

## Обзорная статья

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ****С. А. Шаабани  , И. Ю. Пчелин **

Санкт-Петербургский государственный университет  
Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

✉ Шаабани София Абдельхамидовна – cftspbu@mail.ru

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается как мультисистемное заболевание, ассоциированное с метаболическим синдромом. Половые различия прослеживаются как в распределении заболеваемости НАЖБП в популяции, так и в преобладании тех или иных метаболических нарушений у пациентов со стеатозом печени. В статье проанализированы современные научные данные об эпидемиологии и патогенезе заболевания, в том числе о роли половых гормонов в развитии стеатоза. Суммированы данные об основных метаболических нарушениях у пациентов с НАЖБП, обсуждаются потенциальные механизмы их взаимосвязи с гормональным статусом. Рассмотрены особенности взаимосвязи НАЖБП с синдромом поликистозных яичников у женщин. Результаты проведенного анализа данных литературы свидетельствуют о целесообразности разработки стратегий диагностики метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП, а также рекомендаций по персонализированной терапии с учетом пола и гормонального статуса пациентов.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников, эстрогены, половые различия, гомоцистеин, лептин, мочева кислота.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Шаабани С.А., Пчелин И.Ю. *Особенности метаболических нарушений у мужчин и женщин с неалкогольной жировой болезнью печени* // Juvenis scientia. 2020. Том 6. № 6. С. 18-32.

## Review article

**SPECIFIC FEATURES OF METABOLIC DISORDERS IN MALES AND FEMALES WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE****S. A. Shaabani** , **I. Yu. Pchelin** 

Saint Petersburg State University

7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

✉ Shaabani Sofiia – cftspbu@mail.ru

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the most common cause of chronic liver disease worldwide. Growing evidence supports the concept of NAFLD as a multisystem disease associated with metabolic syndrome. Sex differences do exist in the incidence of NAFLD among the population as much as in the prevalence of certain metabolic disorders in patients with liver steatosis. This review summarizes the current knowledge on the epidemiology and pathogenesis of NAFLD, including the role of sex hormones in the development of hepatic steatosis. We discuss the main metabolic disorders in patients with NAFLD and the potential mechanisms of their interaction with the hormonal state. The impact of polycystic ovary syndrome on NAFLD progression is also considered. The results of the conducted analysis of literature data confirms the relevance of developing sex-specific guidelines for identifying metabolic disorders in patients with NAFLD and recommendations for personalized treatment.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, insulin resistance, polycystic ovary syndrome, estrogens, sex differences, homocysteine, leptin, uric acid.

**Conflict of interest:** The authors have declared no conflict of interest.

**For citation:** Shaabani SA, Pchelin IYu. *Specific features of metabolic disorders in males and females with non-alcoholic fatty liver disease*. *Juvenis scientia*. 2020;6(6):18-32.

**Введение.** Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает лидирующую позицию в структуре заболеваний печени. НАЖБП рассматривают как мультисистемное заболевание, выходящее за рамки гепатобилиарной системы, поскольку оно ассоциировано с такими патологическими состояниями, как ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, гиперлипидемия и артериальная гипертензия [1]. Кроме того, с каждым годом появляется все больше свидетельств того, что при НАЖБП происходит повышение риска развития сердечно-сосудистых событий и хронической болезни почек (ХБП) [2].

Принципиально в структуре НАЖБП выделяют такие состояния, как неалкогольный стеатогепатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Морфологическим признаком неалкогольного стеатогепатоза является наличие избыточного накопления триглицеридов в более чем 5% гепатоцитов при условии исключения других возможных причин накопления липидов в печени (в частности, злоупотребления алкоголем). При НАСГ помимо стеатоза наблюдается воспаление и повреждение клеток печени, причем гистологическая картина НАСГ очень сходна с морфологией алкогольного стеатогепатита (АСГ). Для НАСГ характерно прогрессирующее течение, значительное повышение риска развития цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [3].

**Эпидемиология НАЖБП.** НАЖБП встречается повсеместно, однако особенно высокая заболеваемость наблюдается в западных странах. Это связано с тем, что среди западного населения распространены основные факторы риска развития НАЖБП: абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа и дислипидемия [4]. Общая распространенность НАЖБП в мире в среднем составляет 25,24%. Наиболее высокая распространенность наблюдается на Ближнем Востоке и в Южной Америке, наиболее низкая – в Африке [5]. В США, по данным различных исследований, НАЖБП выявляется у 10-46% взрослого насе-

ления [6]. По данным всероссийского эпидемиологического исследования DIREG 2 распространенность НАЖБП в России составляет 37,3% [7], а в Санкт-Петербурге – 49,1% [8]. Кроме того, известно, что НАЖБП составляет 71,6% от всех заболеваний печени и, таким образом, занимает лидирующую позицию в структуре патологии печени [9].

Интересно отметить распределение НАЖБП в зависимости от пола. Большинство исследований свидетельствуют о том, что НАЖБП чаще встречается у мужчин [10, 11, 12]. Повышенный уровень трансаминаз, морфологически подтвержденное наличие НАСГ, фиброз и более высокая смертность среди пациентов с НАЖБП тоже более характерны для мужчин [13, 14, 15]. Несмотря на это, ожирение – один из основных факторов риска развития НАЖБП – статистически чаще встречается у женщин [16]. Это наводит на мысль о том, что механизмы развития НАЖБП у мужчин и женщин могут различаться.

При анализе распространенности НАЖБП у женщин важно обращать внимание на их репродуктивный статус. Исследования показывают, что частота выявления НАЖБП у женщин пременопаузального периода (или моложе 50-60 лет) ниже, чем у мужчин, однако после 50-60 лет и/или после наступления менопаузы риск развития НАЖБП у женщин значительно возрастает [17, 18, 19].

**Клинически значимые аспекты патогенеза НАЖБП.** НАЖБП является многофакторным заболеванием. Ведущей гипотезой патогенеза НАЖБП является «гипотеза многократных ударов», суть которой описывается следующим образом. В результате «первого удара» развивается стеатогепатоз, при «втором ударе» стеатогепатоз трансформируется в стеатогепатит, а «третий удар» ведет к фиброзированию печени [20]. Под «ударами» подразумевают воздействие основных факторов риска развития НАЖБП.

Ключевым фактором развития НАЖБП является инсулинорезистентность [21]. Инсулин является стимулятором внутрипеченочного

липогенеза *de novo* и ингибитором липолиза в жировой ткани, поэтому длительная гиперинсулинемия приводит к повышению синтеза эндогенных липидов и увеличению высвобождения свободных жирных кислот (СЖК), которые затем накапливаются в виде триглицеридов в печени в избыточном количестве. Одновременно с этим, повышенный уровень СЖК, свободного холестерина и других липидов приводит к митохондриальной дисфункции, окислительному стрессу и выработке активных форм кислорода (АФК) в гепатоцитах. При инсулинорезистентности также изменяется функционирование жировой ткани, в результате чего в ней повышается продукция адипокинов и провоспалительных цитокинов [22].

В случае поступления жирных кислот в печень в избыточном количестве или при нарушении механизмов их утилизации они могут являться субстратом для синтеза липотоксичных молекул, которые вызывают стресс эндоплазматического ретикула и провоцируют повреждение гепатоцитов. Липотоксичность — одна из основных причин гибели гепатоцитов и перехода стеатогепатоза в НАСГ [22].

Изменение состава кишечной микробиоты также играет роль в развитии стеатоза посредством повышения проницаемости тонкой кишки и увеличения абсорбции жирных кислот. Повышение уровня грамотрицательных бактерий в кишечнике приводит к попаданию липополисахарида в порталный кровоток и активации воспалительного процесса за счёт влияния на экспрессию провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухолей альфа [9].

Кроме того, к развитию НАЖБП может приводить использование некоторых лекарственных препаратов, в том числе глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, цитостатиков, амиодарона и тетрациклина. В результате проведения некоторых хирургических вмешательств, например, наложения илеоюнального анастомоза, билиарно-панкреатической

стомы, расширенной резекции тонкой кишки, развивается синдром мальабсорбции, который также ассоциирован с повышением риска НАЖБП [9].

Отдельное место в развитии НАЖБП занимает наследственность. Исследование, в котором использовался близнецовый метод, показало наличие наследственной предрасположенности как к стеатогепатозу, так и к фиброзу печени [23]. Как минимум четыре генетических детерминанты в четырех различных генах, ответственных за кодирование регуляторных белков липидного обмена в печени, связаны с развитием и прогрессированием НАЖБП [24, 25].

#### **Половые особенности развития НАЖБП.**

Согласно статистике, женщины репродуктивного возраста менее подвержены развитию НАЖБП, чем мужчины и женщины в период менопаузы. Риск развития и выраженность фиброза у пациентов с НАЖБП также имеет взаимосвязь с полом и репродуктивным статусом. Мужчины в возрасте до 50 лет имеют значительно более высокий риск развития фиброза, чем женщины того же возраста, однако после 50 лет, как раз в то время, когда у большинства женщин наступает менопауза, половые различия утрачиваются [26], что может быть связано с влиянием женских и мужских половых гормонов на печень [27].

Известно, что рецепторы эстрогенов экспрессируются во многих клетках организма, однако интенсивность их экспрессии тканеспецифична. Например, рецептор эстрогена бета более характерен для клеток молочной железы, в то время как рецептор эстрогена альфа — для гепатоцитов [27, 28]. В исследованиях было показано, что при нокауте гена, отвечающего за экспрессию рецептора эстрогена альфа, у мышей возрастал риск развития стеатогепатоза [29, 30]. Мутация соответствующего гена у человека ассоциирована с нарушением толерантности к глюкозе и гиперинсулинемией [31].

Гепатопротективное действие эстрадиола осуществляется путем подавления процессов

накопления липидов в клетках, воспаления и фиброзирования [28]. В одном из исследований у мышей с нокаутированным геном ароматазы была нарушена способность синтезировать эндогенные эстрогены. Помимо этого, у них наблюдалось снижение активности бета-окисления жирных кислот в гепатоцитах и развивался стеатогепатоз. Введение им эстрадиола значительно повышало интенсивность бета-окисления [32]. Полученные результаты подтверждают предположение, что эстрадиол усиливает окисление жирных кислот в печени. Кроме того, исследования показывают, что эстрадиол снижает экспрессию ряда генов липогенеза, таким образом уменьшая синтез жирных кислот [33]. Снижение экспорта липидов из печени в виде ЛПОНП также способствует развитию стеатоза. Скорость секреции ЛПОНП, как правило, ниже у мужчин и женщин в постменопаузе, чем у женщин в репродуктивном возрасте, что косвенно свидетельствует о влиянии эстрогенов на данный процесс [34].

Показано, что овариэктомия у крыс ассоциирована с усилением внутрипеченочного стеатогенеза за счет снижения синтеза рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), и повышенной транскрипции гена, кодирующего белок, связывающий стерол-регуляторный элемент (SREBP-1), – главный фактор эндогенного синтеза холестерина, жирных кислот, триглицеридов и фосфолипидов [35].

Значение эстрогенов в развитии НАЖБП также подтверждается тем, что их дефицит и применение антагонистов эстрогенов приводят к значительному повышению риска развития НАЖБП. Так, одним из побочных эффектов тамоксифена – антиэстрогенного препарата, используемого при раке молочной железы, – является развитие НАЖБП [36]. Помимо этого, риск НАЖБП возрастает и у молодых женщин, которым была произведена овариэктомия [37]. Более того, у женщин в постменопаузе использование гормональной терапии снижает сывороточный уровень трансаминаз

[38]. Результаты исследований по данному вопросу суммированы в таблице 1.

Данные научной литературы позволяют предполагать, что у мужчин эстрогены имеют точно такое же гепатопротективное действие, как и у женщин. В частности, экспериментально было показано, что введение тамоксифена мышам мужского пола способствовало усилению накопления триглицеридов в печени путем активации синтеза жирных кислот [39]. Все это говорит в пользу благоприятного влияния эстрогенов на состояние печени.

Несколько исследований показали, что применение пероральных синтетических эстрогенов или введение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона повышает концентрацию триглицеридов в плазме крови. В то же время введение эстрадиола трансдермально понижает уровень триглицеридов в сыворотке [42]. Пероральное, комбинированное с приемом эстрогенов, применение прогестинов нивелирует повышение триглицеридов в сыворотке [42], а прием прогестинов качестве монотерапии снижает концентрацию триглицеридов в плазме крови [43]. Повышение уровня триглицеридов при приеме синтетических эстрогенов, вероятно, является неспецифическим следствием перорального приема препарата и эффекта «первого прохождения» через печень, а не результатом действия самого гормона [44].

Как известно, воспаление и фиброз являются основными маркерами развития НАСГ. Воспалительный процесс, обуславливающий прогрессирование стеатогепатоза до НАСГ, запускается купферовскими клетками печени, которые секретируют огромное количество провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6 [28]. Экспрессия ИЛ-6 заметно повышена у пациентов со стеатогепатитом по сравнению с пациентами, имеющими стеатогепатоз, и здоровыми лицами [45]. В одном из исследований после введения мышам гепатотоксического канцерогена диэтилнитрозамина сывороточный уровень ИЛ-6 у самцов был

Таблица 1

## Распространенность НАЖБП у женщин в зависимости от гормонального статуса

Исследование, год	Дизайн исследования	Размер вы- борки, человек	Исследуемая популяция	Исследуемые факторы	факторы риска развития жировой болезни печени (ОР, ОШ, ОУЗ) [95% ДИ]	Вывод
Vora Lee et al., 2020 [36]	Систематический обзор и мета-анализ	6962	Пациентки с раком молочной железы	Сравнение вероятности развития НАЖБП в группах, принимавших и не принимавших тамоксифен	ОУЗ = 3,12 [2,05-4,75] для НАЖБП ОР = 1,15 [1,09-1,22] для ИМТ ОР = 1,01 [1,00-1,02] для гиперхолестеринемии	Применение тамоксифена ассоциировано с увеличением заболеваемости и распространенности НАЖБП, особенно среди пациентов с высоким ИМТ и гиперхолестеринемией
Andrea A. Florio et al., 2019 [37]	Исследование «случай-контроль»	50426	Женщины с НАЖБП и раком печени + контрольная группа	Исследование влияния овариектомии на возникновение НАЖБП и гепатоцеллюлярного рака	ОШ НАЖБП = 1,29 [1,18-1,43] для овариектомии	Овариектомия повышает риск развития НАЖБП, однако риск развития рака печени не изменяется
Namki Hong et al., 2018 [40]	Ретроспективное когортное исследование с псевдорандомизацией по конфаундерам	328	Пациентки с раком молочной железы	Сравнение вероятности развития НАЖБП в группах, принимавших тамоксифен и ингибитор ароматазы	ОУЗ = 1,58, $p = 0,021$ для группы, принявшей тамоксифен, в первые 2 года; ОР = 1,61, $p = 0,030$ для группы, принявшей тамоксифен, в первые 5 лет	Применение тамоксифена повышает 5-летний риск развития НАЖБП у женщин в постменопаузе с раком молочной железы
Jeong-Ju Yoo et al., 2020 [41]	Одноцентровое ретроспективное исследование	911	Пациентки с раком молочной железы	Сравнение вероятности развития НАЖБП в контрольной группе, группе пациенток, принимавших тамоксифен, и группе, принимавшей ингибиторы ароматазы	ОР (тамоксифен по сравнению с группой контроля) = 1,598 [1,173-2,177, $p = 0,003$ ] ОР (ИА по сравнению с группой контроля) = 1,331 [0,985-1,798, $p = 0,063$ ] ОР = 1,061 [1,036-1,087, $p < 0,001$ ] для ИМТ ОР = 0,932 [0,975-0,992, $p < 0,001$ ] для холестерина ЛПВП	Длительное применение тамоксифена приводит к развиту и прогрессированию стеатогепатоза

ОР – отношение рисков, ОШ – отношение шансов, ОУЗ – отношение уровней заболеваемости, ДИ – доверительный интервал, ИА – ингибитор ароматазы, ИМТ – индекс массы тела, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

значительно выше, чем у самок. Было показано, что эстрогены ингибируют секрецию ИЛ-6 купферовскими клетками и снижают концентрацию ИЛ-6 в плазме крови [46]. Таким образом, эстрогены уменьшают интенсивность воспаления в клетках печени и даже снижают риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Кроме того, в экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что само по себе удаление яичников провоцирует возникновение воспалительного процесса в клетках печени. Исследования показали, что у мышей, которым была проведена овариэктомия, наблюдалось повышение продукции фактора некроза опухолей альфа, интерлейкина-1 $\beta$  и ИЛ-6 в печени [47].

Функционирование мужских половых гормонов может изменяться в зависимости от состояния печени и наличия или отсутствия метаболических нарушений. Уровень биологически активного тестостерона колеблется в зависимости от концентрации в крови глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Повышение концентрации ГСПГ наблюдается при циррозе печени, гипертиреозе и старении, а снижение – при ожирении, сахарном диабете и синдроме поликистозных яичников [48].

Исследования показывают, что взаимосвязь уровня тестостерона с НАЖБП у мужчин и женщин различна. Так, в 2017 году был проведен мета-анализ, включивший данные 13721 мужчины и 5840 женщин. В результате проведенной работы авторы установили, что высокие уровни тестостерона у женщин связаны с повышением риска НАЖБП, а у мужчин – наоборот, со снижением. При этом как у мужчин, так и у женщин с НАЖБП наблюдался более низкий уровень ГСПГ, однако у женщин взаимосвязь уровня ГСПГ с развитием НАЖБП была выражена сильнее [49]. Кроме того, была выявлена взаимосвязь уровня биологически активного тестостерона и выраженности висцерального распределения жировой ткани у женщин [50].

**Влияние метаболических нарушений на развитие НАЖБП у мужчин и женщин.** Половые различия в патогенезе НАЖБП могут быть связаны не только с непосредственным влиянием половых гормонов, но и с особенностями метаболических нарушений у мужчин и женщин.

В частности, для женщин характерен более высокий уровень лептина – гормона жировой ткани, регулирующего объем жировой массы [51]. Помимо того, что лептин оказывает влияние на секрецию инсулина и чувствительность к нему [52], он обладает провоспалительной активностью и, согласно мнению некоторых авторов, может способствовать развитию фиброза печени [53]. Было показано, что у больных НАСГ сывороточный уровень лептина значительно выше, чем у здоровых людей [54]. Поскольку уровень лептина играет существенную роль в развитии инсулинорезистентности, можно предположить, что НАЖБП у лиц с повышенным сывороточным уровнем лептина может развиваться либо в результате инсулинорезистентности, либо вследствие нарушения инсулиновой сигнализации в гепатоцитах, что приводит к повышению синтеза жирных кислот внутри клеток [55]. Чаще всего лептин повышен у пациентов с ожирением, причем зависимость между уровнем лептина и индексом массы тела (ИМТ) более выражена у женщин, чем у мужчин [56]. Более высокое содержание лептина у женщин может объясняться тем, что для них более характерно подкожное распределение жировой ткани, в то время как для мужчин – висцеральное [57]. I. A. Hossain et al. в своем исследовании показали, что наличие ожирения влияет на взаимосвязь между лептином и НАЖБП только у мужчин [52]; у женщин же эта взаимосвязь является независимой от ИМТ [57].

Половые различия свойственны и для метаболизма гомоцистеина – серосодержащей аминокислоты, которая образуется из метионина. Синтез гомоцистеина происходит преимущественно в печени [58]. Нарушения ме-

табозима данной аминокислоты приводят к развитию гипергомоцистеинемии, которая повышает риск НАЖБП и фиброза печени, а также сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы [59]. Известно, что гипергомоцистеинемия статистически чаще встречается у мужчин, чем у женщин репродуктивного возраста [60]. Это может быть связано с влиянием половых гормонов на синтез гомоцистеина. В частности, эстрогены повышают активность цистатион-В-синтетазы, в результате чего увеличивается интенсивность превращения гомоцистеина в цистеин. Следствием этого является снижение уровня гомоцистеина в крови [61]. Повышенный уровень гомоцистеина, как было показано в нескольких исследованиях, взаимосвязан с развитием заболеваний печени, поскольку гипергомоцистеинемия провоцирует высвобождение больших количеств АФК, что имеет критическое значение для развития стеатоза и фиброза. Высказываются предположения, что данные процессы могут быть связаны с накоплением железа в гепатоцитах и являться причиной железоиндуцированного окислительного стресса [62]. Механизм, посредством которого реализуется подобное действие, заключается в том, что гомоцистеин снижает синтез гемоксигеназы-1 – основного фермента, регулирующего скорость распада гема, и ключевого антиоксидантного агента, поддерживающего окислительно-восстановительное равновесие внутри клеток [63].

Для мужчин и женщин также характерны различные сывороточные уровни мочевой кислоты. При этом высказываются предположения о том, что повышение концентрации мочевой кислоты может быть взаимосвязано с развитием НАЖБП. Исследования свидетельствуют о более высоких значениях уровня мочевой кислоты в крови у больных НАЖБП в сравнении со здоровыми людьми. Кроме того, есть данные, что гиперурикемия является фактором риска развития НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела. Подагра ассоциирована с повышением заболева-

емости НАЖБП, что также говорит в пользу участия мочевой кислоты в патогенезе данного заболевания. У мужчин гиперурикемия развивается в более раннем возрасте и с годами риск ее возникновения уменьшается. У женщин, наоборот, вероятность развития гиперурикемии возрастает после наступления менопаузы [64]. Также было показано, что риск развития подагры увеличивается у женщин в период менопаузы, однако снижается при применении заместительной гормональной терапии. Объясняется это тем, что эстрогены способствуют выведению мочевой кислоты, тем самым снижая ее уровень в крови [65]. Существуют данные о том, что у пациентов мужского пола с развившейся на фоне НАЖБП гиперурикемией наблюдается более тяжелое повреждение печени, чем у пациентов с нормальным уровнем мочевой кислоты. В то же время у женщин взаимосвязь уровня мочевой кислоты с повреждением печени выражена не так значительно. Высказываются предположения, что половые различия в уровнях мочевой кислоты могут быть одним из факторов, обуславливающих тенденцию к более быстрому прогрессированию патологии печени у мужчин [64].

**НАЖБП и синдром поликистозных яичников.** Помимо основных причин развития НАЖБП, таких как ожирение и инсулинорезистентность, существуют и другие патологические состояния, способствующие формированию стеатогепатоза. В контексте данного обзора представляет интерес рассмотрение влияния на развитие НАЖБП синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) – широко распространенного состояния, для которого характерен дисбаланс половых гормонов [66].

СПКЯ – это одна из наиболее распространенных форм ановуляторного бесплодия. В среднем каждая десятая женщина в мире страдает данным заболеванием [67]. Помимо бесплодия, у пациенток с СПКЯ наблюдается повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний [68].

Согласно Роттердамским критериям, на основании клинической картины выделяют 3 фенотипа заболевания. Классический фенотип диагностируется в случае, если присутствуют три основных симптома заболевания: олиго-/ ановуляция, гиперандрогенемия и поликистозная морфология яичников при УЗИ, или только гиперандрогенемия и ановуляция. Если у пациентки выявляется наличие гиперандрогенемии в совокупности с полифолликулярными яичниками, можно говорить об овляторном фенотипе. Нормоандрогенный фенотип диагностируется при наличии ановуляции в сочетании с характерной поликистозной морфологией. Риск развития инсулинорезистентности и метаболического синдрома, а в совокупности с этим, вероятно, и НАЖБП, является высоким у пациенток с классическим фенотипом, умеренным при овляторном и низким при нормоандрогенном фенотипе [69].

Все больше современных исследователей высказывают предположения о возможной взаимосвязи СПКЯ и НАЖБП. В среднем распространенность НАЖБП у женщин с СПКЯ колеблется, по разным данным, от 35 до 70%, в то время как в контрольной группе женщин, сопоставимых по возрасту, ИМТ и окружности талии, распространенность НАЖБП составляет около 20-30% [70]. Недавно проведенный мета-анализ, объединивший данные 2734 женщин с СПКЯ и 2561 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и ИМТ, показал, что риск развития НАЖБП у женщин с СПКЯ в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой. Наиболее высокая вероятность выявления НАЖБП отмечалась у пациенток с классическим фенотипом СПКЯ, а наименьшая – у женщин с нормоандрогенным фенотипом [71]. Таким образом, риск развития НАЖБП действительно возрастает параллельно с риском развития инсулинорезистентности и сахарного диабета. Как известно, у женщин с классическим и овляторным фенотипами СПКЯ выявляется повышение уровня общего тестостерона и индекса

свободных андрогенов. Превалирование стеатогепатоза именно при данных формах синдрома позволяет предположить, что андрогены у женщин участвуют в патогенезе НАЖБП. Кроме того, известно, что у женщин с НАЖБП в целом чаще определяется более высокий уровень индекса свободных андрогенов [71]. Еще одно крупное исследование, включившее 63120 женщин с СПКЯ и 121064 женщин без данной патологии, показало, что риск развития стеатоза возрастает при уровне общего тестостерона  $>3$  нмоль/л и снижении уровня глобулина, связывающего половые гормоны,  $<30$  нмоль/л [72]. При изучении группы из 102 женщин с жировой болезнью печени, подтвержденной гистологически, было показано, что пациентки с СПКЯ в среднем моложе и имеют более высокий ИМТ. У этих пациенток также чаще развивался стеатогепатит и наблюдался более выраженный фиброз печени [73]. M. Sarkar et al. в своем исследовании установили, что повышение уровня свободного тестостерона у молодых женщин связано с развитием стеатоза независимо от инсулинорезистентности, ИМТ, окружности талии и уровня сывороточных липидов. Подобная взаимосвязь сохранялась даже у женщин без избыточного уровня андрогенов. В связи с этим высокий уровень свободного тестостерона следует считать еще одним фактором риска развития НАЖБП у женщин. Этот аспект патогенеза рассматривается в настоящее время как основание для поиска новых мишеней при лечении НАЖБП [74].

Патофизиологические механизмы, объединяющие стеатоз и СПКЯ, ясны не до конца. Вероятнее всего, патогенез включает в себя генетическую предрасположенность и ряд приобретенных особенностей, свойственных для обеих патологий – ожирение, висцеральное распределение жировой ткани и инсулинорезистентность [70]. Многочисленные исследования показывают, что инсулин может стимулировать процессы синтеза андрогенов яичниками и уменьшать синтез ГСПГ в печени, что также увеличивает концентра-

цию свободных андрогенов [75]. Андрогены, в свою очередь, обладают проапоптотическим потенциалом и могут воздействовать на различные клетки, в том числе и на гепатоциты. Апоптотический эффект андрогенов может объяснять, каким образом высокий уровень тестостерона приводит к прогрессированию НАЖБП и развитию НАСГ [76]. Ряд исследований свидетельствует о том, что андрогены могут провоцировать дисфункцию жировой ткани, что отражается на метаболизме липидов, резистентности к инсулину и распределении жировой ткани. При этом развивается андроген-зависимая липотоксичность, ведущая к повреждению печени [77].

Рекомендации по скрининговому обследованию на предмет наличия стеатогепатоза для женщин с диагностированным СПКЯ на данный момент не разработаны. Вышеприведенные данные свидетельствуют о необходимости рассмотрения СПКЯ как независимого фактора риска развития и прогрессирования НАЖБП у женщин [78].

**Заключение.** В настоящее время НАЖБП и метаболический синдром являются крайне актуальными проблемами в экономически развитых странах. Половые различия прослеживаются как в распределении заболеваемости НАЖБП среди населения, так и в преобладании тех или иных метаболичес-

ких нарушений у пациентов со стеатозом печени. В то же время большинство авторов рассматривают пол и возраст в качестве независимых переменных, не оценивая их взаимодействия и не принимая во внимание менопаузальный статус пациенток при разработке дизайна исследования.

В действительности, мужчины и женщины различаются не только по особенностям течения и прогрессирования НАЖБП, но и по преобладанию различных ассоциированных с ней метаболических нарушений. Так, например, для женщин характерен более высокий уровень лептина, а для мужчин – наличие гипергомоцистеинемии и гиперурикемии. Отдельным важным вопросом является ведение пациенток с СПКЯ, поскольку они чаще сталкиваются с развитием стеатоза печени, чем здоровые женщины.

Тем не менее, механизмы влияния половых гормонов на развитие метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП не до конца понятны. Более глубокое изучение данной проблемы может быть полезно для разработки стратегий диагностики метаболических нарушений у пациентов с НАЖБП, а также для создания рекомендаций по персонализированной терапии с учетом пола и гормонального статуса пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Younossi ZM. *Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective*. J Hepatol. **2019**;70(3):531-544. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.10.033
2. Byrne CD, Targher G. *NAFLD: a multisystem disease*. J Hepatol. **2015**;62(1 Suppl):S47-S64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
3. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F, et al. *World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis*. J Clin Gastroenterol. **2014**;48(6):467-473. DOI: 10.1097/MCG.000000000000116
4. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. *Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008*. Clin Gastroenterol Hepatol. **2011**;9(6):524-e60. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.020
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes*. Hepatology. **2016**;64(1):73-84. DOI: 10.1002/hep.28431

6. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. *Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults*. *Aliment Pharmacol Ther*. **2011**;34(3):274-285. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
7. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. *Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. **2015**. Т. 25. № 6. С. 31-41. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, et al. *Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results*. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. **2015**;25(6):31-41. (in Russ)]
8. Пальгова Л.К., Барановский А.Ю., Ушакова Т.И., и др. *Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2)* // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. **2017**. Т. 12. № 2. С. 118-135. [Palgova LK, Baranovsky AY, Ushakova TI, et al. *Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the North-West region of Russia (Results of an open multicenter prospective study DIREG 2)*. *Vestnik of St Petersburg University. Medicine*. **2017**;12(2):118-135. (in Russ)]. DOI: 10.21638/11701/spbu11.2017.201.
9. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации* // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. **2016**. Т. 26. № 2. С. 24-42. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, et al. *Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association*. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. **2016**;26(2):24-42. (In Russ)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
10. Li Z, Xue J, Chen P, et al. *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies*. *J Gastroenterol Hepatol*. **2014**;29(1):42-51. DOI: 10.1111/jgh.12428
11. van den Berg EH, Amini M, Schreuder TC, et al. *Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: A large Dutch population cohort*. *PLoS One*. **2017**;12(2):e0171502. DOI: 10.1371/journal.pone.0171502
12. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994*. *Am J Epidemiol*. **2013**;178(1):38-45. DOI: 10.1093/aje/kws448
13. Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. *Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease*. *J Hepatol*. **2008**;49(4):608-612. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.06.018
14. Papatheodoridis GV, Goulis J, Christodoulou D, et al. *High prevalence of elevated liver enzymes in blood donors: associations with male gender and central adiposity*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. **2007**;19(4):281-287. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328011438b
15. Kallwitz ER, Kumar M, Aggarwal R, et al. *Ethnicity and nonalcoholic fatty liver disease in an obesity clinic: the impact of triglycerides*. *Dig Dis Sci*. **2008**;53(5):1358-1363. DOI: 10.1007/s10620-008-0234-x
16. Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. *The epidemiology of obesity*. *Gastroenterology*. **2007**;132(6):2087-2102. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.052
17. Wang Z, Xu M, Peng J, et al. *Prevalence and associated metabolic factors of fatty liver disease in the elderly*. *Exp Gerontol*. **2013**;48(8):705-709. DOI: 10.1016/j.exger.2013.05.059
18. Wang Z, Xu M, Hu Z, Shrestha UK. *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its metabolic risk factors in women of different ages and body mass index*. *Menopause*. **2015**;22(6):667-673. DOI: 10.1097/GME.0000000000000352
19. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al. *Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver*

- disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol.* **2012**;47(5):586-595. DOI: 10.1007/s00535-012-0533-z
20. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. *The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).* *Metabolism.* **2016**;65(8):1038-1048. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
21. Маршалко Д.В., Пчелин И.Ю., Шишкин А.Н. *Неалкогольная жировая болезнь печени: коморбидность, клиническое значение и методы диагностики фиброза печени // Juvenis scientia.* **2018.** №. 2. С. 14-17. [Marshalko DV, Pchelin IY, Shishkin AN. *Nonalcoholic fatty liver disease: comorbidities, clinical significance and evaluation of liver fibrosis.* *Juvenis scientia.* **2018**;(2):14-17. (in Russ)]
22. Cusi K. *Role of insulin resistance and lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis.* *Clin Liver Dis.* **2009**;13(4):545-563. DOI: 10.1016/j.cld.2009.07.009
23. Loomba R, Schork N, Chen CH, et al. *Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study.* *Gastroenterology.* **2015**;149(7):1784-1793. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.011
24. Eslam M, Valenti L, Romeo S. *Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact.* *J Hepatol.* **2018**;68(2):268-279. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003
25. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. *Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis.* *Biomed Res Int.* **2015**;2015:460190. DOI: 10.1155/2015/460190
26. Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, et al. *Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis.* *Hepatology.* **2014**;59(4):1406-1414. DOI: 10.1002/hep.26761
27. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. *Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism.* *Adv Exp Med Biol.* **2017**;1043:227-256. DOI: 10.1007/978-3-319-70178-3\_12
28. Lee C, Kim J, Jung Y. *Potential Therapeutic Application of Estrogen in Gender Disparity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis.* *Cells.* **2019**;8(10):1259. DOI: 10.3390/cells8101259
29. Hart-Unger S, Arao Y, Hamilton KJ, et al. *Hormone signaling and fatty liver in females: analysis of estrogen receptor  $\alpha$  mutant mice.* *Int J Obes (Lond).* **2017**;41(6):945-954. DOI: 10.1038/ijo.2017.50
30. Ohlsson C, Hellberg N, Parini P, et al. *Obesity and disturbed lipoprotein profile in estrogen receptor  $\alpha$ -deficient male mice* (published correction appears in *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Sep 15;348(1):326. Bohlooly, M (corrected to Bohlooly-Y, M)). *Biochem Biophys Res Commun.* **2000**;278(3):640-645. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3827
31. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. *Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man* (published correction appears in *N Engl J Med* 1995 Jan 12;332(2):131). *N Engl J Med.* **1994**;331(16):1056-1061. DOI: 10.1056/NEJM199410203311604
32. Nemoto Y, Toda K, Ono M, et al. *Altered expression of fatty acid-metabolizing enzymes in aromatase-deficient mice.* *J Clin Invest.* **2000**;105(12):1819-1825. DOI: 10.1172/JCI9575
33. Pighon A, Gutkowska J, Jankowski M, et al. *Exercise training in ovariectomized rats stimulates estrogenic-like effects on expression of genes involved in lipid accumulation and subclinical inflammation in liver.* *Metabolism.* **2011**;60(5):629-639. DOI: 10.1016/j.metabol.2010.06.012
34. Magkos F, Patterson BW, Mohammed BS, et al. *Women produce fewer but triglyceride-rich very low-density lipoproteins than men.* *J Clin Endocrinol Metab.* **2007**;92(4):1311-1318. DOI: 10.1210/jc.2006-2215
35. Paquette A, Wang D, Jankowski M, et al. *Effects of ovariectomy on PPAR  $\alpha$ , SREBP-1c, and SCD-1 gene expression in the rat liver.* *Menopause.* **2008**;15(6):1169-1175. DOI: 10.1097/gme.0b013e31817b8159
36. Lee B, Jung EA, Yoo JJ, et al. *Prevalence, incidence and risk factors of tamoxifen-related non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis.* *Liver Int.* **2020**;40(6):1344-1355. DOI: 10.1111/liv.14434
37. Florio AA, Graubard BI, Yang B, et al. *Oophorectomy and risk of non-alcoholic fatty liver disease and primary liver cancer in the Clinical Practice Research Datalink.* *Eur J Epidemiol.* **2019**;34(9):871-878. DOI: 10.1007/s10654-019-00526-1

38. McKenzie J, Fisher BM, Jaap AJ, et al. *Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial*. Clin Endocrinol (Oxf). **2006**;65(1):40-44. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02543.x
39. Cole LK, Jacobs RL, Vance DE. *Tamoxifen induces triacylglycerol accumulation in the mouse liver by activation of fatty acid synthesis*. Hepatology. **2010**;52(4):1258-1265. DOI: 10.1002/hep.23813
40. Hong N, Yoon HG, Seo DH, et al. *Different patterns in the risk of newly developed fatty liver and lipid changes with tamoxifen versus aromatase inhibitors in postmenopausal women with early breast cancer: A propensity score-matched cohort study*. Eur J Cancer. **2017**;82:103-114. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.05.002
41. Yoo JJ, Lim YS, Kim MS, et al. *Risk of fatty liver after long-term use of tamoxifen in patients with breast cancer*. PLoS One. **2020**;15(7):e0236506. DOI: 10.1371/journal.pone.0236506
42. Godsland IF. *Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000*. Fertil Steril. **2001**;75(5):898-915. DOI: 10.1016/s0015-0282(01)01699-5
43. Wolfe BM, Plunkett ER. *Early effects of continuous low-dosage all-norgestrel administered alone or with estrogen*. Maturitas. **1994**;18(3):207-219. DOI: 10.1016/0378-5122(94)90127-9
44. Smith GI, Reeds DN, Okunade AL, et al. *Systemic delivery of estradiol, but not testosterone or progesterone, alters very low density lipoprotein-triglyceride kinetics in postmenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab. **2014**;99(7):E1306-E1310. DOI: 10.1210/jc.2013-4470
45. Haukeland JW, Damås JK, Konopski Z, et al. *Systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease is characterized by elevated levels of CCL2*. J Hepatol. **2006**;44(6):1167-1174. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.02.011
46. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al. *Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production* (published correction appears in Science. 2009 Dec 4;326(5958):1346). Science. **2007**;317(5834):121-124. DOI: 10.1126/science.1140485
47. Benedusi V, Martini E, Kallikourdis M, et al. *Ovariectomy shortens the life span of female mice*. Oncotarget. **2015**;6(13):10801-10811. DOI: 10.18632/oncotarget.2984
48. Mody A, White D, Kanwal F, Garcia JM. *Relevance of low testosterone to non-alcoholic fatty liver disease*. Cardiovasc Endocrinol. **2015**;4(3):83-89. DOI: 10.1097/XCE.0000000000000057
49. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Rianguiwat T, Upala S. *Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis*. Ann Hepatol. **2017**;16(3):382-394. DOI: 10.5604/16652681.1235481
50. Janssen I, Powell LH, Kazlauskaitė R, Dugan SA. *Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study*. Obesity (Silver Spring). **2010**;18(3):604-610. DOI: 10.1038/oby.2009.251
51. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, et al. *Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin*. J Clin Endocrinol Metab. **1996**;81(9):3424-3427. DOI: 10.1210/jcem.81.9.8784109
52. Hossain IA, Akter S, Rahman MK, Ali L. *Gender Specific Association of Serum Leptin and Insulinemic Indices with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Prediabetic Subjects*. PLoS One. **2015**;10(11):e0142165. DOI: 10.1371/journal.pone.0142165
53. Tsochatzis E, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. *The evolving role of leptin and adiponectin in chronic liver diseases* (published correction appears in Am J Gastroenterol. 2006 Dec;101(12):2915). Am J Gastroenterol. **2006**;101(11):2629-2640. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00848.x
54. Chitturi S, Farrell G, Frost L, et al. *Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity?* (published correction appears in Hepatology 2002 Nov;36(5):1307) (published correction appears in Hepatology 2002 Oct;36(4 Pt 1):1034). Hepatology. **2002**;36(2):403-409. DOI: 10.1053/jhep.2002.34738
55. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, et al. *Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty*

- liver disease: sites and mechanisms.* Diabetologia. **2005**;48(4):634-642. DOI: 10.1007/s00125-005-1682-x
56. Woods SC, Gotoh K, Clegg DJ. *Gender differences in the control of energy homeostasis.* Exp Biol Med (Maywood). **2003**;228(10):1175-1180. DOI: 10.1177/153537020322801012
57. Couillard C, Mauriège P, Prud'homme D, et al. *Plasma leptin concentrations: gender differences and associations with metabolic risk factors for cardiovascular disease.* Diabetologia. **1997**;40(10):1178-1184. DOI: 10.1007/s001250050804
58. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. *Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease.* Annu Rev Nutr. **1992**;12:279-298. DOI: 10.1146/annurev.nu.12.070192.001431
59. Luo X, Xiao L, Yang H, et al. *Homocysteine downregulates gene expression of heme oxygenase-1 in hepatocytes.* Nutr Metab (Lond). **2014**;11(1):55. DOI: 10.1186/1743-7075-11-55
60. Gambacciani M, Mannella P. *Homocysteine, menopause and cardiovascular disease.* Menopause Int. **2007**;13(1):23-26. DOI: 10.1258/175404507780456728
61. Озолиня Л.А., Лапина И.А., Игнатченко О.Ю., и др. *Гипергомоцистеинемия и репродуктивная функция // Вестник Российского государственного медицинского университета.* **2010.** № 4. С. 46-49. [Ozolinya LA, Lapina IA, Ignatchenko OY, et al. *Hyperhomocysteinemia and reproductive function.* Bulletin of Russian State Medical University. **2010**;(4):46-49. (in Russ)]
62. Huang RF, Hsu YC, Lin HL, Yang FL. *Folate depletion and elevated plasma homocysteine promote oxidative stress in rat livers.* J Nutr. **2001**;131(1):33-38. DOI: 10.1093/jn/131.1.33
63. Takahashi T, Morita K, Akagi R, Sassa S. *Heme oxygenase-1: a novel therapeutic target in oxidative tissue injuries.* Curr Med Chem. **2004**;11(12):1545-1561. DOI: 10.2174/0929867043365080
64. Xu K, Zhao X, Fu X, et al. *Gender effect of hyperuricemia on the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A clinical analysis and mechanistic study.* Biomed Pharmacother. **2019**;117:109158. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109158
65. Hak AE, Curhan GC, Grodstein F, et al. *Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout.* Ann Rheum Dis. **2010**;69(7):1305-1309. DOI: 10.1136/ard.2009.109884
66. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, et al. *NAFLD in Some Common Endocrine Diseases: Prevalence, Pathophysiology, and Principles of Diagnosis and Management.* Int J Mol Sci. **2019**;20(11):2841. DOI: 10.3390/ijms20112841
67. Bozdogan G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. *The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis.* Hum Reprod. **2016**;31(12):2841-2855. DOI: 10.1093/humrep/dew218
68. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. *Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences.* Metabolism. **2018**;86:33-43. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.09.016
69. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, et al. *PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors.* BJOG. **2006**;113(10):1210-1217. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01008.x
70. Targher G, Rossini M, Lonardo A. *Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis? Endocrine.* **2016**;51(2):211-221. DOI: 10.1007/s12020-015-0640-8
71. Wu J, Yao XY, Shi RX, et al. *A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis.* Reprod Health. **2018**;15(1):77. DOI: 10.1186/s12978-018-0519-2
72. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, et al. *Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database.* PLoS Med. **2018**;15(3):e1002542. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002542
73. Sarkar M, Terrault N, Chan W, et al. *Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with NASH severity and advanced fibrosis.* Liver Int. **2020**;40(2):355-359. DOI: 10.1111/liv.14279

74. Sarkar M, Wellons M, Cedars MI, et al. *Testosterone Levels in Pre-Menopausal Women are Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Midlife*. Am J Gastroenterol. **2017**;112(5):755-762. DOI: 10.1038/ajg.2017.44
75. Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. *Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome*. J Steroid Biochem Mol Biol. **2010**;122(1-3):42-52. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2009.12.010
76. Baranova A, 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**;11:133. DOI: 10.1186/1479-5876-11-133
77. Schiffer L, Kempegowda P, Arlt W, O'Reilly MW. *MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: The sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease*. Eur J Endocrinol. **2017**;177(3):R125-R143. DOI: 10.1530/EJE-17-0124
78. Yuan L, Kardashian A, Sarkar M. *NAFLD in women: Unique pathways, biomarkers and therapeutic opportunities*. Curr Hepatol Rep. **2019**;18(4):425-432. DOI: 10.1007/s11901-019-00495-9.

**Поступила в редакцию:** 09.11.2020

**После доработки:** 12.12.2020