

СПКЯ: кардиоваскулярные риски и влияние на них терапии сиофором

Г.Е. Чернуха, И.В. Блинова

НЦАГиП им. акад. В. И. Кулакова
Росмедтехнологий

Научные исследования последних лет убедительно свидетельствуют о том, что синдром поликистозных яичников (СПКЯ) ассоциируется не только с гормональными нарушениями, следствием которых является эндокринное бесплодие и гирсутизм, но и с целым рядом метаболических нарушений, которые позволяют рассматривать его в качестве предиктора сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. На основе гемодинамических и ангиографических методов было установлено, что у женщин с СПКЯ, несмотря на молодой возраст, могут выявляться изменения сосудистой стенки, зачастую проявляющиеся увеличением толщины интима-медиа каротидных, а также появлением кальцификатов коронарных артерий [3, 4]. Известно, что начальным этапом развития атеросклероза и сопряжённых с ним заболеваний является поражение эндотелия. Результаты ряда исследований указывают на то, что для СПКЯ характерна дисфункция эндотелия, проявляющаяся дисбалансом синтеза вазоконстрикторных и вазодилатирующих субстанций, таких как эндотелин-1 (ЭТ-1) и оксид азота [5, 6]. Увеличение продукции ЭТ-1 и снижение оксида азота, обладающего протективными свойствами, играет важную роль в развитии атеросклероза. Возникновение ЭД при СПКЯ одни авторы связывают с гиперандрогенией [7, 8], другие с инсулинорезистентностью (ИР) и гиперинсулинемией (ГИ), свойственными для данного контингента больных, которые оказывают негативное влияние на функцию эндотелия как за счёт снижения продукции оксида азота, воздействия на сигнальные пути действия инсулина, так и за счёт влияния на секрецию цитокинов в жировой ткани, таких как ФНО и ИЛ-6 [9, 10].

Избыточная секреция этих веществ часто ассоциируется с возрастанием продукции высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), который рассматривается как маркер хронического субклинического воспаления, играющего важную роль в процессе атерогенеза. Тесная связь указанных изменений с ИР явилась научным основанием для применения лекарственных средств, коррегирующих ИР и ГИ, не только с целью нормализации гормональных параметров и восстановления фертильности, но и с целью возможного снижения рисков раннего формирования ССЗ у женщин с СПКЯ. В зарубежной литературе имеется относительно небольшое число исследований, посвящённых этому вопросу, результаты которых подтверждают целесообразность их клинического использования. В связи с этим, представляет интерес изучение этого аспекта проблемы на российской популяции женщин репродуктивного возраста, имеющих СПКЯ.

Целью исследования явилась оценка факторов риска ССЗ у больных с СПКЯ, их взаимосвязи с эндокринно-метаболическими параметрами и реакции на терапию метформином.

Материал и методы

В исследование были включены 63 женщины с СПКЯ в возрасте от 18 до 37 лет (средний возраст $23,9 \pm 4,5$ лет), с массой тела $68,4 \pm 15,3$ кг (средний ИМТ $25,2 \pm 5,5$ кг/м²). Избыточный вес имели 14 (22,2 %) больных, ожирение I степени – 4 (6,3 %), ожирение II степени – 5 (7,9 %). Для всех больных были характерны нарушения менструального цикла, которые у 52 (82,5 %) больных проявлялись олигоменореей, у 11 (17,5 %) – вторичной аменореей. Во всех случаях отмечалось увеличение объёма яичников (средний объём левого яичника составил $18,8 \pm 3,8$ см³, правого – $17,3 \pm 2,9$ см³). Диагностика СПКЯ проводилась согласно рекомендациям, предложенным в 2003 году Объединённым Конгрессом Европейского общества репродукции человека и Американского общества репродуктивной медицины [11].

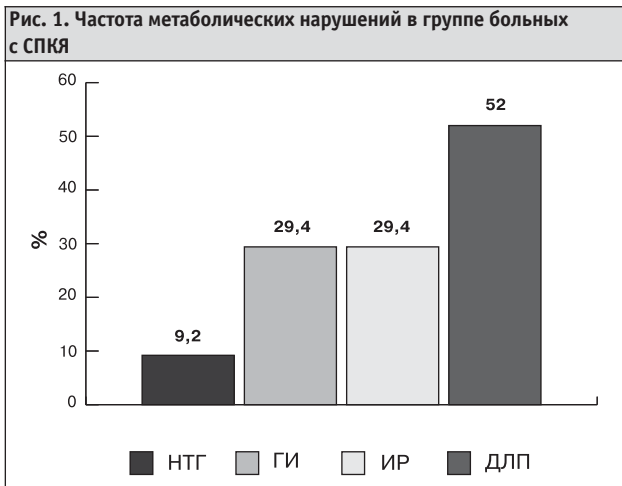
Критериями исключения являлось отсутствие на момент исследования острого инфекционного процесса, отмена приёма лекарственной терапии в течение последних 3 месяцев, в т. ч. гормональной, гипотензивной и гиполипидемической. Группу контроля составили 15 здоровых женщин с регулярным менструальным циклом, подобранных по весу и возрасту (средний возраст $29,5 \pm 3,3$ лет, средняя масса тела $68,3 \pm 3,9$ кг).

Пациенткам основной группы после исходного обследования назначался 6-месячный курс терапии метформином (Сиофор 500, Berlin-Chemie/Menarini AG, Германия) в суточной дозе 1500 мг, в непрерывном режиме.

Протокол исследования включал динамическую оценку (исходно и через 6 месяцев терапии) антропометрических параметров (масса тела, ИМТ, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ) и композиционного состава тела при помощи двухэнергетической рентгено-абсорбциометрии (ДРА) на аппарате фирмы «Lunar» с использованием программы «Total body» (США). На 2–4 день самостоятельного или индуцированного менструального цикла радиоиммунными методами проводилось определение содержания гормонов в сыворотке крови: лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина (ТЭСГ), общего тестостерона (Т), эстрадиола (Э2), 17-оксипрогестерона (17-ОН), дегидроэпиандростерон сульфата (ДЭАС). Производился расчёт индекса свободных андрогенов (ИСА) по формуле $T \times 100 / TЭСГ$.

Эхографию органов малого таза проводили трансвагинальным датчиком на аппарате фирмы Aloka-SSD 650 (Япония).

ГИ и нарушения углеводного обмена диагностировались на основе результатов перорального 2-х часового ГТТ с 75 г глюкозной нагрузкой. Уровни глюкозы и ИРИ определялись натощак, а также каждые 30 минут в течение последующих 2 часов исследования. Нарушения толерантности к глюкозе диагностировались согласно рекомендациям IDF 2005 года [12]. Количественная оценка гликемических и инсулиновых ответов на глюкозную нагрузку проводилась расчётным путём по величинам молярных площадей (S) под соответствующими секреторными кривыми, рассчитанными по трапециевидному правилу. О наличии ИР судили по индексам НОМА (глюкоза натощак (ммоль/л) $\times$ ИРИ натощак (мкЕД/мл)/22,5 и Caro (глюкоза натощак (ммоль/л)/ИРИ натощак (мкЕД/мл).



Состояние липидного спектра крови оценивали по основным показателям, характеризующим обмен и транспорт липидов: общему холестерину (ХС), ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, коэффициенту атерогенности (КА), уровню аполипопротеинов А1 и В (апоА1, апоВ), коэффициенту апоВ/апоА1, уровню ЛП(а). Кровь для исследования брали из локтевой вены натощак спустя 12 ч после приёма пищи. При анализе данных использовали Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике от 2005 г [13].

Концентрация высокочувствительного СРБ проводилась методом ELISA с использованием сывотки и реактивов CardioPhase hsCRP (Германия) в лаборатории экспериментальной биохимии (руководитель проф. Мосенко В.П.) ФГУ РКНПК Росмедтехнологий.

Определение ET-1 проводилось с помощью коммерческих наборов ENDOTHELIN (1–21), Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co (Австрия) на приборе Tecan Sunvisе с использованием ЭДТА-плазмы в лаборатории экспериментальной биохимии (руководитель проф. Мосенко В.П.) ФГУ РКНПК Росмедтехнологий.

Определение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД), отражающей функциональное состояние стенки сосудов, проводилось с помощью дуплексного сканирования плечевой артерии при реактивной гиперемии после механической артериальной окклюзии с помощью ультразвука высокого разрешения (12 МГц) аппаратом Vivid-7 GE Medical System на базе «Отдела новых методов исследования и диагностики» ФГУ РКНПК Росмедтехнологий.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» версия 6, StatSoft Inc. (США).

Результаты

Изучение гормонального фона показало наличие повышенного индекса ЛГ/ФСГ у 33,3 % больных с СПКЯ. Гиперандрогения, подтверждённая повышенным уровнем Т, была диагностирована у 34 (54 %) пациенток, у 44 (69,8 %) – выявлено снижение сывоточного уровня ТЭСГ.

Несмотря на нормальные показатели тощачовых уровней глюкозы и ИРИ ($4,39 \pm 2,1$ ммоль/л, $8,21 \pm 4,2$ соответственно), проведение ГТТ позволило выявить нарушение толерантности к глюкозе у каждой десятой больной с СПКЯ, а ГИ и ИР – почти у третьей (рис. 1). В каждом втором случае была диагностирована дислипидопроотеидемия (ДЛП), в 40 % проявляющаяся изолированной гиперхолестеринемией и в 13,2 % – гипоальфалипопротеидемией.

Таблица. Влияние 6-месячного курса терапии Сиофором на некоторые эндокринно-метаболические параметры больных с СПКЯ

	До лечения сиофором	После лечения сиофором	Достоверность различий
ЛГ, МЕ/л	10,8	8,2	Нд
Тобщ., нмоль/л	2,67	2,3	Д
17-ОП	4,2	3,3	Д
ТЭСГ	40,56	68,9	Д
S глюкозы	13360	11270	Нд
S ИРИ	6411	5210	Нд

Несмотря на отсутствие межгрупповых различий по антропометрическим показателям, согласно данным ДРА, в группе больных с СПКЯ средний показатель общего содержания жировой ткани оказался достоверно более высоким ($38,4 \pm 8,1$ %), чем в группе контроля ($28,3 \pm 6,7$ %) ($p = 0,004$). Это сочеталось с более высокими значениями индекса А/Г (соотношения андройдного и гиноидного жира), отражающего характер распределения жировой ткани, чем в группе контроля (соответственно $0,94 \pm 0,4$ и $0,77 \pm 0,1$) ($p < 0,05$).

Согласно результатам пробы с реактивной гиперемией, в группе больных с СПКЯ средний показатель ЭЗВД составил $9,62 \pm 3,71$ %, что было на 36,2 % ниже его значений в группе контроля ($15,07 \pm 5,85$ %) ($p = 0,001$). Понижение ЭЗВД ниже нормативных значений (менее 8 %), свидетельствующее о наличии эндотелиальной дисфункции (ЭД), выявлено у 18 (28,6 %) больных, тогда как в контрольной группе среди женщин, сопоставимых по возрасту и ИМТ, подобных изменений не выявлено. Проведение корреляционного анализа позволило установить обратную зависимость ЭЗВД с ИМТ ($r = -0,398$), процентным содержанием андройдного жира ($r = -0,328$) и уровнем ТГ в сывотке крови ($r = -0,209$).

У женщин с СПКЯ уровень сывоточного ET-1 составил $1,85 \pm 1,4$ фмоль/л, что в 5 раз превышало его значения в группе контроля ($0,4 \pm 0,54$ фмоль/л) ($p = 0,004$). Выявлена прямая зависимость концентрации ET-1 от общей массы жировой ткани ($r = 0,215$).

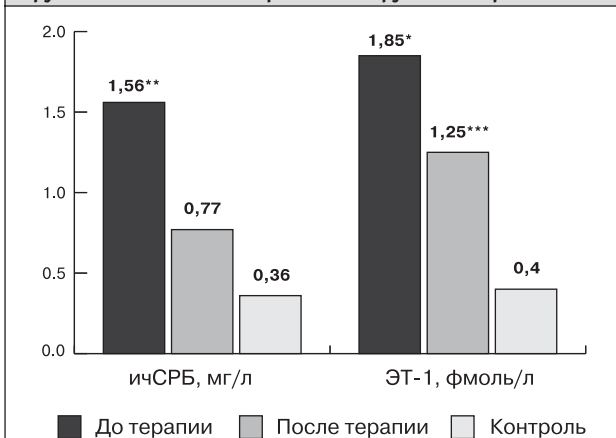
При изучении маркеров субклинического хронического воспаления установлено, что среднее содержание вчСРБ в группе больных с СПКЯ составило $1,56 \pm 1,2$ мг/л, тогда как в группе контроля значения этого показателя были почти в 5 раз более низкими ($0,36 \pm 0,1$ мг/л) ($p < 0,01$). Повышенное содержание (более 3 мг/л) уровня вчСРБ диагностировано у каждой четвёртой 16 (25,4 %) больной с СПКЯ и лишь у 1 (6,7 %) пациентки в группе контроля. Корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь вчСРБ с уровнем ИРИ на фоне ГТТ ($r = 0,447$), ТГ ($r = 0,428$), общим количеством жировой ткани ($r = 0,484$) и ещё в большей степени с андройдным её компонентом ($r = 0,555$), а также обратную зависимость – с ЛПВП ($r = -0,304$).

Шестимесячный курс терапии Сиофором привёл к значительному улучшению основных показателей гормонального фона, о чём свидетельствовало достоверное снижение уровня Т, 17-ОП, ТЭСГ (таблица). Под влиянием терапии частота ГА снизилась на 75 %, продукция ТЭСГ возросла на 40 %.

Несмотря на отсутствие достоверного снижения средних уровней глюкозы и ИРИ после 6 месяцев приёма Сиофором частота ИР и ГИ снизилась в 2 раза и составила соответственно 15,4 % и 16,1 %. На фоне проведённой терапии отмечена положительная динамика и в показателях липидного спектра крови, что проявлялось снижением частоты гиперхолестеринемии на 32 %.

Под влиянием терапии масса тела пролеченных больных снизилась с $68,4 \pm 15,3$ кг до $54,9 \pm 11,7$ кг

Рис. 2. Динамика средних уровней вЧСРБ и ЭТ-1 на фоне терапии в группе больных с СПКЯ в сравнении с группой контроля



Примечание. * – достоверные различия по сравнению с контрольной группой; ** – достоверные различия показателей до и после терапии метформином; *** – достоверные различия группы контроля после терапии по отношению к группе контроля после 6 месяцев приема сиофора

($p < 0,05$). Результаты оценки композиционного состава тела свидетельствуют о достоверном снижении процентного содержания общей массы жировой ткани (с 38,4 % до 34,6 %) ($p < 0,05$) и её более благоприятном перераспределении, что подтверждает понижение индекса А/Г с 0,93 до 0,89.

Коррекция эндокринных и метаболических нарушений повлекла за собой регуляцию ритма менструаций у 45 % больных с СПКЯ, включая 21 % из числа аменореи.

Оценка влияния терапии на маркеры ЭД показала, что несмотря на тенденцию к снижению среднего показателя ЭЗВД, после 6 месяцев приема сиофора его значения сохранялись достоверно более низкими ($10,3 \pm 2,66$ %) по сравнению с таковыми в группе контроля ($15,07 \pm 5,855$). Частота выявления ЭД существенно не изменилась и составила 23,8 %. Динамическая оценка сыровоточного содержания биохимического маркера ЭД – ЭТ-1 выявила тенденцию к его снижению (рис. 2). Как видно из представленных на рисунке данных под влиянием проведенной терапии отмечено двукратное снижение уровня вЧСРБ, средние значения которого достоверно не отличались от группы контроля.

Обсуждение

До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о повышенном риске развития ССЗ у

женщин с СПКЯ. Так, Dahlgren с соавторами [14] в большом проспективном исследовании определили, что у женщин с СПКЯ риск возникновения инфаркта миокарда повышен в 7,4 раза и это в значительной мере связано с наличием ожирения. Исследования D. Sibula с соавторами (2000) показали более высокую частоту кальцификации коронарных артерий у женщин с СПКЯ в возрасте 30–45-лет [15]. В научных исследованиях, проведенных на более молодой популяции женщин с СПКЯ, также были получены данные, указывающие на наличие факторов риска ССЗ, таких как ожирение, наличие атерогенных форм ДЛП, повышение маркеров ЭД [1,3,6,7]. Вместе с тем, T. Pierpoint и соавторы не нашли ожидаемого увеличения смертности от заболеваний системы кровообращения у женщин с СПКЯ [16]. Аналогичные результаты были получены S. Wild и соавторами [17]. Причиной этого может быть возрастное «стирание» различий профиля факторов риска СС патологии между больными с СПКЯ и остальной популяцией женщин к периоду менопаузы, в который и проводились данные исследования [15, 18]. В то же время S. Wild отмечает сохранение таких различий в постменопаузе, хотя и с меньшей их выраженностью [17].

В наше исследование были включены молодые женщины (в возрасте от 18 до 37 лет) с СПКЯ, которые обращались к гинекологу по поводу нарушений менструального цикла или бесплодия и не предъявляли жалоб со стороны ССС. В соответствии с поставленной целью было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование больных, включающее не только оценку эндокринно-метаболических показателей, но и факторов, способствующих возрастанию риска развития ССЗ. Несмотря на относительно низкую частоту наличия избыточной массы тела и ожирения среди больных, включенных в исследование, у каждой второй была диагностирована ДЛП, чаще характеризующаяся увеличением уровня ХС и снижением ХС ЛПВП, у каждой третьей выявлена ИР и ГИ, у каждой десятой – НТГ. Полученные результаты подтверждают многочисленные данные литературы [1,2] и результаты наших ранее проведенных исследований [19, 20] о высокой частоте метаболических нарушений у молодых женщин с СПКЯ, которые могут лежать в основе развития метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний, таких как СД 2 типа и кардиоваскулярная патология.

Изучение функциональных и биохимических маркеров ЭД, являющейся предиктором развития

Информация о препарате

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Сахароснижающее средство из группы бигуанидов.

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа (инсулиннезависимый), особенно в сочетании с ожирением при неэффективности диетотерапии.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Метформин – это бигуанид, обладающий сахароснижающим действием и обеспечивающий снижение как базальной, так и постприандиальной (после приема пищи) концентрации сахара в крови. Метформин не стимулирует секрецию инсулина и поэтому не приводит к гипогликемии.

Действие метформина основывается на следующих механизмах: снижение выработки глюкозы в печени из-за угнетения глюконеогенеза и гликогенолиза; повышение чувствительности мышц к инсулину и, следовательно, улучшение поглощения глюкозы на периферии и её утилизации; угнетение всасывания глюкозы в кишечнике.

СИОФОР® (Берлин-Хеми АГ / Менарини Групп, Германия)

Метформина гидрохлорид

Таблетки 500 мг; таблетки 850 мг; таблетки 1000 мг

У человека метформин обладает, независимо от его влияния на уровень сахара в крови, благоприятным действием на жировой обмен, приводит к снижению общего холестерина, холестерина низкой плотности и триглицеридов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Начинают с суточной дозы 1–2 таблетки Сиофор® 500 или 1 таблетки Сиофор® 850 (что соответствует 0,5–1 г или 0,85 г метформина гидрохлорида), затем её увеличивают с интервалами в 5–7 дней до суточной дозы: 3–6 таблеток Сиофор® 500 или 2–3 таблетки Сиофор® 850 или 1–3 таблетки Сиофор 1000®. (Обычно суточная доза составляет 1700–2000 мг метформина гидрохлорида. Максимальная суточная доза метформина гидрохлорида – 3000 мг.)

Разделы: Противопоказания, Побочные действия, Взаимодействие, Меры предосторожности – см. в инструкции по применению препарата.

ССЗ, в группе больных с СПКЯ позволило выявить полуторократное снижение ЭЗВД, пятикратное повышение сывороточного содержания ЭТ-1 и вчСРБ по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля, в которую были включены женщины того же возраста, не имеющие эндокринно-метаболических нарушений. Согласно полученным результатам, ЭД имеет место примерно у каждой четвертой больной с СПКЯ, о чём свидетельствует снижение ЭЗВД (28,6 %), сочетающееся с повышением сывороточного уровня ЭТ-1, и увеличением концентрации вчСРБ (24,6 %). В работе G. Paradisi 2001 года приводятся данные о более выраженном снижении ЭЗВД, которое составило 50 % [6]. Эти различия, вероятно, связаны с тем, что в данное исследование были включены женщины с более высоким ИМТ. Это предположение подтверждается полученными нами данными о наличии обратной корреляционной зависимости между ЭЗВД и ИМТ, а также между ЭЗВД и процентным содержанием андройдного жира, избыток которого был выявлен по данным ДРА у больных с СПКЯ. Повышенное содержание общей массы жировой ткани с преимущественно андройдным её распределением, можно рассматривать в качестве одной из основных причин повышения сывороточных уровней ЭТ-1 и вч СРБ, что подтверждается математически доказанной положительной взаимосвязью между этими параметрами. Негативное влияние избытка жировой ткани на функцию эндотелия может опосредоваться как частым её сочетанием с ГИ и ИР, сопровождающейся усиленным липолизом, высвобождением свободных жирных кислот, вызывающих нарушения функции эндотелия [21, 22], так и избыточной секрецией адипоцитокинов (Ил-6, ФНО- α) [23, 24]. В проведённом исследовании не было получено данных, указывающих на взаимосвязь ЭД с яичниковой ГА, хотя выявлена зависимость с уровнем ИРИ, который часто сочетается с избыточным содержанием андрогенов. Относительно роли ГА и механизмов её влияния на функциональное состояние эндотелия однозначного мнения нет. В одних исследованиях этой зависимости установлено не было [8], тогда как в других была обнаружена связь снижения ЭЗВД с повышением уровня тестостерона [3, 7]. Хотя это влияние рассматривалось как опосредованное через модуляцию чувствительности к инсулину [25]. На состояние сосудистой стенки у женщин с СПКЯ могут влиять и нарушения липидного спектра крови, характеризующиеся как повышенным уровнем ХС, так и ТГ, которые могут вызывать дисфункцию эндотелия даже при отсутствии ИР [22].

Эндокринно-метаболические расстройства, приводящие к нарушению репродуктивной функции, часто сочетающиеся с ЭД, послужили основанием для назначения терапии метформином (Сиофором), который является эффективным и экономичным лекарственным средством, позволяющим достичь регуляции менструального цикла у 50–75 % больных [3, 26]. Полученные нами данные свидетельствуют о снижении частоты ГА на 75 %, что сочеталось с коррекцией ИР, ГИ, частота которых понизилась на фоне терапии в 2 раза. Нормализация гормональных параметров сочеталась со снижением массы тела, которая за 6 месяцев терапии составила в среднем $3,5 \pm 1,2$ кг и более благоприятным её распределением, что подтверждалось уменьшением индекса А/Г. В литературе также можно встретить данные о потере массы тела на фоне терапии метформином [7, 26], хотя данный препарат не предназначен для лечения ожирения. Указанные выше изменения повлекли за собой не только регуляцию менструального цикла,

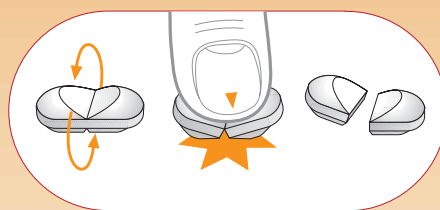
метформин Сиофор®



ключ к решению проблемы инсулинорезистентности

- **повышает чувствительность тканей к инсулину**
- **снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний**
- **снижает продукцию глюкозы печенью**

Простое деление таблетки



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

которая наблюдалась у 45 % больных, но и коррекцию нарушений функции эндотелия. На фоне 6-месяцев приёма Сиофора наметилась тенденция к повышению среднего показателя ЭЗВД, который, однако, оставался достоверно более низким по сравнению с контрольными значениями. По данным зарубежной литературы, эффективность инсулиносенситайзеров в отношении функционального состояния стенки сосудов более выражена, и проявлялось это достоверным увеличением ЭЗВД в 1,2–1,5 [7, 27]. Применение Сиофора способствовало снижению уровня ЭТ-1 и ещё в большей степени вчСРБ, сывороточное содержание которого понизилось вдвое. Подобный эффект был получен в исследованиях E. D-Kandarakis (2001), L. Morini-Papunen (2003), F. Orio (2007), что авторы связывают с уменьшением количества андрогенного жира и коррекцией ИР и ГИ [7, 28, 29].

Таким образом, СПКЯ характеризуется сочетанием разнообразных нарушений, которые влекут за собой не только андрогенизацию и снижение фертильности, но и повышение кардиоваскулярных рисков за счёт формирования ЭД. Более раннее её появление и, соответственно, более длительное воздействие указывают на необходимость проведения профилактических мероприятий, к числу которых можно отнести не только изменение образа жизни, но и медикаментозную терапию, направленную на коррекцию эндокринно-метаболических нарушений. Результаты, полученные в ходе проведённого исследования, доказывают целесообразность применения Сиофора в качестве лекарственного средства, оказывающего положительное влияние как на гормональные, метаболические параметры, так и на маркеры ЭД.

Литература

- Hart R. *et al.* Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovary syndrome // *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2004; 18: 671–81.
- Mor E. *et al.* The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: clinical parameters and pathogenesis // *J Obstet Gynecol.* 2004; 190: 654–1660.
- Dahlgren L.O. *et al.* Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992; 71: 8: 599–604.
- Talbott E.O. *et al.* Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 24: 14–2421.
- Orio F. *et al.* Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome // *J of Endocrinol Metabol* 2004; 89: 9: 4588–4593.
- Paradisi G., Steinberg H.O., Hemphling A. *et al.* Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction // *Circulation.* 2001; 103: 1410.
- D-Kandarakis E. *et al.* Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy // *Clin Endocrinol Metabol.* 2001; 86: 10: 4666–4673.
- Tarcun I. *et al.* Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation // *Clin Endocrinol Metabol.* 2004; 89: 11: 5592–5598.
- Montagnani M. *et al.* Insulin action in vascular endothelium: potential mechanisms linking insulin resistance with hypertension // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2000; 2: 285–292
- Kelly C.J.G. *et al.* Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metabol.* 2002; 87: 2: 742–746.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group // Revised 2003.
- The IDF consensus worldwide definition // Revised 2005.
- European Heart Journal 2003; 24: 1601–1610.
- Dahlgren L.O. *et al.* Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women // *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992; 71: 8: 599–604.
- Cibula D. *et al.* Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with history of polycystic ovary syndrome // *Hum Reprod.* 2000; 15: 4: 785–789.
- Pierpoint T. *et al.* Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up // *Clin Epidemiol.* 1998; 51: 7: 581–586.
- Wild S. *et al.* Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study // *Clin Endocrinol.* 2000; 52: 5: 595–600.
- Kern W. *et al.* Increase in systolic blood pressure and catecholamine level during hyperinsulinemia in a placebo-controlled euglycemic clamp in healthy subjects // *Exp Clin Endocrinol Diabets.* 2000; 108: 8: 498–505.
- Чернуха Г.Е. и др. Сравнительная эффективность субтрамина и метформина при лечении больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) с ожирением // *Пробл. репродукции.* 2006; 3: 25–30.
- Чернуха Г.Е. и др. Сравнительная эффективность применения сиофора у больных с синдромом поликистозных яичников при гипер- и нормоинсулинемии // *Русский медицинский журнал.* 2007; 15, 16: 297: 1221–1225.
- Ballethofer B.M. *et al.* Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance // *Circulation.* 2000; 101: 15: 1780–1784.
- Naderali E.K. *et al.* Dietary obesity in the rat induces endothelial dysfunction without causing insulin resistance: a possible role for triacylglycerols // *Clin Sci.* 2001; 101: 5: 499–506.
- Puder J.J. *et al.* Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance // *Clin Endocrinol Metabol.* 2005; 90: 11: 6014–6021.
- Moran L.J. *et al.* C-reactive protein before and after weight loss in overweight with and without polycystic ovary syndrome // *Clin Endocrinol Metabol.* 2007; 92: 8: 2944–2851.
- Rizzo M. Androgen excess and cardiovascular risk // *Minerva endocrinol.* 2007; 32: 1: 67–71.
- Palomba S. *et al.* Role of metformin in patients with polycystic ovary syndrome: the state of the art // *Miherva Ginenacol.* 2008; 60: 1: 77–82.
- Tarkun I. *et al.* Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome // *Eur J Endocrinol.* 2005; 153: 1: 115–121.
- Orio F. *et al.* Metformin administration improves leukocyte count in women with polycystic ovary syndrome: a 6-month prospective study // *Eur J Endocrinol.* 2007; 157: 69–73.
- Morini-Papunen L. *et al.* Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome // *Clin Endocrinol Metabol.* 2003; 88: 10: 4649–4654.