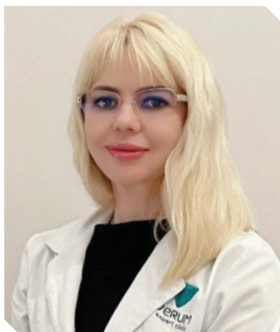


ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.70.40-45>



Е.Г. МАНЖАЛІЙ

д. мед. н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №2, НМУ ім. О.О. Богомольця, президент Української печінкової фундації, виконавчий директор Інституту глобального довголіття, керівник гепатологічного центру клініки Verum Expert, м. Київ
ORCID: 0000-0003-0920-4627

Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Т.М. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДЛА», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3003-3650

ВСТУП

За минулі 30 років відбулися глобальні зміни характеру захворюваності переважної більшості населення світу: вперше за історію людства основною причиною втрати працездатності та смертності стали неінфекційні хвороби [1]. Це явище спостерігається в поєднанні із суттєвим збільшенням тривалості життя й репродуктивного періоду, а також більш пізньою реалізацією жінками репродуктивної функції завдяки розвитку можливостей медицини. Неінфекційні захворювання, зокрема метаболічний синдром (МС), набувають універсальної розповсюженості, перестають бути прямим наслідком класичних моделей нездорового способу життя. Це пояснюється зростанням ролі їх епігенетичної природи в поєднанні з чинниками навколишнього середовища [2].

Яскравим прикладом розповсюдженої неінфекційної патології з варіабельними клінічними проявами, але сильним зв'язком з кардіометаболічними ризиками є синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Сьогодні визнані трансгенераційні впливи цього синдрому на здоров'я як жіночого, так і чоловічого населення світу [3].

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – ще одна неінфекційна патологія, частота якої значно зросла в останні десятиріччя (від 15% у 2005 р. до 25% у 2010 р.) й продовжує зростати [4, 5].

Унаслідок відсутності повного розуміння етіології й патогенезу СПКЯ та НАЖХП сучасна медицина досі не сформувала етіопатогенетично обґрунтовані підходи до лікування цих розповсюджених захворювань. Існують епідеміологічні та патогенетичні підстави вважати СПКЯ і НАЖХП пов'язаними патологіями, що створює перспективу покращення ефективності їхнього менеджменту в результаті об'єднаного підходу до наукових досліджень і впровадження їх результатів у медичну практику [6, 7].

Мета огляду: узагальнення актуальних наукових даних щодо взаємних зв'язків СПКЯ і НАЖХП.

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Сучасні діагностичні критерії СПКЯ та уявлення про патогенез

Відповідно до Міжнародної науково обґрунтованої настанови з оцінки та лікування СПКЯ (2023), діагноз СПКЯ може бути встановлений жінці репродуктивного віку за наявності двох із трьох діагностичних критеріїв (за умови виключення інших причин гіперандрогенії (ГА), ановуляції та полікістозного морфотипу яєчників) [8]:

- оліго-/ановуляція;
- клінічна та/або біохімічна ГА;
- полікістозний морфотип яєчників за даними УЗД.

Водночас слід пам'ятати, що СПКЯ є діагнозом виключення.

Залежно від поєднання діагностичних критеріїв рекомендовано виділяти наступні фенотипові форми синдрому [8]:

- якщо є всі три критерії – класична форма (повна або фенотип А);
 - за наявності ГА та оліго-/ановуляції – неповна класична або фенотип В;
 - якщо є лише ГА та полікістозний морфотип яєчників – овуляторна форма або фенотип С;
 - за наявності лише оліго-/ановуляції та полікістозного морфотипу яєчників – нормаандрогенна форма або фенотип D.
- Разом з тим фенотипова форма СПКЯ може змінюватись упродовж життя жінки [9].

У більшості досліджень європеїдних популяцій простежується закономірність зв'язку класичних форм СПКЯ із надлишком жирової тканини та вищими кардіометаболічними ризиками, проте останні дослідження та клінічні спостереження виявляють все більше випадків СПКЯ із метаболічними ускладненнями без ожиріння [10-13].

Патофізіологія СПКЯ є складною та багатofакторною, включаючи генетичні чинники та фактори навколишнього середовища, які порушують регуляцію в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій/наднирниковій осях та призводять до оваріальної та надниркової ГА. Відповідно до результатів більшості досліджень, генетично детерміноване порушення

реалізації ефектів інсуліну в органах-мішенях вважається першорядною причиною метаболічних, дерматологічних і репродуктивних порушень при СПКЯ як за наявності, так і за відсутності надлишку жирової тканини [8, 14, 15].

До чинників, що обтяжують клінічний перелік СПКЯ та збільшують ризик кардіометаболічних ускладнень, належать вираженість інсулінорезистентності (ІР), яєчничкової ГА внаслідок специфічної овуляторної дисфункції та дисфункціонального стану жирової тканини (адипозопатія). Зазначені чинники об'єднані складною системою взаємозв'язків і залежать від способу життя. Первинність кожного з них є дискусійною. Цілоком можливо, що взаємозв'язки ІР, ГА, адипозопатії та овуляторної дисфункції на рівні яєчників і гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової осі відрізняються в окремих клінічних випадках [8, 14, 16]. Залучення до аналізу патогенетичних взаємозв'язків СПКЯ особливостей функцій печінки в синтезі транспортних білків, метаболізм ліпідів, інсуліну, стероїдних гормонів тощо може суттєво доповнити картину складного патогенезу цього захворювання.

НАЖХП – зміни в номенклатурі, актуальні діагностичні критерії та чинники ризику

Термін «неалкогольна жирова хвороба печінки» вперше використав Шаффер у 1986 році. Це поняття є поєднувальним для спектра станів – від простої жирової інфільтрації печінки до неалкогольного стеатогепатиту, неалкогольного стеатогепатиту з фіброзом та цирозу, що розвинувся на тлі неалкогольного стеатогепатиту. Загальною рисою всіх цих станів є жирова інфільтрація понад 5% тканини печінки за відсутності зловживання алкоголем і виключенні інших причин запалення (інфекційне, токсичне, медикаментозне ураження) [17, 18].

Доведено існування генетичної схильності до розвитку та прогресування НАЖХП: поліморфізм генів PNPLA3, TM6SF2, GSKR, MBOAT7 та HSD17B13, вплив яких різниться від помірного до суттєвого [19, 20]. Проте основними універсальними чинниками ризику НАЖХП є:

- аліментарне ожиріння;
- цукровий діабет II типу;
- МС [17, 18, 21].

Водночас не можна заперечувати існування НАЖХП в осіб без ожиріння та цукрового діабету II типу [17, 22, 23].

За останні роки термінологія НАЖХП зазнала суттєвих змін у прагненні наближення назви та форм до віддзеркалення етіопатогенезу хвороби і відповідності потребам менедж-

менту. У 2020 році Міжнародним експертним консенсусом був впроваджений термін «асоційована з метаболічною дисфункцією жирова хвороба печінки» (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD)) [24, 25]. Запропоновані критерії діагнозу MAFLD базувалися на даних патогістологічного дослідження біоптату печінки, показниках візуальних методик визначення жирової інфільтрації печінкової тканини в поєднанні з трьома критеріями: ожиріння, цукровий діабет та метаболічна дисрегуляція, яка, своєю чергою, визначається наявністю щонайменше двох нижченаведених критеріїв [24, 25]:

- збільшення об'єму талії відповідно до норм етнічної приналежності;
- артеріальний тиск $\geq 130/85$ мм рт. ст. або гіпотензивна терапія;
- рівень тригліцеридів $\geq 1,70$ ммоль/л або гіполіпідемічна терапія;
- рівень ліпопротеїдів високої щільності $< 1,3$ ммоль/л для жінок або гіполіпідемічна терапія;
- переддіабет (рівень глюкози натще 5,6–6,9 ммоль/л) або 7,8–11,0 ммоль/л через 2 год після навантаження глюкозою або рівень глікованого гемоглобіну 5,7–6,4%;
- індекс НОМА $\geq 2,5$;
- рівень високочутливого С-реактивного білка >2 мг/л.

У 2023 році на Міжнародному гепатологічному конгресі Європейської асоціації з вивчення печінки (European Association for the Study of the Liver (EASL)) було запропоновано нову класифікацію і номенклатуру жирової хвороби печінки. Її особливістю є те, що вона підкреслює можливість співіснування різних етіологій стеатозу, а також можливість запідозрити метаболічну дисфункцію за відсутності типових кардіометаболічних чинників ризику. У такому випадку рекомендовано використовувати термін «стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією» (СХПМД) – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Окрім цього, термін СХПМД припускає одночасну наявність інших форм захворювання печінки (наприклад, СХПМД та аутоімунний або вірусний гепатит) [26, 27].

У зв'язку з тим що нова термінологія та номенклатура ще не є загальноприйнятими, а більшість проведених досліджень взаємозв'язків СПКЯ і стеатотичної хвороби печінки були проведені з використанням терміну НАЖХП, саме останній термін буде використовуватись у подальшому тексті огляду.

Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-3085-3285

Р.О. МНЕВЕЦЬ

асистент кафедри анатомії та патологічної фізіології ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, лікар-інтерн ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-9614-576

Контакти:

Манжалій Еліна Георгіївна
НМУ ім. О.О. Богомольця, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2,
01601, Київ, бул. Шевченка, 13
Тел. +38 (097) 236 68 71;
+38 (044) 234 69 75
email: elinam@ukr.net

Розповсюдженість СПКЯ і НАЖХП в жінок репродуктивного віку та епідеміологічний взаємозв'язок цих патологій

Дані щодо частоти СПКЯ варіюють залежно від застосованих діагностичних критеріїв, географічного регіону, етнічної групи та методології дослідження (чи включались у дослідження особи зі скаргами, чи це було активне виявлення СПКЯ у загальній популяції). За даними досліджень останніх років, які використовували наведені вище Роттердамські критерії, частота СПКЯ складає від 5 до 18% в популяції жінок репродуктивного віку [15, 28].

Дані щодо частоти НАЖХП також суттєво залежать від діагностичних критеріїв і методології досліджень. Відсутність інформативного біохімічного маркера простої жирової інфільтрації печінки призводить до того, що цей етап розвитку синдрому часто не діагностується і не входить до статистичних даних.

Загальна поширеність НАЖХП в популяції становить 25-30% із широкими географічними відмінностями, найвищі показники за даними УЗД зареєстровані в країнах Близького Сходу та Південної Америки [5, 29–31].

Частота НАЖХП в осіб без ожиріння, вочевидь, сильно недооцінена та, за даними наявних досліджень, складає від 7,8 до 74,0% [32, 33].

Дослідження епідеміологічного взаємозв'язку СПКЯ і НАЖХП також мають методологічні складнощі, пов'язані насамперед з неоднорідністю діагностичних методів та підходів до формування контингентів обстеження (жінки з чинниками ризику МС чи загальна популяція, СПКЯ, виявлений шляхом активного скринінгу чи за наявністю типових скарг тощо). Метааналіз 2023 року показав загальну частоту НАЖХП у жінок з СПКЯ на рівні 43% (95% довірчий інтервал 35–52) з коефіцієнтом гетерогенності $I^2 = 97,2\%$ [34]. Аналіз підгруп показав, що вищі показники індексу вільного андрогену, загального тестостерону та індексу НОМА були найсильнішими чинниками ризику наявності НАЖХП при СПКЯ. Окрім цього, вища частота МС асоціювалася з вищою частотою НАЖХП [34].

Таким чином, частота НАЖХП при СПКЯ є значно вищою, аніж у загальній популяції.

Спільні патогенетичні механізми та взаємний вплив СПКЯ і НАЖХП

Спільними для СПКЯ і НАЖХП чинниками способу життя є: низький рівень фізичної активності та надмірне харчування з переважанням висококалорійної їжі, бідної на харчові волокна. Гіперінсулінемія, ІР та надлишок дисфункціональної жирової тканини – основні спільні патогенетичні ланки СПКЯ та НАЖХП [6, 35–37].

Суттєвою дисгормональною рисою, специфічною для СПКЯ, є підвищення рівнів циркулювальних андрогенів та їх вільної (не зв'язаної з білками) фракції. Порушення реалізації ефектів інсуліну в осіб із СПКЯ сьогодні розглядають як генетично детерміновану рису. Метааналіз досліджень з еуглікемічним гіперінсулінемічним клемп-тестом продемонстрував, що в жінок із СПКЯ у середньому на 27% знижена чутливість до інсуліну. За даними досліджень із

застосуванням клемп-тесту, підтверджена ІР у 95% жінок з СПКЯ та ожирінням і у 75% жінок з СПКЯ без ожиріння. При використанні рутинних клінічних методів ІР виявлена у 70% хворих на СПКЯ з надлишковою вагою та ожирінням і у 30%, худих жінок з СПКЯ [35–37].

Таким чином, сучасне бачення взаємозв'язків СПКЯ і НАЖХП в дорослих жінок ґрунтується на визначенні СПКЯ як генетично детермінованої комплексної дисгормональної патології, однією з ключових рис якої є порушення реалізації ефектів інсуліну в скелетних м'язах, жировій тканині та печінці. Накопичення дисфункціональної жирової тканини та високі рівні циркулювальних андрогенів на тлі надлишкового харчування та малорухомого способу життя сприяють збільшенню гіперінсулінемії та ІР з подальшим розвитком порушення толерантності до глюкози та дисглікемії. Саме ІР і дисфункціональна жирова тканина як джерело надлишку вільних жирних кислот та прозапальних цитокінів (інтерлейкін типу 6, чинник некрозу пухлин α (TNF α)) є основними рушійними силами жирової інфільтрації печінки [38, 39]. Надалі процес набуває характеру хибного кола, коли стеатогепатоз, що виник на тлі притаманного для СПКЯ дисгормонального і дисметаболічного стану, підтримує та потенціює ІР, ГА та дисліпідемію, створюючи підґрунтя для формування МС. Сформований МС підтримує стан низькорівневого запалення та посиленого вільнорадикального окислення в усіх органах і системах, сприяє розвитку і прогресуванню фіброзу печінкової тканини (рис.). Ці зміни визначають стан здоров'я жінки з СПКЯ у пострепродуктивному періоді [40].

Окрім спільних метаболічних аліментарних чинників ризику, можлива спільність генетичних чинників СПКЯ та НАЖХП [41].

Ранній вплив на плід високих концентрацій статевих стероїдів, рівень яких змінюється в жінок із СПКЯ, може змінити епігенетичне програмування як репродуктивного, так і печінкового метаболізму [42, 43]. Було також помічено, що немовлята, матері яких мали ожиріння на початку вагітності, набагато частіше хворіли на НАЖХП у підлітковому віці [44].

Наведене свідчить про доцільність більш детального розгляду механізмів формування стеатогепатозу за різних клінічних форм СПКЯ як можливої перспективної точки впливу на клінічні прояви синдрому (ГА, ановуляція) в репродуктивному періоді, так і запобігання формуванню МС та кардіоваскулярних ускладнень у старшому віці.

Печінку часто розглядаються як своєрідний «метаболічний центр» організму, тому що всі поживні речовини проходять через неї після всмоктування в кишечнику. Притаманна СПКЯ адипозопатія позначається на перехресних зв'язках адипоцитів і гепатоцитів у двоспрямованому ефекті: запальні цитокіни, що вивільняються з жирової тканини, такі як TNF α , можуть порушувати передачу сигналів інсуліну в печінці та сприяти накопиченню внутрішньопечінкових тригліцеридів, що призводить до інгібування мРНК нуклеарного чинника гепатоцитів 4 α (HNF-4 α) через активацію ядерного чинника kB (NF-kB) [45].

Надзвичайно важливою в контексті СПКЯ є роль печінки в утворенні глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), й альбуміну. Саме ці пептиди визначають біологічні ефекти



Рисунок. Основні патогенетичні взаємозв'язки між СПКЯ і НАЖХП

сильних андрогенів тестостерону та дигідротестостерону, а також їхнього попередника андростендіону. За даними різних досліджень, у нормі лише від 0,5 до 7,5% (в середньому 1–4%) циркулювальних андрогенів перебувають у вільному (незв'язаному) стані й можуть реалізовувати свої біологічні ефекти. Окрім цього, печінка бере участь в інактивації та виведенні андрогенів та екзогенних стероїдів. Порушення цих функцій внаслідок жирової інфільтрації та запалення призводить до збільшення рівня циркулювальних андрогенів та їх вільної фракції, що відображається в посиленні клінічних проявів ГА (гірсутизм, акне) та подальшому накопиченні дисфункціонального ектопічного жиру [46].

Окрім кліренсу андрогенів печінка забезпечує інактивацію інсуліну. Таким чином, дисфункція жирової тканини сприяє збільшенню первинної гіперінсулінемії при СПКЯ. Доведено, що гіперінсулінемія та ІР гепатоцитів на тлі гіперглікемії є одним з основних механізмів гальмування синтезу ГЗСГ. Низкою досліджень продемонстровано можливість використання рівня ГЗСГ як біохімічного маркера НАЖХП [47–50].

Роль дисфункції печінки при СПКЯ не обмежується потенціуванням ГА та гіперінсулінемії як чинників кардіометаболічного ризику. Гіперінсулінемія та високі рівні циркулювальних андрогенів стимулюють збільшення секреції лютеїнізувального гормону гіпофізом, гіперплазії тека-клітин та зниження чутливості фолікулів до фолікулостимулювального гормону. Також гіперінсулінемія потенціює синтез андрогенів гіперплазованою тека-тканиною яєчників шляхом збільшення активності цитохрому P450c17α. Після

взаємодії з рецептором, внутрішньоклітинні ефекти інсуліну відбуваються двома основними шляхами: фосфатидилінозит-3-кіназним і мітоген-активованим протеїнкіназним (mitogen activated protein kinase (МАРК)). Перший шлях опосередковує метаболічні ефекти (зокрема утилізацію глюкози в скелетних м'язах), а другий шлях опосередковує ріст клітин і стероїдогенні ефекти [50, 51]. При СПКЯ не функціонує лише фосфатидилінозит-3-кіназний шлях, тоді як МАРК-шлях функціонує належним чином. Результатом є різні реакції клітин на інсулін зі стійкістю до його метаболічних ефектів і одночасним посиленням стероїдогенезу, що проявляється як метаболічна дисфункція, гіперандрогенемія та репродуктивна дисфункція [52]. Інтактний шлях рецепторів МАРК є важливим у механізмі, за допомогою якого ІР впливає на розвиток гіперандрогенемії при СПКЯ.

Таким чином, опосередковано дисфункція печінки підтримує й овуляторну дисфункцію при СПКЯ. На користь цього свідчать результати як експериментальних, так і клінічних досліджень з препаратами, що покращують чутливість тканин включно з печінковою чутливістю до інсуліну (метформін). Доведено, що зниження жирової маси та нормалізація рівня інсуліну сприяють відновленню овуляторного менструального циклу та зниженню рівня циркулювальних андрогенів у жінок з гіперандрогенними формами СПКЯ [53].

Окрім чинників способу життя при СПКЯ, саме ГА є основною причиною прогресування НАЖХП, яка сприяє підвищенню експресії ліпогенних генів, зниженню експресії рецепторів ліпопротеїдів низької щільності, виробленню активних форм кисню, апоптозу гепатоцитів [53–56].

ВИСНОВКИ

СПКЯ і НАЖХП мають багато спільних патогенетичних рис. Патогенетичні зв'язки між цими поширеними патологіями є двобічними.

За сучасними даними можна розглядати СПКЯ як вагомий чинник ризику розвитку НАЖХП у жінок репродуктивного віку як з надлишковою, так і з нормальною вагою тіла.

Водночас наявність жирової інфільтрації печінки й особливо стеатогепатиту поглиблює гормональні порушення,

притаманні СПКЯ (підвищення вільної фракції андрогенів, ановуляція, гіперсекреція андрогенів яєчниками), а також потенціє і пришвидшує розвиток кардіометаболічних ускладнень – атерогенної дисліпідемії, дисглікемії, МС та серцево-судинних ускладнень із віком.

Раннє виявлення НАЖХП у жінок із СПКЯ незалежно від наявності ожиріння може сприяти підвищенню ефективності менеджменту СПКЯ та попередженню кардіометаболічних ризиків.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bai J, Cui J, Shi F, Yu C. Global Epidemiological Patterns in the Burden of Main Non-Communicable Diseases, 1990–2019: Relationships With Socio-Demographic Index. *Int J Public Health*. 2023 Jan 16;68:1605502. DOI: 10.3389/ijph.2023.1605502
- Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Feb 26;20(2):12. DOI: 10.1007/s11906-018-0812-z
- Parker, Jim. Understanding the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome: A transgenerational evolutionary adaptation to lifestyle and the environment. *J ACNEM*. 2020; 39(4):18–26.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016 Jul;64(1): 73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
- Mitra S, De A, Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr 5;5:16. DOI: 10.21037/gh.2019.09.08
- Vidal-Cevallos P, Mijangos-Trejo A, Uribe M, Tapia NC. The Interlink Between Metabolic-Associated Fatty Liver Disease and Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2023 Sep;52(3):533–45. DOI: 10.1016/j.ecl.2023.01.005
- Salva-Pastor N, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Nuño-Lámbarrri N. Understanding the association of polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 Nov; 194: 105445. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105445
- Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur Journal Endocrinol*. 2023 Aug 2;189(2):G43–G64. DOI: 10.1093/ejendo/lvad096
- van der Ham K, Koster MPH, Velthuis BK, et al. Change in Androgenic Status and Cardiometabolic Profile of Middle-Aged Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Med*. 2023 Aug 11;12(16):5226. DOI: 10.3390/jcm12165226
- Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Nov;67(5): 735–42. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02954.x
- Polak AM, Adamska A, Krentowska A, et al. Body composition, serum concentrations of androgens and insulin resistance in different polycystic ovary syndrome phenotypes. *J Clin Med* 2020 Mar 9;9(3):732. DOI: 10.3390/jcm9030732
- Gupta M, Yadav R, Mahey R, et al. Correlation of body mass index (BMI), anti-mullerian hormone (AMH), and insulin resistance among different polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotypes: a cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Nov;35(11):970–3. DOI: 10.1080/09513590.2019.1613640
- Krentowska A, Kowalska I. Metabolic syndrome and its components in different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Res Rev*. 2022 Jan;38(1): e3464. DOI: 10.1002/dmrr.3464
- Williams T, Moore JB, Regehr J. Polycystic Ovary Syndrome: Common Questions and Answers. *Am Fam Physician* 2023 Mar;107(3):264–72.
- Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Sep;10(9):668–80. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00163-2
- Crespo RP, Bachega TASS, Mendonça BB, Gomes LG. An update of genetic basis of PCOS pathogenesis. *Arch Endocrinol Metabol*. 2018 Jun;62(3):352–361. DOI: 10.20945/2359-3997000000049
- Han SK, Baik SK, Kim MY. Non-alcoholic fatty liver disease: Definition and subtypes. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Feb; 29(Suppl): S5–16. DOI: 10.3350/cmh.2022.0424
- Lonardo A, Arab JP, Arrese M. Perspectives on precision medicine approaches to NAFLD diagnosis and management. *Adv Ther*. 2021 May;38(5):2130–58. DOI: 10.1007/s12325-021-01690-1
- Dongiovanni P, Valenti L. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2016 Aug;65(8): 1026–37. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.08.018
- Wajsbrot NB, Leite NC, Salles GF, Villela-Nogueira CA. Non-alcoholic fatty liver disease and the impact of genetic, epigenetic and environmental factors in the offspring. *World Journal Gastroenterol*. 2022 Jul 7;28(25): 2890. DOI: 10.3748/wjg.v28.i25.2890
- Xie J, Huang H, Liu Z, et al. The associations between modifiable risk factors and nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive Mendelian randomization study. *Hepatology*. 2023 Mar 1;77(3):949–64. DOI: 10.1002/hep.32728
- Long MT, Noureddin M, Lim JK. AGA clinical practice update: diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: expert review. *Gastroenterology*. 2022 Sep;163(3):764–74.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.06.023
- Patel AH, Peddu D, Amin S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean/Nonobese and Obese Individuals: A Comprehensive Review on Prevalence, Pathogenesis, Clinical Outcomes, and Treatment. *J Clin Trans Hepatol* 2023 Apr 28;11(2):502–15. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00204
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020 Jul;73(1):202–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
- Eslam M, El-Serag HB, Francque S, et al. Metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease in individuals of normal weight. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022 Oct;19(10):638–51. DOI: 10.1038/s41575-022-00635-5
- Манжальїй ЕІ. Неалкогольна жирова хвороба печінки. Нова номенклатура. *Огляд. Сучасна гастроентерологія*. 2023;4(123):91–7. DOI:10.30978/MG-2023-4-91
- Manzhalii EG. Non-alcoholic fatty liver disease. New nomenclature. *Review. Modern Gastroenterology*. 2023;4(123):91–7. DOI:10.30978/MG-2023-4-91
- Lauschke VM. Practice guidance documents for the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease – recent updates and open questions. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2023 Oct 1;12(5):780–4. DOI: 10.21037/hbsn-23-376
- Yu O, Christ JP, Schulze-Rath R, et al. Incidence, prevalence, and trends in polycystic ovary syndrome diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2019. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 Jul;229(1):39.e1–39.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2023.04.010
- Teng MLP, Ng CH, Huang DQ, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Feb;29(Suppl):S32–S42. DOI: 10.3350/cmh.2022.0365
- Huang T, Behary J, Zekry A. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management. *Intern Med Journal*. 2020 Sep;50(9):1038–47. DOI: 10.1111/imj.14709
- Ge X, Zheng L, Wang M, et al. Prevalence trends in non-alcoholic fatty liver disease at the global, regional and national levels, 1990–2017: a population-based observational study. *BMJ Open*. 2020 Aug 3;10(8):e036663. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-036663
- Selvakumar PKC, Kabbany MN, Lopez R, et al. Prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease in lean adolescents in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018 Jul;67(1):75–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001974
- Ito T, Ishigami M, Zou B, et al. The epidemiology of NAFLD and lean NAFLD in Japan: A meta-analysis with individual and forecasting analysis, 1995–2040. *Hepatol Int*. 2021 Apr;15(2):366–379. DOI: 10.1007/s12072-021-10143-4
- Manzano-Nunez R, Santana-Dominguez M, Rivera-Esteban J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Clin Med*. 2023 Jan 20;12(3):856. DOI: 10.3390/jcm12030856
- Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic–hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod*. 2016 Nov;31(11):2619–31. DOI: 10.1093/humrep/dew243
- Stepito NK, Cassar S, Joham AE, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic–hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod*. 2013 Mar;28(3): 777–84. DOI: 10.1093/humrep/des463
- Hernández-Jiménez JL, Barrera D, Espinoza-Simón E, et al. Polycystic ovarian syndrome: signs and feedback effects of hyperandrogenism and insulin resistance. *Gynecol Endocrinol*. 2022 Jan;38(1): 2–9. DOI: 10.1080/09513590.2021.2003326
- Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 6;22(7):3789. DOI: 10.3390/ijms22073789
- Coskun EI, Omma T, Taskaldiran I, et al. Metabolic role of hepassocin in polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Jun;27(11):5175–83. DOI: 10.26355/eurrev_202306_32635
- Genazzani AD, Andrea RG. Polycystic Ovary Syndrome as Metabolic Disease: New Insights on Insulin Resistance. *touchREV Endocrinol*. 2023 May;19(1):71–7. DOI: 10.17925/EE.2023.19.1.71
- Chen Y, Ma L, Ge Z, et al. Key genes associated with non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *Frontiers Mol Biosci*. 2022 May 25;9:888194. DOI: 10.3389/fmolb.2022.888194

42. Li M, Reynolds CM, Segovia SA, et al. Developmental programming of nonalcoholic fatty liver disease: the effect of early life nutrition on susceptibility and disease severity in later life. *Biomed Res Int.* 2015;2015:437107. DOI: 10.1155/2015/437107
43. Lomas-Soria C, Reyes-Castro LA, Rodríguez-González GL, et al. Maternal obesity has sex-dependent effects on insulin, glucose and lipid metabolism and the liver transcriptome in young adult rat offspring. *J Physiol.* 2018 Oct;596(19):4611–28. DOI: 10.1113/JP276372.
44. Ayonrinde OT, Oddy WH, Adams LA, et al. Infant nutrition and maternal obesity influence the risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescents. *J Hepatol.* 2017 Sep;67(3):568–76.
45. Simó R, Barbosa-Desongles A, Sáez-Lopez C, et al. Molecular Mechanism of TNF α -Induced Down-Regulation of SHBG Expression. *Mol Endocrinol.* 2012 Mar;26(3):438–46. DOI: 10.1210/me.2011-1321
46. Song MJ, Choi JY. Androgen dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease: Role of sex hormone binding globulin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Nov 22;13:1053709. DOI: 10.3389/fendo.2022.1053709.
47. Qu X, Donnelly R. Sex hormone-binding globulin (SHBG) as an early biomarker and therapeutic target in polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 1;21(21):8191. DOI: 10.3390/ijms21218191
48. Xing C, Zhang J, Zhao H, He B. Effect of sex hormone-binding globulin on polycystic ovary syndrome: mechanisms, manifestations, genetics, and treatment. *Int J Womens Health.* 2022 Feb 2;14:91–105. DOI: 10.2147/IJWH.S344542.
49. Xargay-Torrent S, Carreras-Badosa G, Borrat-Padrosa S, et al. Circulating sex hormone binding globulin: An integrating biomarker for an adverse cardio-metabolic profile in obese pregnant women. *PLoS One.* 2018 Oct 15;13(10):e0205592. DOI: 10.1371/journal.pone.0205592.
50. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000 Feb;105:311–20. DOI: 10.1172/JCI7535.
51. Rice S, Christoforidis N, Gadd C, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2005 Feb;20:373–81. DOI: 10.1093/humrep/deh609
52. Diamanti-Kandaraki E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012 Dec;33(6):981–1030. DOI: 10.1210/er.2011-1034.
53. Xu F, Liu R, Cao X. Hyperandrogenism stimulates inflammation and promote apoptosis of cumulus cells. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2017 Oct 31;63(10):64–8. DOI: 10.14715/cmb/2017.63.10.10
54. Baranova Ancha, Tran TP, Afendy A, et al. Molecular signature of adipose tissue in patients with both non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Transl Med.* 2013 May 31:11:133. DOI: 10.1186/1479-5876-11-133
55. Sarkar M, Terrault N, Chan W, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis. *Liver Int.* 2020 Feb;40(2):355–9. DOI: 10.1111/liv.14279
56. Fouda S, Jeeyavudeen MS, Pappachan JM, et al. Pathobiology of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023 Sep;52(3):405–16. DOI: 10.1016/j.ecl.2023.01.001

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ Огляд літератури

Е.Г. Манжалій, д. мед. н., доцент, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини №2, НМУ ім. О.О. Богомольця, президент Української печінкової фундації, виконавчий директор Інституту глобального довголіття, керівник гепатологічного центру клініки Verum Expert, м. Київ
Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступниця директора з наукової роботи, завідувачка відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», головний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
Т.М. Тутченко, к. мед. н., старший науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», науковий консультант медичної лабораторії «ДіЛА», м. Київ
Н.В. Косей, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
Р.О. Мневцев, асистент кафедри анатомії та патологічної фізіології, ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка, лікар-інтерн ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є двома розповсюдженими неінфекційними патологіями, частота та медико-соціальна значущість яких значно зросли впродовж останніх десятиріч і відображають вплив радикальних змін способу життя людини на здоров'я людства в трансгенераційному аспекті. Унаслідок відсутності повного розуміння етіології та патогенезу СПКЯ та НАЖХП сучасна медицина досі не має етіопатогенетичних методів лікування цих розповсюджених захворювань. Існують епідеміологічні та патогенетичні підстави вважати СПКЯ і НАЖХП пов'язаними патологіями, що створює перспективу покращення ефективності їх менеджменту в результаті об'єднаного підходу до наукових досліджень і впровадження їх результатів у медичну практику.

Мета огляду: узагальнення актуальних наукових даних щодо взаємних патофізіологічних і клінічних взаємозв'язків СПКЯ і НАЖХП, що можуть сприяти покращенню ефективності менеджменту обох захворювань.

Патогенетичні зв'язки між СПКЯ та НАЖХП є двобічними. За сучасними даними видається можливим розглядати СПКЯ як вагомий чинник ризику розвитку НАЖХП в жінок репродуктивного віку як за наявності надлишкової ваги, так і за нормальної маси тіла.

Як відомо, печінка бере участь у кліренсі андрогенів шляхом утворення глобуліну, що зв'язує стероїдні гормони, а також в інактивації інсуліну. Порушення цих метаболічних процесів внаслідок патології печінки може призводити до появи або посилення лабораторних і клінічних ознак гіперандрогенії та розвитку гіперінсулінемії та інсулінорезистентності.

Висновки. Наявність жирової інфільтрації печінки й особливо стеатогепатиту поглиблює гормональні порушення, притаманні СПКЯ (передусім, підвищення рівня вільної фракції андрогенів, інсулінорезистентність і овуляторна дисфункція), а також потенціює та пришвидшує розвиток кардіометаболічних ускладнень, серед яких – атерогенна дисліпідемія, дисліпкемія, метаболічний синдром та кардіоваскулярні ускладнення. Раннє виявлення НАЖХП у жінок із СПКЯ незалежно від наявності ожиріння може сприяти підвищенню ефективності менеджменту СПКЯ та попередженню кардіометаболічних ризиків.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіперандрогенія, інсулінорезистентність, глобулін, що зв'язує стероїдні гормони, жирова інфільтрація.

RELATIONSHIPS BETWEEN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME Literature review

E.H. Manzhaliy, associate professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, O.O. Bogomolets National Medical University, president of the Ukrainian Liver Foundation, CEO of Global Longevity Institute, chief of the Hepatology Department, clinic Verum Expert, Kyiv
T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"; chief researcher, Department of Reproductive Health of the State Scientific Institution "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv
T.M. Tutchenko, PhD, senior researcher of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"; Department of Reproductive Health of the SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", scientific consultant of the "Dila" Medical Laboratory, Kyiv
N.V. Kosei, MD, professor, chief researcher, Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"; head of Department of Reproductive Health, SSI "Center for Innovative Medical Technologies of the NAS of Ukraine", Kyiv
R.O. Mnevets, assistant, Department of Anatomy and Pathological Physiology, ESC "Institute of Biology and Medicine", Taras Shevchenko National University of Kyiv; intern, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Polycystic ovary syndrome (PCOS) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) are two common non-infectious pathologies. Their frequency and medico-social significance have increased significantly over the past decades and reflect the effects of radical changes in human lifestyle on human health in a transgenerational aspect. Due to absence a complete understanding of the etiology and pathogenesis of PCOS and NAFLD, modern medicine still does not have etiopathogenetic methods of treating these frequent diseases. Considering epidemiological and pathogenetic data PCOS and NAFLD can be regarded as related pathologies, which creates the prospect of improving the effectiveness of their management if the joint approach to scientific research and implementation of their results in medical practice is applied.

The purpose of the review is to summarize the current scientific data on the common pathophysiological and clinical relationships between PCOS and NAFLD, which can contribute to improving the effectiveness management of both diseases.

Pathogenetic relationships between PCOS and NAFLD are bidirectional. According to current data, it seems possible to consider PCOS as a significant risk factor for the development of NAFLD in women of reproductive age both in the presence of excess weight and with normal body weight.

As is known, that liver is involved in the clearance of androgens by the formation of sex steroid-binding globulin, as well as in the inactivation of insulin. Disruption of these metabolic processes due to liver pathology can lead to the development or strengthening of biochemical and clinical hyperandrogenism and the development of hyperinsulinemia and insulin resistance (IR).

Conclusions. The presence of fatty liver and especially steatohepatitis deepens the hormonal disorders inherent in PCOS (primarily, an increase of free androgens, IR and ovulatory dysfunction), as well as potentiates and accelerates the development of cardiometabolic complications, including atherogenic dyslipidemia, dysglycemia, metabolic syndrome and cardiovascular complications. Early detection of NAFLD in women with PCOS, regardless of the presence of obesity, may improve the effectiveness of PCOS management and prevention of its cardiometabolic risks.

Keywords: polycystic ovary syndrome, nonalcoholic fatty liver disease, hyperandrogenism, insulin resistance, sex steroid-binding globulin, fatty liver.