



ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ГИПЕРАНДРОГЕНЕМИЯ

© Е.В. Мишарина, В.Л. Бородина, О.Б. Главнова, И.П. Николаенков, В.В. Потин, М.А. Тарасова

ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

■ Представлены современные данные о роли инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и дефиците овариальной ароматазы в патогенезе синдрома поликистозных яичников.

■ **Ключевые слова:** инсулинорезистентность; гиперандрогенемия; ароматаза; синдром поликистозных яичников.

INSULIN RESISTANCE AND HYPERINSULINEMIA

© E.V. Misharina, V.L. Borodina, O.B. Glavnova, I.P. Nicolaencov, V.V. Potin, M.A. Tarasova

¹FSBI "D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology", Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases, 2016, vol. 65, No. 1, pp. 75-86 Accepted: 22.03.2016

■ **Resent data concerning the role of insulin resistance, hyperinsulinemia and ovarian aromatase deficiency in pathogenesis of polycystic ovary syndrome are presented.**

■ **Keywords:** insulin resistance; polycystic ovary syndrome; hyperandrogenemia; aromatase.

Гиперандрогенемия — патологическое состояние организма, обусловленное нарушением секреции и метаболизма андрогенов. Гиперандрогенемия — одно из самых распространенных гормональных нарушений, которое встречается у 30% женщин в популяции [1, 2]. Частота эндокринного бесплодия, обусловленного гиперандрогенемией, составляет 46–77%, а ранних потерь беременности — 21–32% [3, 4]. Исследования последних лет указывают на увеличение частоты гиперандрогенных состояний у женщин и девочек-подростков [5]. Выделяют надпочечниковую, яичниковую и смешанную (сочетанную) формы гиперандрогенемии [6, 7]. Клиническая картина сочетанной гиперандрогенемии включает симптомы, характерные для надпочечниковой и яичниковой форм. Данная группа наиболее неоднородна по содержанию гормонов и клиническим параметрам, она наиболее многочисленна и наблюдается у 60% женщин с гиперандрогенемией [8]. Источниками синтеза андрогенов в организме женщины являются стероидпродуцирующие органы: яичники и надпочечники.

Проблема диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся гиперандрогенемией, в настоящее время является одной из самых

актуальных в гинекологической эндокринологии. Это связано с тем, что гиперандрогенемия может оказывать влияние на все стороны жизни женщины, начиная от психического состояния, внешности и заканчивая состоянием репродуктивной функции. Наиболее частыми причинами гиперандрогенемии у женщин являются синдром поликистозных яичников, врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН), классическая и неклассическая формы (НФ ВГКН), нарушение синтеза фермента 5 α -редуктазы и повышение чувствительности к андрогенам в тканях-мишенях, приводящие к развитию идиопатического гирсутизма [9–12].

В 1935 году Штейн и Левенталь описали симптомокомплекс, включающий двусторонний поликистоз яичников, аменорею, гирсутизм и ожирение, получивший впоследствии их имя. В настоящее время для данного заболевания принят термин ВОЗ, предложенный в 1984 году: «синдром поликистозных яичников».

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — самое распространенное эндокринное нарушение среди женщин. СПЯ занимает ведущее место в структуре причин хронической ановуляции, нарушений менструального цикла, гир-

сутизма и ановуляторного бесплодия, частота которого при данном заболевании достигает 70% [3, 13].

СПЯ встречается, по данным различных авторов [14–16], у 4–7% женщин репродуктивного возраста. При популяционном исследовании женщин репродуктивного возраста в Бирмингеме (США) распространенность синдрома поликистозных яичников составила 6,6% (среди афроамериканок и женщин европейского происхождения соответственно 8,0 и 4,8%) [17]. E. Knochenhauer в 1998 г. при обследовании женщин репродуктивного возраста на юго-востоке США выявил, что распространенность СПЯ составляет 4–12% [18]. Среди женщин белой расы в Испании распространенность СПЯ составила 6,5% [19].

Средний возраст менархе при СПЯ не отличается от популяционного (12–13 лет). У 50% женщин нарушения менструального цикла начинаются с периода менархе, проявляясь опсоменореей, первичной (редко) или вторичной аменореей, дисфункциональными маточными кровотечениями [14, 20, 21]. Следует отметить, что у ряда больных с СПЯ сохраняется овуляторный менструальный цикл и возможно наступление беременности. Бесплодие встречается у 70–75% женщин. Развитие гирсутизма начиная с периода менархе отмечается у 50% женщин с СПЯ, у некоторых больных гирсутизм может проявляться после 20 лет. Другими частыми проявлениями гиперандрогении при СПЯ являются угревая сыпь, себорея, аллопеция. У некоторых женщин проявлений гиперандрогении может не быть, что, по-видимому, связано с генетическими различиями в чувствительности к андрогенам [3]. У женщин азиатского происхождения при одном и том же уровне андрогенов степень выраженности гирсутизма меньше, чем у женщин европейской расы [22]. Хроническая ановуляция при СПЯ и продолжительное воздействие эстрогенов приводят к увеличению частоты гиперплазии эндометрия (20–50%) и рака эндометрия (в 5 раз чаще у больных с СПЯ и в 6 раз чаще у больных с СПЯ и ожирением) [23–25]. У женщин с СПЯ при наличии инсулинорезистентности возможно нарушение функционального состояния пролиферирующего эндометрия с торможением экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в железистых и стромальных клетках [26]. Избыточная масса тела и ожирение отмечаются у 22–65% женщин с СПЯ [27, 28]. У значительной части

больных (36–40%) с СПЯ имеется нарушение толерантности к глюкозе. У женщин с СПЯ в позднем репродуктивном периоде нередко развиваются сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, гиперплазия эндометрия, рак эндометрия [24]. Метаанализ P.C. de Groot et al. [29], основанный на исследованиях женщин пяти возрастных категорий, показал, что у больных с СПЯ риск коронарной болезни сердца или болезни сосудов головного мозга выше по сравнению с показателями в контрольной группе. Женщины, входящие в группы риска по развитию сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, гиперплазии и рака эндометрия, нуждаются в пожизненной профилактике и лечении СПЯ.

В 2003 году в г. Роттердаме состоялся согласительный симпозиум по проблеме СПЯ, на котором достигнут консенсус относительно диагностических критериев данного заболевания [30]. Согласно этим критериям диагноз СПЯ устанавливается при наличии двух из трех следующих условий: олиго- и/или ановуляция; клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении; ультразвуковая картина поликистозных яичников. При этом проводится исключение ряда других заболеваний, при которых возможно наличие вышеуказанных проявлений (неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников, вирилизующие опухоли яичников и надпочечников, гиперадренокортицизм, гиперпролактинемия и т.д.). Для эхографической картины яичников при СПЯ характерно: двустороннее увеличение яичников, объем яичников более 10 мл, утолщение капсулы яичников, более 12 мелких фолликулов диаметром от 2 до 9 мм в срезе яичника [31]. У женщин с СПЯ повышен уровень в крови тестостерона, свободного тестостерона, андростендиона, ДЭА-С, АМГ, а также соотношения ЛГ/ФСГ. Повышение уровня ЛГ в крови, приводящее к увеличению соотношения ЛГ/ФСГ более чем в 2 раза, выявляется примерно у 50% больных.

До середины 80-х годов прошлого века считалось, что пусковым механизмом в патогенезе СПЯ является избыточный синтез андрогенов надпочечниками на ранних стадиях полового развития (в период адренархе) [21]. При достижении критической массы тела (особенно при превышении ее нормы) увеличивается конверсия надпочечниковых андрогенов в эстрогены, что происходит в печени, мышечной ткани и жировой ткани. При ожирении скорость

ароматизации в жировой ткани превышает скорость этого процесса в мышцах. Повышение уровня эстрогенов, в первую очередь эстрона, приводит к гиперсенсibiliзации гонадотрофов гипофиза к гонадотропин-рилизинг-гормону (ГРГ), повышается амплитуда и частота импульсов его секреции, увеличивается продукция ЛГ и соотношение ЛГ/ФСГ, вследствие того что секреция ФСГ менее чувствительна к стимулирующему действию ГРГ [32]. Усиление влияния ЛГ на яичники способствует повышению продукции андрогенов клетками теки и стромы и их гиперплазии. Относительно низкий уровень ФСГ приводит к снижению овариальной ароматазы, и клетки гранулезы теряют способность ароматизировать андрогены в эстрогены, прежде всего тестостерона в эстрадиол. Это способствует накоплению тестостерона и дефициту эстрадиола, пиковая секреция которого необходима для овуляторного выброса ЛГ и нормальной овуляции. Отсутствие пиковой циклической секреции эстрадиола приводит к ановуляции.

В 1921 году С. Achard и J. Thiers впервые обнаружили связь между нарушением метаболизма углеводов и гиперандрогемией и назвали это явление диабетом бородатых женщин.

В 1980 г. G.A. Burgen et al. установили, что СПЯ связан с гиперинсулинемией и сопровождается нарушением как репродуктивных процессов, так и метаболических [33]. У 40–60 % женщин с СПЯ отмечается инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Последующие исследования показали, что у больных диабетом 2-го типа в возрасте 18–45 лет СПЯ встречается в 1,5–2 раза чаще, чем у женщин, не имеющих этой патологии [34]. Ранние нарушения секреции инсулина и инсулинорезистентность встречаются у тех женщин с СПЯ, у которых в семейном анамнезе отмечен диабет 2-го типа [35]. Инсулинорезистентность выявляется у 88 % женщин с андронидным типом ожирения и у 32 % больных при гиноидном ожирении. Выявлена прямая зависимость между степенью развития абдоминально-висцеральной жировой ткани и выраженностью инсулинорезистентности [36]. Предполагают [37], что развитие инсулинорезистентности может быть генетически детерминировано.

Под термином «инсулинорезистентность» принято понимать снижение чувствительности к инсулину периферических тканей, приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии. Нарушения, приводящие

к инсулинорезистентности, могут происходить на следующих уровнях: пререцепторном (аномальный инсулин), рецепторном (нарушение количества или снижение аффинности рецепторов), на уровне транспорта глюкозы и пострецепторном (нарушение передачи сигнала). Проведение инсулинового сигнала и ответные реакции на него представляют собой сложный комплекс биохимических реакций, на каждом уровне которого может произойти сбой (мутация и снижение тирозинкиназной активности субстрата инсулинового рецептора (IRS), снижение и нарушение регуляции активности фосфоинозитид-3-киназы (PI3R), нарушение встраивания переносчика GLUT4 в мембраны клеток инсулинчувствительных тканей), чаще всего блокируется IP-3-киназный путь [38]. Наиболее существенную роль в углеводном обмене играют *IRS-1* и *IRS-2* [39, 40]. В базальном состоянии IRS фосфорилирован по серину и является неактивным. При контакте с инсулином происходит фосфорилирование по остатку треонина, что влечет за собой активацию фермента и дальнейшую передачу сигнала. Мутация в гене, кодирующем *IRS-1*, приводит к развитию резистентности к инсулину. Мутация в гене *IRS-2* одновременно с инсулинорезистентностью приводит к гипofункции бета-клеток поджелудочной железы [41]. Данные генетические дефекты в *IRS* могут быть причиной развития инсулинорезистентности и СД 2-го типа. Свободные жирные кислоты и адипокин — фактор некроза опухоли (TNF или кахетин) приводят к фосфорилированию по серину и снижению активности IRS, что в свою очередь ведет к торможению проведения инсулинового сигнала и развитию компенсаторной гиперинсулинемии [42].

Остается не совсем ясным, каким образом инсулин стимулирует продукцию андрогенов в яичниках, в то время как организм резистентен к инсулину. Вероятно, механизмы инсулинорезистентности при СПЯ являются гетерогенными. Фосфорилирование серина играет важную роль в регуляции активности P450c17 в тех тканях, где происходит стероидогенез. Таким образом, инсулинорезистентность может быть связана с активностью P450c17 за счет нарушения пути фосфорилирования серина/тирозина. Предполагают, что одним из механизмов инсулинорезистентности при СПЯ является усиленное инсулинозависимое сериновое фосфорилирование инсулинового рецептора. Если один и тот же фактор фосфо-

рилирует и серин Р450с17, вызывая гиперандрогенемия, и серин инсулинового рецептора, вызывая инсулинорезистентность, то тогда можно объяснить взаимосвязь СПЯ и инсулинорезистентности. Третья часть женщин с СПЯ и инсулинорезистентностью имеют нормальный механизм стимулированного инсулином фосфорилирования тирозинкиназы инсулинового рецептора, что позволяет предположить, что молекулярные механизмы инсулинорезистентности при СПЯ являются гетерогенными, и заключить, что у женщин с СПЯ дефектными могут быть процессы, происходящие в пост-рецепторной зоне [43, 44]. Двойственный эффект фосфорилирования серина сегодня считают одним из ведущих патогенетических механизмов СПЯ.

Частично эффект избыточного действия инсулина реализуется через рецепторы инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1). Инсулин и ИФР-1, действуя синергично с ФСГ, стимулируют ароматазную активность в культуре клеток гранулезы и тем самым увеличивают синтез эстрадиола. Кроме того, они приводят к повышению концентрации рецепторов ЛГ, усиливая ЛГ-зависимый синтез андростендиона тека-и стромальными клетками. Инсулин на уровне яичника увеличивает число рецепторов к ЛГ в гранулезных клетках и потенцирует их стероидогенный ответ на гонадотропины, что подтверждается исследованиями как *in vivo*, так и *in vitro* [45]. Независимо от ЛГ, инсулин и ИФР-1,2 стимулируют выработку андрогенов тека-клетками [45, 46]. Гиперинсулинемия повышает чувствительность клеток гранулезы к ЛГ, вызывая лютеинизацию мелких фолликулов. Это приводит к остановке роста антральных фолликулов и их атрезии. Инсулин также способен подавлять продукцию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), что приводит к повышению уровня свободных андрогенов в крови. Полагают, что инсулин, а не половые гормоны является основным регулятором синтеза ГСПГ. Понижение уровня ГСПГ в крови напрямую связано с секрецией свободного тестостерона и, следовательно, биологически активного тестостерона. В конечном счете развивается состояние, характеризующееся гиперандрогенемией и ановуляцией, формируются поликистозные яичники, что становится основной причиной бесплодия [47].

Инсулин снижает уровень гликемии в первую очередь благодаря усилению метаболизма глюкозы в инсулинчувствительных тканях

(скелетной мускулатуре и жировой ткани). Жировая ткань участвует в метаболизме глюкозы, регулируя уровень свободных жирных кислот (СЖК) в крови, а также синтезируя адипокины. У 88 % женщин с андронидным типом ожирения выявляется инсулинорезистентность [48]. Показано, что адипоциты висцеральной клетчатки имеют высокую плотность глюкокортикоидных рецепторов и низкую плотность рецепторов к инсулину. Эти особенности определяют высокую чувствительность висцеральной жировой ткани к липолитическому действию инсулина и низкую — к антилиполитическому действию инсулина. Свободные жирные кислоты, поступая в печень, активируют глюконеогенез, увеличивая продукцию глюкозы, снижают активность фосфатидил-инозитол-3-киназы инсулинового рецептора, нарушая транспорт глюкозы внутрь клеток, что приводит к развитию гипергликемии. Свободные жирные кислоты также используются для синтеза триглицеридов [28, 48]. Печень подвергается постоянному воздействию свободных жирных кислот, что приводит к уменьшению связывания и деградации инсулина гепатоцитами и развитию инсулинорезистентности на уровне печени, к торможению супрессивного действия инсулина на продукцию глюкозы печенью. Инсулинорезистентность развивается сначала в печени, а затем в мышечной ткани.

Адипокины и цитокины, синтезируемые в жировой ткани, участвуют в формировании инсулинорезистентности. Выявлена прямая зависимость между уровнем лептина и степенью инсулинорезистентности с учетом изменений объема жировой ткани. Лептин является связующим звеном между адипоцитами и бета-клетками поджелудочной железы и стимулирует секрецию инсулина, снижая чувствительность к нему [49]. Фактор некроза опухоли (ФНО-альфа) значительно повышен у больных с ожирением и инсулинорезистентностью. Он оказывает регулирующее действие на содержание инсулина в крови, замедляя проведение инсулинового сигнала путем активации серинтреонинкиназы. Увеличение экспрессии гена ФНО-альфа в адипоцитах при ожирении сопровождается повышением степени выраженности инсулинорезистентности. Он подавляет действие инсулина вследствие увеличения содержания СЖК в сыворотке крови, усиливает продукцию лептина [50].

Для оценки степени инсулинорезистентности используют гомеостатический индекс HOMAIR и гомеостатический индекс функции поджелудочной железы (HOMA bcell), рассчитываемые на основе базального уровня глюкозы (ммоль/л) и базального уровня инсулина (мкЕД/л) по формулам: для индекса инсулинорезистентности

$$\text{HOMAIR} = (\text{инсулин} \times \text{глюкоза}) / 22,5$$

и для индекса функции бета-клеток поджелудочной железы

$$\text{HOMABcell} = 20 \times \text{инсулин} / (\text{глюкоза} - 3,5).$$

Человек с нормальной массой тела в возрасте моложе 35 лет должен иметь значение индекса инсулинорезистентности равное 1 и значение индекса функции бета-клеток поджелудочной железы равное 100 % [51]. Значение индекса HOMAIR более 2,5 принимают за наличие инсулинорезистентности.

Следует отметить, что не у всех больных с инсулинорезистентностью развивается СПЯ. При СПЯ установлена семейная связь гиперандрогемии с опсоменореей или без нее, что предполагает наличие генетических причин [27]. Были изучены родословные, в которых СПЯ отмечался в нескольких поколениях. Диагностическими критериями СПЯ являлись гирсутизм и увеличение яичников. У мужчин отмечалась высокая частота метаболических нарушений, таких как дислипидемия и СД 2-го типа. У некоторых мужчин было выявлено повышенное соотношение ЛГ/ФСГ, преждевременное облысение, а у 89 % их дочерей был диагностирован СПЯ. Это предполагает наследование или по аутосомно-доминантному типу, или по доминантному типу, сцепленному с X-хромосомой.

Любой ген, кодирующий факторы, регулирующие фолликулогенез, секрецию гонадотропинов, стероидогенез в яичниках и надпочечниках и экстрагонадную ароматизацию, секрецию и действие инсулина, может являться геном — кандидатом для фенотипа СПЯ. Одним из вероятных первично-овариальных факторов, принимающих участие в формировании СПЯ, может быть дефицит ароматазы P-450 — ключевого фермента в конверсии андрогенов в эстрогены. Практически полное отсутствие ароматазной активности, обусловленное повреждением гена *CYP-19*, приводит к внутриутробной виллизации плодов женского пола. При достижении возраста полового созревания у них развивается гипергонадотропная недостаточность с поликистозным изменением яичников, гиперандрогемия, гипоэстрогенемия, первичная

аменорея, гирсутизм, нарушение толерантности к глюкозе, ожирение [52]. Поликистозные яичники и гиперандрогемия были обнаружены у девочки с мутацией гена ароматазы, ведущей к инактивации фермента [53]. Однако исследования сцепления и ассоциации гена *CYP21*, кодирующего P450-ароматазу, не выявили значительной связи с СПЯ [54]. В результате поиска генов-кандидатов не удалось обнаружить связь полиморфизма гена фермента P450c17 с фенотипами «преждевременное облысение» — «поликистозные яичники» [54]. Предположение о наличии менее выраженных дефектов гена *CYP-19* в патогенезе СПЯ в работе В.А. Савиной также не нашло подтверждения при изучении его полиморфизма у таких больных [55]. Однако в более позднем исследовании [56] были найдены особенности полиморфизма гена *CYP19* у больных с нормогонадотропной недостаточностью яичников и низкой ароматазной активностью, которые позволяют предполагать генетическую обусловленность дефицита овариальной ароматазы, что может быть существенным звеном патогенеза одной из форм СПЯ. В результате дальнейшего поиска генов-кандидатов было обнаружено сцепление с геном стероидного синтеза *CYP 11a*, причем ассоциативное исследование выявило значительное увеличение полиморфизма *CYP 11a* у женщин с СПЯ и гирсутизмом [54]. В недавних исследованиях [39] было показано, что носительство минорного аллеля T гена *IRS 2* и *IRS 1* в гетерозиготном состоянии или гомозиготного генотипа TT было сопряжено с риском развития СПЯ — от трехкратного до десятикратного. При носительстве минорного аллеля T гена *IRS 2* определен двукратный риск увеличения значений индекса HOMA.

Разработанный метод определения ароматазной активности по снижению уровня эстрадиола в крови в ответ на прием ингибитора ароматазы летрозолола дает возможность оценить активность овариальной ароматазы и уточнить ее роль в патогенезе развития СПЯ [55, 57]. Данный метод позволяет оценить активность именно овариальной ароматазы. В работах Е.М. Тимофеевой, И.П. Николаенкова проводилась оценка определения овариальной ароматазной активности с учетом количества антральных фолликулов или содержания в крови антимюллерова гормона, соответствующего их количеству [58, 59]. Обнаружено, что у 48,8 % больных с СПЯ ароматазная активность фолликулов снижена вдвое. Предполагают, что

это может служить пусковым моментом для увеличения числа антральных фолликулов, направленного на поддержание уровня эстрадиола в крови, который может препятствовать «растормаживанию» гонадотропной функции гипофиза. Увеличение числа антральных фолликулов сопровождается усилением секреции яичниками антимюллерова гормона, который тормозит активность овариальной ароматазы и тем самым способствует нарушению фолликулогенеза и стероидогенеза в яичниках. Авторы нашли значительные колебания ароматазной активности фолликулов у больных с СПЯ: у 34,1 % больных она не выходила за пределы физиологических колебаний, у 48,8 % больных была снижена и у 17,1 % — повышена. Ароматазная активность фолликулов при СПЯ находилась в прямой зависимости от индекса массы тела, содержания эстрогена, эстрадиола, свободного тестостерона и андростендиона в крови и в обратной зависимости от числа антральных фолликулов. Предполагают, что у больных со сниженной ароматазной активностью будет снижена чувствительность к стимуляции гонадотропинами. В основе развития СПЯ может лежать как абсолютный, так и относительный дефицит ароматазы. Полученные результаты указывают на патогенетическую гетерогенность СПЯ. Дифференциальная диагностика между больными СПЯ и НФ ВГКН проводится на основании данных клинического, гормонального и ультразвукового исследований. Для больных с НФ ВГКН характерна более выраженная гиперандрогенемия. Содержание дегидроэпиандростендиона сульфата, свободного тестостерона и дигидротестостерона в крови у этих женщин значительно выше, чем у больных СПЯ [60]. У больных с НФ ВГКН значительно повышен уровень 17-ОНР как до, так и после проведения пробы с АКТГ. При ультразвуковом исследовании у больных СПЯ отмечается увеличение объема яичников более 10 см³ и изменение их структуры (более 10 фолликулов диаметром 4–9 мм).

Основные цели терапии СПЯ сводятся к исключению последствий ановуляции, ожирения, инсулинорезистентности, проявлений гиперандрогенемии, профилактике метаболических нарушений и восстановлению репродуктивной функции. Обязательным этапом в терапии у больных СПЯ и ожирением является снижение массы тела.

Снижение веса у больных с алиментарным ожирением на 10–15 % от исходного приводит к восстановлению овуляторного менструаль-

ного цикла у 50–60 % женщин [61]. В дальнейшем они не нуждаются в терапии препаратами, индуцирующими овуляцию. Показано, что на фоне снижения веса у 29–35 % женщин наступает беременность. В основе лечения ожирения лежит применение гипокалорийной диеты и увеличение физической активности. Немедикаментозная терапия проводится в течение 2–3 месяцев. При безуспешности попыток снизить вес на фоне гипокалорийной диеты или при ИМТ более 30 кг/м² рекомендуется использование лекарственных средств. Препаратом периферического действия является орлистат, уменьшающий всасывание жиров в желудочно-кишечном тракте. Орлистат не оказывает действия на центральную нервную систему. Механизм его действия связан с образованием в просвете желудка и тонкого кишечника ковалентной связи с активным сериновым участком желудочной и панкреатических липаз. Инактивированный фермент теряет способность расщеплять жиры, тем самым предотвращая всасывание около 30 % поступающего с пищей жира. Показано, что назначение орлистата в сочетании с гипокалорийной диетой у женщин с ожирением и гормональной недостаточностью яичников привело к снижению массы тела в среднем на 13,6 кг за 6 месяцев, что составило 15 % от исходной массы тела. В ходе снижения веса окружность талии уменьшилась на 16 см, объем бедер — на 11 см, что согласуется с данными литературы о снижении массы абдоминально-висцерального жира на фоне применения орлистата [62]. Это способствует снижению гиперинсулинемии. Овуляторный менструальный цикл восстановился у 52 % больных, у 42 % больных восстановился менструальный цикл с НЛФ или ановуляцией. Восстановление овуляторного цикла подтверждалось достоверным повышением содержания прогестерона в крови. У больных с ожирением и СПЯ эффективность орлистата в отношении восстановления овуляторного цикла существенно менее выражена [63].

У больных с ожирением и/или инсулинорезистентностью с СПЯ широко применяется метформин. Метформин снижает потребность в инсулине, снижает глюконеогенез в печени, тормозит всасывание глюкозы в тонком кишечнике и снижает таким образом инсулинорезистентность и массу тела. Ряд метаанализов показывает, что применение метформина при ожирении и СПЯ приводит к значимому снижению веса [64, 65]. Суточная доза препарата

составляет 1500 мг, продолжительность приема составляет от 3 до 6 месяцев. Ряд авторов [31, 66] рекомендует женщинам с СПЯ и нормальным весом для уменьшения проявлений симптомов СПЯ использовать метформин в дозе до 850 мг, женщинам с СПЯ и избыточным весом или ожирением показано применение метформина в более высоких дозах — от 1500 до 2500 мг в сутки. L.V. Liao et al. в своем исследовании сравнивали эффективность метформина и сочетание метформина с росглитазоном у женщин с ожирением и СПЯ. Результаты показали, что уровень инсулина натощак, постпрандиального инсулина, показатель инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR), уровень ЛГ, тестостерона, липопротеинов низкой плотности значительно снижались в обеих группах, но при сочетании препаратов эффект был более значимым [67]. У больных, получавших только метформин, произошло снижение веса на 7,8% от исходного, тогда как в другой группе снижения веса отмечено не было. Таким образом, у больных с выраженным ожирением и СПЯ назначение метформина является предпочтительным. Метаанализ X.J. Li et al., в котором сравнивалась эффективность метформина и тиазолидиндионов в лечении СПЯ, показал, что полиглитазон и росглитазон более значительно снижают уровень свободного тестостерона и дегидроэпиандростеронсульфата в крови после 3 месяцев применения. Метформин более значительно снижает уровень триглицеридов и вес как после 3, так и после 6 месяцев лечения. Препараты одинаково влияли на уровни андростендиона, ЛГ, ФСГ, холестерина, инсулина и липопротеинов низкой плотности. Различий в частоте наступления овуляции и беременности выявлено не было [68]. Данные о наступлении овуляции при применении метформина у пациенток с ожирением и СПЯ противоречивы. Lord (2009) сообщает, что метформин эффективен в лечении ановуляции у больных с СПЯ, но его эффективность при комбинации с кломифенцитратом значительно выше (76% против 46%) [69]. Метаанализ, проведенный L.O. Tso, M. Costello, показал, что назначение метформина у больных с СПЯ во время стимуляции овуляции гонадотропинами не повышает частоту наступления беременности [70, 71]. Tang (2012) в Кокрановском метаанализе отмечает, что метформин при СПЯ в качестве монотерапии и в сочетании с кломифенцитратом повышает частоту овуляции и беременности, но не увеличивает частоту родов живым

плодом [72]. В исследовании Cheng [73] было показано, что добавление метформина при индукции овуляции снижает потребность в гонадотропинах и повышает частоту наступления беременности. Christianson (2015) было проанализировано 50 800 циклов ЭКО в 101 центре. В 5260 (10,4%) циклах использовали метформин. Показаниями для назначения метформина послужило наличие в анамнезе у женщин невынашивания (67%), бедный ответ яичников на стимуляцию (61%), ожирение (29%), СПЯ (23%) и инсулинорезистентность (23%). Начали прием метформина за 3 месяца до начала стимуляции 54% женщин, 82% из них продолжали прием в цикле ЭКО в дозе 1500–2000 мг. В ряде центров женщинам был рекомендован прием метформина до наступления беременности (33%). У женщин, принимавших метформин, в 70% циклов наступила беременность. Отмечено значительное снижение частоты невынашивания [74].

В случаях когда терапия, направленная на снижение массы тела и повышение чувствительности к инсулину, не приводит к восстановлению овуляции и наступлению беременности, назначают препараты для индукции овуляции. Препаратом первой линии при СПЯ является кломифенцитрат — селективный модулятор эстрогеновых рецепторов. Эффективность восстановления овуляции при терапии кломифеном колеблется от 60 до 85%, однако частота наступления беременности составляет 35–40% [75, 76]. Больные с избыточной массой тела нуждаются в более высоких дозах препарата. С целью поддержки лютеиновой фазы цикла и профилактики угрозы прерывания беременности показано назначение гестагенов. При отсутствии эффекта от стимуляции в течение 3 циклов терапию следует считать неэффективной, а больную — резистентной к кломифенцитрату [47]. У женщин в возрасте старше 35 лет, с ИМТ более 25 кг/м², уровнем эстрадиола менее 150 пмоль/л, уровнем ЛГ более 15 МЕ/л, объемом яичников более 10 см³ можно прогнозировать резистентность к кломифену.

При неэффективности непрямои индукции овуляции переходят к стимуляции гонадотропными гормонами. С целью повышения эффективности ВРТ у больных с инсулинорезистентностью предлагают использовать сенситайзеры инсулина [77].

При неэффективности медикаментозной индукции овуляции в течение года возможно хирургическое (лапароскопическое) лечение

СПЯ — каутеризация, дреллинг яичников. Преимуществом лапароскопии является продолжительная нормализация овуляторного цикла, отсутствие риска синдрома гиперстимуляции яичников и многоплодной беременности, низкий риск образования спаек и возможность коррекции сопутствующей патологии (эндометриоза, миомы матки, спаек). У 92 % больных через 1–2 месяца после операции восстанавливается овуляторный цикл, беременность наступает в течение 7 месяцев после лапароскопии у 53 % больных, в течение года — еще у 26 % женщин [78, 60].

Не заинтересованным в беременности больным с СПЯ для лечения симптомов андрогенизации назначают низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с антиандрогенным компонентом (дроспиренон, ципротерон ацетат).

С целью профилактики или лечения гиперплазии эндометрия используются монофазные низкодозированные КОК по контрацептивной схеме или в пролонгированном режиме. У больных СПЯ для противорецидивной терапии гиперпластических процессов эндометрия используют агонисты ГРГ.

Необходимо отметить, что и инсулинорезистентность, и дефицит ароматазы являются важными звеньями патогенеза СПЯ, однако сведений о преобладании того или другого фактора в развитии заболевания в настоящее время нет. Проблема требует дальнейшего изучения, и ее решение является крайне важным для выбора адекватной терапии СПЯ.

Литература

1. Овсянникова Т.В., Глазкова О.И. Особенности лечения бесплодия при гиперандрогении // Гинекология. – 2001. – 2. – С. 54–57. [Ovsjannikova TV, Glazkova OI. Features of treatment of infertility with hyperandrogenism // Ginekologija. 2001;2:54-57. (In Russ).]
2. Mansour D. Experiences with Yasmin: the acceptability of novel oral contraceptive and on well-being. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2002;7 (Suppl. 3):35-41.
3. Lobo RA. What is the area of androgen excess. *Fertil Steril*. 2007;13:127-133.
4. Fauser BC. Consensus on women health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM — Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;28-38.
5. Adamyan LV, Makiyan ZN, Glybina TM, et al. Features of diagnostics and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014;3:16-22. 2010; 26(7):484-493.
6. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. – М.: МИА, 2010. – 536 с. [Sidel'nikova VM, Suhih GT. Miscarriage: rukovodstvo dlja praktikujushihh vrachej. M.: MIA; 2010. 536 p. (In Russ).]
7. Саидова Р.А., Монастырская О.А., Давудова А.Г. Возможности восстановления репродуктивной системы у больных сочетанной формы гиперандрогении // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – № 1. – С. 84–89. [Saidova RA, Monastyrskaja OA, Davudova AG. Recovery options reproductive system in patients with concomitant forms of hyperandrogenism. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija*. 2015;1:84-89. (In Russ).]
8. Claman P, Graves GR, Kredentser JV, et al. SOGC clinical practice guidelines. Hirsutism: evaluation and treatment. *J Obstet Gynecol Can*. 2002;24(1): 62-73.
9. Blume-Peytavi U, Hahn S. Medical treatment of hirsutism. *Dermatol Ther*. 2008; 21(5):329-339. doi: org/10.1111/j.1529-8019.2008.00215.x.
10. Brodell LA, Mercurio MG. Hirsutism: Diagnosis and management. *Gen Med*. 2010;7(2):79-87. doi: org/10.1016/j.genm.2010.04.002.
11. Castelo-Branco C, Cancelo MJ. Comprehensive clinical management of hirsutism. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(7):484-493. doi: 10.3109/09513591003686353.
12. Соболева Е.Л. Диагностика и патогенетическая терапия неклассической формы врожденной гиперплазии коры надпочечников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – № 4. – С. 108–113. [Soboleva EL. Diagnostics and pathogenetic therapy of non-classical form of congenital adrenal hyperplasia. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2008; 4:108-113. (In Russ).]
13. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:482-487. doi: 10.1097/MED.0b013e3282f1d6cb.
14. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *Bjol*. 2006;113:1148-1159.
15. Farach L, Lazenby AJ, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists. Alabama Professional Electrology Association Study Group. *J Reprod Med*. 1999;44:870-874.
16. Churchelli SJ, Wang ET, Pisarska MD. Metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Minevra Gynecol*. 2015 Sep. 15.
17. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in

- an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745-2749. doi: 10.1210/jc.2003-032046
18. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahzar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3078-3082.
19. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(7):2434-2438. doi: 10.1210/jc.85.7.2434
20. Соболева Е.Л., Потин В.В., Тарасова М.А. Гирсутизм: пособие для врачей / ред. Э.К. Айламазян. – СПб., 2007. – 50 с. [Soboleva EL, Potin VV, Tarasova MA. Hirsutism: posobie dlja vrachej. Ed. by Je.K. Ajlamazjan. Saint Petersburg; 2007. 50 p. (In Russ).]
21. Yen SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* (Oxf). 1980;12:177-208. doi: 10.1111/j.1365-2265.1980.tb02132.x
22. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. *Am J Med.* 2001;111:1807-1812. doi: 10.1016/S0002-9343(01)00979-2.
23. Григорян О.Н., Андреева Е.Н. Синдром поликистозных яичников — отдаленные риски // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2015. – № 1(5). – С. 22–26. [Grigorjan ON, Andreeva EN. Polycystic ovary syndrome — long-term risks. *Jeffektivnaja farmakoterapija. Akusherstvo i ginekologija.* 2015;1(5):22-26. (In Russ).]
24. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet.* 2003;361:1810-1812. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13409-5.
25. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2001;98:325-331. doi: 10.1097/00006250-200108000-00025.
26. Комаров Е.К., Михнина Е.А., Великанова Л.И., и др. Роль инсулинорезистентности в патогенезе гиперандрогении у женщин с нарушением репродуктивной функции // Проблемы репродукции. – 2005. – № 5. – С. 25–31. [Komarov EK, Mihnina EA, Velikanova LI. Role of insulin resistance in the pathogenesis of hyperandrogenism in women with reproductive dysfunction. *Problemy reprodukcii.* 2005;5:25-31. (In Russ).]
27. Dunaif A. Polycystic ovary syndrome and obesity. *Obesity.* P. Bjorntorp, BN. Brodoff (eds). Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1992. P. 594-605.
28. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром у женщин. – СПб., 2005. – 440 с. [Beljakov NA, Seidova GB, Chubrieva SJ, Gluhov NV. Metabolic syndrome in women. Saint Petersburg; 2005. 440. (In Russ).]
29. De Groot PCM, Dekkers OM, Romijn JA, et al. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod. Update.* 2011. doi: 10.1093/humupd/dmr001.
30. Rotterdam E. Revised 2003 consensus diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 2004;81(1):19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
31. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Carmina E. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2015 Nov; 21(11):1291-300. doi: 10.4158/EP15748.DSC.
32. Акмаев И.Г. О новом пути центральной нервной регуляции углеводного гомеостаза // Проблемы эндокринологии. – 1990. – № 4. – С. 12–18. [Akmaev IG. A new way of the central nervous regulation of carbohydrate homeostasis. *Problem of endocrinology.* 1990;4:12-18. (In Russ).]
33. Burgen GA, Givens GR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113-116. doi: 10.1210/jcem-50-1-113.
34. Amini M, Horri N, Farmani M, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women with type 2 diabetes. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24:423-431. doi: 10.1080/09513590802306143.
35. Vrbikova J, Bendlova B, Vankova M, et al. Beta cell function and insulin sensitivity in women with POS: Influence of the family history of type 2 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2009;25:597-603.
36. Бутрова С.А., Плохая А.А. Ожирение и сахарный диабет: общность этиологии и профилактики // Сахарный диабет. – 2005. – № 3(28). – С. 45–50. [Butrova SA, Plohaja AA. Obesity and diabetes: common etiology and prevention. *Saharnyj diabet.* 2005; 3(28):45-50. (In Russ).]
37. Райтенберг Г.Е. Метаболический синдром. – М.: Мед-пресс-информ, 2007. – 224 с. [Rajtenberg GE. Metabolic syndrome. M.: Med-press-inform; 2007. 224. (In Russ).]
38. Шифрина Ю.О., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Молекулярные аспекты инсулинорезистентности // Российские медицинские вести. – 2012. – № 3. – С. 17–25. Shifrina JO, Drapkina OM, Ivashkin VT. Molecular aspects of insulin resistance. *Rossijskie medicinskie vesti.* 2012;3:17-25. (In Russ).]
39. Сухих Г.Т., Бирюкова А.М., Назаренко Т.А., и др. Анализ ассоциативных связей полиморфизмов генов с синдромом поликистозных яичников

- и эндокринно-метаболическими нарушениями // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 15–22. [Suhih GT, Birjukova AM, Nazarenko TA, et al. Analysis of polymorphisms of genes associative links with polycystic ovary syndrome and endocrine and metabolic disorders. *Akusherstvo i ginekologija*. 2011;5:15-22. (In Russ).]
40. Villuendas G, Botella-Carretero JI, Roldan B, et al. Polymorphisms in the insulin receptor substrate — 1 (IRS-1) gene and the insulin receptor substrate — 2 (IRS-2) gene influence glucose homeostasis and body mass index in women with polycystic ovary syndrome and non-hyperandrogenic controls. *Hum Reprod*. 2005;20:3184-3191. doi: 10.1093/humrep/dei205.
41. Previs SF, Withers DJ, Ren JM, et al. Contrasting effects of IRS-1 versus IRS-2 gene disruption on carbohydrate and lipid metabolism in vitro. *J Biol Chem*. 2000; 275:38990. doi: 10.1074/jbc.M006490200.
42. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;283: F413-22. doi: 10.1152/ajpendo.00514.2001
43. Андреева Е.Н., Пищулин А.А., Акмаев Р.И., и др. Сравнительное изучение влияния инсулинорезистентности на андрогенную активность надпочечников и яичников у женщин раннего репродуктивного возраста с синдромом поликистоза яичников // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 29–35. [Andreeva EN, Pishhulin AA, Akmaev RI, et al. Comparative study of the effect of insulin resistance on the androgenic activity of the adrenal glands and the ovaries in young women of reproductive age with polycystic ovary syndrome. *Ozhirenije i metabolizm*. 2010;2:29-35. (In Russ).]
44. Dharia S, Syfne A, Jen M, Conne M et al. Colocalization of P450c17 and cytochrome b5 in androgen-synthesizing tissues of the human. *Biol Reprod*. 2004;71(1):83-88. doi: 10.1095/biolreprod.103.026732.
45. Poretsky L, Cataldo N, Rosenwaks Z, Giudice L. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Res*. 1999;20:532-582. doi: 10.1210/edrv.20.4.0374.
46. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril*. 2008;89:1039-1048. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.02.091.
47. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Подзолков А.В. Терапия бесплодия у пациенток с ожирением: современный взгляд на проблему // Проблемы репродукции. – 2012. – № 3. – С. 37–41. [Podzolkova NM, Koloda JA, Podzolkov AV. Treatment of infertility in obese patients: a modern approach to the problem. *Problemy reprodukcii*. 2012;3:37-41. (In Russ).]
48. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. Метаболический синдром: учебное пособие. – СПб.: СПбМАПО, 2006. [Chubrieva SJ, Gluhov NV. Metabolic syndrome: учебное posobie. – Saint Petersburg: SPbMAPO; 2006. (In Russ).]
49. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Гулинская О.В. и др. Метаболическая активность жировой ткани и ее роль в формировании инсулинорезистентности // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2012. – № 1. – С. 7–9. [Nikonova LV, Tishkovskij SV, Gulinskaja OV, et al. Metabolic activity of adipose tissue and its role in the formation of insulin resistance. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2012;1:7-9. (In Russ).]
50. Zinker BA, Rondinone CM, Trevillyan JM, et al. PTP1B antisense oligonucleotide lowers PTP1B protein, normalizes blood glucose and improves insulin sensitive indiabetic mice. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2002;99:11357-62. doi: 10.1073/pnas.142298199.
51. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-419. doi: 10.1007/BF00280883.
52. Santen R. History of Aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. *J Endocr Rev*. 2009;39(4):343-375. doi: 10.1210/er.2008-0016.
53. Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, et al. A syndrome of female pseudohermaphroditism, gypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (p450arom). *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;1287-1292.
54. Gharrani N, Waterworth DM, Batty S, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP 11a with polycystic syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet*. 1997;6:397-402. doi: 10.1093/hmg/6.3.397.
55. Савина В.А. Овариальная ароматаза p450 при нормогонадотропной недостаточности яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – № 1. – С. 84–89. [Savina VA. Ovarian aromatase p450 at normogonadotropic ovarian failure. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2012; 1:84-89. (In Russ).]
56. Самойлович Я.А., Потин В.В., Тарасова М.А., и др. Дефицит овариальной ароматазы как причина нормогонадотропной ановуляции // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 2. – С. 25–30. [Samojlovich JA, Potin VV, Tarasova MA, et al. Ovarian aromatase deficiency as the cause of anovulation normogonadotropic. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2015;2:25-30. (In Russ).]
57. Денисова В.М., Потин В.В., Ярмолинская М.И., Тимофеева Е.М. Активность овариальной аро-

- матазы при эндометриозе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – № 2. – С. 17–22. [Denisova VM, Potin VV, Jarmolinskaja MI, Timofeeva EM. Ovarian aromatase activity in endometriosis. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2013;2:17-22. (In Russ).]
58. Тимофеева Е.М., Потин В.В., Ярмолинская М.И. Методика определения овариальной ароматазной активности у женщин репродуктивного возраста // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2014. – № 2(46). – С. 58-62. Timofeeva EM, Potin VV, Jarmolinskaja MI. Methods of determining the ovarian aromatase activity in women of reproductive age. *Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii*. 2014;2(46):58-62. (In Russ).]
59. Николаенков И.П., Потин В.В., Тарасова М.А., и др. Активность овариальной ароматазы у больных с синдромом поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2014. – № 1. – С. 10–15. [Nikolaenkov IP, Potin VV, Tarasova MA., et al. Ovarian aromatase activity in patients with polycystic ovary syndrome. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2014;1:10-15. (In Russ).]
60. Соболева Е.Л., Потин В.В. Эффективность различных видов терапии синдрома поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 1. – С. 57–66. [Soboleva EL, Potin VV. The effectiveness of different types of treatment of polycystic ovary syndrome. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2011;1:57-66. (In Russ).]
61. Мишарина Е.В., Потин В.В., Соболева Е.Л., Мещерякова В.В. Эффективность ингибитора липазы ксеникала в терапии яичниковой недостаточности, обусловленной избыточной массой тела // Новые горизонты эндокринологии: сборник тезисов. – М., 2002. – С. 49. [Misharina EV, Potin VV, Soboleva EL, Meshherjakova VV. The efficacy of Xenical lipase inhibitor in the treatment of ovarian failure caused by obesity. *Novye gorizonty gendokrinologii: sbornik tezisov*. М.; 2002. P. 49. (In Russ).]
62. Мишарина Е.В., Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Лечение недостаточности яичников у больных с ожирением // Signatura. – 2007. – № 2. – С. 46–51. [Misharina EV, Potin VV, Borovik NV, Tisel'ko AV. Treatment of ovarian failure in patients with obesity. *Signatura*. 2007;2:46-51. (In Russ).]
63. Мишарина Е.В., Боровик Н.В., Потин В.В., и др. Ожирение и репродуктивная система женщины: пособие для врачей / ред. Э.К. Айламазян. – СПб. 2010. – 68 с. Misharina EV, Borovik NV, Potin VV, et al. Obesity and female reproductive system: posobie dlja vrachej. Ed. by J.K. Ajlamazjan. Saint Peterburg; 2010. 68 p. (In Russ).]
64. Li M, Song J, Chen SL. Association of the clinical characteristics and the IVF-ET outcome in infertile women with polycystic syndrome of different subtypes. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao*. 2009;29:2:224-227.
65. Viewuwhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A et al. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15:57-68. EXCLI. doi: 10.1093/humupd/dmn043.
66. Perna Upadhyaya, Rehan HS, Seth Vicas. Serum changes with metformin treatment in polycystic ovarian syndrome: correlation with ovulation, insulin and testosterone levels. *Journal*. 2011;10:9-15.
67. Liao L, Tian YJ, Zhao JJ, et al. Metformin versus metformin plus rosiglitazone in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Med J (Engl)*. 2011 Mar;124(5):714-8.
68. Li XJ, Yu YX, Liu CQ, et al. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxford)*. 2011;74(3):332-339. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03917.x.
69. Lord JM, Flight IY, Norman RJ. Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3);CD003053.
70. Costello MF, Chapman M, Conway U. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on metformin co-administration during gonadotropin ovulation induction on IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2006;21(6):1387-1399. doi: 10.1093/humrep/dei501.
71. Tso LO, Costello MF, Ajuquerque LE, et al. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. Nov 18;11CD006105 doc.10.1002/14651858CD06105 pub3.
72. Tang T, Lord JM, Norman LJ, et al. Insulin-sensitizing drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. May 16;11CD003053 doc.10.1002/14651858. Cd003053 pub.5.
73. Cheng J, Lu J, Li CY, et al. Clinical outcomes of ovulation induction with metformin, clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin in polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res*. 2010;38(4):1259-1258. doi: 10.1177/147323001003800406.
74. Christianson MS, W H, Zhao Y, et al. Metformin use in patients undergoing in vitro fertilization treatment: results of worldwide web-based. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Mar. 32(3):401-6. doi: 10.1007/s10815-014-0414-x.
75. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). Синдром поликистозных яичников. – М.: МИА, 2004. – 449 с.

- Dedov II, Mel'nichenko GA. (red.). Polycystic Ovary Syndrome. Moscow: MIA; 2004. 449 p. (In Russ.)
76. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пашулин А.А. Синдром гиперандрогении у женщин: методическое пособие для врачей. – М., 2006. [Dedov II, Andreeva EN, Pashulin AA. The syndrome of hyperandrogenism in women: metodicheskoe posobie dlja vrachej. M.; 2006. (In Russ).]
77. Fedorcak P, Dale PO, Storeng R, et al. The effect of metformin on ovarian stimulation and in vitro fertilization in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: an openlabel randomized cross-over trial. *Gynecol Endocrinol.* 2003;17:3:207-214.
78. Николаенков И.П., Тарасова М.А., Рулев В.В. Влияние лапароскопической каутеризации яичников на содержание антимюллерова гормона в крови больных синдромом поликистозных яичников // Современные технологии акушерства и гинекологии в решении проблем демографической безопасности: сборник материалов VI Российско-германского конгресса по акушерству и гинекологии. – Калининград, 2014. – С. 5. [Nikolaenkov IP, Tarasova MA, Rulev VV. Effect of laparoscopic cauterization of ovaries on the content antimyullerova hormone in the blood of patients with polycystic ovary syndrome. *Sovremennye tehnologii akusherstva i ginekologii v reshenii problem demograficheskoy bezopasnosti: sbornik materialov VI Rossijsko-Germanskogo kongressa po akusherstvu i ginekologii.* Kaliningrad; 2014. P. 5. (In Russ).]

■ Адреса авторов для переписки

Елена Владимировна Мишарина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: mishellena@gmail.com.

Elena V. Misharina — PhD, senior researcher at the Department of Endocrinology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. E-mail: mishellena@gmail.com.

Валентина Леонидовна Бородин — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отделения эндокринологии репродукции. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».

Valetina L. Borodina — PhD, senior researcher at the Department of Endocrinology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS.

Ольга Борисовна Главнова — врач-эндокринолог отделения гинекологической эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: o.glavnova@mail.ru.

Olga B. Glavnova — endocrinologist Dr. at the Department of Endocrinology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. E-mail: o.glavnova@mail.ru.

Игорь Павлович Николаенков — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог родильного отделения. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: Nicolaencov igor@mail.ru.

Igor P. Nicolaencov — PhD obstetrician-gynecologist of the maternity ward. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. E-mail: Nicolaencov igor@mail.ru.

Владимир Всеволодович Потин — заслуженный деятель науки РФ, профессор, руководитель отделения гинекологической эндокринологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта».

Vladimir V. Potin — MD, PhD, Honoured figure, professor, Head of Department of Endocrinology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS.

Марина Анатольевна Тарасова – д-р мед. наук, професор. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта». E-mail: tarasova@ott.ru.

Marina A. Tarasova — MD, PhD, professor. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. E-mail: tarasova@ott.ru.