же время общее потребление клетчатки, независимо от ее источника, не продемонстрировало заметного влияния на риск развития ановуляции и бесплодия [32].

Установленная связь между высокоуглеводной диетой и нарушениями репродуктивной функции может объясняться не только влиянием ГН и ГИ, но и системными процессами, такими как воспаление и окислительный стресс. Как показали исследования Esposito K. и соавт. (2002), гипергликемия приводит к увеличению концентрации провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и ИЛ-18, что связано с усилением окислительного стресса. Более того, экспериментальные данные продемонстрировали, что использование антиоксиданта глутатиона полностью блокировало

гипергликемически-индуцированное повышение уровней цитокинов, что подтверждает ключевую роль этих механизмов в патогенезе [96].

Важно отметить, что хроническое воспаление при ожирении и СПЯ тесно связано с дисбалансом адипоцитокинов. Как подчеркивается в обзоре Азизовой К. В. и соавт. (2024), увеличение массы тела сопровождается снижением уровня адипонектина и повышением лептина, ИЛ-6 и ФНО-α, что не только усугубляет ИР, но и напрямую влияет на функцию яичников, нарушая стероидогенез и способствуя снижению овариального резерва. Примечательно, что даже при сохранном менструальном цикле, ожирение может ухудшать качество ооцитов и восприимчивость эндометрия [19].

Подобно гипергликемии, которая запускает системное воспаление за счет повышения концентрации провоспалительных цитокинов, потребление насыщенных жиров также активирует воспалительные процессы. Однако природа этих механизмов имеет принципиальные различия: гипергликемия вызывает воспаление преимущественно через усиление окислительного стресса, тогда как насыщенные жиры инициируют воспалительный ответ через активацию Toll-like рецепторов и последующую стимуляцию сигнального пути NF-kB [134].

В отличие от насыщенных жиров, инициирующих провоспалительные процессы, полиненасыщенные жирные кислоты, такие как омега-3 (n-3 ПНЖК), напротив, демонстрируют выраженные противовоспалительные свойства, что подтверждается данными исследования Niu K. и соавт. (2008). Исследование японской популяции, отличающейся значительным потреблением морепродуктов, выявило обратную связь между уровнем потребления n-3 ПНЖК и концентрацией СРБ, выступающего индикатором воспаления и предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний [59]. Следовательно, диета с высоким содержанием омега-3 может рассматриваться как важный компонент немедикаментозной коррекции метаболических нарушений у женщин с СПЯ [1].

Пищевые волокна также демонстрируют выраженные противовоспалительные свойства, однако их механизмы действия имеют различную природу. Они оказывают противовоспалительное действие, главным

образом за счет влияния на микрофлору кишечника и продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), таких как бутират. Бутират модулирует сигнальные пути воспаления, включая NF-kB, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов и укрепляя кишечный барьер. Недостаток клетчатки ассоциируется с дисбиозом, повышенной кишечной проницаемостью и системным воспалением, что подтверждается корреляцией между низким уровнем клетчатки и увеличением СРБ и других воспалительных маркеров [151].

В случаях морбидного ожирения, резистентного к консервативной терапии, рассматривается вопрос о бариатрических операциях. Однако, как показывают клинические случаи, описанные Швец З. В. и соавт. (2025), влияние продольной резекции желудка на овариальный резерв может быть разнонаправленным. У одной пациентки наблюдалось незначительное повышение АМГ и наступление беременности, тогда как у другой, сопоставимой по исходным параметрам, уровень АМГ снизился, и беременность не наступила. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения факторов, определяющих индивидуальный ответ овариального резерва на хирургическое лечение ожирения, и персонализированного подхода к выбору метода коррекции массы тела у женщин с репродуктивными планами [7].

1.5 Диетические подходы в терапии синдрома поликистозных яичников

Одним из первых шагов в лечении СПЯ является изменение образа жизни. В это понятие входит физическая активность и сбалансированное питание. Однако конкретный тип питания, улучшающий симптомы СПЯ, в настоящее время не определен. Рекомендации носят общий характер, подходящий для широкой группы пациентов, включая пациентов с ожирением и СД 2 типа, тогда как пациентки с СПЯ нуждаются в персонифицированном подходе и определении специального типа питания на долгосрочный период. В поддержку этого тезиса в 2024 году коллектив ученых Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии опубликовал обзор, в котором систематизировал несколько

эффективных диетических стратегий при СПЯ [24]. Авторы подтверждают, что выбор между средиземноморской, DASH, кетогенной или низкоуглеводной диетой должен определяться индивидуальными особенностями метаболизма пациентки, а не универсальным шаблоном. Метаанализ Juhász A. E. с соавт. (2024) показал, что диета DASH (диетический подход к предотвращению гипертонии) снижает ИР, уровень глюкозы и триглицериды. Лучше всего для уменьшения ИМТ подходит низкокалорийное питание, а его сочетание с метформином–наиболее эффективно для похудения. Низкоуглеводная диета (НУД) лидирует по снижению холестерина, тогда как метформин сильнее всего уменьшает уровень тестостерона [127]. Ранее Shang Y. и соавт. (2019) показали, что диета DASH и диеты с ограничением калорий могут быть оптимальным выбором для снижения ИР и улучшения состава тела при СПЯ. Кроме того, положительные эффекты были связаны с продолжительностью лечения [67]. В диете DASH и близкой к ней средиземноморской модели питания основной упор делается на обильное употребление овощей, фруктов и молочных продуктов с пониженной жирностью. Рацион включает цельнозерновые крупы, мясо птицы без жира, рыбу и орехи, при этом ограничиваются красное мясо и кондитерские изделия.

Исследование Barrea L. и соавт. (2019) показало, что низкая приверженность к средиземноморской диете (СрД) ассоциирована с более высоким уровнем тестостерона, СРБ и ИР по сравнению с группой здоровых женщин [38].

Хотя средиземноморский рацион широко известен, крупных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) его эффективности именно при СПЯ проведено немного. Тем не менее, учитывая накопленные данные о его положительном влиянии на общее состояние здоровья и высокую приверженность пациентов такому питанию, применение СрД при СПЯ видится оправданным: она способна уменьшать ИР, снижать уровень андрогенов и восстанавливать менструальный цикл.

Долгое время внимание исследователей было сосредоточено на изучении НУД, которая показывает впечатляющие результаты не только для снижения веса, но и для нормализации уровня половых гормонов, ИР и восстановления овуляции.

Метаанализ Shang Y. и соавт. (2021) показал, что НУД оказалась наиболее эффективной диетой для восстановления овуляции и регулярности менструального цикла, снижении частоты выкидышей, повышении уровня ГСПГ, снижении уровня АМГ, общего тестостерона и индекса свободных андрогенов (ИСА) [60].

Однако, несмотря на высокую популярность, остаются вопросы о влиянии НУД на женщин с СПЯ в долгосрочной перспективе. Также неясно, целесообразно ли применение данного типа питания у женщин с СПЯ без избыточного веса.

С учетом значимости хронического воспаления в патогенезе СПЯ, представляет интерес анализ современных диетологических подходов, направленных на его коррекцию. Наибольшую научную и клиническую значимость в этом контексте приобретают средиземноморская и низкоуглеводная диеты, которые будут рассмотрены более подробно в последующем разделе.

1.6 Обзор современных диетических рекомендаций: средиземноморская и низкоуглеводная диеты

1.6.1 Средиземноморская диета

Средиземноморская диета (СрД) берет свое начало в регионе Средиземноморского бассейна. Формирование основ средиземноморской диеты происходило на протяжении веков благодаря культурным, экономическим и экологическим факторам. Сельскохозяйственное производство региона отличалось высоким уровнем выращивания оливковых деревьев, винограда, злаков и бобовых. Далее развитие морской торговли и культурный обмен между народами Средиземноморья способствовали включению в рацион дополнительных продуктов, таких как рыба, морепродукты, овощи и специи. Позднее арабское влияние обогатило диету новыми компонентами, включая цитрусовые, баклажаны, рис и сахарный тростник. С открытием Америки в рацион добавились картофель, томаты, кукуруза и перец, что еще больше разнообразило модель питания [2, 152].

Основу СрД составляют продукты растительного происхождения, такие как овощи, фрукты, цельнозерновые злаки, бобовые и оливковое масло, которые характеризуются высокой концентрацией антиоксидантов, пищевых волокон и ненасыщенных жирных кислот. Умеренное потребление рыбы, молочных продуктов и яиц, а также минимизация потребления красного мяса и сахара обеспечивают сбалансированный макро− и микронутриентный состав диеты. Ключевым компонентом диеты являются ферментированные продукты, включая йогурт, кефир, сыры (например, фета или пармезан) и ферментированные овощи (оливки и квашеная капуста). Эти продукты обогащены пробиотическими микроорганизмами (лактобациллами и бифидобактериями), которые способствуют поддержанию здоровья микробиоты кишечника [76]. Крупное исследование PREDIMED подтвердило, что СрД с оливковым маслом или орехами снижает риск сердечно-сосудистых событий на 30% по сравнению с низкожировой диетой, особенно у пациентов с гипертензией, дислипидемией и ожирением [2]. Однако в России, как и в других несредиземноморских странах, приверженность этой диете низка из-за высокой стоимости оливкового масла и овощей, климатических ограничений и отсутствия традиции умеренного потребления вина [26].

Питательные преимущества средиземноморской диеты не ограничиваются ее сбалансированным макро− и микронутриентным составом. Одной из ключевых ее особенностей является высокое содержание биологически активных соединений, таких как полифенолы, которые оказывают глубокое воздействие на процессы воспаления.

Полифенолы, например, гидрокситирозол и олеуропеин, обладают мощным противовоспалительным эффектом, реализуемым через ингибирование активации инфламмасом, включая белок семейства NLR, содержащий пириновый домен тип 3 (NLRP3) [84]. Инфламмасомы представляют собой сложные мультибелковые внутриклеточные структуры, выполняющие ключевую функцию в механизмах врожденного иммунитета. Эти комплексы выступают в роли молекулярных сенсоров, способных детектировать патогенные микроорганизмы, тканевые повреждения и стрессовые сигналы. Их активация инициирует воспалительный

каскад, приводящий к активации каспазы-1 (ключевой фермент, который запускает воспаление и особый тип гибели клеток) и продукции провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1-β и ИЛ-18 [34]. Полифенолы, подавляя этот процесс, эффективно уменьшают системное воспаление, что имеет важное значение для профилактики и лечения воспалительных заболеваний и их осложнений.

В дополнение к гидрокситирозолу и олеуропеину, значительный противовоспалительный потенциал демонстрирует ресвератрол–полифенол, содержащийся в оливковом масле. Его действие также связано с подавлением активности инфламмасом и снижением уровней провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1-β, ФНО-α, ИЛ-18 и СРБ, у женщин с СПЯ [132]. Важно отметить, что терапевтический потенциал ресвератрола подтверждается не только клиническими, но и экспериментальными данными. В работе Ярмолинской М.И. и соавт. (2022) на модели лекарственно-индуцированного СПЯ у крыс линии Wistar было продемонстрировано, что пероральное введение ресвератрола в дозировке 30 мг/кг/сут в течение 30 дней способствует достоверному уменьшению кистозных изменений яичников, увеличению слоя гранулярных клеток и появлению ооцитов, что подтверждает его прямое положительное влияние на морфологию и функцию яичников [21].

Противовоспалительный эффект СрД также во многом обусловлен высоким содержанием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК)-эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота. Эти кислоты конкурируют с арахидоновой кислотой за ферменты циклооксигеназу (ЦОГ) и липоксигеназу (ЛОГ), что снижает синтез провоспалительных эйкозаноидов (PG2, LT4) и способствует образованию менее активных противовоспалительных медиаторов (PG3, LT5) [49]. Омега-3 также ингибируют активацию NLRP3-инфламмасомы, предотвращая продукцию ИЛ-1 b и ИЛ-18, что усиливает их противовоспалительное действие [117]. Значимость омега-3 ПНЖК в патогенезе СПЯ подчеркивается в работе Ярмолинской М.И. и соавт. (2023), где рассматривается их дефицит как один из ключевых факторов, способствующих развитию метаболических и воспалительных нарушений у женщин с СПЯ [1].

Шестимесячный прием омега-3 жирных кислот у женщин с СПЯ дал значимый положительный эффект в отношении метаболических параметров и менструального цикла. В основной группе зафиксировано улучшение липидограммы (снижение общего холестерина, ЛПНП и триглицеридов при повышении ЛПВП), уменьшение обхвата талии и укорочение межменструального интервала. Достоверно не изменились: масса тела, окружность бедер, глюкоза натощак, количество фолликулов, размеры яичников, длительность кровотечения и гирсутизм [105].

К еще одному противовоспалительному компоненту СрД относится клетчатка. Растворимая клетчатка, содержащаяся в овощах, фруктах, бобовых и цельнозерновых продуктах, достигает толстой кишки, оставаясь непереваренной под воздействием пищеварительных ферментов человека. В кишечнике она служит субстратом для анаэробных бактерий, таких как Bifidobacterium и Lactobacillus, которые участвуют в ее ферментации. В результате этого процесса образуются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), включая бутират, пропионат и ацетат, играющие ключевую роль в укрепление кишечного эпителиального барьера за счет стимуляции синтеза муцина и формирования плотных межклеточных соединений, что предотвращает проникновение эндотоксинов и других бактериальных компонентов в системный кровоток [78].

У женщин с СПЯ потребление клетчатки показало отрицательную корреляцию с уровнем инсулина натощак, толерантностью к глюкозе, а также концентрацией тестостерона и ДГА-С, что позволяет сделать вывод о том, что увеличение потребления пищевых волокон может помочь в снижении ИР и ГА у женщин с СПЯ [52].

Изучение механизмов воздействия СрД на СПЯ предполагает необходимость анализа РКИ, с акцентом на сравнительную оценку эффективности диеты в контексте альтернативных диетических стратегий, таких как низкоуглеводные и низкокалорийные диеты. При анализе литературных данных были идентифицированы два РКИ, посвященных сравнению влияния СрД и других диетических подходов у женщин с СПЯ.

Исследование Cincione I.R. и соавт. (2023), хотя и имеет ряд недостатков – отсутствие оценки овуляции, короткий 45-дневный период и различную энергетическую ценность рационов (СрД менее калорийна, чем кетогенная) – тем не менее дает важные клинические результаты. Обе диеты эффективно снижали глюкозу и инсулин, но только СрД показала устойчивое уменьшение массы тела и уровня тестостерона (общего и свободного) [138]. При этом нельзя исключить, что наблюдаемые гормональные изменения могли быть частично обусловлены именно разницей в калорийности.

В исследовании Mei S. и соавт. (2022) была проведена оценка терапевтической эффективности СрД в сочетании с низкоуглеводным питанием (с ограничением потребления углеводов до 100 г в сутки) в сравнении с низкожировой диетой у женщин с избыточной массой тела и СПЯ. Результаты показали, что обе диеты способствовали улучшению антропометрических показателей, однако применение СрД в сочетании с низкоуглеводным питанием обеспечило более выраженные метаболические и эндокринные эффекты. В частности, было отмечено значительное снижение ИМТ, уровня ЛПНП, общего тестостерона и ЛГ. Примечательно, что восстановление регулярного менструального цикла наблюдалось у сопоставимого числа пациенток в обеих группах (87% и 72% соответственно) [113].

Анализ доступной литературы не выявил РКИ, посвященных изучению влияния СрД на маркеры хронического воспаления у женщин с СПЯ, что подчеркивает актуальность проведения дальнейших исследований в данной области.

1.6.2 Низкоуглеводная диета

Низкоуглеводная диета (НУД) является достаточно популярной диетой для лечения ожирения, СД 2 типа и СПЯ.

В физиологических условиях центральная нервная система (ЦНС) использует глюкозу в качестве источника энергии. В условиях голодания или при

соблюдении диеты с ограниченным количеством углеводов происходит снижение уровня глюкозы крови, а также уменьшение выработки инсулина поджелудочной железой. Организм начинает расходовать в мышцах и печени гликоген, однако, когда его запасы исчерпываются, в качестве альтернативного источника энергии начинают использоваться свободные жирные кислоты (СЖК). Ацетоуксусная кислота превращается в β-гидроксибутират, который используется клетками для выработки энергии. β-гидроксибутират может проникать через гематоэнцефалический барьер и является более эффективным источником энергии, чем глюкоза, поскольку непосредственно участвует в цикле Кребса [104].

Поступление кетонов в кровь и их выведение с мочой вызывает кетонемию и кетонурию. Во время физиологического кетоза кетонемия достигает максимального уровня 7–8 ммоль/л без изменения pH, тогда как при диабетическом кетоацидозе она может превышать 20 ммоль/л с сопутствующим снижением pH крови. Уровни кетонов в крови у здоровых людей не превышают 8 ммоль/л именно потому, что ЦНС и другие ткани используют кетоны для получения энергии вместо глюкозы [12].

Количество углеводов при НУД колеблется от 20 до 50 граммов в день, при этом преобладает содержание белков и жиров. Существует 3 основных варианта низкоуглеводной диеты: с очень низким содержанием углеводов (<10% углеводов) или от 20 до 50 г/сут, с низким содержанием углеводов (<26% углеводов) или менее 130 г/сут и с умеренным содержанием углеводов (26%-44%) [148].

В РКИ Pandurevic S. и соавт. (2023) 30 пациенток с ожирением и СПЯ в течение 16 недель соблюдали либо очень низкокалорийную кетогенную диету, либо средиземноморскую диету. Кетогенная диета показала более выраженное снижение ИМТ, окружности талии, жировой массы и уровня свободного тестостерона. Кроме того, частота овуляции в основной группе увеличилась с 38,5% до 84,6%, тогда как в группе сравнения значимых изменений не выявлено [71]. Исследование имеет несколько ограничений. Небольшой объем выборки (30 участниц) снижает возможность распространения результатов на более широкую популяцию женщин с СПЯ. Обе группы придерживались низкокалорийного

питания, поэтому улучшение показателей могло быть связано не только с кетогенной диетой, но и с дефицитом калорий в целом.

В РКИ Sharifi M. и соавт. (2024) оценивали влияние кетогенной и умеренно-низкоуглеводной растительной диеты у женщин с избыточной массой тела и СПЯ [150]. Через 8 недель в обеих группах наблюдалось снижение массы тела, ИМТ, уровня глюкозы, инсулина, а также уменьшение концентрации свободного тестостерона и ЛГ. При этом кетогенная диета оказалась более эффективной в отношении снижения массы тела, ИМТ и ЛГ. Растительная диета, напротив, показала более выраженное положительное влияние на липидный профиль, включая снижение уровня ЛПНП и триглицеридов.

Кроме завершенных исследований, в 2024 году опубликован протокол 12-месячного РКИ, сравнивающее очень низкоуглеводную диету и DASH-диету [125]. Первичной конечной точкой определен уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), вторичными: вариабельность гликемии по данным суточного мониторирования, уровень инсулина, СРБ, состав тела по данным абсорбциометрии (% мышечной и жировой массы) и симптомы СПЯ.

В ходе анализа литературы не удалось выявить РКИ, посвященных сравнению влияния НУД на маркеры воспаления, такие ИЛ-6 и ФНО-α, у женщин с СПЯ. Тем не менее, данные последнего крупного метаанализа продемонстрировали, что кетогенная диета способствует значительному снижению уровней ФНО-α и ИЛ-6 у пациентов с избыточным весом/ожирением [147]. Результаты анализа в подгруппах показали, что максимальное снижение уровня ФНО-α наблюдалось у участников, соблюдавших кетогенную диету на протяжении ≤8 недель, а также в возрастной группе до 50 лет. Более выраженное снижение уровня ИЛ-6 было зафиксировано у лиц с индексом массы тела (ИМТ) выше 30 кг/м² по сравнению с участниками с ИМТ ≤30 кг/м². Эти данные свидетельствуют о потенциале кетогенной диеты для снижения системного воспаления, особенно в группах с избыточной массой тела и в краткосрочной перспективе.

1.7 Выводы по главе 1

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения, обусловленную высокой распространенностью (10–15% среди женщин репродуктивного возраста в российской популяции), прогрессирующим ростом ассоциированного с ним бесплодия (за 30 лет число случаев удвоилось) и широким спектром метаболических осложнений. К ним относятся ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания, а также существенное снижение качества жизни и высокая частота депрессивных и тревожных расстройств.

Патогенез СПЯ является многофакторным и до конца не выясненным. В обзоре рассмотрены основные теории: периферическая (овариальная ГА), центральная (дисрегуляция ГнРГ с изменением соотношения ЛГ/ФСГ) и теория ИР, которая на сегодняшний день признается ключевой. Гиперинсулинемия потенцирует стероидогенез в яичниках, снижает синтез ГСПГ и способствует формированию замкнутого патогенетического круга. Дополнительным звеном выступает дисбиоз кишечной микробиоты, который через повышение проницаемости кишечного барьера и поступление ЛПС в кровоток инициирует хроническое воспаление.

Отдельное внимание в обзоре уделено роли хронического воспаления, подтвержденного повышением уровней СРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18, MCP-1 и VEGF. При этом противовоспалительные цитокины (ИЛ-1RA, ИЛ-10, ИЛ-4) могут быть повышены компенсаторно. Показано также изменение факторов роста (VEGF, PDGF, FGF2), участвующих в патологическом фолликулогенезе и фиброзе яичников.

Диетотерапия рассматривается как первое звено в лечении СПЯ. В обзоре проанализированы две наиболее изученные модели питания: средиземноморская и низкоуглеводная (включая кетогенную). СрД, богатая полифенолами, омега-3 ПНЖК и клетчаткой, оказывает противовоспалительное действие через

ингибирование NLRP3-инфламмасомы, снижение синтеза провоспалительных эйкозаноидов и улучшение микробиоты. НУД, особенно кетогенная, эффективно снижает массу тела, ИР, уровень свободного тестостерона и способствует восстановлению овуляции. Представленные РКИ (Pandurevic et al., 2023; Sharifi et al., 2024) демонстрируют, что кетогенная диета превосходит средиземноморскую по влиянию на вес, андрогены и овуляцию, однако уступает в улучшении липидного профиля по сравнению с умеренно-углеводной диетой.

Вместе с тем, в обзоре выявлены существенные пробелы: отсутствуют РКИ, непосредственно сравнивающие влияние средиземноморской и низкоуглеводной диет на маркеры хронического воспаления у женщин с СПЯ; большинство исследований проведены на выборках с ожирением, тогда как роль этих диет у пациенток с нормальной массой тела остается неясной; недостаточно данных о долгосрочных эффектах и безопасности кетогенной диеты; ограничения имеющихся РКИ включают малые выборки, короткую продолжительность и разную калорийность сравниваемых рационов.

Таким образом, обзор литературы подтверждает высокую клиническую значимость СПЯ, сложность его патогенеза с центральной ролью ИР и хронического воспаления, а также перспективность диетических вмешательств. Однако остается нерешенным вопрос о том, какой диетический подход−средиземноморский или низкоуглеводный−обеспечивает более выраженное противовоспалительное действие, восстановление овуляции, снижения уровня андрогенов у пациенток с СПЯ. Это определяет необходимость проведения рандомизированных контролируемых исследований, что позволит разработать персонализированные рекомендации по диетотерапии для данной категории женщин.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Реализация диссертационной работы осуществлялась в два последовательных этапа. Начальный этап являлся аналитическим обсервационным исследованием, выполненным в формате «случай-контроль». Его ключевой задачей было комплексное сравнение когорты пациенток с верифицированным диагнозом СПЯ и группы соматически здоровых женщин. Последующий этап представлял собой проспективное рандомизированное клиническое исследование. Оно было сфокусировано на сравнительной оценке метаболической и клинической эффективности двух моделей питания, а именно низкоуглеводной и средиземноморской диеты, у лиц с СПЯ. Рандомизация проводилась с использованием генератора случайных чисел (MS Excel): каждой включенной участнице присваивалось случайное число, и в зависимости от его значения она распределялась в одну из двух групп вмешательства в соотношении 1:1 − на низкоуглеводную либо средиземноморскую диету. На рисунке 1 представлена схема дизайна.

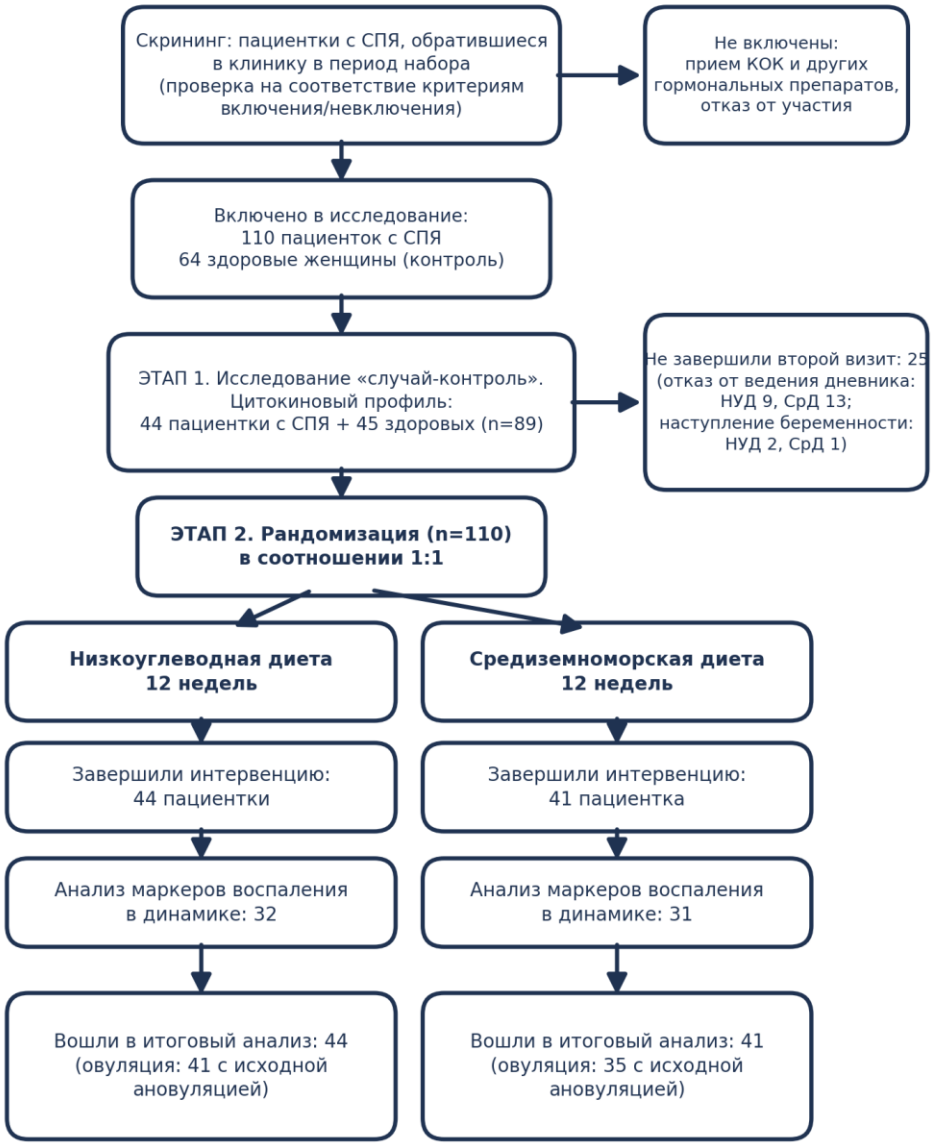


Рисунок 1 – Графический дизайн исследования

Совокупная выборка включила 110 женщин с СПЯ и 64 участницы без данной патологии. Детализированный план исследования систематизирован в таблице 1.

Таблица 1 − Дизайн исследования

<table>
<tr><td>Вид исследования</td><td>Синдром поликистозных яичников</td><td>Контрольная группа</td></tr>
<tr><td>Скрининговый визит</td><td>Верификация критериев включения/не включения, оформление информированного согласия</td><td>Верификация критериев включения/не включения, оформление информированного согласия</td></tr>
<tr><td>Визит 1 на 2-5 д.м.ц.</td><td colspan="2">Забор биоматериала для определения: пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ), липидного профиля, АЛТ, лептина, инсулина, цитокинового спектра, тиреотропный гормон (ТТГ), пролактина, 17-ОН прогестерона, ФСГ, ЛГ, общего тестостерона, ГСПГ, андростендиона;
Ультразвуковое сканирование ОМТ;
Сбор клинико-анамнестических данных;
Антропометрия (окружности талии и бедер);
Количественная оценка гирсутизма по шкале Ферримана-Голлвея.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Рандомизация участниц с СПЯ на две группы вмешательства с инструктажем по назначенному рациону. Освоение методики ведения пищевого дневника в программной среде Диа Компанион.</td></tr>
<tr><td>–</td><td>Основная группа: низкоуглеводная диета</td><td>Группа сравнения: средиземноморская диета</td></tr>
<tr><td>Промежуточные визиты</td><td colspan="2">Оценка дневников питания (1 раз в неделю по электронной почте или по телефону);</td></tr>
<tr><td>Визит 2 через 3 месяца (на 2-5 д.м.ц.)</td><td colspan="2">Повторный забор крови для оценки: ПГТТ, показателей липидограммы, АЛТ, лептина, инсулина, цитокинового профиля, ФСГ, ЛГ, общего тестостерона, ГСПГ, андростендиона;
Контрольное УЗИ ОМТ;
Повторная антропометрия</td></tr>
<tr><td>Промежуточные визиты</td><td colspan="2">Оценка дневников питания 1 раз в неделю;</td></tr>
<tr><td>После завершения исследования</td><td colspan="2">Оценка овуляторной функции методом фолликулометрии на протяжении трех последовательных менструальных циклов</td></tr>
<tr><td colspan="3">Примечание: СПЯ – синдром поликистозных яичников; д.м.ц. – день менструального цикла; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ТТГ – тиреотропный гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны; ОМТ – органы малого таза; УЗИ – ультразвуковое исследование</td></tr>
</table>

Критерии включения в исследование для пациенток с синдромом поликистозных яичников:

- наличие оформленного добровольного информированного согласия
- возрастной диапазон от 18 до 40 лет;
- верификация диагноза по Роттердамским критериям (2003 г.) при наличии минимум двух из трех признаков:

1) клинические и/или биохимические маркеры гиперандрогении (клинические: гирсутизм и/или акне; биохимические: повышение уровня андрогенов таких как тестостерон и/или андростендион)

2) олиго или ановуляция

3) ультразвуковые признаки поликистозных яичников

*обязательное исключение иной патологии со сходной симптоматикой (врожденная гиперплазия коры надпочечников, андроген-продуцирующие опухоли, синдром Кушинга).

Критерии включения для контрольной группы:

- оформленное информированное согласие
- возраст от 18 до 40 лет
- отсутствие клинических, биохимических и эхографических признаков СПЯ (нормальный овариальный объем по УЗИ ОМТ, отсутствие гиперандрогении).
- наличие регулярного менструального цикла

Критерии исключения из исследования для пациенток с синдромом поликистозных яичников:

− заболевания, потенциально обусловливающие расстройства менструального цикла: гиперпролактинемия, синдром Кушинга, акромегалия, врожденная гиперплазия коры надпочечников, нарушения работы щитовидной железы (гипо− и гипертиреоз), опухоли, вырабатывающие андрогены, синдром Каллмана, функциональная гипоталамическая аменорея, дисгенезия гонад, дефицит ферментов (например, 17-альфа гидроксилазы, 17,20-лиазы, ароматазы), преждевременная яичниковая недостаточность;

− прием комбинированных гормональных контрацептивов или метформина в течение трех месяцев, предшествовавших включению

− беременность или лактация;

−тяжелая сопутствующая патология: системные заболевания соединительной ткани, терминальная почечная недостаточность с потребностью в гемодиализе, декомпенсированные заболевания печени, неконтролируемая артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, нарушения ритма, ХОБЛ, злокачественные новообразования, сахарный диабет, органическая церебральная патология, алкогольная/наркотическая зависимость, а также иные состояния, требующие терапии, способной исказить результаты;

− отзыв согласия на участие.

Критерии исключения для всех участниц:

- впервые диагностированный сахарный диабет 1 или 2 типа по результатам ПГТТ на скрининге;
- наступившая в ходе исследования беременность;
- отказ от ведения и предоставления врачу пищевого дневника.

2.2 Клинико-анамнестическая характеристика пациенток

Набор материала осуществлялся на базе консультативно-диагностического отделения для женщин перинатального центра НМИЦ им. В.А. Алмазова в период с января 2020 по декабрь 2023 гг. Кроме того, в анализ были включены криоконсервированные образцы сыворотки крови от пациенток с СПЯ и здоровых добровольцев, принимавших участие в более раннем проекте «Изучение влияния разных способов снижения веса на фертильность и микробиом женщин с ожирением и СПЯ», реализованном в том же центре в 2018–2020 гг. Использование архивных образцов соответствует пункту об информированном согласии первичного исследования о возможности дальнейшего использования биоматериала.

Этическая экспертиза протокола и формы информированного согласия проведена комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ 15 марта 2021 г. (выписка из протокола № 0403-21). Письменное согласие получено от всех субъектов до начала процедур. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и стандартами GCP.

Итоговая выборка, сформированная согласно критериям отбора, состояла из 110 женщин с СПЯ (из них 25 − с ИМТ <25 кг/м² и 85 − с ИМТ ≥ 25 кг/м²) и 64 здоровых участниц с сохранной овуляцией, распределенных по массе тела аналогичным образом (30 − с ИМТ <25 кг/м² и 34 − с ИМТ ≥ 25 кг/м²). Сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту: медианный показатель составил 28 лет в обеих когортах (p = 0,291). Однако при стратификации по индексу массы тела подгруппа пациенток с СПЯ и ИМТ ≥ 25 кг/м² характеризовалась достоверно большей величиной ИМТ относительно контроля (медианы 31,8 против 29,3 кг/м²), что связано с объективными трудностями включения здоровых женщин с избытком массы тела и регулярным менструальным циклом.

Анамнестические сведения представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Анамнестические данные пациенток с синдромом поликистозных яичников и контрольной группы

Данные анамнеза	ИМТ ≥25 кг/м²		P	ИМТ <25 кг/м²		P	СПЯ (N=110)	Контроль (N=64)	P*	P**
	СПЯ (N=85)	Контроль (N=34)		СПЯ (N=25)	Контроль (N=30)					
Возраст, годы	29[25-32]	29,5[28-31]	0,261	26,5[25-29]	27[23-30]	0,369	28[24-31]	28[26-30]	0,291	0,044
ИМТ, кг/м2	31,8 [27,8-37,2]	29,3[27,2-32,7]	0,022	21,3[20,1-22,4]	21,8[19,8-23,3]	0,966	27,3[22-33,8]	26[21,5-29,6]	0,054	<0,001
Средняя длительность МЦ, дни	40[30-60]	28 [28-29]	0,001	49[32-76]	28 [28-29]	0,001	45[30-60]	28[28-29]	<0,001	0,103
% женщин с нарушением МЦ	96,5%	0%	<0,001	96,3%	0 %	<0,001	96,4%	0%	<0,001	1,0
Бесплодие в анамнезе, %	32,3 %	0%	<0,001	57,5%	0 %	0,002	30,4%	0%	<0,001	0,664
Наследственный анамнез сахарного диабета	49,4 %	47,1 %	0,842	40,7 %	13,3 %	0,013	46%	31,3%	0,065	0,383
Нарушение толерантности к глюкозе	10,7%	0 %	0,058	0 %	0 %	–	6,6%	0%	0,060	0,012
Артериальная гипертензия	12,9%	2,9%	0,175	3,7 %	0 %	0,535	9,4%	1,6%	0,069	0,080

Примечание: p-значение p при сравнении женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) и здоровых; *-значение p при сравнении женщин с СПЯ и здоровых без разделения по ИМТ; ** − значение p при сравнении женщин с СПЯ, имеющих нормальный (ИМТ <25 кг/м2) и избыточный вес (ИМТ≥25 кг/м²); ИМТ− индекс массы тела; МЦ− менструальный цикл

По данным гинекологического анамнеза, подавляющее большинство (96%) пациенток с СПЯ вне зависимости от нутритивного статуса указывали на нарушения менструального цикла. Продолжительность цикла у женщин с СПЯ значимо превышала таковую в контроле в обеих весовых категориях: при ИМТ ≥ 25 кг/м² медиана длительности составила 40 против 28 дней ($p = 0,001$), а при нормальном весе − 49 против 28 дней ($p < 0,001$). Доля лиц с указанием на бесплодие была ожидаемо выше в группе СПЯ (30,4% против 0%, $p < 0,001$).

Анализ наследственной отягощенности выявил, что сахарный диабет в семейном анамнезе чаще регистрировался у пациенток с СПЯ и ИМТ <25 кг/м² по сравнению со здоровыми участницами той же весовой категории (40,7% против 13,3%, $p = 0,013$). Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) фиксировались исключительно в группе СПЯ с избыточной массой тела (10,7%), тогда как среди лиц с нормальным ИМТ таких случаев не зарегистрировано. Артериальная гипертензия имела тенденцию к большей распространенности при СПЯ (9,4% против 1,6%, $p = 0,069$).

Метаболический профиль обследованных отражен в таблице 3.

При сопоставлении общей когорты СПЯ с контрольной группой были обнаружены статистически значимые различия по маркерам углеводного и липидного обмена. В частности, для СПЯ были характерны более высокие концентрации инсулина, значения индекса HOMA и гликемия через час после нагрузки при ПГТТ ($p < 0,001$). В липидограмме при СПЯ регистрировались повышенные уровни общего холестерина и коэффициента атерогенности (КА).

В подгруппе с избытком массы тела у женщин с СПЯ, по сравнению с женщинами с ожирением без СПЯ, зафиксированы более высокие показатели глюкозы на 60-й и 120-й минутах ПГТТ, базального инсулина и индекса HOMA. Атерогенные сдвиги липидного профиля при СПЯ проявлялись увеличением содержания триглицеридов, ЛПОНП и КА при снижении антиатерогенных ЛПВП ($p < 0,005$).

Таблица 3 – Метаболические параметры пациенток с синдромом поликистозных яичников и контрольной группы

Показатель	ИМТ ≥25 кг/м2		P	ИМТ <25 кг/м2		P	СПЯ (N=110)	Контроль (N=64)	P*	P**
	СПЯ (N=85)	Контроль (N=34)		СПЯ (N=25)	Контроль (N=30)					
Глюкоза, ммоль/л	5,0 [4,8-5,3]	5,1[4,9-5,4]	0,262	4,6[4,4-4,9]	4,9[4,6-5,1]	0,035	4,9[4,6-5,2]	5,0[4,7-5,3]	0,088	<0,001
Глюкоза через 1 час в ПГТТ, ммоль/л	7,9[7,1-10,3]	7,2[5,5-8,6]	0,005	6,7[5,5-7,5]	5,4[4,9-6,2]	0,012	7,5[6,4-9,3]	6,1[5,3-8,0]	0,001	<0,001
Глюкоза через 2 часа в ПГТТ, ммоль/л	6,5[5,6-7,6]	5,7[5,3-6,9]	0,048	5,2[4,7-5,6]	4,8[4,3-5,8]	0,514	5,9 [5,1-7,0]	5,5[4,6-6,8]	0,126	<0,001
Инсулин натощак, мкЕд/мл	17,6[11,8-22,7]	9,6[7,0-16,9	<0,001	7,5[4,6-9,4]	6,5[5,5-8,8]	0,627	11,9[7,6-19,7]	8,2[6,1-11,6]	<0,001	<0,001
HOMA индекс	3,9[2,6-5,3]	2,2[1,5-3,8]	<0,001	1,5[1,0-2,0]	1,5[1,1-2,0]	0,867	2,6[1,5-4,4]	1,8[1,3-2,5]	0,002	<0,001
ХС, ммоль/л	4,7[4,1-5,2]	4,6[4,4-5,3]	0,657	4,8[4,3-5,2]	4,2[0,9-4,9]	0,001	4,7[4,2-5,2]	4,5[3,9-5,0]	0,043	0,373
Триглицериды, ммоль/л	1,1[0,8-1,5]	0,8[0,7-1,0]	0,001	0,64[0,5-0,89]	0,70[0,5-1,1]	0,492	2,0[1,5-2,8]	1,6[1,2-2,2]	0,052	<0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,1[1,0-1,4]	1,4[1,2-1,5]	0,011	1,6[1,3-1,8]	1,4[0,4-1,6]	0,008	1,3[1,1-1,6]	1,4[1,1-1,6]	0,964	<0,001
ЛПОНП, ммоль/л	0,5[0,4-0,6]	0,3[0,3-0,4]	0,002	0,29[0,2-0,4]	0,32[0,2-1,3]	0,341	0,43[0,3-0,6]	0,36[0,3-0,5]	0,198	<0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,8[2,3-3,4]	2,8[2,5-3,4]	0,867	2,7[2,3-3,2]	2,4[1,7-2,9]	0,018	2,8[2,3-3,3]	2,7[2,2-3,1]	0,129	0,377
КА, ммоль/л	2,9[2,3-3,7]	2,5[1,8-3,1]	0,028	1,9[1,5-2,3]	1,7[1,4-2,1]	0,245	2,4[1,8-3,3]	2,0[1,6-2,7]	0,011	<0,001
Лептин, нг/мл	44,6[31,4-71,7]	44,2[26,8-55,3]	0,356	13,8[9,4-31,2]	10[7,9-33,8]	0,719	34,8[14,5-56,7]	31,3[9,6-49,8]	0,372	<0,001
АЛТ, Ед/л	17,5[12-26,6]	13[10-18]	0,010	12[8-16,9]	7,7[4,1-12]	0,016	15,0[10,5-23,1]	10,2[5,6-16,3]	0,001	<0,001

Примечание: p-значение p при сравнении женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) и здоровых; *-значение p при сравнении женщин с СПЯ и здоровых без разделения по ИМТ; ** − значение p при сравнении женщин с СПЯ, имеющих нормальный (ИМТ <25 кг/м2) и избыточный вес (ИМТ≥25 кг/м²); ИМТ−индекс массы тела; ПГТТ − пероральный глюкозотолерантный тест; HOMA индекс − индекс оценки гомеостаза инсулинорезистентности; ХС − холестерин; ЛПВП − липопротеины высокой плотности; ЛПОНП − липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП − липопротеины низкой плотности; КА − коэффициент атерогенности; АЛТ − аланинаминотрансфераза

Анализ подгрупп с нормальным весом продемонстрировал, что гликемия натощак у здоровых женщин была несколько выше (медианы 4,9 vs 4,6 ммоль/л, p = 0,035). Этот феномен может объясняться более строгим самоконтролем потребления простых углеводов пациентками с СПЯ перед включением в исследование. Тем не менее, постпрандиальная гликемия (через 1 час) у них оказалась значимо выше. Более того, даже при отсутствии избыточной массы тела, у пациенток с СПЯ сохранялась тенденция к более высокому уровню общего холестерина и ХС ЛПНП.

Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) была выше в группе СПЯ независимо от индекса массы тела (p <0,005).

Сравнительный анализ внутри когорты СПЯ показал, что наличие избыточного веса (ИМТ ≥ 25 кг/м²) ассоциировано с более выраженными метаболическими нарушениями: повышенной гликемией во всех временных точках ПГТТ, гипертриглицеридемией, ростом ЛПОНП и КА, а также с гиперинсулинемией и гиперлептинемией (p <0,001).

Гормональные показатели систематизированы в таблице 4.

Установлено, что для пациенток с СПЯ, вне связи с ИМТ, характерен более высокий уровень ЛГ, ФСГ, общего тестостерона, андростендиона и 17-ОН прогестерона при более низких значениях ГСПГ в сравнении с контролем (p <0,001). Примечательно, что концентрация ТТГ, оставаясь в пределах лабораторного референсного диапазона, у женщин с СПЯ также была статистически значимо выше.

Таблица 4 – Гормональные параметры пациенток с синдромом поликистозных яичников и контрольной группы

Показатель	ИМТ ≥25 кг/м^2		P	ИМТ <25 кг/м^2		P	СПЯ (N=110)	Контроль (N=64)	P*	P**
	СПЯ (N=85)	Контроль (N=34)		СПЯ (N=25)	Контроль (N=30)					
ЛГ, мМЕ/мл	7,7[5,8-11,9]	5,9[4,6-7,5]	0,002	9,6[6,5-14,1]	6,3[5,3-7,8]	<0,001	9,2[6,0-12,3]	6,2[4,7-7,7]	<0,001	0,081
ФСГ, мМЕ/мл	5,8[5,1-6,9]	6,4[5,5-7,5]	0,040	6,1[5,3-7,0]	7,2[5,8-9,6]	0,009	6,0[5,1-6,9]	6,7[5,7-8,2]	0,001	0,376
Тестостерон общий, нмоль/л	1,7[1,2-2,1]	1,1[0,7-1,3]	<0,001	1,6[1,1-2,3]	0,8[0,7-1,2]	<0,001	1,7[1,2-2,3]	1,0[0,7-1,3]	<0,001	0,653
Андростендион, нг/мл	3,3[2,4-4,9]	2,1[1,4-3,3]	<0,001	3,7[2,8-5,8]	2,2[1,7-2,8]	<0,001	3,4[2,5-5,0]	2,2[1,6-2,9]	<0,001	0,203
ГСПГ, нмоль/л	29,8[23,3-46,5]	54,5 [40,7-75]	<0,001	72,3[48,7-96,8]	85,6[55,9-104,7]	0,164	42,2[26,4-67,4]	62,7[48,4-94,4]	<0,001	<0,001
Пролактин, нг/мл	15,62[11,7-20,9]	14,8[10,7-18,1]	0,360	14,5[10,8-18,5]	16,3[11,4-19,2]	0,647	15,1[11,4-19,7]	15,5[10,8-18,7]	0,671	0,346
17ОН-прогестерон, нг/мл	1,2[1,0-1,5]	1,0 [0,8-1,2]	0,005	1,4[1,2-1,8]	1,1[0,9-1,3]	0,003	1,3[1,0-1,7]	1,1[0,9-1,2]	0,001	0,014
ТТГ, мМЕ/л	2,1[1,6-3,2]	1,8[1,4-2,7]	0,035	1,8[1,4-2,5]	1,4[1,0-2,0]	0,033	2,0[1,5-2,8]	1,6[1,2-2,2]	0,002	0,014
Тестостерон ВЭЖХ, пг/мл	4,8[3,4-9,2]	3,9[2,4-5,2]	0,041	5,3[2,6-7,2]	3,8[2,2-7,0]	0,434	5,2[2,7-8,9]	3,8[2,2-5,9]	0,044	0,632

Примечание: p-значение p при сравнении женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) и здоровых; *-значение p при сравнении женщин с СПЯ и здоровых без разделения по ИМТ; ** − значение p при сравнении женщин с СПЯ, имеющих нормальный (ИМТ <25 кг/м2) и избыточный вес (ИМТ≥25 кг/м²);ИМТ − индекс массы тела; СПЯ − синдром поликистозных яичников; ЛГ − лютеинизирующий гормон; ФСГ − фолликулостимулирующий гормон; ГСПГ − глобулин, связывающий половые гормоны; ТТГ − тиреотропный гормон; ВЭЖХ − высокоэффективная жидкостная хроматография

2.3 Организация и методология исследования

2.3.1 Методика клинического обследования

В рамках первичного визита у всех пациенток осуществлялся детальный сбор жалоб и анамнеза, проводился физикальный осмотр с количественной оценкой гиперандрогенных проявлений. Анамнестический блок включал сведения о характере менструального цикла, предшествующем использовании гормональной контрацепции, эпизодах бесплодия, нарушениях гликемии, артериальной гипертензии и отягощенной по диабету наследственности.

Проводился объективный осмотр, включающий в себя измерение массы тела, рост, окружность талии и бедер. Затем вычислялся ИМТ по формуле ИМТ=масса тела/рост в квадрате^2 [51].

Согласно рекомендациям ВОЗ, показатели ИМТ делятся на группы:

- меньше 18,5: недостаточная масса тела;
- от 18,5 до 24,9: нормальная масса тела;
- от 25 до 29,9: избыточный вес;
- от 30 до 34,9: ожирение первой степени;
- от 35 до 39,9: ожирение второй степени;
- от 40 и выше: ожирение третьей степени.

Клиническая оценка гиперандрогении проводилась при помощи шкалы Ферримана-Голлвея (Рисунок 2).

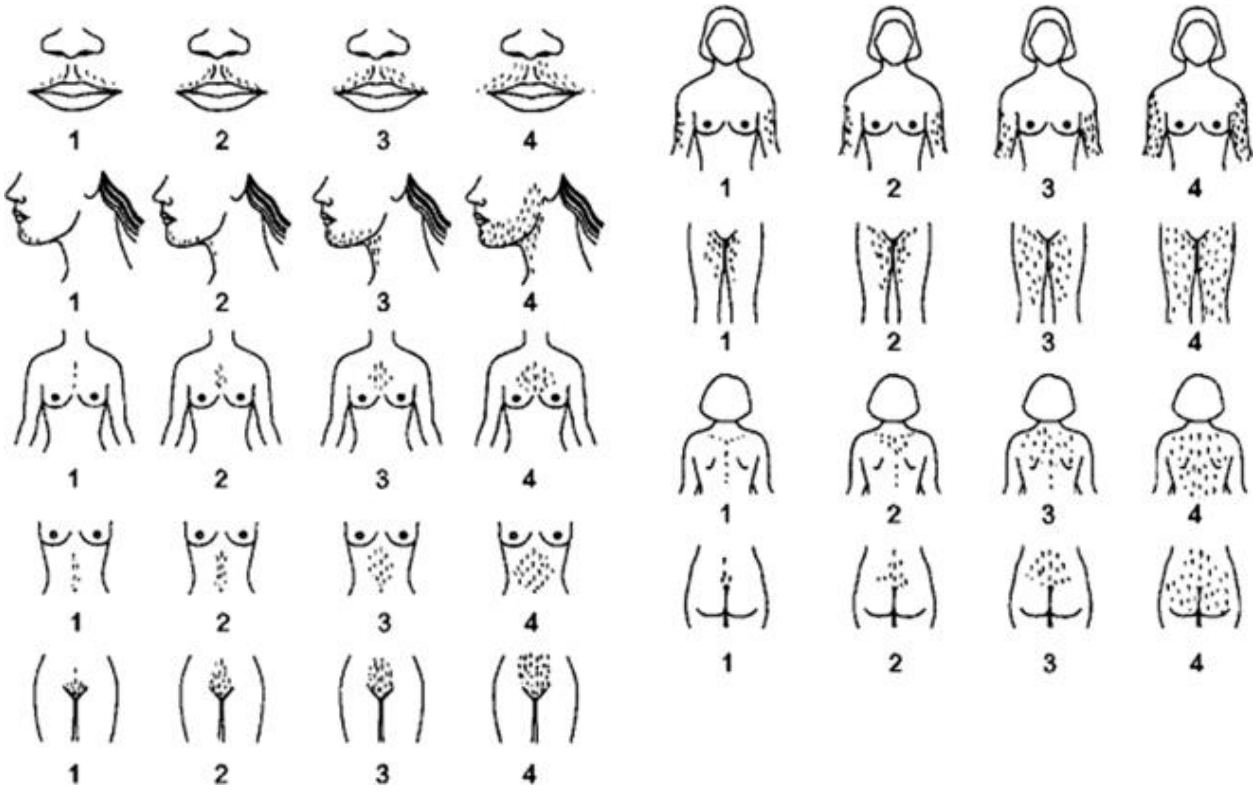


Рисунок 2 – Шкала Ферримана-Голлвея

Выраженность терминального оволосения как маркера ГА оценивалась по шкале Ферримана-Голлвея, предполагающей количественный (0–4 балла) анализ девяти андроген-чувствительных зон. Интегральный показатель ≥ 4–6 баллов рассматривался как признак гирсутизма.

2.3.2 Методика проведения перорального глюкозотолерантного теста

ПГТТ выполнялся универсально всем участницам при первом визите, а затем в динамике только в когорте СПЯ во время второго визита. Предварительно обследуемым давалась рекомендация сохранять привычный характер питания. Исследование начиналось в утренние часы, после 8–12-часового ночного голодания. Процедура включала исходный забор венозной крови натощак, после чего испытуемая принимала внутрь раствор 75 г безводной глюкозы в 250–300 мл воды (в течение 5 мин). Через 1 и 2 часа после нагрузки производился повторный забор крови. Количественное определение гликемии осуществлялось незамедлительно в центральной лаборатории НМИЦ им. В.А. Алмазова на

биохимическом анализаторе Хитачи-902 с применением реактивов Roche Diagnostics (Швейцария).

2.3.3 Методика гормонального обследования

Образцы венозной крови для определения концентраций ЛГ, ФСГ, тестостерона, ГСПГ, инсулина, ТТГ, пролактина, лептина, андростендиона и 17-ОН-прогестерона получали посредством пункции локтевой вены натощак, на 3–5 день менструального цикла. Аналитическая работа выполнена в центральной лаборатории НМИЦ им. В.А. Алмазова. Широкая панель аналитов (ЛГ, ФСГ, тестостерон, ГСПГ, инсулин, ТТГ, пролактин) исследовалась методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на платформе Elecsys 2010 с расходными материалами Roche Diagnostics (Германия). Колебания уровней 17-ОН-прогестерона и андростендиона оценивались с помощью наборов DRG (Германия). Для количественного определения антимюллерова гормона применялся иммунохемилюминесцентный метод (Access AMH, Beckman Coulter, США). Содержание лептина анализировалось рутинным твердофазным ИФА-методом с использованием наборов EIA.

Расчетным методом определяли индекс инсулинорезистентности HOMA-IR: (инсулин натощак (мкЕд/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)) / 22,5. Пороговым значением нормы считали показатель <3,0 [85].

Индекс свободных андрогенов рассчитывали как отношение: общий тестостерон/ГСПГ х100, принимая за референсный диапазон 0,8–11% [17].

2.3.4 Методика биохимического исследования крови

Изучение липидного спектра и активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) проводилось на образцах сыворотки, взятых строго натощак после 8-12-часового периода голодания. Анализы выполнялись на автоматическом анализаторе Cobas Integra 400 (Roche, Швейцария). Панель измеряемых показателей включала общий

холестерин, триглицериды, ХС ЛПВП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП с расчетом коэффициента атерогенности, а также уровень АЛТ.

2.3.5 Инструментальные методы диагностики

Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось на Voluson 10 (GE HealthCare, США) с использованием вагинального объёмного датчика RIC5-9W (5–9 МГц) в фолликулярную фазу на этапе включения для верификации/исключения эхографических критериев СПЯ и иной органической патологии. Поликистозная морфология яичников оценивалась в соответствии с международными рекомендациями [129]: наличие 12 и более фолликулов диаметром 2–9 мм в яичнике и/или увеличение объема яичника до 10 см³ и более (критерии Роттердама); с учетом российских клинических рекомендаций (2025 г.) [17], предусматривающих при использовании высокочастотных датчиков (≥8 МГц) критерий 20 и более фолликулов диаметром 2–9 мм. Все ультразвуковые исследования выполнял один специалист.

В динамике для пациенток с СПЯ осуществлялся ультразвуковой мониторинг овуляции (фолликулометрия) в режиме с 14-го дня цикла через 3 дня до визуализации желтого тела. Факт состоявшейся овуляции подтверждался визуализацией желтого тела в яичнике [8].

2.3.6 Методика определения маркеров воспаления

В образцах сыворотки крови определяли концентрации 36 цитокинов, хемокинов и ростовых факторов с применением технологии Luminex® xMAP™. Для анализа использовали коммерческую панель Merck Milliplex (каталожный номер HCYTMAG-60K-PX38) на основе магнитных микросфер с флуоресцентной кодировкой. В состав мультиплексной панели входили следующие аналиты: интерлейкин 1 альфа (ИЛ-1α), интерлейкин 1 бета (ИЛ-1β), рецепторный антагонист интерлейкина 1 (ИЛ-1RA), интерлейкин 2 (ИЛ-2), интерлейкин 3 (ИЛ-

3), интерлейкин 4 (ИЛ-4), интерлейкин 5 (ИЛ-5), интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 7 (ИЛ-7), интерлейкин 8 (ИЛ-8), интерлейкин 9 (ИЛ-9), интерлейкин 10 (ИЛ-10), интерлейкин 12 (ИЛ-12), интерлейкин 13 (ИЛ-13), интерлейкин 15 (ИЛ-15), интерлейкин 17A (ИЛ-17A), интерлейкин 18 (ИЛ-18), интерлейкин 22 (ИЛ-22), интерлейкин 27 (ИЛ-27), растворимый лиганд CD40 (sCD40L), фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), фактор некроза опухоли бета (ФНО-β), фракталкин, монокин, индуцируемый гамма-интерфероном (MIG), моноцитарно-хемотаксический белок 1 (MCP-1), моноцитарно-хемотаксический белок 3 (MCP-3), макрофагальный воспалительный белок 1-альфа (MIP-1α), макрофагальный воспалительный белок 1-бета (MIP-1β), Эотаксин, эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов 2 типа (FGF2), fms-подобная тирозинкиназа 3 (FLT3L), тромбоцитарный фактор роста, состоящий из двух субъединиц A (PDGF-AA), тромбоцитарный фактор роста с субъединицами A и B (PDGF-AB/BB), сосудистый эндотелиальный фактор роста A (VEGF-A), а также трансформирующий фактор роста альфа (TGF-α).

Аналитический принцип метода основан на связывании целевого аналита специфическими антителами, иммобилизованными на поверхности флуоресцентно-кодированных магнитных шариков. После захвата аналита в реакционную смесь вводили биотинилированные детектирующие антитела, а затем инкубировали с конъюгатом стрептавидин-фикоэритрин, что завершало формирование детектируемого комплекса на поверхности каждой микросферы. Каждая отдельная микросфера идентифицировалась по ее уникальному флуоресцентному коду, а количественная оценка биоанализа проводилась на основании интенсивности флуоресцентного репортерного сигнала. Результаты измерений выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл) или нанограммах на миллилитр (нг/мл) [72].

2.3.7 Оценка овуляции

Исходная оценка овуляторной функции проводилась при включении в исследование на основании комплекса методов:

− сбор анамнеза с ретроспективным анализом менструального календаря за 12 месяцев, предшествовавших включению;

− и/или -биохимическая верификация овуляции по концентрации прогестерона в сыворотке крови;

− в ряде случаев ультразвуковой мониторинг фолликулогенеза (при условии, что пациентка проходила его самостоятельно в рамках планирования беременности).

Ановуляция на исходном уровне устанавливалась при соответствии хотя бы одному из перечисленных критериев. По данным менструального календаря хроническая ановуляция предполагалась при наличии менструальных циклов продолжительностью более 35 дней (олигоовуляция), менее 8 менструаций за предыдущие 12 месяцев либо аменорее продолжительностью более 90 дней.

Биохимический критерий применялся у женщин с регулярным циклом (21–35 дней): ановуляторным считался цикл, в котором концентрация прогестерона в сыворотке, определенная в середине лютеиновой фазы (за 7 ± 2 дня до ожидаемой менструации), составляла менее 3,0 нг/мл (менее 9,54 нмоль/л).

Ультразвуковой критерий использовался у пациенток с нерегулярным циклом длительностью свыше 35 дней (с вариабельным межменструальным интервалом): ановуляцией считалось отсутствие образования желтого тела по результатам УЗИ-мониторинга, проведенного в течение двух последовательных месяцев. Наличие доминантного фолликула диаметром ≥18 мм само по себе не являлось доказательством овуляции.

Контрольная оценка овуляторной функции выполнялась на 3-6 месяцах диетической интервенции. О восстановлении овуляции судили при наличии минимум одного документированного овуляторного цикла за период наблюдения,

верифицированного по ультразвуковому признаку − наличию желтого тела в яичнике.

При невозможности провести ультразвуковой мониторинг по организационным причинам овуляция у женщин со средней продолжительностью цикла 21–35 дней верифицировалась биохимически: концентрация прогестерона определялась за 7 ± 2 дня до предполагаемой менструации, и значения ≥3,0 нг/мл (≥9,54 нмоль/л) расценивались как подтверждение овуляции.

2.3.8 Принципы соблюдения и контроля приверженности рекомендуемой диеты

Методом случайного распределения участницы были разделены на две группы вмешательства, каждая из которых в течение 12 недель придерживалась одной из двух типов диет-низкоуглеводной либо средиземноморской диеты. Подробное разъяснение принципов назначенного рациона проводилось индивидуально врачом-эндокринологом. Всем включенным в исследование были выданы унифицированные диетические рекомендации, обязательным компонентом которых являлся персональный расчет энергетической ценности суточного рациона. Вычисление проводилось по уравнению Миффлина–Сент-Джеора с коррекцией на коэффициент двигательной активности [16, 50]. При наличии избыточной массы тела или ожирения целевая калорийность устанавливалась на уровне 80% от вычисленной энергопотребности, что обеспечивало условия для редукции веса.

Рацион с ограничением углеводов предполагал минимизацию поступления легкоусвояемых углеводов, источником которых служат зерновые и хлебобулочные изделия, сдобная выпечка, корнеплоды с высоким содержанием крахмала, подслащенные напитки и кондитерская продукция. Основу пищевого рациона составляли несладкие молочные изделия, различные виды мяса и птицы, рыба, яйца, а также избранные овощи с низким содержанием углеводов. Количественным ориентиром служило потребление углеводов в объеме, не

превышающем 100 граммов в сутки, при ориентировочной структуре макронутриентов: углеводы 30%, белки 35%, жиры 35% [56].

Средиземноморская модель питания базировалась на включении в рацион цельных, прошедших минимальную кулинарную обработку продуктов. К таковым относились овощи и фрукты, цельнозерновые и бобовые культуры, орехи и семена, оливковое масло, рыбные блюда, мясо птицы, а также умеренный объем молочной продукции [159]. Суточное потребление белка лимитировалось величиной 0,8 г на килограмм массы тела. В качестве целевого параметра поступления пищевых волокон было принято значение не менее 14 г на каждую 1000 ккал рациона. Рекомендуемое распределение макронутриентов задавалось в пропорции: порядка 55% углеводов, 15% белков и 30% жиров.

Мониторинг соблюдения назначенного рациона обеспечивался посредством специализированного мобильного приложения Диа Компанион, созданного в НМИЦ им. В.А. Алмазова [126]. Участницы на ежедневной основе вносили в него сведения о фактическом питании. Программная среда приложения аккумулировала развернутую информацию о нутритивном составе блюд и отдельных продуктов, охватывая показатели содержания макронутриентов, пищевых волокон, калорийности, гликемического индекса и микронутриентов. Один раз в неделю заполненные дневники питания подвергались анализу со стороны врача-эндокринолога, на основании чего оценивалась степень соблюдения рекомендаций и предоставлялась индивидуальная обратная связь.

2.4 Методы статистического анализа

Все статистические расчеты выполнялись с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 26.0 (IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США). Данные с распределением, отличным от нормального, представлены в виде медиан и межквартильных размахов (IQR).

Сравнение показателей внутри групп до и после вмешательства проводилось с использованием критерия Уилкоксона для парных сравнений. Сравнение групп

по уровням показателей на исходном этапе (пациентки с СПЯ и контрольная группа) выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Для оценки различий динамики показателей между группами вмешательства (низкоуглеводная и средиземноморская диеты) для каждой участницы рассчитывалась индивидуальная разность значений показателя (дельта = значение «после» минус значение «до»), после чего дельты сравнивались между группами с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Категориальные переменные сравнивались с использованием точного критерия Фишера. Для оценки различий уровней маркеров воспаления между группами с поправкой на исходный индекс массы тела (ИМТ) использовался однофакторный анализ ковариации (ANCOVA): в модель включались фиксированный фактор «наличие СПЯ» и ковариата «ИМТ»; предварительно проверялось допущение о гомогенности наклонов регрессии (взаимодействие «диагноз × ИМТ»). Для оценки независимого вклада типа диеты в восстановление овуляции с поправкой на динамику антропометрических показателей применялся бинарный логистический регрессионный анализ.

Все статистические тесты были двусторонними. Для первичных конечных точек уровень значимости был установлен на уровне $p < 0.05$. Поскольку иммунологическая панель включала 36 аналитов, для контроля множественных сравнений применялась процедура Бенджамини–Хохберга (контроль доли ложных открытий, false discovery rate, FDR) отдельно в каждом семействе сравнений (в пределах одной таблицы). Скорректированное p-значение (p BH) рассчитывалось по формуле $p\ BH = p \times m / i$, где m − число тестов в семействе, i − ранг p-значения при ранжировании от меньшего к большему; различия со значением p BH <0,05 считались статистически значимыми.

Размер выборки в настоящем исследовании рассчитан для двух заранее заданных первичных конечных точек: изменения индекса HOMA-ИР (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) и изменения индекса свободных андрогенов (ИСА). Для каждой конечной точки различие изменений показателя между группами и его стандартное отклонение определялись по данным пилотного исследования (n=10) и подставлялись в формулу расчета размера выборки для

двустороннего сравнения независимых групп (программа G*Power, версия 3.1; α=0,05; мощность исследования 80%). Большее из двух полученных значений составило 46 участниц на группу; включение 46 пациенток в каждую группу обеспечивало мощность не менее 80% для обеих первичных конечных точек. С учетом ожидаемого отсева 20% целевой размер выборки определен в 110 пациенток (по 55 в каждой группе). Фактический отсев участниц составил 22,7% (25 из 110) и немного превысил плановый уровень 20%; исследование завершили 44 участницы группы НУД и 41 участница группы СрД. Расчётная мощность при фактической численности для размера эффекта, определённого в пилотном исследовании (d≈0,6), составила 79,5% и 76,5% соответственно. Минимальный размер эффекта, обнаруживаемый при достигнутой численности с мощностью 80%, составил d=0,60 для группы НУД и d=0,63 для группы СрД, что практически соответствует расчётному размеру эффекта (d≈0,6).

Восстановление овуляции, динамика показателей липидного профиля и динамика маркеров воспаления рассматривались в качестве вторичных конечных точек. Поскольку расчет численности выборки выполнен для первичных конечных точек, результаты, относящиеся ко вторичным, носят предварительный характер и требуют подтверждения в исследованиях, специально рассчитанных на данные конечные точки.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Сравнение маркеров хронического воспаления у женщин с синдромом поликистозных яичников и группы контроля

Для решения первой задачи исследования проведен сравнительный анализ расширенной панели маркеров хронического воспаления (36 аналитов) у женщин с СПЯ и здоровых женщин контрольной группы, в том числе в подгруппах с нормальной и избыточной массой тела.

Для выполнения данного этапа исследования было отобрано 89 пациенток (данное число определялось в соответствии с количеством реактивов в наборе для определения маркеров воспаления): 44 пациентки с СПЯ и 45 здоровых женщин, которые были разделены на две группы по ИМТ.

Результаты сравнительного анализа уровней интерлейкинов у женщин с СПЯ и контрольной группой представлены в таблице 5 (сравнение групп в целом, без разделения по ИМТ) и таблице 6 (сравнение с разделением обеих групп на подгруппы с нормальным и избыточным весом). В таблицы включены 19 интерлейкинов. Как видно из таблицы 5, достоверно выше у женщин с СПЯ уровни ИЛ-1α, ИЛ-1RA, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17A, ИЛ-18 и ИЛ-22. Данные цитокины сохраняют статистическую значимость после коррекции методом Бенджамини–Хохберга. Для маркеров, сохранивших статистическую значимость после коррекции Бенджамини–Хохберга, выполнена оценка влияния массы тела методом анализа ковариационной модели (ANCOVA) с поправкой на ИМТ (непрерывная ковариата). После поправки на ИМТ различия между пациентками с СПЯ и группой контроля сохранились по ИЛ-1RA ($p=0,008$), ИЛ-6 ($p=0,010$), ИЛ-2 ($p=0,034$) и ИЛ-15($p=0,030$).

Таблица 5 − Сравнение уровней интерлейкинов между женщинами с синдромом поликистозных яичников и группой контроля

Показатель	СПЯ(n=44)	Контроль(n=45)	p	p**
ИЛ-1α, пг/мл	1,3[0,5-5,9]	0[0-2,5]	0,014*	–
ИЛ-1β, пг/мл	13,2[5,2-21,7]	5,8[1,7-16,9]	0,052	–
ИЛ-1 RA, пг/мл	1,5[0,9-2,2]	0,8[0,4-1,0]	<0,001*	0,008
ИЛ-2, пг/мл	0,43[0-1,14]	0[0-0,11]	<0,001*	0,034
ИЛ-3, пг/мл	0,05[0-0,6]	0[0-0,09]	0,053	–
ИЛ-4, пг/мл	0,05[0-0,6]	0[0,0-0,0]	0,002*	–
ИЛ-5, пг/мл	1,9[1,3-3,6]	1,4[0,9-3,5]	0,144	–
ИЛ-6, пг/мл	0,7[0,4-1,2]	0,07[0-0,48]	<0,001*	0,010
ИЛ-7, пг/мл	0,4[0,08-0,99]	0,2[0-0,87]	0,268	–
ИЛ-8, пг/мл	1,5[1,0-2,1]	1,5[0,8-1,97]	0,534	–
ИЛ-9, пг/мл	5,7[0-11,4]	0[0-3,9]	0,007*	–
ИЛ-10, пг/мл	0,0[0,0-0,0]	0,0[0,0-0,0]	0,967	–
ИЛ-12, пг/мл	21,9[16-28,7]	16[9,8-20,7]	0,005*	–
ИЛ-13, пг/мл	74,1[43,9-143,5]	36,7[3-81,2]	0,001*	–
ИЛ-15, пг/мл	7,6[5,6-9,5]	6,3[4,2-7,6]	0,004*	0,030
ИЛ-17А, пг/мл	5,6[1,5-8,8]	0,5[0,2-4,4]	<0,001*	–
ИЛ-18, пг/мл	14,9[10,1-22,9]	9,7[4,5-16,4]	0,003*	–
ИЛ-22, пг/мл	0,0[0,0-29,1]	0,0[0,0-0,0]	0,012*	–
ИЛ-27, пг/мл	1266[967,7-1703,3]	1303,7[1058-1652,4]	0,768	–

Примечание: *различие сохраняет статистическую значимость после коррекции на множественные сравнения методом Бенджамини–Хохберга в пределах таблицы; **оценка влияния массы тела методом Ancova; ИЛ − интерлейкин; ИЛ-1 RA − антагонист рецептора интерлейкина 1

Таблица 6 − Сравнение уровней интерлейкинов между женщинами с синдромом поликистозных яичников и группой контроля с разделением по индексу массы тела

Показатель	ИМТ≥25		p	ИМТ <25		p
	СПЯ (n=25)	Контроль (n=23)		СПЯ (n=19)	Контроль(n=22)	
ИЛ-1α, пг/мл	2,56[0,0-5,92]	0,51[0,0-5,92]	0,358	1,3[0,5-6,9]	0[0-3,2]	0,006
ИЛ-1β, пг/мл	13,27[3,62-21,54]	5,86[1,74-17,41]	0,230	11,7[5,8-21,7]	5,2[0,7-16,9]	0,124
ИЛ-1 RA, пг/мл	1,95[1,34-2,75]	0,96[0,69-1,12]	<0,001	1,0[0,9-1,9]	0,5[0,3-0,8]	0,001
ИЛ-2, пг/мл	0,43[0,0-0,85]	0,0[0,0-0,14]	0,012	0,28[0-1,5]	0[0-0,6]	0,004
ИЛ-3, пг/мл	0,09[0,0-0,29]	0,05[0,0-0,22]	0,484	0,7[0-0,2]	0,0[0,0-0,0]	0,030
ИЛ-4, пг/мл	0,05[0,0-0,54]	0,0[0,0-0,0]	0,094	0,5[0-0,6]	0,0[0,0-0,0]	0,008
ИЛ-5, пг/мл	1,94[1,39-3,99]	1,59[0,94-4,05]	0,448	1,99[1,24-3,35]	1,29[0,84-3,1]	0,184
ИЛ-6, пг/мл	1,2[0,58-2,17]	0,32[0,0-0,64]	0,002	0,48[0,24-1,12]	0,0[0,0-0,24]	0,004
ИЛ-7, пг/мл	0,33[0,07-0,81]	0,27[0,21-1,19]	0,644	0,75[0,08-1,05]	0,08[0,0-0,75]	0,050
ИЛ-8, пг/мл	1,43[0,95-1,83]	1,77[1,08-2,23]	0,116	1,56[1,12-2,63]	0,98[0,66-1,56]	0,034
ИЛ-9, пг/мл	5,26[0,0-11,35]	0,0[0,0-2,56]	0,060	6,71[0,0-12,01]	0,0[0,0-3,99]	0,048
ИЛ-10, пг/мл	0,0[0,0-0,0]	0,0[0,0-0,0]	0,669	0,0[0,0-0,0]	0,0[0,0-0,0]	0,555
ИЛ-12, пг/мл	21,95[17,25-25,4]	18,44[9,87-27,09]	0,176	22,53[13,62-31,02]	14,84[7,27-19,62]	0,012
ИЛ-13, пг/мл	58,98[31,58-128,68]	46,26[7,6-106,89]	0,373	75,93[54,9-194,96]	19,64[1,22-54,9]	<0,001
ИЛ-15, пг/мл	7,64[6,49-9,96]	7,31[5,32-8,12]	0,235	7,8[4,98-8,61]	4,8[3,23-6,32]	0,006
ИЛ-17A, пг/мл	5,62[1,98-8,82]	1,57[0,29-5,03]	0,033	5,33[1,57-8,82]	0,57[0,29-4,43]	0,002
ИЛ-18, пг/мл	16,29[10,37-24,37]	10,18[5,78-17,41]	0,049	14,93[9,82-20,5]	8,84[3,51-13,92]	0,025
ИЛ-22, пг/мл	0,0[0,0-26,1]	0,0[0,0-0,0]	0,097	0,0[0,0-121,66]	0,0[0,0-0,0]	0,060
ИЛ-27, пг/мл	1073,96[772,69-1476,52]	1303,77[1022,43-1803,25]	0,124	1478,66[1190,23-1763,21]	1320,66[1070,85-1529,68]	0,205

Примечание: ИЛ-интерлейкин; ИЛ-1 RA-антагонист рецептора интерлейкина 1.
ИМТ – индекс массы тела

Сравнительные данные по уровням хемокинов между женщинами с СПЯ и контрольной группой представлены в таблице 7 (без разделения по ИМТ) и таблице 8 (с разделением по ИМТ). В таблицы включены FKN, MIG, MCP-1, MCP-3, MIP-1α, MIP-1β и Эотаксин.

У женщин с СПЯ были выше уровни хемокинов, таких как FKN (медианы 140,8 пг/мл против 97,8 пг/мл, p <0,001), MCP-3 (медианы 8,4 пг/мл против 5,0 пг/мл, p <0,001), MIP-1 α (медианы 16,2 пг/мл против 6,0 пг/мл, p=0,001) и MIP-1 β (медианы 17,1 пг/мл против 12,3 пг/мл, p=0,001). Данные цитокины сохраняют статистическую значимость после коррекции методом Бенджамини–Хохберга. Для маркеров, сохранивших статистическую значимость после коррекции Бенджамини–Хохберга, выполнена оценка влияния массы тела методом анализа ковариационной модели (ANCOVA) с поправкой на ИМТ (непрерывная ковариата). После поправки на ИМТ различия между пациентками с СПЯ и группой контроля сохранились по MCP-3 (p=0,021), MIP-1α (p=0,028) и MIP-1β(p=0,004).

Таблица 7 − Сравнение уровней хемокинов между женщинами с синдромом поликистозных яичников и группой контроля

Показатель	СПЯ(n=44)	Контроль(n=45)	p	p**
FKN, пг/мл	140,8[113-216,4]	97,8[81,1-134,1]	<0,001*	−
MIG, пг/мл	687[562-808]	695,5[433-1152]	0,878	−
MCP-1, пг/мл	161[123,8-191]	153[121,4-181,7]	0,732	−
MCP-3, пг/мл	8,4[6,2-21,8]	5[0,6-8,4]	<0,001*	0,021
MIP-1α, пг/мл	16,2[8,5-26,2]	6[0,7-14]	0,001*	0,028
MIP-1β, пг/мл	17,1[14,3-20,5]	12,3[10,5-16,6]	0,001*	0,004
Эотаксин, пг/мл	45,3[37,7-61,6]	43,9[30,8-60,7]	0,654	−

Примечание: *различие сохраняет статистическую значимость после коррекции на множественные сравнения методом Бенджамини–Хохберга в пределах таблицы; **-оценка влияния массы тела методом Ancova.

FKN-Фракталин, MIG − Монокин, индуцируемый гамма-интерфероном, MCP-1 моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, MCP-3 моноцитарный хемоаттрактантный белок 3, MIP-1α макрофагальный воспалительный белок 1-альфа, MIP-1β макрофагальный воспалительный белок 1-бета

Таблица 8 − Сравнение хемокинов между женщинами с синдромом поликистозных яичников и группой контроля с разделением по индексу массы тела

Показатель	ИМТ≥25		p	ИМТ <25		p
	СПЯ (n=25)	Контроль (n=23)		СПЯ (n=19)	Контроль(n=22)	
FKN, пг/мл	134,18[105,58-168,95]	113,08[81,14-150,5]	0,202	153,61[130,79-266,05]	89,67[72,1-120,33]	<0,001
MIG, пг/мл	689,96[590,98-784,09]	1047,81[687,13-1238,94]	0,025	656,81[497,31-825,76]	470,75[427,05-740,17]	0,067
MCP-1, пг/мл	153,7[106,37-183,32]	168,61[153,07-199,03]	0,059	180,19[141,11-192,8]	132,52[112,04-158,57]	0,006
MCP-3, пг/мл	8,44[4,95-18,02]	6,26[1,03-14,18]	0,165	9,64[6,83-37,35]	2,77[0,0-7,38]	<0,001
MIP-1α, пг/мл	16,98[10,64-25,47]	6,12[0,77-16,2]	0,026	15,93[8,59-29,14]	4,3[0,77-14,07]	0,018
MIP-1β, пг/мл	16,63[14,97-19,88]	13,07[11,6-17,84]	0,097	17,51[14,06-22,05]	10,98[8,84-14,37]	0,003
Эотаксин, пг/мл	37,71[30,14-44,33]	43,28[30,03-63,13]	0,097	54,17[45,8-64,28]	44,05[31,55-48,9]	0,010

Примечание: FKN-Фракталин, MIG− Монокин, индуцируемый гамма-интерфероном, MCP-1 моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, MCP-3 моноцитарный хемоаттрактантный белок 3, MIP-1α макрофагальный воспалительный белок 1-альфа, MIP-1β макрофагальный воспалительный белок 1-бета.
ИМТ – индекс массы тела

Результаты сравнения факторов роста и цитокинов семейства факторов некроза опухоли между женщинами с СПЯ и контрольной группой представлены в таблице 9 (без разделения по ИМТ) и таблице 10 (с разделением по ИМТ).

У женщин с СПЯ достоверно повышены уровни ФНО-α (медианы 15,6 против 9,4 пг/мл, p<0,001), ФНО-β (8,4 против 3,0 пг/мл, p=0,003), FGF2 (31,2 против 18,1 пг/мл, p<0,001), TGF-α (1,2 против 0,2 пг/мл, p<0,001), EGF (2,2 против 0 пг/мл, p=0,008), sCD40L (252,6 против 134,8 пг/мл, p=0,004) и FLT-3L (p=0,017) по сравнению с контрольной группой. После коррекции на множественные сравнения по методу Бенджамини–Хохберга различия сохранили статистическую значимость для всех перечисленных маркеров, кроме PDGF-AB/BB (исходно p=0,044, после коррекции p=0,055).

Для маркеров, сохранивших статистическую значимость после коррекции Бенджамини–Хохберга, выполнена оценка влияния массы тела методом анализа ковариационной модели (ANCOVA) с поправкой на ИМТ (непрерывная

ковариата). После поправки на ИМТ групповые различия сохранились только для ФНО-α (p=0,042) и ФНО-β (p=0,047), что свидетельствует об ИМТ-независимом характере их связи с СПЯ.

Таблица 9 − Сравнение факторов роста и цитокинов семейства факторов некроза опухоли между женщинами с синдромом поликистозных яичников и группой контроля

Показатель	СПЯ(n=44)	Контроль(n=45)	p*	p **
SCD40L, пг/мл	252,6[158,6-428]	134,8[109,3-337,5]	0,004*	
ФНО-α, пг/мл	15,6[11,5-21,4]	9,4[5,9-12,1]	<0,001*	0,042
ФНО-β, пг/мл	8,4[2,7-16,1]	3[0,6-7,8]	0,003*	0,047
EGF, пг/мл	2,2[0-10,4]	0[0-4,4]	0,008*	−
PDGF AA, пг/мл	410,9[281-797]	426,3[216,6-549,7]	0,198	−
PDGF AB/BB, пг/мл	7311[4770-11590]	6048[3658-7622]	0,044	−
FGF 2, пг/мл	31,2[21-51,7]	18,1[11,4-26,4]	<0,001*	−
FLT 3L, пг/мл	5[2,3-7,3]	2,8[0-5,3]	0,017*	−
VEGF A, пг/мл	11,9[7,1-25,4]	10,9[1,3-23,2]	0,204	−
TGF-α, пг/мл	1,2[0,4-2,3]	0,2[0-0,6]	<0,001*	−

Примечание: *различие сохраняет статистическую значимость после коррекции на множественные сравнения методом Бенджамини–Хохберга в пределах таблицы; **оценка влияния массы тела методом Ancova

sCD40L − растворимый лиганд CD40 (CD154), ФНО-α − фактор некроза опухоли альфа, ФНО-β-фактор некроза опухоли бета, EGF − Эпидермальный фактор роста, FGF2 − фактор роста фибробластов 2 типа, FLT3L − fms-подобная тирозинкиназа 3, PDGF AA − Тромбоцитарный фактор роста, состоящий из двух субъединиц A, PDGF AB/BB − Тромбоцитарный фактор роста с субъединицами A и B, VEGF A− Сосудистый эндотелиальный фактор роста A, TGF-α − Трансформирующий фактор роста альфа.

ИМТ – индекс массы тела.

Таблица 10 − Сравнение факторов роста и цитокинов семейства факторов некроза опухоли между женщинами с синдромом поликистозных яичников и группой контроля с разделением по индексу массы тела

Показатель	ИМТ≥25		p	ИМТ <25		p
	СПЯ(n=25)	Контроль(n=23)		СПЯ(n=19)	Контроль (n=22)	
SCD40L, пг/мл	252,66[154,75-400,17]	146,92[113,75-364,25]	0,170	246,1[158,6-451,6]	124,4[91,5-206]	0,009
ФНО-α, пг/мл	12,73[10,32-18,59]	9,71[8,62-13,62]	0,066	16,5[12,1-45]	7,2[5,2-11,5]	<0,001
ФНО-β, пг/мл	6,11[2,23-12,11]	3,04[1,72-9,59]	0,230	8,8[5,2-24]	2,5[0,6-7,2]	0,004
EGF, пг/мл	5,57[0,0-12,85]	0,0[0,0-4,42]	0,040	2,25[0,21-6,49]	0,0[0,0-4,86]	0,079
PDGF AA, пг/мл	462,48[284,84-797,1]	428,22[166,49-549,74]	0,270	387,6[247,95-812,14]	344,53[225,76-538,12]	0,423
PDGF AB/BB, пг/мл	7488,4[4825,93-10910,01]	6111,17[3511,4-7622,8]	0,213	7311,4[4303,85-11776,66]	4397,67[3719,19-7640,57]	0,138
FGF 2, пг/мл	30,68[21,07-63,87]	14,97[4,83-21,07]	0,001	33,56[22,44-43,59]	18,14[12,34-30,65]	0,017
FLT 3L, пг/мл	5,01[2,65-7,32]	2,25[0,0-4,94]	0,018	6,36[1,73-7,55]	3,44[0,82-5,69]	0,252
VEGF A, пг/мл	9,79[5,46-20,24]	10,04[1,35-23,29]	0,647	15,43[8,3-29,05]	12,04[1,0-23,16]	0,187
TGF-α, пг/мл	1,08[0,4-2,39]	0,17[0,0-0,59]	0,001	1,39[0,59-2,04]	0,4[0,0-0,73]	0,007

Примечание: sCD40L − растворимый лиганд CD40 (CD154), ФНО-α − фактор некроза опухоли альфа, ФНО-β-фактор некроза опухоли бета, EGF − Эпидермальный фактор роста, FGF2 − фактор роста фибробластов 2 типа, FLT3L − fms-подобная тирозинкиназа 3, PDGF AA − Тромбоцитарный фактор роста, состоящий из двух субъединиц A, PDGF AB/BB − Тромбоцитарный фактор роста с субъединицами A и B, VEGF A− Сосудистый эндотелиальный фактор роста A, TGF-α − Трансформирующий фактор роста альфа.
ИМТ – индекс массы тела

3.2 Изменение клинических и биохимических показателей у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты

Из 110 пациенток с СПЯ завершили программу и сдали повторные анализы через 3 месяца на диете 85 женщин: 44 женщины на низкоуглеводной диете и 41 женщина на средиземноморской диете.

3.2.1 Изменение антропометрических показателей у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты

Для решения второй задачи исследования оценивалась динамика антропометрических показателей (масса тела, ИМТ, окружность талии и бедер) у женщин с СПЯ на фоне соблюдения НУД и СрД.

Динамика антропометрических показателей (масса тела, окружность талии и бедер) на фоне соблюдения НУД и СрД представлена в таблице 11 (вся выборка), таблице 12 (подгруппа с избыточной массой тела и ожирением, ИМТ ≥25 кг/м²) и таблице 13 (подгруппа с нормальной массой тела, ИМТ <25 кг/м²). В таблицах приведены значения показателей до и после 12-недельной диетотерапии и значения p при сравнении разностей дельт между диетами.

На фоне соблюдения СрД отмечена статистически значимая положительная динамика антропометрических показателей. Масса тела снизилась с 73,7 [60-98] до 70,0 [59-96] кг (p<0,001; медиана индивидуального изменения −2,0 [−5,45-0] кг): снижение веса зарегистрировано у 28 из 41 пациентки (68,3%), прирост у 9 (22,0%). ОТ составила 80,0 [75-101] см до и 81 [71− 98] см после вмешательства (p=0,001; медиана индивидуального изменения −1,0 [−4,0-0] см): снижение отмечено у 29 пациенток (70,7%), прирост только у 3 (7,3%). ОБ снизилась с 106,5 [98-124,5] до 103 [97-120] см (p <0,001; медиана индивидуального изменения 0,0 [−4,0-0] см):

снижение зафиксировано у 26 пациенток (65,0%) против 2 пациенток (5,0%) с приростом.

Таблица 11 − Изменение антропометрических показателей у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты

Показатель	Низкоуглеводная диета(N=44)		p	Средиземноморская диета(N=41)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
Вес, кг	74,0[59,5-85,6]	69,4[59-80]	<0,001	73,7[60-98]	70[59-96]	<0,001	0,689
Окружность талии, см	83[73-94,5]	82,7[71,7-90]	<0,001	80,0[75-101]	81[71-98]	<0,001	0,382
Окружность бедер, см	105,5[100-112]	103,0[98,2-108,7]	<0,001	106,5[98-124,5]	103[97-120]	<0,001	0,116
Примечание: * значение p при сравнении разностей (дельт) между низкоуглеводной и средиземноморской диетами (t-критерий для независимых выборок)							

Таблица 12 − Изменение антропометрических показателей у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты в подгруппе с индексом массы тела≥25

Показатель	Низкоуглеводная диета (N=26)		p	Средиземноморская диета (N=22)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
Вес, кг	82[78-90]	78[71-88]	<0,001	96[87-112,6]	94,5[77,5-109]	0,001	0,876
Окружность талии, см	92,5[86-102]	88,2[84-96]	0,002	101[91-107]	97[87-100]	0,001	0,542
Окружность бедер, см	111[109-116]	108[103-110]	0,002	123[113-134]	116,5[104,5-130]	0,012	0,383
Примечание: * значение p при сравнении разностей (дельт) между низкоуглеводной и средиземноморской диетами (t-критерий для независимых выборок)							

Таблица 13 − Изменение антропометрических показателей у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты в подгруппе с индексом массы тела<25

Показатель	Низкоуглеводная диета (N=18)		p	Средиземноморская диета (N=19)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
Вес, кг	57,5[54-63]	57[53-63]	0,141	58[55,5-63,72]	59[55,6-60]	0,435	0,753
Окружность талии, см	71[66-75]	69[66-74]	0,141	74[66-78]	71[67-75]	0,157	0,663
Окружность бедер, см	99[95-101]	95[92-100]	0,985	98[94-102]	97[93,2-102]	0,089	0,221
Примечание: * значение p при сравнении разностей (дельт) между низкоуглеводной и средиземноморской диетами (t-критерий для независимых выборок)							

На фоне соблюдения НУД зарегистрирована статистически значимая положительная динамика всех антропометрических показателей. Масса тела снизилась с 74 [59,5-85,6] до 69,4 [59-80] кг (медиана индивидуального изменения −1,35 [−6,0-0] кг), ОТ с 83 [73-94,5] до 82,7 [71,7-90] см (медиана индивидуального изменения −2,0 [−5,0-0] см), ОБ со 105,5 [100− 112] до 103 [98,2-108,7] см (медиана индивидуального изменения −2,0 [−5,75-0] см). Снижение массы тела, ОТ и ОБ отмечено у 30 из 44 (68,2%), 31 из 44 (72,1%) и 32 из 44 (72,7%) пациенток соответственно.

В подгруппе пациенток с избыточной массой тела и ожирением (ИМТ ≥ 25 кг/м²) обе диеты обеспечили статистически значимое снижение массы тела, ОТ и ОБ ($p < 0,05$ для всех показателей). В подгруппе пациенток с нормальной массой тела (ИМТ <25 кг/м²) статистически значимой динамики антропометрических показателей не отмечено ни на одной из диет ($p > 0,05$).

Обе диеты обеспечили достоверное снижение массы тела, окружности талии и бедер, преимущественно в подгруппе с избыточной массой тела и ожирением; достоверных различий между диетами по антропометрическим показателям при сравнении разностей дельт не выявлено.

3.2.2 Изменение метаболических показателей у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты

Для решения второй задачи исследования оценивалась динамика показателей углеводного и липидного обмена (гликемия, инсулин, индекс HOMA, липидный спектр, лептин) у женщин с СПЯ на фоне соблюдения НУД и СрД.

Динамика показателей углеводного и липидного обмена представлена в таблице 14 (вся выборка), таблице 15 (подгруппа с ИМТ ≥25 кг/м²) и таблице 16 (подгруппа с нормальной массой тела). В таблицы включены показатели глюкозного обмена (гликемия натощак и в ПГТТ, инсулин, индекс HOMA), липидный спектр (общий холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), лептин и АЛТ.

Таблица 14 − Изменение метаболических параметров у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты

Показатель	Низкоуглеводная диета (N=44)		p	Средиземноморская диета (N=41)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
Глюкоза, ммоль/л	4,8[4,7-5,1]	4,8[4,5-5]	0,893	4,9[4,6-5,4]	5,0[4,6-5,2]	0,717	0,929
Глюкоза через 1 час в ПГТТ, ммоль/л	6,5[6-8,8]	7,5[6,4-8,6]	0,243	7,4[6,8-9,8]	8,1[6-10,1]	0,636	0,774
Глюкоза через 2 часа в ПГТТ, ммоль/л	6,0[5-7,2]	6,1[4,7-6,9]	0,448	5,3[4,8-7]	5,6[5-6,5]	0,358	0,179
Инсулин, мкЕД/мл	12,5[9,3-16]	10,2[7-16,3]	0,004	9,3[6,7-18]	11,5[7,9-15,2]	0,484	0,249
Инсулин через 1 час в ПГТТ, мкЕД/мл	93,3[35-146]	91[68-116]	0,544	87[51,3-209]	101[74-134]	0,347	0,264
Инсулин через 2 часа в ПГТТ, мкЕД/мл	63[35,4-91]	52[31,5-79]	0,529	69,1[49,6-90]	49,4[39-84]	0,012	0,201
HOMA индекс	2,5[2-3,9]	2,2[1,4-3,9]	0,027	1,8[1,4-3,9]	2,4[1,5-3,8]	0,433	0,370

Продолжение таблицы 14

Показатель	Низкоуглеводная диета (N=44)		p	Средиземноморская диета (N=41)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
ХС, ммоль/л	4,5[3,6-4,8]	4,4[4-4,6]	0,308	4,9[4,2-5,3]	4,6[3,8-5,2]	0,010	0,008
ЛПНП, ммоль/л	2,6[2,1-3]	2,6[2,4-2,8]	0,053	3[2,5-3,4]	2,8[2,1-3,2]	0,002	0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,1[1-1,5]	1,2[1-1,6]	0,935	1,4[1,1-1,6]	1,3[1,1-1,5]	0,031	0,144
Триглицериды, ммоль/л	0,9[0,6-1,2]	0,7[0,6-1,0]	0,075	0,8[0,6-1]	0,7[0,6-1,1]	0,002	0,155
Лептин, нг/мл	37[19,9-69]	17,8[10-30]	0,001	30,5[14,1-70]	15,7[9,4-32,8]	0,001	0,871
АЛТ, Ед/л	13,6[10-24]	13,3[10-17]	0,427	15,5[11,5-23]	12,6[10-19]	0,028	0,669

Примечание: * значение p при сравнении разностей (дельт) между низкоуглеводной и средиземноморской диетами (t-критерий для независимых выборок); ПГТТ − пероральный глюкозотолерантный тест; HOMA индекс − индекс оценки гомеостаза инсулинорезистентности; ХС − холестерин; ЛПНП − липопротеины низкой плотности; ЛПВП − липопротеины высокой плотности; АЛТ − аланинаминотрансфераза

Таблица 15 − Изменение метаболических параметров у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты в подгруппе с индексом массы тела≥25

Показатель	Низкоуглеводная диета (N=26)		p	Средиземноморская диета (N=22)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
Глюкоза, ммоль/л	5,0[4,8-5,2]	4,9[4,7-5,2]	0,568	5,2[4,9-5,5]	5,1[4,8-5,3]	0,178	0,634
Глюкоза через 1 час в ПГТТ, ммоль/л	7,6[6,1-9,6]	8[6,4-9,9]	0,576	8,2[7-11,4]	8,6[7,2-10,4]	0,685	0,975
Глюкоза через 2 часа в ПГТТ, ммоль/л	6,5[5,6-7,5]	6,3[5,3-7,9]	0,929	6,6[6,2-7,9]	6,1[5,6-7,1]	0,033	0,172
Инсулин, мкЕД/мл	16[9,1-19,5]	12[7,5-17]	0,002	18,7[13,5-25,7]	17[12,7-24,7]	0,291	0,363
Инсулин через 1 час в ПГТТ, мкЕД/мл	95,6[48-143]	98,8[78-165]	0,174	144[71,3-190]	121[89,7-158,8]	0,910	0,363
Инсулин через 2 часа в ПГТТ, мкЕД/мл	85,8[49-130]	65[44-100]	0,551	99[60-156]	74,7[46,4-116,8]	0,019	0,166

Продолжение таблицы 15

Показатель	Низкоуглеводная диета (N=26)		p	Средиземноморская диета (N=22)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
HOMA индекс	3,7[2-4,4]	2,8[1,5-4,1]	0,006	4,5[2,9-5,8]	4,0[2,9-5,3]	0,189	0,469
ХС, ммоль/л	4,7[4-5,1]	4,5[4,1-4,7]	0,716	4,5[4-5,5]	4,1[3,5-5,0]	0,046	0,050
ЛПНП, ммоль/л	2,7[2,2-3,1]	2,7[2,4-2,9]	0,412	2,9[2,3-3,7]	2,6[2-3,3]	0,003	0,007
ЛПВП, ммоль/л	1,1[1,0-1,5]	1,1[1,0-1,5]	0,338	1,1[0,9-1,3]	1,1[0,9-1,2]	0,123	0,100
Триглицериды, ммоль/л	1,1[0,8-1,4]	1,0[0,7-1,1]	0,076	1,0[0,8-1,5]	0,9[0,7-1,3]	0,004	0,182
Лептин, нг/мл	46,7[31-68]	32[17,3-45,8]	0,002	56[39-89,3]	40[20-56,8]	0,009	0,820
АЛТ, Ед/л	16,5[2,5-23]	13[11,7-20]	0,726	21[17-27]	16,8[12-25]	0,002	0,156
Примечание: * значение p при сравнении разностей (дельт) между низкоуглеводной и средиземноморской диетами (t-критерий для независимых выборок); ПГТТ − пероральный глюкозотолерантный тест; HOMA индекс − индекс оценки гомеостаза инсулинорезистентности; ХС − холестерин; ЛПНП − липопротеины низкой плотности; ЛПВП − липопротеины высокой плотности; АЛТ − аланинаминотрансфераза							

Таблица 16 − Изменение метаболических параметров у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты в подгруппе с индексом массы тела<25

Показатель	Низкоуглеводная диета(N=18)		p	Средиземноморская диета (N=19)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
Глюкоза, ммоль/л	4,5[4,3-4,8]	4,6[4,3-4,9]	0,586	4,7[4,5-5,1]	4,7[4,6-5,2]	0,170	0,767
Глюкоза через 1 час в ПГТТ, ммоль/л	6,5[5-7,1]	6,5[5,8-7,5]	0,248	7,2[5,9-9,0]	7,0[5,5-9,8]	0,744	0,719
Глюкоза через 2 часа в ПГТТ, ммоль/л	5,3[5-5,5]	5,0[4,7-6,7]	0,231	5,1[4,8-5,5]	5,4[4,8-6,6]	0,811	0,743
Инсулин, мкЕД/мл	8,1[4,2-9,4]	7,1[4,9-9,9]	0,813	6,7[4,8-9,4]	6,7[5,8-12]	0,679	0,799
Инсулин через 1 час в ПГТТ, мкЕД/мл	51,4[44-87]	51,8[47-67]	0,349	82[42-111]	77[55-98]	0,267	0,775

Продолжение таблицы 16

Показатель	Низкоуглеводная диета(N=18)		p	Средиземноморская диета (N=19)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
Инсулин через 2 часа в ПГТТ, мкЕД/мл	35,6[28-45]	32,4[19,5-48]	0,845	52[30-68,9]	41[33-57,8]	0,420	0,845
HOMA индекс	1,6[0,8-2,2]	1,5[0,9-2]	0,845	1,4[1-1,8]	1,5[1,1-2,6]	0,586	0,839
ХС, ммоль/л	4,8[4,5-5,3]	4,6[4,1-5,9]	0,286	5,0[4,4-5,2]	4,7[4-5,1]	0,139	0,066
ЛПНП, ммоль/л	2,7[2,1-3,3]	2,7[2,2-3,7]	0,045	3,0[2,7-3,4]	2,9[2,4-3,2]	0,231	0,014
ЛПВП, ммоль/л	1,6[1,2-2]	1,6[1,3-1,9]	0,338	1,5[1,4-1,9]	1,4[1,3-1,7]	0,064	0,822
Триглицериды, ммоль/л	0,6[0,5-0,9]	0,7[0,6-0,8]	0,711	0,6[0,5-0,8]	0,6[0,5-0,7]	0,356	0,443
Лептин, нг/мл	14,8[5,7-27]	10[4,7-16,8]	0,078	14,8[11-35]	9,3[7,2-22,4]	0,004	0,374
АЛТ, Ед/л	12,5[2,7-22]	10[6,8-16,6]	0,332	12[10-15]	13[10-16]	1,0	0,425

Примечание: * значение p при сравнении разностей (дельт) между низкоуглеводной и средиземноморской диетами (t-критерий для независимых выборок); ПГТТ − пероральный глюкозотолерантный тест; HOMA индекс − индекс оценки гомеостаза инсулинорезистентности; ХС − холестерин; ЛПНП − липопротеины низкой плотности; ЛПВП − липопротеины высокой плотности; АЛТ − аланинаминотрансфераза

На фоне соблюдения СрД у пациенток с СПЯ снижался уровень инсулина через 2 часа в ПГТТ (медиана до диеты 69,1 мкЕД/мл и 49,4 мкЕД/мл после, p=0,012), общего холестерина (медианы до диеты 4,9 ммоль/л и 4,6 ммоль/л после, p=0,010), ЛПНП (медианы до диеты 3 ммоль/л и 2,8 ммоль/л после, p=0,002), ТГ (медиана до диеты 0,8 ммоль/л и 0,7 ммоль/л после, p=0,002), лептина (медиана до диеты 30,5 нг/мл и 15,7 нг/мл после, p=0,001) и АЛТ (медиана до диеты 15,5 Ед/л и 12,6 Ед/л после, p=0,028). Данные изменения сохраняются при разделении по ИМТ в подгруппе с избыточным весом.

На фоне соблюдения НУД снижался уровень инсулина натощак (медиана до диеты 12,5 мкЕД/мл и 10,2 мкЕД/мл после, p=0,004), что влияло на снижение индекса HOMA (медиана до диеты 2,5 и после 2,2, p=0,027). Отмечено снижение уровня лептина (медиана до диеты 37 нг/мл и 17,8 нг/мл после, p=0,001). Данные изменения сохраняются при разделении по ИМТ в подгруппе с избыточным весом.

При сравнении разностей дельт, СрД оказалась более эффективной для снижения уровня общего холестерина (p=0,008) и ЛПНП (p=0,001).

Таким образом, обе диеты улучшили показатели углеводного обмена (НУД − инсулин натощак и индекс HOMA, СрД − инсулин через 2 часа в ПГТТ). При сравнении разностей дельт СрД оказалась достоверно эффективнее НУД в отношении снижения общего холестерина и ЛПНП.

3.2.3 Изменение уровня половых гормонов у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты

Для решения третьей задачи исследования оценивалась динамика уровней половых гормонов (ЛГ, ФСГ, общий тестостерон, ИСА, андростендион, ГСПГ) у женщин с СПЯ на фоне соблюдения НУД и СрД.

Результаты анализа изменений уровней половых гормонов представлены в таблице 17 (вся выборка), таблице 18 (подгруппа с ИМТ ≥25 кг/м²) и таблице 19 (подгруппа с нормальной массой тела). В таблицы включены ЛГ, ФСГ, общий тестостерон, ГСПГ, ИСА и андростендион.

При анализе влияния СрД и НУД на гормональный профиль у пациенток с СПЯ, статистически значимых различий внутри подгруппы каждой диеты не выявлено. При сравнении разностей дельт также статистически значимых различий между двумя диетами не выявлено.

Однако, при расчете с поправкой на ИМТ, на фоне соблюдения НУД у женщин с СПЯ в подгруппе с избыточным весом значимо снизился уровень общего тестостерона (медиана до диеты 1,7 нмоль/л и 1,4 нмоль/л после, p=0,037), ИСА (медианы как до диеты, так и после 4,3 %, p=0,040) и андростендиона (медиана до диеты 3,1 нг/мл и 2,9 нг/мл после, p=0,015).

Таблица 17 − Изменение уровня половых гормонов у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты

Показатель	Низкоуглеводная диета(N=44)		p	Средиземноморская диета(N=41)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
ЛГ, мМЕ/мл	7,8[5,2-12,1]	7,5[4,4-12,4]	0,803	9,6[6,8-12,9]	7,9[6,4-12,9]	0,595	0,905
ФСГ, мМЕ/мл	6,5[5,7-7,9]	6,3[5,1-7,4]	0,866	5,8[5,1-6,5]	5,9[4,9-6,8]	0,686	0,895
Тестостерон, нмоль/л	1,7[1,1-2,3]	1,5[0,9-2,2]	0,291	1,7[1,2-2,1]	1,5[1,3-2,0]	0,445	0,833
ГСПГ, нмоль/л	49,6[28-80,8]	53[30,7-81,5]	0,310	37,7[25,1-56,6]	39,5[27,9-53]	0,882	0,351
ИСА, %	3,2[1,6-6,2]	2,9[1,7-5,3]	0,080	4,1[2,8-6,4]	4,2[2,7-8]	0,923	0,054
АНДР, нг/мл	3,3[2,5-5,9]	2,9[2,4-4,6]	0,357	3,1[2,6-4,6]	3[2,2-3,9]	0,361	0,847
Примечание: *значение p при сравнении разностей (дельт) между низкоуглеводной и средиземноморской диетами (t-критерий для независимых выборок). ЛГ- лютеинизирующий гормон, ФСГ − фолликулостимулирующий гормон, ГСПГ − глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА − индекс свободных андрогенов, АНДР − андростендион							

Таблица 18 − Изменение уровня половых гормонов у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты в подгруппе с индексом массы тела≥25

Показатель	Низкоуглеводная диета(N=26)		p	Средиземноморская диета(N=22)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
ЛГ, мМЕ/мл	8,1[5,8-11,9]	6,9[4-11,6]	0,134	8,5[6,4-12,4]	7,4[5,9-10,9]	0,554	0,475
ФСГ, мМЕ/мл	6,4[5,6-7,8]	6,2[5,1-7,1]	0,535	5,7[5,1-6,4]	5,9[4,9-7,1]	0,404	0,282
Тестостерон, нмоль/л	1,7[1,1-2,1]	1,4[1,0-2,0]	0,037	1,8[1,2-2,3]	1,6[1,4-2,4]	0,745	0,432
ГСПГ, нмоль/л	32,9[23,7-50,6]	34,5[24,7-52]	0,093	28,3[17-41,6]	28,6[15,7-40,2]	0,884	0,098
ИСА, %	4,3[3,1-8,8]	4,3[2,6-7,3]	0,040	6,3[3,9-7,9]	7,1[3,9-10,5]	0,614	0,054
АНДР, нг/мл	3,1[2,4-4,9]	2,9[2,6-3,9]	0,015	3,3[2,8-5,0]	3[1,9-3,7]	0,456	0,489
Примечание: *значение p при сравнении разностей (дельт) между низкоуглеводной и средиземноморской диетами (t-критерий для независимых выборок). ЛГ − лютеинизирующий гормон, ФСГ − фолликулостимулирующий гормон, ГСПГ − глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА − индекс свободных андрогенов, АНДР − андростендион							

Таблица 19 − Изменение уровня половых гормонов у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты в подгруппе с индексом массы тела<25

Показатель	Низкоуглеводная диета(N=18)		p	Средиземноморская диета(N=19)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
ЛГ, мМЕ/мл	6,8[4,1-12,6]	7,9[5,3-13,5]	0,248	10,2[8,6-13,6]	9[6,9-14,9]	0,984	0,518
ФСГ, мМЕ/мл	6,6[6,0-8,1]	6,8[5,2-7,8]	0,420	6[5,1-6,7]	5,6[4,8-6,7]	0,845	0,443
Тестостерон, нмоль/л	1,4[0,6-2,3]	1,5[0,7-2,3]	0,231	1,6[1,2-2]	1,3[1,1-1,7]	0,433	0,443
ГСПГ, нмоль/л	83,3[69-111]	85,5[64,9-113]	0,777	56,2[37,7-74,2]	52[39,8-66,8]	0,913	0,988
ИСА, %	1,7[0,7-3]	1,7[0,9-3]	0,396	1,3[1,9-3]	1[1,8-3,1]	0,520	0,336
АНДР, нг/мл	3,7[2,7-6,1]	4,1[2,6-6,8]	0,184	2,9[2,6-4,3]	2,9[2,3-4,1]	0,687	0,284

Примечание: * значение p при сравнении разностей (дельт) между низкоуглеводной и средиземноморской диетами (t-критерий для независимых выборок). ЛГ − лютеинизирующий гормон, ФСГ − фолликулостимулирующий гормон, ГСПГ − глобулин, связывающий половые гормоны, ИСА − индекс свободных андрогенов, АНДР − андростендион

Результаты проведенного анализа показывают, что в общей выборке достоверной динамики половых гормонов не выявлено ни на одной из диет. В подгруппе с избыточной массой тела на фоне НУД достоверно снизились уровни общего тестостерона, ИСА и андростендиона.

3.2.4 Изменение овуляции и менструального цикла у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты

Для решения третьей задачи исследования оценивались восстановление овуляции, наступление спонтанного менструального цикла и его продолжительность у женщин с СПЯ на фоне соблюдения НУД и СрД.

Результаты анализа изменений овуляции и менструального цикла представлены в таблице 20 (восстановление овуляции у женщин с исходной ановуляцией) и таблице 21 (средняя продолжительность менструального цикла).

Анализ изменений овуляции проводился в подгруппах у тех женщин, у которых она изначально отсутствовала. Изначально на фоне соблюдения СрД из 41 пациентки, сдавших анализы второго визита, овуляция не определялась у 35 женщин. Однако, восстановление овуляции произошло у 17 женщин, что составляет 48,6 % от исходной подгруппы. На фоне НУД из 44 пациенток, сдавших анализы второго визита, овуляция не определялась у 41 женщины, из которых восстановление овуляции произошло у 10 человек, что составляет 24,4 % от исходной подгруппы. Сравнительный анализ показал, что СрД статистически значимо превосходила низкоуглеводную по эффективности в восстановлении овуляции (p=0,033).

Таблица 20 − Изменение овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты

Показатель	Низкоуглеводная диета(N=44)	Средиземноморская диета(N=41)	p
Отсутствие овуляции при 1 визите*, N	41	35	–
Появление овуляции через 3 месяца диетотерапии, N	10	17	–
Доля восстановления овуляции (%)	24,4 %	48,6 %	0,033
Примечание: * овуляторная функция оценивалась до начала исследования и повторно через 3-6 месяцев наблюдения			

Помимо овуляции нами проведена оценка наступления спонтанного менструального цикла (МЦ) без приема препаратов прогестерона в подгруппах у тех женщин, у которых ранее не было спонтанного МЦ без приема препаратов прогестерона. Изначально на фоне соблюдения СрД из 41 пациенток, сдавших анализы второго визита, самостоятельного наступления МЦ не было у 24 женщин. Через 3 месяца после соблюдения диеты самостоятельный МЦ пришел у 18 из них, что составляет 75 % от исходной подгруппы. Тогда как на фоне НУД из 44 пациенток, сдавших анализы второго визита, самостоятельного наступления МЦ не было у 29 женщин. Через 3 месяца после соблюдения диеты самостоятельный МЦ пришел у 18 из них, что составляет 62% от исходной подгруппы.

Беременность наступила у 1 пациентки в группе НУД и 6 в группе СрД. Анализ сравнения средней продолжительности МЦ представлен в таблице 21.

Таблица 21 − Изменение средней продолжительности менструального цикла у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты

Показатель	Низкоуглеводная диета(N=44)		P	Средиземноморская диета(N=41)		P	P**
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
Средняя продолжительность МЦ, дни	52[36-60]	45[33-60]	0,052	45[31-90]	41[32-60]	0,001	0,016
Примечание: * изменения показателей статистически значимы (p <0,05); ** значение p при сравнении разностей (дельт) между низкоуглеводной и средиземноморской диетами (t-критерий для независимых выборок). МЦ − менструальный цикл							

На фоне соблюдения СрД произошло значимое уменьшение средней длительности МЦ по сравнению с НУД.

Поскольку восстановление овуляции часто связывают с величиной снижения массы тела, для оценки независимого вклада типа диеты с поправкой на динамику антропометрических показателей нами был выполнен бинарный логистический регрессионный анализ. В модель включены зависимая переменная восстановление овуляции (да/нет) и предикторы: тип диеты, величина снижения массы тела, ОТ и ОБ. Анализ включал 76 пациенток с исходной ановуляцией, завершивших оба визита. Модель оказалась статистически значимой (χ^2=6,512; p=0,039; R^2 Найджелкерка=0,113, ОШ приведены с поправкой на динамику массы тела, ОТ и ОБ. Тип диеты сохранял значимую ассоциацию с восстановлением овуляции после поправки на динамику массы тела, ОТ и ОБ. Соблюдение СрД увеличивало шансы восстановления овуляции в 3 раза по сравнению с НУД (ОШ, скорректированное на динамику антропометрических показателей,=3,02; 95% ДИ 1,13–8,13; p=0,028). Величина снижения массы тела значимым предиктором восстановления овуляции не являлась (p=0,204).

3.2.5 Изменение уровня маркеров хронического воспаления у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты

Для решения четвертой задачи исследования проведен сравнительный анализ динамики маркеров хронического воспаления у женщин с СПЯ на фоне соблюдения НУД и СрД.

Данная часть исследования выполнялась на подвыборке из 63 пациенток (32 на НУД и 31 на СрД). Это связано с техническими ограничениями современных панелей для определения цитокинов, имеющих фиксированное количество доступных мест для анализа в одном наборе. Выборка для анализа была репрезентативной, полученные данные можно экстраполировать на большую выборку пациенток.

Результаты анализа изменений маркеров воспаления представлены в таблице 22 (интерлейкины), таблице 23 (хемокины) и таблице 24 (факторы роста и цитокины семейства факторов некроза опухоли). В каждой таблице приведены значения показателей до и после диетотерапии и значения p при сравнении разностей дельт между диетами.

Таблица 22 − Изменение уровня интерлейкинов у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты

Показатель	Низкоуглеводная диета(N=32)		p	Средиземноморская диета(N=31)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
ИЛ-1α, пг/мл	7,9[4,9-11,9]	6,9[5,2-14,5]	0,344	11,9[7,2-17,2]	7,9[4,9-11,9]	0,031	0,016**
ИЛ-1β, пг/мл	9[4,7-16]	10,4[7,3-15,7]	0,018	9[4,7-18,3]	7,6[3,1-15,4]	0,068	0,002**
ИЛ-1 RA, пг/мл	2,7[1,7-3,8]	3,8[2,0-5,5]	0,001	4,1[2,9-6,7]	3,5[2,3-6,1]	0,072	<0,001**
ИЛ-2, пг/мл	0,6[0,2-1,1]	0,7[0,2-1,3]	0,031	0,57[0,4-0,9]	0,3[0,0-0,93]	0,075	0,006**
ИЛ-3, пг/мл	0,0[0,0-0,0]	0,0[0-0,0]	0,138	0,0[0,0-0,13]	0,0[0,0-0,0]	0,135	0,028**
ИЛ-4, пг/мл	2,7[2,1-3,3]	2,8[2,3-3,4]	0,050	3,4[2,3-4,2]	2,7[1,8-3,6]	0,001	<0,001**
ИЛ-5, пг/мл	2,4[1,7-3,6]	2,5[1,8-3,7]	0,636	2,5[2-4,8]	2,5[1,5-3,9]	0,006	0,024**
ИЛ-6, пг/мл	1,3[0,7-1,9]	1,2[0,8-1,9]	0,317	2,1[0,9-4]	1,5[0,8-4]	0,245	0,122**
ИЛ-7, пг/мл	7,6[5,1-14,5]	8,6[6-13]	0,120	7,3[5,1-11]	6[2,8-14]	0,025	0,005**
ИЛ-8, пг/мл	14,3[10,5-18,8]	14,3[10,4-21]	0,550	17[11,6-26,9]	17,7[10,5-35,4]	0,875	0,616**
ИЛ-9, пг/мл	3,5[0,0-7,5]	4,4[0,0-10,4]	0,070	8[5-13,8]	5,7[0,0-8,5]	0,003	0,001**
ИЛ-10, пг/мл	0,0[0,0-0,0]	0,0[0,0-0,0]	0,374	0,0[0,0-2,4]	0,0[0,0-0,0]	0,173	0,472**
ИЛ-12, пг/мл	33[26,6-40,5]	33[26,6-46]	0,141	35,5[26,6-50,3]	30,4[24-39]	0,004	0,001**
ИЛ-13, пг/мл	38,6[17,4-53,7]	39,9[19,3-69,7]	0,147	67,5[43,8-96,5]	63[39,9-90,6]	0,198	0,061**
ИЛ-15, пг/мл	9,4[6,8-10,9]	10,5[8,3-12]	0,002	10,9[8,9-13]	8,7[6,7-11,3]	0,002	<0,001**
ИЛ-17A, пг/мл	3,1[0,8-6,2]	4,5[2,1-8,3]	0,001	4,9[3,1-9,5]	3,1[1,4-5,7]	0,009	<0,001**
ИЛ-18, пг/мл	17,6[10,4-28,9]	18,3[11,6-28,4]	0,021	24[16,5-34,3]	17,6[8,4-25,9]	<0,001	<0,001**
ИЛ-22, пг/мл	0,0[0,0-0]	0,0[0,0-0,0]	0,176	0,0[0,0-0]	0,0[0,0-2,1]	0,1	0,797
ИЛ-27, пг/мл	1348[821-1698]	1354[792-1675]	0,495	1283[814-1803]	1311[792-1864]	0,539	0,521
Примечание: * значение p при сравнении разностей (дельт) между низкоуглеводной и средиземноморской диетами (t-критерий для независимых выборок),** − различия сохраняют статистическую значимость после коррекции на множественные сравнения по методу Бенджамини–Хохберга (в пределах таблицы)							

Таблица 23 − Изменение уровней хемокинов у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты

Показатель	Низкоуглеводная диета (N=32)		p	Средиземноморская диета (N=31)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
FKN, пг/мл	119[96-170]	129[102-172]	0,530	129[108-170]	108[96-152,9]	0,058	0,070**
MIG, пг/мл	900[751-1199]	961[752-1489]	0,624	1132[958-1595]	1006[803-1482]	0,153	0,117**
MCP-1, пг/мл	539[428-651]	488[407-521]	0,009	485[377-618]	442[315-532]	0,002	0,409**
MCP-3, пг/мл	27,7[24,5-34]	28,5[24,5-34]	0,667	33,4[26,9-42]	29[24-37,3]	0,034	0,088**
MIP-1 α, пг/мл	17,8[13,7-23,4]	20[13,7-24,4]	0,381	22[15-31]	17,8[15-24,4]	0,009	0,005**
MIP-1 β, пг/мл	32[20,8-40]	28,5[22,4-38]	0,104	33,7[25,5-39]	28,3[22,3-46,8]	0,116	0,799**
Эотаксин, пг/мл	124,8[88,3-147,2]	121,2[96,7-164,9]	0,911	108,7[87,6-137,9]	113,8[79,7-133,7]	0,088	0,211

Примечание: * значение p при сравнении разностей (дельт) между низкоуглеводной и средиземноморской диетами (t-критерий для независимых выборок)),** − различия сохраняют статистическую значимость после коррекции на множественные сравнения по методу Бенджамини–Хохберга (в пределах таблицы).

FKN − Фракталин, MIG − Монокин, индуцируемый гамма-интерфероном, MCP-1 моноцитарный хемоаттрактантный белок 1, MCP-3 моноцитарный хемоаттрактантный белок 3, MIP-1 α макрофагальный воспалительный белок 1-альфа, MIP-1 β макрофагальный воспалительный белок 1-бета

Таблица 24 − Сравнение факторов роста и цитокинов семейства факторов некроза опухолей у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты

Показатель	Низкоуглеводная диета(N=32)		p	Средиземноморская диета(N=31)		p	p*
	Исходно	После диеты		Исходно	После диеты		
SCD40L, пг/мл	7851[5589-10204]	8570[5253-11754]	0,454	7170[5586-13136]	7153[5567-9413]	0,710	0,501**
ФНО-α, пг/мл	24,5[19-28,3]	23,4[19-29]	0,322	28,8[24-37]	26,7[20-32]	0,020	0,114**
ФНО-β, пг/мл	2[0,0-4,9]	2,6[0,5-4,9]	0,237	4,9[2,6-7]	4,5[1,9-6,3]	0,081	0,030**
EGF, pg/ml	84,3 [49,1-147]	88[49,4-128,4]	0,974	84,4[46,3-131,2]	83,3[49,4-145,6]	0,232	0,360**
PDGF AA, pg/ml	5587,8[4498,8-6169,6]	5758,4[4718-6091,9]	0,256	5361[3949,9-6567,9]	4660,6[3561,7-5862,6]	0,009	<0.001**
PDGF AB/BB, pg/ml	47456,4[44022,9-50083]	48404,9 [45271-51859]	0,035	46328,7[43185,8-50264,2]	44910,9[39582,8-47673,3]	0,028	<0.001**
FGF 2, pg/ml	59,4[52,7-79,5]	60,7[46,9-81,7]	0,009	68,1 [58,1-85,9]	52,7[52,7-68,1]	0,117	0,001**
FLT 3L, pg/ml	10,7[6,6-13]	12,4[8,8-15]	<0.001	13,2[8,2-18,1]	10,3[7,7-13,6]	0,014	<0.001**
VEGF A, pg/ml	203,8[134-361]	213,4 [135,6-351]	0,013	275[143-418,7]	228,7 [127,9-401,8]	0,008	0,226**
TGF-α, pg/ml	9,2[6,8-11,7]	9,4[6,2-14]	0,387	10,8[8,1-16]	10,5[6,2-12,6]	0,021	0,010**

Примечание: * значение p при сравнении разностей (дельт) между низкоуглеводной и средиземноморской диетами (t-критерий для независимых выборок) ,** − различия сохраняют статистическую значимость после коррекции на множественные сравнения по методу Бенджамини–Хохберга (в пределах таблицы).

sCD40L − растворимый лиганд CD40 (CD154), ФНО-α − фактор некроза опухоли альфа, ФНО-β-фактор некроза опухоли бета, EGF− Эпидермальный фактор роста, FGF2 − фактор роста фибробластов 2 типа, FLT3L− fms-подобная тирозинкиназа 3, PDGF AA − Тромбоцитарный фактор роста, состоящий из двух субъединиц A, PDGF AB/BB − Тромбоцитарный фактор роста с субъединицами A и B, VEGF A− Сосудистый эндотелиальный фактор роста A, TGF-α− Трансформирующий фактор роста альфа

Соблюдение НУД сопровождалось достоверным повышением уровней провоспалительных интерлейкинов: ИЛ-1β (медиана с 9,0 до 10,4 пг/мл, p=0,018), ИЛ-2 (с 0,6 до 0,7 пг/мл, p=0,031), ИЛ-15 (с 9,4 до 10,5 пг/мл, p=0,002), ИЛ-17A (с 3,1 до 4,5 пг/мл, p=0,001) и ИЛ-18 (с 17,6 до 18,3 пг/мл, p=0,021). Одновременно повышался уровень противовоспалительного ИЛ-1RA (с 2,7 до 3,8 пг/мл, p=0,001), что может отражать компенсаторную активацию противовоспалительного звена. Достоверного снижения интерлейкинов на фоне НУД не выявлено.

Соблюдение СрД, напротив, сопровождалось достоверным снижением уровней интерлейкинов: ИЛ-1α (с 11,9 до 7,9 пг/мл, p=0,031), ИЛ-4 (с 3,4 до 2,7 пг/мл, p=0,001), ИЛ-5 (p=0,006), ИЛ-7 (с 7,3 до 6,0 пг/мл, p=0,025), ИЛ-9 (с 8,0 до 5,7 пг/мл, p=0,003), ИЛ-12 (с 35,5 до 30,4 пг/мл, p=0,004), ИЛ-15 (с 10,9 до 8,7 пг/мл, p=0,002), ИЛ-17A (с 4,9 до 3,1 пг/мл, p=0,009) и ИЛ-18 (с 24,0 до 17,6 пг/мл, p<0,001). Достоверного повышения ни одного из интерлейкинов на фоне СрД не отмечено.

При сравнении разностей дельт между диетами СрД оказалась достоверно эффективнее НУД в отношении снижения ИЛ-1α (p=0,016), ИЛ-1β (p=0,002), ИЛ-1RA (p<0,001),ИЛ-2 (p=0,006), ИЛ-4 (p<0,001), ИЛ-5 (p=0,024), ИЛ-7 (p=0,005), ИЛ-9 (p=0,001), ИЛ-12 (p=0,001), ИЛ-15 (p<0,001), ИЛ-17A (p<0,001) и ИЛ-18 (p<0,001). Различия динамики ИЛ-3 между диетами также достоверны (p=0,028), однако без достоверных внутригрупповых изменений и поэтому не интерпретировались. Статистическая значимость различий дельт между диетами оценена с поправкой Бенджамини–Хохберга в пределах каждой таблицы. Все приведённые различия сохраняют значимость после коррекции.

Уровень хемокина MCP-1 достоверно снижался на фоне обеих диет (НУД: с 539 до 488 пг/мл, p=0,009; СрД: с 485 до 442 пг/мл, p=0,002) без достоверных различий между ними (p=0,409). На фоне СрД также снижались MCP-3 (с 33,4 до 29,0 пг/мл, p=0,034) и MIP-1α (с 22,0 до 17,8 пг/мл, p=0,009); при сравнении разностей дельт СрД достоверно эффективнее снижала MIP-1α (p=0,005, значимость сохраняется после коррекции Бенджамини–Хохберга). Достоверных различий динамики FKN, MIG и MIP-1β между диетами не выявлено.

На фоне СрД достоверно снижался уровень ФНО-α (с 28,8 до 26,7 пг/мл, p=0,020) и факторы роста: PDGF-AA (с 5361 до 4661 пг/мл, p=0,009), PDGF-AB/BB (с 46329 до 44911 пг/мл, p=0,028), FLT3L (с 13,2 до 10,3 пг/мл, p=0,014), VEGF-A (с 275,0 до 228,7 пг/мл, p=0,008) и TGF-α (с 10,8 до 10,5 пг/мл, p=0,021). На фоне НУД, напротив, повышались FLT3L (с 10,7 до 12,4 пг/мл, p<0,001), FGF2 (с 59,4 до 60,7 пг/мл, p=0,009), PDGF-AB/BB (с 47456 до 48405 пг/мл, p=0,035) и VEGF-A (с 203,8 до 213,4 пг/мл, p=0,013). При сравнении разностей дельт между диетами СрД достоверно эффективнее снижала ФНО-β (p=0,030), PDGF-AA и PDGF-AB/BB (p<0,001), FGF2 (p=0,001), FLT3L (p<0,001) и TGF-α (p=0,010). Все эти различия сохраняют статистическую значимость после коррекции Бенджамини–Хохберга.

Таким образом, из 36 исследованных маркеров достоверные различия динамики между диетами выявлены по 20, и все они сохраняют статистическую значимость после коррекции на множественные сравнения по методу Бенджамини–Хохберга: СрД обеспечила снижение широкого спектра провоспалительных медиаторов (ИЛ-1α, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17A, ИЛ-18, MIP-1α, ФНО-β, PDGF-AA, TGF-α), тогда как на фоне НУД повышались ИЛ-1β, ИЛ-1RA, ИЛ-2 и факторы роста FGF2, FLT3L, PDGF-AB/BB; для ИЛ-3 различия динамики достоверны без достоверных внутригрупповых изменений. Полученные данные свидетельствуют о более выраженном противовоспалительном потенциале СрД.

3.2.6 Результаты оценки дневников питания

Для оценки приверженности диетотерапии и фактического состава рациона проведен анализ дневников питания участниц.

Данные анализа дневников питания при соблюдении двух видов диет (низкоуглеводной и средиземноморской) представлены в таблице 25.

Таблица 25 − Данные среднесуточной пищевой энергетической ценности и количества макронутриентов при соблюдении диетических рекомендаций

Показатель	Низкоуглеводная диета (N=44)	Средиземноморская диета (N=41)	p
Калории	1487 ±341	1459±417	0,548
Углеводы, г	66,4±21,7	155,6±40,8	<0,001
Белки, г	82,7±25,1	50,4±15,9	<0,001
Жиры, г	73,0±29,8	48,2±12,6	0,023
Пищевые волокна, г	11,6±7,2	18,5±8,3	<0,001

Контроль приверженности к диете включал в себя диетический отчет (в электронном дневнике питания) не менее чем за 3 дня в неделю с помощью мобильного приложения Диа Компанион.

У женщин с СПЯ, соблюдавших НУД, количество потребляемого белка и жиров в сутки было значительно выше, чем у участниц, соблюдавших СрД ($p < 0,001$). Несмотря на отсутствие рекомендаций по ограничению потребления пищевых волокон, женщины, придерживающиеся НУД, достоверно меньше потребляли пищевые волокна ($p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что на фоне НУД участницы потребляли достоверно больше белка и жиров и меньше пищевых волокон, чем на фоне СрД ($p<0,001$).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было направлено на изучение влияния низкоуглеводной и средиземноморской диет на метаболические, гормональные параметры и маркеры хронического воспаления у женщин с СПЯ. Реализованный в настоящей работе двухэтапный дизайн, который на первом этапе предполагал проведение сравнительного анализа клинико-лабораторных характеристик пациенток с СПЯ и здоровых женщин, а на втором рандомизированную оценку двух моделей питания, создал методологическую основу для поэтапного решения четырех исследовательских задач. К их числу относились: комплексная характеристика цитокинового профиля и гормонально-метаболических особенностей, присущих СПЯ, определение влияния низкоуглеводного и средиземноморского рационов на показатели метаболизма, гормонального статуса и маркеров воспаления, анализ их эффектов в отношении менструальной функции и восстановления овуляции, а также построение прогностической модели, позволяющей оценить вероятность возобновления овуляторных циклов на фоне диетотерапии.

Синдром поликистозных яичников является одним из наиболее распространенных эндокринных нарушений у женщин репродуктивного возраста, характеризующимся широким спектром клинических проявлений, включая нарушения менструального цикла, ГА, бесплодие, а также ассоциированным с метаболическими нарушениями, такими как ИР и хроническое воспаление. Несмотря на множество доступных подходов к лечению, диетотерапия по-прежнему занимает ключевое место в комплексном управлении состоянием пациенток с СПЯ. В связи с этим поиск наиболее эффективной диеты, способной смягчить проявления данного синдрома и улучшить качество жизни, приобретает особую значимость.

Первой задачей исследования являлось сравнение клинических и биохимических параметров (включая концентрации половых гормонов, показатели углеводного и липидного обмена) и маркеров хронического воспаления у женщин

с СПЯ и здоровых женщин, не имеющих проявлений данного синдрома. Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными предыдущих научных работ, подтверждая характерные метаболические и гормональные изменения, наблюдаемые у женщин с СПЯ [3, 74, 108, 167]. В нашем исследовании у женщин с СПЯ отмечены значительные метаболические отклонения: уровни инсулина, индекса HOMA и глюкозы через час в ПГТТ оказались выше, чем у здоровых женщин. Примечательно, что среди пациенток с нормальной массой тела уровень глюкозы натощак был выше у здоровых, что может быть связано с ограничением потребления углеводов женщинами с СПЯ. Однако через час после нагрузки уровень глюкозы у пациенток с СПЯ превышал показатели контрольной группы. Кроме того, при СПЯ наблюдались повышенные значения общего холестерина и ЛПНП, а также повышенный уровень АЛТ, независимо от индекса массы тела. У женщин с СПЯ, независимо от наличия избыточного веса или ожирения, выявлены повышенные ЛГ, ФСГ, общего тестостерона и андростендиона.

В последние годы хроническое слабовыраженное воспаление, несмотря на его неясное происхождение, стало широко обсуждаться как важный фактор в патогенезе СПЯ. Маркеры воспаления, такие как СРБ, ИЛ-6, ФНО-α и другие провоспалительные цитокины, у пациенток с СПЯ нередко имеют повышенные значения по сравнению со здоровыми женщинами [31, 155].

По данным нашего исследования у пациенток с СПЯ выявлены более высокие уровни таких провоспалительных интерлейкинов, как: ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17А и ИЛ-18. Принципиально важно, что повышение ИЛ-2 и ИЛ-6 не было связано с наличием избыточной массы тела и сохранилось после поправки на ИМТ.

Наши данные согласуются с метаанализом Peng Z. и соавт. (2016), в котором было подтверждено, что уровень ИЛ-6 у пациенток с СПЯ остается повышенным вне зависимости от ИМТ [101]. Аналогичные данные получены ранее в исследовании Yang Y. et al. (2011) в котором ИЛ-18 был выше у пациенток с СПЯ без избыточного веса по сравнению с группой контроля [102]. Следует особо подчеркнуть, что наиболее актуальным на сегодняшний день подтверждением

полученных нами результатов служит систематический обзор и метаанализ Bansal B. и соавт., опубликованный в 2025 году и охвативший публикации за период 2014–2024 гг. В отличие от более ранних работ, на которые мы ссылались выше, этот метаанализ, обобщивший самые последние доступные данные, продемонстрировал достоверно более высокий уровень ИЛ-6 у женщин с СПЯ по сравнению с контролем. Примечательно, что в выборку исследований, вошедших в количественный синтез, были включены и наши ранее опубликованные данные (Vasyukova E. и соавт., 2023), что свидетельствует о вхождении результатов настоящего исследования в мировую доказательную базу [35]. Сходные различия продемонстрированы в крупной китайской серии (180 пациенток с СПЯ и 180 контролей): повышение ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНО-α при одновременном снижении противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 [88]. Российские данные согласуются с мировыми: в исследовании НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (118 пациенток с СПЯ и 30 здоровых женщин) уровни ИЛ-6 (1,2 против 0,5 пг/мл), ФНО-α (0,7 против 0,2 пг/мл) и СРБ (4,8 против 3,7 мг/л) были достоверно выше при СПЯ [20].

Данные о роли ИЛ-2 в патогенезе СПЯ в научной литературе крайне ограничены. В доступных источниках обнаружено лишь одно исследование, в котором было установлено, что у пациенток с ожирением и СПЯ уровень ИЛ-2 был выше, чем у женщин с нормальным весом и, тем же диагнозом, однако статистически значимых различий между группой СПЯ и контрольной группой в данном исследовании выявлено не было [73]. В этом контексте выявленное нами повышение ИЛ-2 у женщин с СПЯ вне связи с массой тела расширяет представления о роли этого цитокина в патогенезе СПЯ и требует дальнейшей верификации на независимых выборках.

Также мы выявили, что у женщин с СПЯ и нормальным ИМТ наблюдался повышенный уровень ИЛ-1 α, ИЛ-4, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-13 и ИЛ-15 по сравнению с группой контроля с аналогичным весом, что может свидетельствовать об отдельных патогенетических механизмах. Возможно, у пациенток с нормальным весом хроническое слабовыраженное воспаление связано с ГА. Исследование на

здоровых женщинах с нормальным весом показало, что под воздействием дегидроэпиандростендиона (ДГА) происходит не только значительное увеличение уровней тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростендиона-сульфата (ДГА-С), но и повышение таких воспалительных маркеров, как ИЛ-6 и СРБ [94]. Кроме того, хроническое воспаление, характерное СПЯ, может иметь генетическую основу. Это подтверждается исследованиями, выявившими связь между СПЯ и провоспалительными генотипами. Например, исследование Escobar-Morreale H. F. и соавт. (2003) подтвердило роль генетических факторов, в частности полиморфизмов в комплексе рецепторов ИЛ-6, в развитии ожирения и ГА [44]. Эти выводы согласуются с данными, полученными в исследовании Peral B. и соавт. (2002), где было установлено, что полиморфизм рецептора ФНО а также ассоциирован с ГА и СПЯ [153].

У женщин с СПЯ уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-1RA оказался значительно выше по сравнению с женщинами без СПЯ. Это повышение, вероятно, отражает компенсаторный механизм, направленный на снижение воспаления, вызванного хроническим воспалительным состоянием.

Также у женщин с СПЯ были выше уровни хемокинов, таких как FKN, MCP-3, MIP-1 α и MIP-1 β. Причем, при разделении пациенток на подгруппы по ИМТ, повышение таких хемокинов, как: FKN, MCP-3 и MIP-1 β сохранялось в подгруппе с ИМТ<25 кг/м2, что также может свидетельствовать о воспалительном компоненте патогенеза СПЯ, не связанном с наличием ожирения. В ходе анализа литературных данных было установлено, что такие хемокины как FKN и MCP-3 остаются неизученными в патогенезе СПЯ, однако можно встретить информацию об их влиянии на ассоциированные с данным синдромом заболеваниями, к примеру как, заболеваниями сердца или ожирении. Тогда как хемокин MIP-1 β изучался в исследовании Alsaffar S. F. и соавт. (2023) на популяции иракских женщин с СПЯ и здоровых, однако статистически значимой разницы в изменении данного хемокина получено не было [39]. Также в литературе встречаются данные крупного метаанализа, посвященного изучению связи MCP-1 и СПЯ, в результате которого получены данные о повышении данного хемокина у женщин с СПЯ, однако при

анализе подгрупп с нормальным и избыточным весом, разница не сохранялась [43]. Эти данные расходятся с результатами нашего исследования, в котором MCP-1 был повышен в подгруппе женщин с СПЯ без избыточного веса при сравнении со здоровыми женщинами с аналогичным весом. Расхождение может объясняться как методическими различиями (в нашем исследовании применялся мультиплексный анализ, обеспечивающий высокую чувствительность при низких концентрациях аналитов), так и различиями в составе выборок по фенотипам СПЯ и этнической принадлежности участниц.

При сравнении факторов роста нами было выявлено повышение факторов роста (TGF-α, EGF, FGF2, FLT3L) и цитокинов семейства ФНО (ФНО-α, ФНО-β) у женщин с СПЯ по сравнению с группой контроля.

В нашем исследовании впервые было выявлено повышение уровня TGF-α у женщин с СПЯ в плазме по сравнению со здоровыми женщинами. Ранее в исследовании Лихачевой В.В. и соавт. (2018) выявлено снижение уровня TGF-α в фолликулярной жидкости у женщин с СПЯ [10].

EGF представляет собой стимулятор клеточной пролиферации. Гиперэкспрессия его рецепторов часто ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при различных опухолях эпителиального происхождения, включая серозный рак яичников [4]. В фолликулярной жидкости пациенток с СПЯ изменено содержание факторов роста семейства PDGF, что может влиять на сосудистую проницаемость и развитие фолликулов [121]. По данным нашего исследования уровень EGF и PDGF AB/BB были выше у женщин с СПЯ по сравнению с контрольной группой, что сохранялось при разделении по весу в подгруппе с избыточным весом.

Эксперименты in vitro показали, что FGF2 способствует пролиферации гранулезных и тека-клеток, а также стимулирует рост примордиальных и первичных фолликулов [122]. Исследование Patil K. и соавт. (2021) выявило более низкий уровень FGF2 сыворотки крови у женщин с СПЯ и нормальным весом по сравнению с группой контроля [120]. Наши данные не согласуются с этим результатом: уровень FGF2 был выше в группе женщин с СПЯ и при разделении

на подгруппы по ИМТ сохранял повышение в подгруппе с избыточным весом. Противоречие может быть связано с различиями в фенотипическом составе выборки.

К наиболее изученным при СПЯ относится цитокин семейства факторов некроза опухоли − ФНО-α. ФНО-α играет ключевую роль в развитии ИР, связанной с ожирением, посредством ингибирования активности тирозинкиназы инсулинового рецептора в двух основных тканях, ответственных за стимулированное инсулином поглощение глюкозы: скелетных мышцах и жировой ткани [130]. Метаанализ проведенный Gao L. и соавт. (2016) выявил повышенную концентрацию ФНО-α у женщин с СПЯ по сравнению с контрольной группой [79]. Сходные результаты были получены Padder K.A. и соавт. (2025) в исследовании "случай-контроль", выполненном в Индии: у пациенток с СПЯ выявлено достоверное повышение ФНО-α и ИЛ-6 [53]. Данные, полученные в индийской популяции, согласуются с результатами настоящего исследования в части повышения провоспалительных и ростовых факторов при СПЯ, однако при стратификации по ИМТ повышение их уровня у пациенток с СПЯ сохранялось независимо от массы тела, в том числе у женщин с нормальным ИМТ. Это указывает на то, что изменения уровня факторов роста при СПЯ не являются лишь следствием ожирения, а представляют собой самостоятельную патогенетическую характеристику синдрома, воспроизводимую в популяциях различной этнической принадлежности.

Важным дополнением к сравнительному анализу стала поправка на ИМТ (ANCOVA). После нее сохранили достоверность различия по ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-15, ФНО-α, ФНО-β, MCP-3, MIP-1α и MIP-1β: повышение этих маркеров не объясняется наличием избыточного веса и связано именно с СПЯ. Это согласуется с данными метаанализа Peng Z. и соавт. (2016) об уровне ИЛ-6 [101].

Второй задачей нашего исследования являлось сравнение антропометрических и метаболических показателей у женщин с СПЯ на фоне соблюдения низкоуглеводной и средиземноморской диеты.

Результаты нашего исследования показали, что обе диеты оказываются одинаково эффективными для снижения массы тела, ОТ и ОБ у женщин с СПЯ и избыточным весом или ожирением. Схожая эффективность диет может объясняться тем, что ключевым фактором снижения массы тела является не столько конкретный состав диеты, сколько общий дефицит калорий и приверженность пациенток выбранному типу питания. Это подтверждается данными рандомизированных исследований у женщин с СПЯ: при равной калорийности рациона диеты с различным соотношением нутриентов обеспечивали сопоставимое снижение массы тела [33, 57], что обобщено в систематических обзорах, не выявивших превосходства какой-либо диетической модели при СПЯ [58, 60].

СрД оказала положительное влияние на такие метаболические параметры, как инсулин через 2 часа в ПГТТ, общий холестерин, ТГ, лептин и АЛТ. Вероятно, эти положительные изменения могут быть связаны с влиянием снижения веса, так как данные изменения сохраняются при разделении по ИМТ в подгруппе с избыточным весом.

НУД оказала выраженное влияние на уровень инсулина натощак и индекс HOMA, что отражает улучшение чувствительности к инсулину. Полученный результат согласуется с данными метаанализов кетогенной/низкоуглеводной диет при СПЯ: объединенный анализ 10 клинических исследований показал снижение индекса HOMA, ТГ и общего тестостерона, а метаанализ 11 РКИ снижение массы тела в среднем на 9,13 кг [149, 156]. В то же время в метаанализе 19 РКИ наиболее выраженный эффект на ИР среди всех диетических моделей показала DASH-диета, близкая по составу к средиземноморской [127]. Это соответствует выявленному в нашем исследовании снижению стимулированного инсулина на фоне СрД. Таким образом, и низкоуглеводная, и средиземноморская модели питания способны улучшать ИР при СПЯ.

При сравнении двух диет между собой, СрД оказалась более эффективной для снижения уровня общего холестерина и ЛПНП. Повышенный уровень общего холестерина и ЛПНП играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ), которые являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [162]. Исследование Tomkin H.G. и соавт. (2012) подтвердило ключевую роль ЛПНП как основного фактора риска атеросклероза [158]. Было установлено, что не только количественное содержание ЛПНП, но и их качественный состав, включая размер частиц, уровень окисления и наличие модификаций, обеспечивает решающее влияние на прогресс в заболевании. Процесс образования атеросклеротических бляшек, вызванный накоплением липидов в стенках сосудов, может привести к сужению сосудов, их воспалению и, в конечном итоге, к таким осложнениям, как инфаркт миокарда и инсульт. Снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л связано со снижением риска серьезных сердечно-сосудистых событий примерно на 22% [70].

Клиническую значимость кардиопротективного эффекта диетотерапии при СПЯ подчеркивают актуальные популяционные данные о повышенном сердечно-сосудистом риске при этом синдроме. В объединенном анализе регистров Дании, Финляндии и Швеции риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СПЯ был повышен на 32%, в том числе у женщин с нормальным весом без сахарного диабета [93]. Схожие данные получены на британской выборке [45], а также в метаанализе, выполненном для международного гайдлайна 2023 года [27]. К этим же выводам приходят и российские авторы: в работе Бегловой А.Ю. и Елгиной С.И. (2018) у женщин репродуктивного возраста с СПЯ также выявлено достоверное повышение метаболических и сердечно-сосудистых рисков [6]. Несмотря на то, что исследование выполнено несколько лет назад, его результаты согласуются с современными международными данными, что делает их по-прежнему актуальными для клинической практики. Совокупность этих фактов делает клинически значимым даже умеренное, но стабильное снижение атерогенных липопротеинов, достигнутое в нашем исследовании на фоне средиземноморской диеты.

При анализе возможных причин более выраженного эффекта СрД важную роль, вероятно, играет состав макро и микроэлементов. К основным компонентам диеты относится оливковое масло, которое содержит мононенасыщенные жирные

кислоты (МНЖК), нерафинированное масло экстракласса с высоким содержанием полифенолов способствует снижению уровня ЛПНП [90]. Кроме того, в состав диеты входят фрукты, овощи, цельнозерновые продукты и бобовые, обеспечивающие высокое содержание клетчатки, что также оказывает комплексное благоприятное влияние на липидный профиль [83]. В свою очередь стандартные рекомендации по соблюдению НУД обычно не делают акцент на употреблении оливкового масла и достаточного количества пищевых волокон. При ограничении количества углеводов рекомендуется потребление некрахмалистых и низкоуглеводных овощей и фруктов, что может не обеспечить организм необходимым количеством клетчатки. Низкое количество углеводов обычно компенсируется высоким содержанием жиров. При этом некоторые разновидности НУД могут включать в себя потребление насыщенных жиров, что в свою очередь может увеличивать уровень холестерина и ЛПНП. Эта гипотеза подтвердилась на группе пациенток с нормальным весом, у которых НУД приводила к повышению уровня холестерина и ЛПНП [29, 65].

Одновременно с этим можно предположить, что в исследованиях, демонстрирующих снижение уровня ЛПНП при НУД, выборка состояла из пациенток с избыточным весом или ожирением. Для таких групп снижение массы тела, вызванное соблюдением диеты, может играть ключевую роль в улучшении липидного профиля, что частично нивелирует влияние высокого потребления насыщенных жиров.

Третьей задачей нашего исследования являлось сравнение изменения уровня половых гормонов, регулярности, продолжительности менструального цикла, и частоты овуляции у женщин с СПЯ на фоне соблюдения НУД и СрД.

В нашем исследовании обе диеты оказали сопоставимое влияние на уровни половых гормонов: статистически значимых различий между группами при анализе изменений без стратификации по ИМТ получено не было. При анализе подгруппы пациенток с исходной избыточной массой тела или ожирением на фоне НУД отмечено статистически значимое снижение уровней общего тестостерона, ИСА и андростендиона, тогда как в группе СрД значимых изменений не выявлено.

При сравнении разностей дельт различия между диетами не достигли статистической значимости, что может быть обусловлено недостаточным размером подгрупп и требует осторожной интерпретации. Следует подчеркнуть, что изменение индекса HOMA и ИСА являлись заранее определёнными первичными конечными точками исследования. По обеим статистически значимых межгрупповых различий не выявлено (p=0,370 и p=0,054 соответственно), что свидетельствует о сопоставимой эффективности диет в отношении углеводного обмена и гиперандрогении.

Проведенные ранее исследования показывали, что даже умеренное снижение массы тела у женщин с СПЯ положительно влияет на ИР и уровень андрогенов [58]. Наши результаты позволяют предположить, что антиандрогенный эффект НУД связан не только со снижением веса, но и с выраженным ограничением углеводов: вероятным механизмом является снижение уровня инсулина и ослабление ИР, что приводит к уменьшению инсулин-зависимой стимуляции продукции андрогенов. Вместе с тем одним из распространенных критических замечаний в отношении НУД является восстановление массы тела после возвращения углеводов в рацион [143], поэтому устойчивость данного эффекта требует оценки в долгосрочной перспективе.

Помимо динамики половых гормонов, мы оценили влияние обеих диет на репродуктивную функцию, используя следующие параметры: восстановление овуляции (по данным УЗИ), среднюю продолжительность МЦ, восстановление спонтанного МЦ без применения препаратов прогестерона и наступление беременности в период исследования.

Оценка восстановления овуляции проводилась в подгруппах пациенток с ее исходным отсутствием на момент включения. В группе СрД восстановление овуляции наблюдалось у 48% участниц, что вдвое превышало показатель группы НУД (24%), что позволяет предположить наличие у СрД механизмов влияния на репродуктивную функцию, не исчерпывающихся снижением массы тела. Для разделения вклада состава диеты и величины потери массы тела был проведен бинарный логистический регрессионный анализ с поправкой на динамику массы

тела, окружности талии и окружности бёдер. Тип диеты сохранил значимую независимую ассоциацию с восстановлением овуляции: соблюдение СрД увеличивало шансы восстановления овуляции в 3 раза по сравнению с НУД (ОШ=3,02; 95% ДИ 1,13–8,13; p=0,028), тогда как величина снижения массы тела значимым предиктором не являлась (p=0,204). Таким образом, репродуктивный эффект СрД реализуется независимо от достигнутой потери массы тела, что указывает на самостоятельную роль состава рациона.

СрД обеспечила лучшее восстановление овуляции и спонтанного МЦ несмотря на то, что НУД оказывала более выраженное влияние на уровень инсулина и андрогенов. Данное наблюдение также позволяет предположить, что восстановление репродуктивной функции при СПЯ определяется не только снижением ИР и ГА, но и дополнительными механизмами.

Прямые сравнения диетических моделей в отношении репродуктивных исходов при СПЯ в литературе единичны. В рандомизированном исследовании Pandurevic S. и соавт. (2023), выполненном у пациенток с СПЯ и ожирением, 16-недельная очень низкокалорийная кетогенная диета (<50 г углеводов в сутки) по сравнению с низкокалорийной средиземноморской диетой обеспечила более выраженное снижение массы тела и более частое восстановление овуляции (84,6% против 35,7% к концу наблюдения) [71]. Расхождение этих данных с нашими результатами, свидетельствующими о преимуществе средиземноморского рациона, может быть связано с существенно большей строгостью углеводного ограничения в исследовании Pandurevic S. и соавт. (<50 г против ≤100 г в сутки в нашей работе), выраженным калорийным дефицитом первого этапа их программы, исходным ожирением всех участниц и небольшим объемом выборки (n=30). В другом рандомизированном исследовании Mei S. и соавт. (2022) комбинированный средиземноморско-низкоуглеводный рацион показал сопоставимую с низкожировой диетой частоту восстановления менструального цикла (72,4% и 86,7% соответственно, достоверных различий не получено) [113], что согласуется с позицией международного руководства 2023 года о недостаточности доказательств превосходства одного состава диеты. Отличительной особенностью

настоящей работы является сравнение именно умеренного варианта низкоуглеводной диеты (≤100 г углеводов в сутки) со средиземноморской диетой при строго сопоставимой калорийности рационов с одновременной оценкой широкого профиля воспалительных биомаркеров и поправкой на динамику массы тела; полученные результаты требуют подтверждения в независимых выборках. Вместе с тем достаточное число исследований продемонстрировало улучшение регулярности МЦ и/или частоты овуляции при соблюдении НУД как в сравнении со стандартной диетой в сочетании с физической нагрузкой, так и со стандартной диетой с добавлением кломифена цитрата, а также с диетой без ограничения углеводов [57, 139, 141]. Эти данные нашли подтверждение в метаанализе Shang Y. и соавт. (2021), где НУД была признана наиболее эффективной диетической моделью для восстановления овуляции и регулярности МЦ [60]. Расхождение наших результатов с данными метаанализа может объясняться различиями в продолжительности вмешательства, составе низкоуглеводных рационов во включенных РКИ, а также размером выборки и степенью приверженности пациенток диете.

Как известно, бесплодие является распространенным осложнением СПЯ и вынуждает пациенток чаще прибегать к вспомогательным репродуктивным технологиям. Исследования у женщин, проходящих лечение бесплодия (в том числе не ассоциированного только с СПЯ) методом ЭКО, показывают, что модификация рациона и строгое соблюдение СрД повышают шансы на наступление беременности и рождение живого ребенка [37]. Благоприятное влияние диеты на репродуктивные исходы может быть связано с ее противовоспалительными свойствами: высоким содержанием мононенасыщенных жирных кислот, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, полифенолов и антиоксидантов, а также низкой гликемической нагрузкой, что потенциально благоприятно сказывается на функции ооцитов и эндометрия. Косвенным подтверждением роли противовоспалительных механизмов служат данные Salama A.A. и соавт. (2018): при сравнении противовоспалительной диеты в сочетании с физической активностью в течение 12 недель с аналогичной диетой в комбинации

с метформином улучшение регулярности МЦ и наступление спонтанной беременности в группе без метформина (при снижении массы тела на 7%) не уступали таковым в группе с метформином [68].

Полученные результаты позволяют предположить, что влияние диетического вмешательства на менструальную функцию при СПЯ опосредуется различными механизмами: эффект НУД связан преимущественно со снижением гиперинсулинемии и ГА, тогда как благоприятное действие СрД, по-видимому, обусловлено ее противовоспалительными свойствами и общим улучшением качества рациона. Подобное разграничение может иметь практическое значение при выборе диетотерапии: у пациенток с доминирующей ГА и ИР оправдано ограничение углеводов, в то время как при приоритетной задаче восстановления овуляции и менструального цикла предпочтительной выглядит средиземноморская модель питания. Вместе с тем интерпретация полученных данных требует учета ряда ограничений: малого объема подгрупп пациенток с исходным отсутствием овуляции, относительно короткого периода наблюдения (3-6 месяцев), не позволяющего достоверно оценить частоту наступления беременности, а также отсутствия сведений о сохранности достигнутого эффекта после завершения вмешательства. Данное разграничение носит гипотезообразующий характер: формальный анализ взаимодействия «тип диеты × исходная ИР/гиперандрогения» в связи с ограниченной численностью подгрупп не проводился и требует проверки в специально рассчитанных исследованиях.

Четвертой задачей нашего исследования являлось сравнение изменения маркеров хронического воспаления у женщин с СПЯ на фоне соблюдения НУД и СрД.

Актуальность данной задачи определяется в том числе недостаточной доказательной базой в области диетотерапии СПЯ. Согласно клиническим рекомендациям, модификация образа жизни, включающая рациональное сбалансированное питание и физическую активность, рекомендована всем пациенткам с СПЯ независимо от массы тела, однако при этом подчеркивается, что в настоящее время недостаточно доказательств предпочтения какой-либо

конкретной диеты [17]. Насколько можно судить по данным литературы, наша работа является одной из первых, в которых проведено прямое сравнение влияния двух типов диет на широкую панель маркеров воспаления у женщин с СПЯ.

В нашем исследовании соблюдение СрД сопровождалось достоверным снижением уровней интерлейкинов (ИЛ-1α, ИЛ-1β, ИЛ-1RA,ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17A, ИЛ-18), хемокина MIP-1α, а также факторов роста (TGF-α, FLT3L, FGF2, PDGF-AA, PDGF-AB/BB) и цитокина ФНО-β, по сравнению с НУД (по данным сравнения разностей дельт). Снижение уровня ИЛ-4, обладающего преимущественно противовоспалительными свойствами, может отражать уменьшение потребности в компенсаторной противовоспалительной реакции на фоне снижения общей воспалительной нагрузки. Принципиально важно, что величина снижения массы тела, ОТ и ОБ в группах достоверно не различалась, тогда как динамика воспалительных маркеров оказалась противоположной. Это позволяет предположить, что снижение воспаления на фоне СрД не опосредовано потерей массы тела и обусловлено преимущественно компонентным составом рациона. Все различия динамики между диетами сохраняют статистическую значимость после коррекции на множественные сравнения по методу Бенджамини–Хохберга.

Механизмы противовоспалительного действия СрД хорошо изучены. Регулярное потребление фруктов, овощей, цельнозерновых продуктов, бобовых, орехов и рыбы ассоциировано со снижением интенсивности воспалительных процессов, тогда как частое потребление красного и переработанного мяса, сахара, рафинированных углеводов, насыщенных и трансжиров связано с формированием провоспалительного состояния [28, 146]. Метаанализ 33 рандомизированных контролируемых исследований, объединивших 3476 участников, подтвердил, что средиземноморский тип питания достоверно снижает уровни высокочувствительного С-реактивного белка, ИЛ-6 и ИЛ-17 по сравнению с контрольными диетами [114]. В популяции женщин с СПЯ сходные данные получены для близкой по составу DASH-диеты: в рандомизированном исследовании с участием 48 пациенток с СПЯ и избыточной массой тела 8-

недельное соблюдение DASH-диеты привело к значимому снижению уровня высокочувствительного СРБ, инсулина натощак и индекса HOMA по сравнению с контрольным рационом [42]. Как отмечают отечественные авторы, у женщин с СПЯ традиционно низко потребление ключевых компонентов СрД, как: оливкового масла, бобовых, рыбы и орехов, а уровень СРБ у пациенток с СПЯ положительно коррелирует с потреблением простых углеводов, что делает средиземноморскую модель питания патогенетически обоснованной при данном заболевании [24].

Вклад в противовоспалительный эффект СрД вносят и отдельные ее компоненты. К еще одному изученному продукту, богатому полифенолами относится зеленый кардамон. Это плоды растения семейства имбирных, которые часто применяются в индийской, иранской и арабской кухне при добавлении в карри, плов, выпечку, чай и кофе (например, кардамоновый кофе). Исследование с применением зеленого кардамона у женщин с СПЯ и ожирением в сочетании с низкокалорийной диетой показало значительное снижение уровней ИЛ-6, ФНО-α и СРБ по сравнению с использованием только низкокалорийной диеты [81].

Помимо полифенолов, дополнительный вклад в противовоспалительное действие СрД вносит и потребление длинноцепочечных n-3 жирных кислот. Эти биологически активные вещества содержатся в жирной рыбе. РКИ проводимое у пациентов с высоким риском ССЗ показало, что потребление жирной рыбы приводит к значительному снижению уровня СРБ, ИЛ-6, ИЛ-17 и VEGF [40].

В отличие от СрД, соблюдение НУД в нашем исследовании сопровождалось повышением уровней провоспалительных медиаторов (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-15, ИЛ-17A, ИЛ-18) и факторов роста (FLT3L, FGF2, PDGF-AB/BB, VEGF-A).

Вероятным механизмом является ограничение овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов, являющихся основным источником клетчатки, ферментация которой обеспечивает образование короткоцепочечных жирных кислот, в частности бутирата, обладающего противовоспалительными свойствами [171]. Данные исследований кишечной микробиоты показывают, что рацион с низким содержанием жиров ассоциирован с увеличением α-разнообразия и

численности Blautia и Faecalibacterium, тогда как рацион с высоким содержанием жиров с ростом представителей родов Alistipes и Bacteroides и снижением Faecalibacterium, что может нарушать барьерную функцию кишечника, способствовать транслокации липополисахаридов и поддерживать системное воспаление [69].

Отдельного внимания заслуживает белковый компонент низкоуглеводного рациона. В настоящее время диеты с высоким содержанием белка подвергаются критике. Общее потребление белка в традиционной СрД в среднем на 20% ниже, чем в типичной западной диете (около 70 против 90 г/день), а потребление животного белка на 50–60% ниже (около 30 против 70 г/день) [159]; основными источниками белка служат бобовые и цельные злаки (около 40 г растительного белка в сутки). Это представляется значимым, поскольку накопленные данные свидетельствуют о связи высокого потребления белка с увеличением общей смертности и риска смертности от онкологических заболеваний на 25% [109]; при этом указанные ассоциации ослабевали или исчезали при преобладании растительных источников белка. Кроме того, Zhao L. G. и соавт. (2019) показали, что высокое потребление белка ассоциировано с повышенным риском развития сахарного диабета 2 типа [61].

Полученные нами данные о противоположной динамике изменений маркеров воспаления на фоне двух диет приобретают особое значение при сопоставлении с репродуктивными исходами. Хроническое низкоинтенсивное воспаление при СПЯ усиливает продукцию андрогенов тека-клетками яичников, усугубляет ИР и нарушает функцию гранулезных клеток и фолликулогенез, поэтому его снижение биологически правдоподобно способствует восстановлению овуляции [14]. В нашем исследовании восстановление овуляции чаще отмечалось именно на фоне СрД.

В совокупности с противоположной динамикой воспалительных маркеров при сопоставимом снижении массы тела эти результаты согласуются с гипотезой о том, что репродуктивный эффект СрД при СПЯ, по-видимому, опосредован преимущественно противовоспалительным действием состава рациона, а не

потерей массы тела. Полученные различия по липидному профилю, овуляторной функции и маркерам воспаления относятся к вторичным конечным точкам и требуют подтверждения в исследованиях, специально рассчитанных на соответствующие исходы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтвердило наличие хронического низкоинтенсивного воспаления у женщин с синдромом поликистозных яичников. У пациенток с СПЯ по сравнению со здоровыми женщинами выявлено достоверное повышение уровней цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17A, ИЛ-18, ФНО-α, ФНО-β), хемокинов (FKN, MCP-3, MIP-1α, MIP-1β) и факторов роста (FGF2, TGF-α, PDGF-AB/BB). Проведенный анализ ковариации (ANCOVA) с поправкой на индекс массы тела показал, что групповые различия по ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-1RA, ФНО-α, ФНО-β, MCP-3, MIP-1α и MIP-1β сохраняются независимо от массы тела.

Обе диетические интервенции обеспечили сопоставимое снижение массы тела, окружности талии и окружности бедер, при этом антропометрический эффект реализовывался преимущественно в подгруппе пациенток с избыточной массой тела и ожирением. Однако метаболические эффекты диет различались: средиземноморская диета достоверно эффективнее снижала уровни общего холестерина ($p=0,008$) и липопротеинов низкой плотности ($p=0,001$), тогда как низкоуглеводная диета преимущественно влияла на показатели углеводного обмена (инсулин натощак, индекс HOMA).

Наиболее значимые различия между диетами выявлены в отношении воспалительного статуса. Из 36 исследованных маркеров достоверные различия динамики между диетами выявлены по 20, и все они сохраняют статистическую значимость после коррекции на множественные сравнения по методу Бенджамини–Хохберга: средиземноморская диета достоверно эффективнее снижала интерлейкины ИЛ-1α, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17A, ИЛ-18, хемокин MIP-1α, ФНО-β и факторы роста PDGF-AA, TGF-α, тогда как на фоне низкоуглеводной диеты повышались ИЛ-1β, ИЛ-1RA, ИЛ-2 и факторы роста FGF2, FLT3L, PDGF-AB/BB; для ИЛ-3 различия динамики достоверны без достоверных внутригрупповых изменений. Поскольку величина снижения массы тела в группах достоверно не различалась, маловероятно, что противоположная динамика маркеров воспаления объясняется различиями в потере массы тела.

Полученные данные позволяют предполагать влияние компонентного состава рациона.

Восстановление овуляции у пациенток с ее исходным отсутствием на фоне средиземноморской диеты наблюдалось у 48,6% против 24,4% в группе низкоуглеводной диеты (p=0,033). Результаты бинарного логистического регрессионного анализа показали, что тип диеты сохранял значимую ассоциацию с восстановлением овуляции после поправки на величину снижения массы тела (ОШ, скорректированное на динамику антропометрических показателей, =3,02; 95% ДИ 1,13–8,13; p=0,028), тогда как величина потери массы тела значимым предиктором не являлась (p=0,204). В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что репродуктивный эффект средиземноморской диеты при СПЯ реализуется независимо от потери массы тела и опосредован, по-видимому, противовоспалительным действием состава рациона.

Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать средиземноморскую диету как предпочтительный вариант диетотерапии у женщин с СПЯ, обеспечивающий улучшение липидного профиля, снижение активности хронического воспаления и более частое восстановление овуляторной функции. При этом данный вывод основан на результатах одноцентрового исследования, а различия, относящиеся ко вторичным конечным точкам, требует подтверждения в работах с большей численностью участниц и более продолжительным наблюдением.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений, характерных для работ, посвященных диетическим вмешательствам у женщин с СПЯ. К ним относятся относительно короткий период активной интервенции (3 месяца), не позволяющий судить о долгосрочной устойчивости выявленных эффектов, а также известная сложность объективной верификации приверженности назначенному типу питания: несмотря на ведение пищевых дневников и регулярные контакты с участницами, полностью исключить отклонения от предписанного рациона не представляется возможным. Определенное влияние могло оказать и выбывание

части участниц из исследования, что неизбежно при длительном наблюдении, однако основные анализы проводились в строго определенной подгруппе пациенток, завершивших оба визита.

Кроме того, определение маркеров воспаления выполнялось у 63 пациенток, что ограничивало статистическую мощность соответствующих сравнений. Исследование проводилось на базе одного центра. Объем выборки не позволял провести статистически мощный анализ в подгруппах, в частности, при раздельной оценке пациенток с нормальной и избыточной массой тела, поэтому результаты подгрупповых анализов следует рассматривать как ориентировочные. Указанные ограничения определяют направления дальнейших многоцентровых исследований с более продолжительным наблюдением и включением большего числа участниц.

Отдельного обсуждения требуют результаты, касающиеся восстановления овуляции. Восстановление овуляции являлось вторичной конечной точкой, а численность выборки рассчитывалась для первичных конечных точек, что ограничивало статистическую мощность соответствующего анализа. Кроме того, срок наблюдения (12 недель диетотерапии с подтверждением овуляции в течение 3–6 месяцев) не позволял оценить устойчивость восстановления овуляторного цикла и фертильные исходы. В связи с изложенным результаты по восстановлению овуляции следует рассматривать как предварительные и подтверждать в исследованиях с овуляцией в качестве первичной конечной точки и более продолжительным сроком наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. У женщин с синдромом поликистозных яичников выявляется достоверное повышение уровней цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-1RA, ФНО-α, ФНО-β) и хемокинов (MCP-3, MIP-1α и MIP-1β) по сравнению со здоровыми женщинами. Групповые различия по указанным маркерам сохраняются после поправки на индекс массы тела.

2. Соблюдение низкоуглеводной и средиземноморской диет в течение 3 месяцев обеспечивает сопоставимое снижение массы тела и окружности талии, при этом средиземноморская диета достоверно эффективнее снижает уровни общего холестерина (p=0,008) и липопротеинов низкой плотности (p=0,001).

3. У женщин с синдромом поликистозных яичников и исходной ановуляцией соблюдение средиземноморской диеты достоверно чаще ассоциировано с восстановлением овуляции, чем соблюдение низкоуглеводной диеты (48,6% против 24,4%, p=0,033), данная ассоциация сохраняется после поправки на динамику массы тела и антропометрических показателей (ОШ, скорректированное на динамику антропометрических показателей, =3,02; 95% ДИ 1,13–8,13; p=0,028).

4. Средиземноморская диета достоверно эффективнее низкоуглеводной снижает интерлейкины (ИЛ-1α, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17A, ИЛ-18), хемокин MIP-1α, ФНО-β и факторы роста PDGF-AA, TGF-α, тогда как на фоне низкоуглеводной диеты повышались ИЛ-1β, ИЛ-1RA, ИЛ-2 и факторы роста FGF2, FLT3L, PDGF-AB/BB.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты проведенного исследования позволяют предложить средиземноморскую диету в качестве одного из предпочтительных вариантов диетического вмешательства у женщин с синдромом поликистозных яичников: при сопоставимом с низкоуглеводной диетой снижении массы тела она дополнительно улучшает липидный профиль, снижает хроническое воспаление и чаще сопровождается восстановлением овуляторной функции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проведение многоцентровых рандомизированных исследований с большей выборкой и длительностью наблюдения не менее 12 месяцев для оценки устойчивости эффекта диетотерапии на воспалительный статус и фертильность.

Организация рандомизированных исследований, специально рассчитанных на репродуктивные конечные точки: с овуляцией в качестве первичного исхода.

Разработка подходов к персонализации диетотерапии синдрома поликистозных яичников с использованием цитокинового профиля, а также построение прогностических моделей вероятности восстановления овуляции на базе накопленных данных и электронного дневника.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ − аланинаминотрансфераза

АМГ − антимюллеров гормон

Андр − андростендион

ГА − гиперандрогения

ГИ − гликемический индекс

ГН − гликемическая нагрузка

ГСПГ − глобулин, связывающий половые гормоны

ДГЭА-С − сульфат дегидроэпиандростерона

ДИ − доверительный интервал

ИЛ − интерлейкин

ИЛ-1RA − антагонист рецептора интерлейкина-1

ИМТ − индекс массы тела

ИР − инсулинорезистентность

ИСА − индекс свободных андрогенов

КА − коэффициент атерогенности

КЦЖК − короткоцепочечные жирные кислоты

ЛГ − лютенизирующий гормон

ЛПВП − липопротеины высокой плотности

ЛПНП − липопротеины низкой плотности

ЛПОНП − липопротеины очень низкой плотности

ЛПС − липополисахарид

МЦ − менструальный цикл

HOMA − индекс оценки гомеостаза инсулинорезистентности (HOMA)

НУД − низкоуглеводная диета

ОБ − окружность бедер

ОМТ − органы малого таза

ОТ − окружность талии

ОШ − отношение шансов

ПГТТ − пероральный глюкозотолерантный тест

ПНЖК − полиненасыщенные жирные кислоты

РКИ − рандомизированное контролируемое исследование

СД − сахарный диабет

СПЯ − синдром поликистозных яичников

СРБ − С-реактивный белок

СрД − средиземноморская диета

ССЗ − сердечно-сосудистые заболевания

ТГ − триглицериды

ТТГ − тиреотропный гормон

УЗИ − ультразвуковое исследование

ФНО − фактор некроза опухоли

ФСГ − фолликулостимулирующий гормон

ХС − холестерин

ЭКО − экстракорпоральное оплодотворение

17-ОН-прогестерон − 17-гидроксипрогестерон

AUROC − площадь под ROC-кривой

DASH − Dietary Approaches to Stop Hypertension (диетические подходы к предотвращению артериальной гипертензии)

EGF − эпидермальный фактор роста

FGF2 − фактор роста фибробластов 2 типа

FKN − фракталкин

FLT3L − лиганд Fms-подобной тирозинкиназы 3

MCP-1 − моноцитарный хемоаттрактантный белок 1

MCP-3 − моноцитарный хемоаттрактантный белок 3

MIG − монокин, индуцируемый гамма-интерфероном

MIP-1α − макрофагальный воспалительный белок 1α

MIP-1β − макрофагальный воспалительный белок 1β

PDGF-AA − тромбоцитарный фактор роста, изоформа AA

PDGF-AB/BB − тромбоцитарный фактор роста, изоформы AB/BB

sCD40L − растворимый лиганд CD40

SPSS − Statistical Package for the Social Sciences (пакет статистического анализа)

TGF-α − трансформирующий фактор роста α

VEGF-A − сосудистый эндотелиальный фактор роста А

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абашова, Е. И. Роль дефицита витамина D и полиненасыщенных жирных кислот (омега-3) в патогенезе синдрома поликистозных яичников / Е. И. Абашова, М. И. Ярмолинская // Акушерство и гинекология. – 2023. – № 1. – С. 101-108.

2. Акашева, Д. У. Средиземноморская диета: история, основные компоненты, доказательства пользы и возможность применения в российской реальности / Д. У. Акашева, О. М. Драпкина // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – № 2. – С. 307-316.

3. Андрогенный профиль пациенток с синдромом поликистозных яичников и его взаимосвязь с метаболической дисфункцией / Г. Е. Чернуха, А. А. Найдукова, М. А. Удовиченко [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 11. – С. 122-128.

4. Антонеева, И. И. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника / И. И. Антонеева, С. Б. Петров // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 234–237.

5. Барсуков, И. А. Ожирение и инсулинорезистентность: механизмы развития и пути коррекции / И. А. Барсуков, А. А. Демина // РМЖ. – 2021. – Т. 29. – № 2. – С. 26-30.

6. Беглова, А. Ю. Метаболические и сердечно-сосудистые риски у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / А. Ю. Беглова, С. И. Елгина // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – № 4. – С. 44-49.

7. Влияние лапароскопической продольной резекции желудка на показатели овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста с ожирением / З. В. Швец, С. В. Дора, Ю. Ш. Халимов [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2025. – Т. 19. – № 4. – С. 4-12.

8. Воронцова, А. В. Возможные методы диагностики овуляции / А. В. Воронцова // Уральский медицинский журнал. – 2008. – Т. 42. – № 2.

9. Диагностическая значимость уровней интерлейкинов в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста с хроническим эндометритом и нормальной или избыточной массой тела / К. Д. Иевлева, И. Н. Данусевич, А. В. Аталян [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9. – № 3. – С. 38-48.

10. Дисбаланс в системе "Цитокиновая сеть-регуляторно-транспортные белки" при различных видах бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения / В. В. Лихачева, Р. М. Зорина, Л. Г. Баженова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – № 2. – С. 203-214.

11. Зенкина, В. Г. Факторы ангиогенеза при развитии физиологических и патологических процессов женской гонады / В. Г. Зенкина // Бюллетень сибирской медицины. – 2016. – Т. 15. – № 4. – С. 111-119.

12. Иванникова, Е. В. Кетогенная диета: история возникновения, механизм действия, показания / Е. В. Иванникова, М. В. Алташина, Е. А. Трошина // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68. – № 1. – С. 49-72.

13. Индексы биоразнообразия микробиоты кишечника как маркеры гиперандрогенемии у женщин репродуктивного возраста / И. А. Игумнов, Н. Л. Белькова, А. В. Аталян [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. – 2024. – Т. 9. – № 4. – С. 12-18.

14. Кандрашкина, Ю. А. Иммунологические аспекты синдрома поликистозных яичников / Ю. А. Кандрашкина, Е. А. Орлова, А. Ф. Штах // Consilium Medicum. – 2025. – Т. 27. – № 7. – С. 415-418.

15. Кисспептин и синдром поликистозных яичников – есть ли связь? / М. И. Ярмолинская, Н. Ф. Ганбарли, Н. Н. Ткаченко [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 6. – С. 73-80.

16. Клинические рекомендации «Ожирение» Минздрава России. Версия 2024 года / Е. Н. Андреева, И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева [и др.] // Вестник репродуктивного здоровья. – 2025. – Т. 4. – № 2. – С. 14-30.

17. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». Версия от 2025 года / Е. Н. Андреева, Е. Н. Андреева, Ю. С. Абсатарова [и др.] // Вестник репродуктивного здоровья. – 2025. – Т. 4. – № 3. – С. 28-39.

18. Мультидисциплинарный взгляд на синдром поликистоза яичников: синергия подходов / Е. Н. Андреева, Г. А. Мельниченко, М. И. Ярмолинская [и др.] // Вестник репродуктивного здоровья. – 2025. – Т. 4. – № 3. – С. 53-64.

19. Овариальный резерв у пациенток с ожирением: куда пропадают яйцеклетки? / К. В. Азизова, С. В. Дора, Ю. Ш. Халимов [и др.] // FOCUS. Эндокринология. – 2024. – Т. 5. – № 1. – С. 34-41.

20. Особенности микробиоты кишечника у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Е. Д. Кириллова, В. В. Муравьева, Е. Л. Исаева [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2023. – Т. 78. – № 4. – С. 269-280.

21. Патент № 2776131 C1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28, A61K 31/05, A61P 5/26. Способ лечения синдрома поликистозных яичников на основании экспериментальной модели крыс линии Wistar : № 2021127904 : заявл. 22.09.2021 : опубл. 13.07.2022 / М. И. Ярмолинская, О. Л. Булгакова, Е. И. Абашова [и др.] ; заявитель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта".

22. Роль хемокинов в развитии противобактериального иммунного ответа / А. В. Москалев, В. Б. Сбойчаков, В. Н. Цыган [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2017. – № 4. – С. 153-157.

23. Связь стиля жизни и ее качества у женщин с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников / М. Ю. Кузьмин, И. Н. Данусевич, А. В. Аталян [и др.] // Доктор. Ру. – 2025. – Т. 24. – № 1. – С. 36-42.

24. Синдром поликистозных яичников: новые и перспективные варианты лечения / Д. М. Гасиева, Е. В. Шереметьева, М. Ф. Калашникова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2024. – Т. 70. – № 4. – С. 103-113.

25. Тревога и депрессия у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников / Т. В. Довженко, Н. А. Ильина, Е. Э. Гродницкая [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25. – № 4. – С. 31-37.

26. Цыганкова, Д. П. Средиземноморская диета: кардиопротективные эффекты в различных странах / Д. П. Цыганкова, К. Е. Кривошапова, О. Л. Барбараш // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 6. – С. 207-211.

27. 2023 International evidence-based polycystic ovary syndrome guideline update: insights from a systematic review and meta-analysis on elevated clinical cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome / C. T. Tay, A. Mousa, A. Vyas [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2024. – Vol. 13. – № 16. – P. e033572.

28. A diet high in carotenoid-rich vegetables and fruits favorably impacts inflammation status by increasing plasma concentrations of IFN-α2 and decreasing MIP-1β and TNF-α in healthy individuals during controlled feeding trial / L. Jahns, Z. Conrad, L. A. Johnson [et al.] // Nutrition research. – 2018. – Vol. 52. – P. 98-104.

29. A ketogenic low-carbohydrate high-fat diet increases LDL cholesterol in healthy, young, normal-weight women: a randomized controlled feeding trial / J. Burén, M. Ericsson, N. R. Damasceno [et al.] // Nutrients. – 2021. – Vol. 13. – № 3. – P. 814.

30. A meta-analysis of pregnancy-related outcomes and complications in women with polycystic ovary syndrome undergoing IVF / T. Sha, X. Wang, W. Cheng [et al.] // Reproductive biomedicine online. – 2019. – Vol. 39. – № 2. – P. 281-293.

31. A possible connection between tumor necrosis factor alpha and adropin levels in polycystic ovary syndrome / T. Kume, M. Calan, O. Yilmaz [et al.] // Journal of endocrinological investigation. – 2016. – Vol. 39. – P. 747-754.

32. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility / J. E. Chavarro, J. W. Rich-Edwards, B. A. Rosner [et al.] // European journal of clinical nutrition. – 2009. – Vol. 63. – № 1. – P. 78-86.

33. A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome / K. Stamets, D. S. Taylor, A. Kunselman [et al.] // Fertility and sterility. – 2004. – Vol. 81. – № 3. – P. 630-637.

34. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases / R. C. Coll, A. A. B. Robertson, J. J. Chae [et al.] // Nature medicine. – 2015. – Vol. 21. – № 3. – P. 248-255.

35. A systematic review of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome (PCOS) and meta-analysis of interleukin-6 (IL-6) in case-control studies / B. Bansal, A. T. Kishore, S. Kathiresan [et al.] // Cureus. – 2025. – Vol. 17. – № 4. – P. e82350.

36. Abashova, E. I. Disorders of carbohydrate metabolism and candidate genes for the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. A literature review / E. I. Abashova, M. I. Yarmolinskaya, N. S. Osinovskaya // Journal of obstetrics and women's diseases. – 2023. – Vol. 72. – № 6. – P. 115-128.

37. Adherence to the Mediterranean diet and IVF success rate among non-obese women attempting fertility / D. Karayiannis, M. D. Kontogianni, C. Mendorou [et al.] // Human Reproduction. – 2018. – Vol. 33. – № 3. – P. 494-502.

38. Adherence to the mediterranean diet, dietary patterns and body composition in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) / L. Barrea, A. Arnone, G. Annunziata [et al.] // Nutrients. – 2019. – Vol. 11. – № 10. – P. 2278.

39. Alsaffar, S. F. Assessment of chemokines MIP-1α and MIP-1β in Iraqi women with polycystic ovarian syndrome / S. F. Alsaffar, S. K. Ibrahim // The Egyptian Journal of Immunology. – 2023. – Vol. 30. – № 4. – P. 40-46.

40. An oily fish diet improves subclinical inflammation in people at high cardiovascular risk: a randomized controlled study / G. Costabile, G. Della Pepa, C. Vetrani [et al.] // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – № 11. – P. 3369.

41. Arend, W. P. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease / W. P. Arend // Cytokine & growth factor reviews. – 2002. – Vol. 13. – № 4-5. – P. 323-340.

42. Asemi, Z. DASH diet, insulin resistance, and serum hs-CRP in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial / Z. Asemi, A. Esmaillzadeh // Hormone and metabolic research. – 2015. – Vol. 47. – № 3. – P. 232-238.

43. Association of circulating monocyte chemoattractant protein-1 levels with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis / Z. Wu, L. Fang, Y. Li, [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. – 2021. – Vol. 86. – № 2. – P. e13407.

44. Association of polymorphisms in the interleukin 6 receptor complex with obesity and hyperandrogenism / H. F. Escobar-Morreale, R. M. Calvo, G. Villuendas [et al.] // Obesity research. – 2003. – Vol. 11. – № 8. – P. 987-996.

45. Berni, T. R. Women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of major cardiovascular events: a population study / T. R. Berni, C. L. Morgan, D. A. Rees // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2021. – Vol. 106. – № 9. – P. e3369-e3380.

46. Biomarkers of vascular inflammation for cardiovascular risk prognostication: a meta-analysis / A. S. Antonopoulos, A. Angelopoulos, P. Papanikolaou [et al.] // Cardiovascular Imaging. – 2022. – Vol. 15. – № 3. – P. 460-471.

47. Blank, S. K. Neuroendocrine mechanisms in polycystic ovary syndrome / S. K. Blank, C. R. McCartney, J. C. Marshall // Human Reproduction Update. – 2006. – Vol. 12. – № 4. – P. 351-361.

48. Brown, M. A. Functions of IL-4 and control of its expression / M. A. Brown, J. Hural // Critical Reviews™ in Immunology. – 2017. – Vol. 37. – P. 2-6.

49. Calder, P. C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man / P. C. Calder // Biochemical Society Transactions. – 2017. – Vol. 45. – № 5. – P. 1105-1115.

50. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy and critically ill patients / D. Frankenfield, L. Roth-Yousey, C. Compher [et al.] // Journal of the American Dietetic Association. – 2005. – Vol. 105. – № 5. – P. 775-789.

51. Consultation, W. H. O. Obesity: preventing and managing the global epidemic / W. H. O. Consultation // World Health Organization technical report series. – 2000. – Vol. 894. – P. 1-253.

52. Cutler, D. A. Low intakes of dietary fiber and magnesium are associated with insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome: A cohort study / D. A. Cutler, S. M. Pride, A. P. Cheung // Food science & nutrition. – 2019. – Vol. 7. – № 4. – P. 1426-1437.

53. Deciphering the interplay between oxidative stress and inflammation in polycystic ovary syndrome: outcome of a case-control study / K. A. Padder, N. Jahan, M. A. Yousuf [et al.] // Journal of Ovarian Research. – 2025. – Vol. 18. – № 1. – P. 196.

54. Development of type 2 diabetes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome and obesity / J. Hudnut-Beumler, J. L. Kaar, A. Taylor [et al.] // Pediatric diabetes. – 2021. – Vol. 22. – № 5. – P. 699-706.

55. Diabetes in bearded women (Achard-Thiers-Syndrome): a clinical and metabolic study of 20 cases / W. Malaisse, J. P. Lauvaux, J. R. M. Franckson [et al.] // Diabetologia. – 1966. – Vol. 1. – № 3. – P. 155-161.

56. Dietary carbohydrate restriction as the first approach in diabetes management: critical review and evidence base / R. D. Feinman, W. K. Pogozelski, A. Astrup [et al.] // Nutrition. – 2015. – Vol. 31. – № 1. – P. 1-13.

57. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome / L. J. Moran, M. Noakes, P. M. Clifton [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2003. – Vol. 88. – № 2. – P. 812-819.

58. Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines / L. J. Moran, H. Ko, M. Misso [et al.] // Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. – 2013. – Vol. 113. – № 4. – P. 520-545.

59. Dietary long-chain n−3 fatty acids of marine origin and serum C-reactive protein concentrations are associated in a population with a diet rich in marine products / K. Niu, A. Hozawa, S. Kuriyama [et al.] // The American journal of clinical nutrition. – 2006. – Vol. 84. – № 1. – P. 223-229.

60. Dietary modification for reproductive health in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / Y. Shang, H. Zhou, R. He [et al.] // Frontiers in endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – P. 735954.

61. Dietary protein intake and risk of type 2 diabetes: a dose–response meta-analysis of prospective studies / L. G. Zhao, Y. Li, C. Wang [et al.] // European journal of nutrition. – 2019. – Vol. 58. – № 4. – P. 1351-1367.

62. Differential expression profile of immunological cytokines in local ovary in patients with polycystic ovarian syndrome: analysis by flow cytometry / L. Qin, W. Xu,

X. Li [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2016. – Vol. 197. – P. 136-141.

63. Doppler study of the uterine arteries and ovarian stroma in patients with polycystic ovary syndrome / A. V. Resende, M. C. Mendes, M. D. de Moura [et al.] // Gynecologic and obstetric investigation. – 2001. – Vol. 52. – № 3. – P. 153-157.

64. Dunaif, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis / A. Dunaif // Endocrine Reviews. – 1997. – Vol. 18. – № 6. – P. 774-800.

65. Effect of a low-carbohydrate high-fat diet and a single bout of exercise on glucose tolerance, lipid profile and endothelial function in normal weight young healthy females / T. D. Valsdottir, C. Henriksen, N. Odden [et al.] // Frontiers in physiology. – 2019. – Vol. 10. – P. 1499.

66. Effect of bariatric surgery on serum inflammatory factors of obese patients: a systematic review and meta-analysis / M. Askarpour, D. Khani, A. Sheikhi [et al.] // Obesity surgery. – 2019. – Vol. 29. – P. 2631-2647.

67. Effect of diet on insulin resistance in polycystic ovary syndrome / Y. Shang, H. Zhou, M. Hu [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2020. – Vol. 105. – № 10. – P. 3346-3360.

68. Effects of anti-inflammatory diet in the context of lifestyle modification (with or without metformin use) on metabolic, endocrine, inflammatory and reproductive profiles in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: Controlled clinical trial / A. A. Salama, E. Amine, A. Hesham [et al.] // Can. J. Clin. Nutr. – 2018. – Vol. 6. – P. 81-106.

69. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial / Y. Wan, F. Wang, J. Yuan [et al.] // Gut. – 2019. – Vol. 68. – № 8. – P. 1417-1429.

70. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials / C. Baigent, L. Blackwell, J. Emberson [et al.] // The Lancet. – 2010. – Vol. 376. – № 9753. – P. 1670-1681.

71. Efficacy of very low-calorie ketogenic diet with the Pronokal® method in obese women with polycystic ovary syndrome: 16-week randomized controlled trial / S. Pandurevic, I. Mancini, D. Mitselman [et al.] // Endocrine connections. – 2023. – Vol. 12. – № 7. – P. e220536.

72. Elshal, M. F. Multiplex bead array assays: performance evaluation and comparison of sensitivity to ELISA / M. F. Elshal, J. P. McCoy // Methods. – 2006. – Vol. 38. – № 4. – P. 317-323.

73. Endocrine disruptors, obesity, and cytokines – how relevant are they to PCOS? / M. Šimková, J. Vítků, L. Kolatorova [et al.] // Physiol Res. – 2020. – Vol. 69. – P. S279.

74. Ethnicity and the prevalence of polycystic ovary syndrome: the Eastern Siberia PCOS Epidemiology and Phenotype Study / L. Suturina, D. Lizneva, L. Lazareva [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2025. – Vol. 110. – № 1. – P. e32-e43.

75. Evaluation of in vitro fertilization outcomes using interleukin-8 in culture medium of human preimplantation embryos / G. Huang, C. Zhou, C. Wei [et al.] // Fertility and sterility. – 2017. – Vol. 107. – № 3. – P. 649-656.

76. Foods of the Mediterranean diet: lacto-fermented food, the food pyramid and food combinations / Z. Naureen, G. Bonetti, M. C. Medori [et al.] // Journal of preventive medicine and hygiene. – 2022. – Vol. 63. – № 2 Suppl 3. – P. E28.

77. Franks, S. Polycystic ovary syndrome / S. Franks // New England Journal of Medicine. – 1995. – Vol. 333. – P. 853-861.

78. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites / A. Koh, F. De Vadder, P. Kovatcheva [et al.] // Cell. – 2016. – Vol. 165. – № 6. – P. 1332-1345.

79. Gao, L. High serum tumor necrosis factor-alpha levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis / L. Gao, Y. Gu, X. Yin // PloS one. – 2016. – Vol. 11. – № 10. – P. e0164021.

80. Geva, E. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology / E. Geva, R. B. Jaffe // Fertility and sterility. – 2000. – Vol. 74. – № 3. – P. 429-438.

81. Green cardamom plus low-calorie diet can decrease the expression of inflammatory genes among obese women with polycystic ovary syndrome: a double-blind randomized clinical trial / S. Cheshmeh, M. Ghayyem, F. Khamooshi [et al.] // Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity. – 2022. – Vol. 27. – № 2. – P. 821-830.

82. Gut Microorganisms as Markers of Hyperandrogenemia in Premenopausal Women with Polycystic Ovary Syndrome / L. Suturina, N. Belkova, T. Sidorova [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2026. – Vol. 27. – № 7. – P. 2974.

83. Health benefits of dietary fiber / J. W. Anderson, P. Baird, R. H. Davis [et al.] // Nutrition reviews. – 2009. – Vol. 67. – № 4. – P. 188-205.

84. Healthy effects of plant polyphenols: molecular mechanisms / M. Leri, M. Scuto, M. L. Ontario [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21. – № 4. – P. 1250.

85. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski [et al.] // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – № 7. – P. 412-419.

86. IL-18BP Therapy ameliorates reproductive and metabolic phenotypes in a PCOS mouse model by relieving inflammation, fibrosis and endoplasmic reticulum stress / Y. Bai, Y. Liu, Y. Wang [et al.] // Reproductive Sciences. – 2024. – Vol. 31. – № 11. – P. 3595-3608.

87. IL-9 and Th9 cells: progress and challenges / P. Zhao, X. Xiao, Y. Zhao [et al.] // International immunology. – 2013. – Vol. 25. – № 10. – P. 547-551.

88. Immunological mechanisms of low-grade systemic inflammation and its role in endometrial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome / L. Qu, L. Li, L. Yang [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2026. – Vol. 17. – P. 1846747.

89. Impact of diet-modulated butyrate production on intestinal barrier function and inflammation / K. E. Bach Knudsen, H. N. Lærke, M. S. Hedemann [et al.] // Nutrients. – 2018. – Vol. 10. – № 10. – P. 1499.

90. Impact of different types of olive oil on cardiovascular risk factors: A systematic review and network meta-analysis / L. Schwingshackl, M. Krause, C. Schmucker [et al.] // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. – 2019. – Vol. 29. – № 10. – P. 1030-1039.

91. Impact of gut microbiota and SCFAs in the pathogenesis of PCOS and the effect of metformin therapy / E. Kukaev, E. Kirillova, A. Tokareva [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2024. – Vol. 25. – № 19. – P. 10636.

92. Increased prevalence of binge eating disorder and bulimia nervosa in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / L. G. Cooney, K. Gyorfi, A. Sanneh [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2024. – Vol. 109. – № 12. – P. 3293-3305.

93. Increased prospective cardiovascular disease risk in 127 517 Nordic women with polycystic ovary syndrome: a national cohort study / D. Glintborg, M. M. Ollila, N. Koskenkari [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2026. – Vol. 194. – № 1. – P. 58-68.

94. Induction of hyperandrogenism in lean reproductive-age women stimulates proatherogenic inflammation / F. Gonzalez, K. S. Nair, E. Basal, [et al.] // Hormone and Metabolic Research. – 2015. – Vol. 47. – № 6. – P. 439-444.

95. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? / J. S. Yudkin, M. Kumari, S. E. Humphries [et al.] // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 148. – № 2. – P. 209-214.

96. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress / K. Esposito, F. Nappo, R. Marfella [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – № 16. – P. 2067-2072.

97. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin / S. R. Plymate, L. A. Matej, R. E.

Jones [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1988. – Vol. 67. – P. 460-464.

98. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic–hyperinsulinaemic clamp studies / S. Cassar, M. L. Misso, W. G. Hopkins [et al.] // Human reproduction. – 2016. – Vol. 31. – № 11. – P. 2619-2631.

99. Interleukin 10 (−1082 G/A) and (−819 C/T) gene polymorphisms in Egyptian women with polycystic ovary syndrome (PCOS) / R. M. Talaat, Y. A. Mohamed, E. H. Mohamad [et al.] // Meta gene. – 2016. – Vol. 9. – P. 254-258.

100. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina / S. Blankenberg, L. Tiret, C. Bickel [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – № 1. – P. 24-30.

101. Interleukin-6 levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / Z. Peng, Y. Sun, X. Lv [et al.] // PloS one. – 2016. – Vol. 11. – № 2. – P. e0148531.

102. Is interleukin-18 associated with polycystic ovary syndrome? / Y. Yang, J. Qiao, R. Li [et al.] // Reproductive Biology and Endocrinology. – 2011. – Vol. 9. – P. 1-5.

103. Ito, A. Regulation of autoimmune diabetes by interleukin 3-dependent bone marrow-derived cells in NOD mice / A. Ito, N. Aoyanagi, T. Maki // Journal of autoimmunity. – 1997. – Vol. 10. – № 4. – P. 331-338.

104. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations / H. Zhu, D. Bi, Y. Zhang [et al.] // Signal transduction and targeted therapy. – 2022. – Vol. 7. – № 1. – P. 11.

105. Khani, B. Omega-3 supplementation effects on polycystic ovary syndrome symptoms and metabolic syndrome / B. Khani, F. Mardanian, S. J. Fesharaki // Journal of Research in Medical Sciences. – 2017. – Vol. 22. – № 1. – P. 64.

106. Liu, X. Global, regional, and national burden of infertility attributable to PCOS, 1990–2019 / X. Liu, J. Zhang, S. Wang // Human Reproduction. – 2024. – Vol. 39. – № 1. – P. 108-118.

107. Local administration of platelet-derived growth factor B (PDGFB) improves follicular development and ovarian angiogenesis in a rat model of Polycystic Ovary Syndrome / M. Di Pietro, L. Scotti, G. Irusta [et al.] // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2016. – Vol. 433. – P. 47-55.

108. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis / V. Wekker, L. Van Dammen, A. Koning [et al.] // Human reproduction update. – 2020. – Vol. 26. – № 6. – P. 942-960.

109. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population / M. E. Levine, J. A. Suarez, S. Brandhorst [et al.] // Cell metabolism. – 2014. – Vol. 19. – № 3. – P. 407-417.

110. Luotola, K. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) levels and management of metabolic disorders / K. Luotola // Nutrients. – 2022. – Vol. 14. – № 16. – P. 3422.

111. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis, and aromatase activity in the human ovary in polycystic ovary syndrome / A. J. Jakimiuk, S. R. Weitsman, A. Navab [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2001. – Vol. 86. – № 9. – P. 4278-4283.

112. Mazloomi, S. The association between increment of interleukin-1 and interleukin-6 in women with polycystic ovary syndrome and body mass index / S. Mazloomi, Z. Barartabar, S. Pilehvari // Journal of Reproduction & Infertility. – 2023. – Vol. 24. – № 1. – P. 26.

113. Mediterranean diet combined with a low-carbohydrate dietary pattern in the treatment of overweight polycystic ovary syndrome patients / S. Mei, J. Ding, K. Wang [et al.] // Frontiers in Nutrition. – 2022. – Vol. 9. – P. 876620.

114. Mediterranean diet reduces inflammation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / M. Keshani, S. Rafiee, H. Heidar [et al.] // Nutrition Reviews. – 2026. – Vol. 84. – № 9. – P. 1776-1790.

115. Miller, W. L. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis / W. L. Miller, R. J. Auchus // Endocrine Reviews. – 2011. – Vol. 32. – № 1. – P. 81-151.

116. Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome / S. Benson, O. E. Janssen, S. Hahn [et al.] // Brain, behavior, and immunity. – 2008. – Vol. 22. – № 2. – P. 177-184.

117. Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation / Y. Yan, W. Jiang, T. Spinetti [et al.] // Immunity. – 2013. – Vol. 38. – № 6. – P. 1154-1163.

118. One week treatment with the IL-1 receptor antagonist anakinra leads to a sustained improvement in insulin sensitivity in insulin resistant patients with type 1 diabetes mellitus / E. J. P. van Asseldonk, P. C. van Poppel, D. B. Ballak [et al.] // Clinical immunology. – 2015. – Vol. 160. – № 2. – P. 155-162.

119. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / S. S. Lim, M. J. Davies, R. J. Norman [et al.] // Human reproduction update. – 2012. – Vol. 18. – № 6. – P. 618-637.

120. Patil, K. Alteration in angiogenic potential of granulosa-lutein cells and follicular fluid contributes to luteal defects in polycystic ovary syndrome / K. Patil, I. Hinduja, S. Mukherjee // Human Reproduction. – 2021. – Vol. 36. – № 4. – P. 1052-1064.

121. Platelet-derived growth factor BB and DD and angiopoietin1 are altered in follicular fluid from polycystic ovary syndrome patients / L. Scotti, F. Parborell, G. Irusta [et al.] // Molecular Reproduction and Development. – 2014. – Vol. 81. – № 8. – P. 748-756.

122. Plendl, J. Angiogenesis and vascular regression in the ovary / J. Plendl // Anatomia, histologia, embryologia. – 2000. – Vol. 29. – № 5. – P. 257-266.

123. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis / M. O. Goodarzi, D. A. Dumesic, G. Chazenbalk [et al.] // Nature Reviews Endocrinology. – 2011. – Vol. 7. – P. 219-231.

124. Popovic, M. Chronic low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome: is there a (patho)-physiological role for interleukin-1? / M. Popovic, G. Sartorius, M. Christ-Crain // Seminars in immunopathology. – 2019. – Vol. 41. – № 4. – P. 447-459.

125. Protocol for a randomized comparative effectiveness trial comparing a very low-carbohydrate diet to DASH diet for polycystic ovary syndrome: the SUPER

(Supporting Understanding of PCOS Education and Research) trial / S. Greenwell, A. Jones, Y. R. Smith [et al.] // Trials. – 2024. – Vol. 25. – № 1. – P. 750.

126. Pustozerov, E. Mobile-based decision support system for gestational diabetes mellitus / E. Pustozerov, P. Popova // 2018 Ural Symposium on Biomedical Engineering, Radioelectronics and Information Technology (USBEREIT). – 2018. – P. 45-48.

127. Ranking the dietary interventions by their effectiveness in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis / A. E. Juhász, M. P. Stubnya, B. Teutsch [et al.] // Reproductive Health. – 2024. – Vol. 21. – № 1. – P. 28.

128. Rebar, R. Characterization of inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome / R. Rebar, H. L. Judd, S. S. Yen // Journal of Clinical Investigation. – 1976. – Vol. 57. – P. 1320-1329.

129. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome / H. J. Teede, C. T. Tay, J. J. Laven [et al.] // European journal of endocrinology. – 2023. – Vol. 189. – № 2. – P. G43-G64.

130. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha / G. S. Hotamisligil, A. Budavari, D. Murray [et al.] // The Journal of clinical investigation. – 1994. – Vol. 94. – № 4. – P. 1543-1549.

131. Relationship between body composition, insulin resistance, and hormonal profiles in women with polycystic ovary syndrome / H. Zhang, W. Wang, J. Zhao [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2023. – Vol. 13. – P. 1085656.

132. Resveratrol treatment in patients with polycystic ovary syndrome decreased pro-inflammatory and endoplasmic reticulum stress markers / S. Brenjian, A. Moini, N. Yamini [et al.] // American Journal of Reproductive Immunology. – 2020. – Vol. 83. – № 1. – P. e13186.

133. Role of interleukin-10 polymorphisms and haplotypes in polycystic ovary syndrome risk / G. Xing, Y. Sun, F. Wang [et al.] // International journal of clinical and experimental pathology. – 2017. – Vol. 10. – № 7. – P. 7956.

134. Saturated fat ingestion promotes lipopolysaccharide-mediated inflammation and insulin resistance in polycystic ovary syndrome / F. González, R. V. Considine, O. A. Abdelhadi [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2019. – Vol. 104. – № 3. – P. 934-946.

135. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity / H. F. Escobar-Morreale, J. I. Botella-Carretero, G. Sancho [et al.] // The journal of clinical endocrinology & metabolism. – 2004. – Vol. 89. – № 2. – P. 806-811.

136. Serum vascular endothelial growth factor concentrations and ovarian stromal blood flow are increased in women with polycystic ovaries / R. Agrawal, P. Sladkevicius, L. Engmann [et al.] // Human reproduction. – 1998. – Vol. 13. – № 3. – P. 651-655.

137. Shepherd, P. R. Glucose transporters and insulin action − implications for insulin resistance and diabetes mellitus / P. R. Shepherd, B. B. Kahn // New England Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 341. – P. 248-257.

138. Short-time effects of ketogenic diet or modestly hypocaloric Mediterranean diet on overweight and obese women with polycystic ovary syndrome / I. R. Cincione, C. Graziadio, F. Marino [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2023. – Vol. 46. – № 4. – P. 769-777.

139. Six weeks of structured exercise training and hypocaloric diet increases the probability of ovulation after clomiphene citrate in overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial / S. Palomba, A. Falbo, F. Giallauria [et al.] // Human Reproduction. – 2010. – Vol. 25. – № 11. – P. 2783-2791.

140. Stein, I. F. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries / I. F. Stein, M. L. Leventhal // American journal of obstetrics and gynecology. – 1935. – Vol. 29. – № 2. – P. 181-191.

141. Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study / S. Palomba, F. Giallauria, A. Falbo [et al.] // Human reproduction. – 2008. – Vol. 23. – № 3. – P. 642-650.

142. Studies on the quality nutrition in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) / M. Szczuko, P. Sankowska, M. Zapalowska [et al.] // Roczniki Państwowego Zakładu Higieny. – 2017. – Vol. 68. – № 1. – P. 61-67.

143. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities / M. Hession, C. Rolland, U. Kulkarni [et al.] // Obesity reviews. – 2009. – Vol. 10. – № 1. – P. 36-50.

144. Tal, R. The emerging role of angiogenic factor dysregulation in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome / R. Tal, D. B. Seifer, A. Arici // Seminars in reproductive medicine. – 2015. – Vol. 33. – № 3. – P. 195-207.

145. Tamanini, C. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum / C. Tamanini, M. De Ambrogi // Reproduction in Domestic Animals. – 2004. – Vol. 39. – № 4. – P. 206-216.

146. The association of red meat intake with inflammation and circulating intermediate biomarkers of type 2 diabetes is mediated by central adiposity / M. Mazidi, A. P. Kengne, E. S. George [et al.] // British Journal of Nutrition. – 2021. – Vol. 125. – № 9. – P. 1043-1050.

147. The effect of a ketogenic diet on inflammation-related markers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J. Ji, M. H. Sohouli, P. Velu [et al.] // Nutrition Reviews. – 2025. – Vol. 83. – № 1. – P. 40-58.

148. The effect of low carbohydrate diet on polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials / X. Zhang, Y. Zheng, Y. Guo [et al.] // International journal of endocrinology. – 2019. – Vol. 2019. – № 1. – P. 4386401.

149. The effects of ketogenic diet on metabolic and hormonal parameters in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of clinical trials / N. Eshaghhosseiny, M. Ahmadi, B. Izadi, [et al.] // Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. – 2024. – Vol. 23. – № 2. – P. 1573-1587.

150. The effects of portfolio moderate-carbohydrate and ketogenic diets on anthropometric indices, metabolic status, and hormonal levels in overweight or obese

women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial / M. Sharifi, A. Saber, J. Moludi [et al.] // Nutrition Journal. – 2024. – Vol. 23. – № 1. – P. 152.

151. The health benefits of dietary fibre / T. M. Barber, S. Kabisch, A. F. Pfeiffer [et al.] // Nutrients. – 2020. – Vol. 12. – № 10. – P. 3209.

152. The mediterranean diet: a history of health / R. Altomare, F. Cacciabaudo, G. Damiano [et al.] // Iranian journal of public health. – 2013. – Vol. 42. – № 5. – P. 449.

153. The methionine 196 arginine polymorphism in exon 6 of the TNF receptor 2 gene (TNFRSF1B) is associated with the polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism / B. Peral, J. L. San Millán, R. Castello [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Vol. 87. – № 8. – P. 3977-3983.

154. The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1 / V. Bianconi, A. Sahebkar, S. L. Atkin [et al.] // Current opinion in hematology. – 2018. – Vol. 25. – № 1. – P. 44-51.

155. The role of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome – a systematic review and meta-analysis / S. Aboeldalyl, C. James, E. Seyam [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2021. – Vol. 22. – № 5. – P. 2734.

156. The role of lifestyle interventions in PCOS management: a systematic review / R. Gautam, P. Maan, A. Jyoti [et al.] // Nutrients. – 2025. – Vol. 17. – № 2. – P. 310.

157. The therapeutic effect of interleukin-22 in high androgen-induced polycystic ovary syndrome / X. Qi, C. Yun, B. Liao [et al.] // Journal of Endocrinology. – 2020. – Vol. 245. – № 2. – P. 281-289.

158. Tomkin, G. H. LDL as a cause of atherosclerosis / G. H. Tomkin, D. Owens // The Open Atherosclerosis & Thrombosis Journal. – 2012. – Vol. 5. – № 1. – P. 13-21.

159. Tosti, V. Health benefits of the Mediterranean diet: metabolic and molecular mechanisms / V. Tosti, B. Bertozzi, L. Fontana // J Gerontol A Biol Sci Med Sci. – 2018. – Vol. 73. – № 3. – P. 318-326.

160. Treatment with metformin and combination of metformin plus pioglitazone on serum levels of IL-6 and IL-8 in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial / M. Shah, A. Ali, M. O. Malik [et al.] // Hormone and Metabolic Research. – 2019. – Vol. 51. – № 11. – P. 714-722.

161. Tremellen, K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA) – a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome / K. Tremellen, K. Pearce // Medical hypotheses. – 2012. – Vol. 79. – № 1. – P. 104-112.

162. Trends in cardiovascular disease mortality rates and excess deaths, 2010–2022 / R. C. Woodruff, X. Tong, S. S. Khan [et al.] // American Journal of Preventive Medicine. – 2024. – Vol. 66. – № 4. – P. 582-589.

163. Variations in circulating inflammatory factors are related to changes in calorie and carbohydrate intakes early in the course of surgery-induced weight reduction / E. Dalmas, C. Rouault, M. Abdennour [et al.] // The American journal of clinical nutrition. – 2011. – Vol. 94. – № 2. – P. 450-458.

164. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in polycystic ovary syndrome during controlled ovarian hyperstimulation / P. G. Artini, M. Monti, C. Matteucci [et al.] // Gynecological endocrinology. – 2006. – Vol. 22. – № 8. – P. 465-470.

165. Vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in polycystic ovary syndrome and their relation to ovarian blood flow / D. E. M. Abd El Aal, S. A. Mohamed, A. F. Amine [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2005. – Vol. 118. – № 2. – P. 219-224.

166. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in patients with polycystic ovary syndrome undergoing IVF / P. G. Artini, M. Ruggiero, M. R. Parisen Toldin [et al.] // Human Fertility. – 2009. – Vol. 12. – № 1. – P. 40-44.

167. Women with polycystic ovary syndrome are burdened with multimorbidity and medication use independent of body mass index at late fertile age: a population-based cohort study / L. Kujanpää, R. K. Arffman, P. Pesonen [et al.] // Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. – 2022. – Vol. 101. – № 7. – P. 728-736.

168. Yen, S. S. C. The polycystic ovary syndrome / S. S. C. Yen // Clinical endocrinology. – 1980. – Vol. 12. – № 2. – P. 177-208.