

Обзор литературы / Review article

Основные направления и перспективы в терапии синдрома поликистоза яичников

А.Н. Усеинова¹, Е.А. Егорова¹, Е.А. Елишева¹, А.М. Бейтуллаев¹, К.Н. Корянова²

¹Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского
295051, г. Симферополь, бульв. Ленина, 5/7

²Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал Волгоградского государственного медицинского университета Минздрава России
357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

Резюме

Статья посвящена актуальной гинекологической проблеме женщин репродуктивного возраста – синдрому поликистоза яичников (СПКЯ) и возможностям его фармакотерапии. Сложность в выборе фармакотерапии заключается в том, что необходимо учитывать все его клинические проявления, не ограничиваясь нарушениями менструального цикла и бесплодием. СПКЯ сопровождается, как правило, гирсутизмом, ожирением, снижением толерантности к глюкозе и другими проявлениями в различных системах органов, связанных с метаболическими нарушениями. Эти проявления существенно снижают качество жизни пациенток и также требуют фармакологической коррекции. В настоящее время первой линией препаратов в лечении СПКЯ остаются комбинированные оральные контрацептивы (КОК), которые используются женщинами уже на протяжении десятков лет, но обладают множественными нежелательными реакциями. Последнее служит поводом для поиска других методов фармакотерапии, обладающих высокой эффективностью и безопасностью. Одним из таких препаратов является пероральный сахароснижающий препарат метформин, доказавший свою эффективность в лечении СПКЯ. На стадии исследования находятся агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, продолжается разработка тактики лечения СПКЯ с использованием сахароснижающих препаратов, обладающих антагонизмом к глюкагону. Расширение возможности выбора фармакотерапии, благодаря поиску новых более эффективных и безопасных лекарственных средств, и сочетание ее с другими методами лечения делают возможным контроль над СПКЯ с учетом индивидуальных особенностей пациенток.

Ключевые слова: синдром поликистоза яичников, комбинированные оральные контрацептивы, метформин, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Егорова Е.А., e-mail: elena212007@rambler.ru

Для цитирования: Усеинова А.Н., Егорова Е.А., Елишева Е.А., Бейтуллаев А.М., Корянова К.Н. Основные направления и перспективы в терапии синдрома поликистоза яичников. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021;41(6):18–29. doi: 10.18699/SSMJ20210602

The main directions and prospects in polycystic ovary syndrome treatment

A.N. Useinova¹, E.A. Egorova¹, E.A. Yelishева¹, A.M. Beitullaev¹, K.N. Koryanova²

¹Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky
295051, Simferopol, Lenin blvd., 5/7

²Pyatigorsk Medical Pharmaceutical Institute of Volgograd Medical State University of Minzdrav of Russia
357532, Pyatigorsk, Kalinin ave., 11

Abstract

The article is devoted to the actual gynecological problem of women of reproductive age-polycystic ovarian syndrome (PCOS) and the possibilities of its pharmacotherapy. Difficulties in choosing the treatment of the disease are the need to take into account all clinical manifestations, not limited to menstrual disorders and infertility. PCOS is usually accompanied by hirsutism, obesity, decreased glucose tolerance, and other manifestations in various organ systems associated with metabolic disorders. These manifestations significantly reduce the quality of life of patients and also require pharmacological correction. Currently, the first line of drugs in the treatment of PCOS remains combined oral contraceptives, which have been used by women for decades, but, unfortunately, have multiple adverse reactions. The latter is the reason for the search for other methods of pharmacotherapy that are highly effective and safe. Metformin is one these glucose-lowering drugs, which shows effectiveness in the treatment of PCOS. Drugs from such groups as glucagon-like peptide-1 receptor agonists are at the research stage, and the development of treatment tactics using glucose-lowering drugs that have antagonism to glucagon is continuing. Expanding the choice of pharmacotherapy, thanks to the search for new, more effective and safe drugs and combining it with other treatment methods, makes it possible to control PCOS taking into account the individual characteristics of patients.

Key words: polycystic ovarian syndrome, combined oral contraceptives, metformin, glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Egorova E.A., e-mail: elena212007@rambler.ru

Citation: Useinova A.N., Egorova E.A., Yelisheva E.A., Beitullaev A.M., Koryanova K.N. The main directions and prospects in polycystic ovary syndrome treatment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2021;41(6):18–29. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20210602

Введение

Одной из наиболее значимых проблем гинекологической практики является выбор наиболее эффективной тактики лечения пациенток с синдромом поликистоза яичников (СПКЯ) – сложного гетерогенного заболевания, затрагивающего множество систем органов и различные молекулярные пути метаболизма. Заболевание тесно связано с ожирением, особенно с его абдоминальным типом. СПКЯ обнаруживается у 6–19,9 % женщин репродуктивного возраста в общей популяции, однако патогенез заболевания до сих пор изучен недостаточно [1–3].

Диагностика СПКЯ основана на выявлении трех Роттердамских критериев:

1) гиперандрогения (клиническая/биохимическая);

2) менструальная и/или овуляторная дисфункция;

3) наличие более 12 кист на одном яичнике и/или объем яичника более 10 мл [1, 2].

Согласно Роттердамским критериям, выделяют четыре фенотипа СПКЯ, три из которых сопровождаются гиперандрогенизмом из тека-клеток яичников (табл. 1) [3–5].

При проведении дифференциальной диагностики СПКЯ необходимо исключить клинически схожие нарушения, такие как заболевания щитовидной железы, гиперпролактинемия и неклассическую врожденную гиперплазию надпочечников. Для подтверждения диагноза СПКЯ необходимо наличие хотя бы двух из трех критериев: ановуляция, гиперандрогения и поликистоз яичников [6, 7].

Таблица 1. Фенотипы синдрома поликистоза яичников согласно Роттердамским критериям

Table 1. Phenotypes of polycystic ovarian syndrome according to the Rotterdam criteria

Фенотип по Роттердамским критериям [1, 2]	Характерные критерии	Количество женщин, страдающих СПКЯ, % [3–5]
Тип А	Гиперандрогения или гирсутизм + прерывистые циклы / отсутствие циклов + морфология поликистоза яичников	49
Тип В	Гиперандрогения /гирсутизм + прерывистые циклы / отсутствие циклов	13
Тип С	Гиперандрогения /гирсутизм + морфология поликистоза яичников	14
Тип D	Прерывистые циклы / отсутствие циклов + морфология поликистоза яичников	17

Первые клинические проявления СПКЯ могут наблюдаться в подростковом возрасте. Однако существуют доказательства того, что заболевание имеет начало еще во внутриутробном периоде, что может указывать на его генетическую природу [6]. В исследованиях M. Demissie et al. выявлены некоторые причинные факторы, так называемые эпигенетические воздействия, обусловленные внутриутробным воздействием уровня материнских андрогенов [8]. Развитие СПКЯ может быть связано с факторами внешней среды, социально-экономическими условиями и образом жизни пациенток [9]. При изучении патогенеза СПКЯ установлено, что риск его формирования у женщин с низким социально-экономическим статусом и нездоровым образом жизни (курение, плохое питание, отсутствие физических нагрузок) выше, чем у женщин с ожирением [9]. Исследования R. Azziz et al. позволили сделать предположения о возможной взаимосвязи между частотой развития СПКЯ и этнической принадлежностью женщин. Так, по данным метаанализа, среди афро-американок и европеоидов распространенность СПКЯ составила соответственно 8,0 и 4,8 % от всей женской популяции США [10], у представительниц испанской (Мехико) и мексикано-американской расы (Лос-Анджелес) – соответственно 6,5 и 12,8 % [11]. По данным исследования Diamanti – E. Kandarakis et al., СПКЯ встречается у 6,8 % женщин Греции [12].

В основе патогенеза СПКЯ лежат такие подтвержденные патофизиологические механизмы, как изменения секреции гонадотропин-рилизинг-гормона, нарушение синтеза андрогенов и развитие инсулинорезистентности (ИР) [13].

По одной из теорий главной причиной развития СПКЯ является гипоталамо-гипофизарная дисфункция, а именно нарушение секреции гипоталамусом гонадотропина с последующим повышением содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ) и нормальной и/или низкой продукцией фолликулостимулирующего гормона [14]. Ключевую роль на этом фоне играет уровень андрогенов, который также может возрастать в результате аномалий кортикального стереоидогенеза, вызванного стимуляцией адренокортикотропного гормона [15]. Увеличение концентрации андрогенов (тестостерон, андростендион, дегидроэпиандростерона сульфат), в свою очередь, приводит к преждевременной атрезии фолликулов яичников, формированию множественных кист и развитию ановуляции с постоянным высоким уровнем эстрогенов, возникающим в результате превращения андрогенов в эстрогены и связанным с возрастанием риска карциномы эндометрия [16, 17].

Ввиду изменения гормонального зеркала процесс оогенеза при СПКЯ отличается от образования яйцеклеток у здоровых женщин. У пациенток с СПКЯ индивидуальная активация примордиальной стадии фолликулогенеза не зависит от гонадотропинов [18, 19]. Показано, что разрушение основных сигнальных путей PI3K и FOXO3 на PTEN-дефицитных мышцах приводит к сверхактивации примордиальных фолликулов (рост достигает стадии первичных и вторичных), вследствие чего происходит раннее истощение яичников и преждевременное угасание их функции [20, 21]. В норме стимуляция ЛГ приводит к развитию фолликулов от первичной до вторичной фолликулярной стадии. При СПКЯ активация фолликулогенеза не зависит от гонадотропинов, что приводит к фолликулярному истощению и преждевременному угасанию функции яичников [22].

Описанные отклонения гормональной регуляции функции яичников приводят к нарушению менструального цикла, который устанавливается с достаточно ощутимыми индивидуальными возрастными колебаниями в подростковом периоде. Особенности диагностики СПКЯ у подростков является наличие клинической и/или биохимической гиперандрогении наравне с прерывистыми или отсутствующими менструальными циклами [23]. СПКЯ сопровождается нарушением менструального цикла независимо от возраста манифеста клинических проявлений и постановки диагноза, что в итоге приводит к проблемам в репродуктивной функции. В 30 % случаев бесплодие связано с ановуляцией, а 90 % случаев ановуляции вызваны СПКЯ [22].

Другим патогенетическим механизмом развития СПКЯ может служить ИР, что обуславливает осложнения заболевания. Так, инсулин является синергистом ЛГ, в результате чего в тека-клетках яичников увеличивается выработка андрогенов [24]. Многие авторы отмечают, что, наряду с изменениями оогенеза, в ответ на стимуляцию ЛГ слой клеток теки продуцирует андрогены, которые впоследствии превращаются в эстрадиол, вместе с тем изменяется и уровень инсулина [24–27]. Для женщины с СПКЯ очень важно выделить эти два фактора (ЛГ и инсулин), так как у 60–80 % пациенток проявляется ИР, способствующая развитию гиперинсулинемии [24]. При избыточной выработке инсулина в яичниках может усиливаться ответ фолликулярного слоя клеток на ЛГ, при этом уровень андрогенов там возрастает, а гиперпродукция ЛГ, со своей стороны, вызывает раннее созревание гранулезных клеток, что может привести к истощению и преждевременному угасанию функции яичников, провоци-

ровать неконтролируемое деление этих клеток и канцерогенез [27, 28].

С учетом основных патогенетических факторов развития СПКЯ можно выделить следующие возможные осложнения заболевания.

1. Метаболический синдром — симптомокомплекс, который сочетает в себе ожирение с двумя или более критериями: повышение уровня глюкозы крови $\geq 5,6$ ммоль/л или наличие сахарного диабета 2-го типа (СД 2 типа); увеличение артериального давления ($\geq 130/85$ мм рт. ст.) или наличие гипертонии в анамнезе; повышение содержания триглицеридов крови $\geq 1,70$ ммоль/л; концентрация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) крови $<1,3$ ммоль/л или лечение препаратами для нормализации уровня липидов крови. Распространенность метаболического синдрома во всей популяции составляет 14–24 %, однако среди женщин с СПКЯ он встречается более чем в 43 % случаев [29].

2. Нарушение толерантности к глюкозе и развитие СД 2 типа наблюдается у 40 % больных от общей популяции в возрасте старше 40 лет. Так, 50 % больных с нарушением толерантности к глюкозе заболевают СД 2 типа в течение первых шести лет после выявления толерантности к глюкозе. По данным метаанализа R.S. Legro et al., риск нарушения углеводного обмена и СД 2 типа при СПКЯ в 2,5–4,1 раза больше риска, рассчитанного в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), и даже при нормальной величине ИМТ женщины с СПКЯ имеют повышенный риск нарушений углеводного обмена [30].

3. Гестационный СД среди женщин с СПКЯ встречается чаще в 5–10 раз [31].

4. Артериальная гипертензия.

5. Синдром обструктивного апноэ сна — спадание дыхательных путей с остановкой или резким ослаблением дыхания во сне. Клиническими проявлениями является храп, дневная сонливость, усталость, расстройства настроения.

6. Заболевания сердечно-сосудистой системы (атеросклероз сосудов, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда). В исследовании R.C. de Groot et al., выполненном на пяти возрастных группах, показано, что у женщин с СПКЯ риск ишемической болезни сердца или острого нарушения мозгового кровообращения составляет около 95 % [32]. В то же время в исследовании R.S. Legro et al., проведенном среди женщин с СПКЯ в Великобритании, не отмечено высокого роста сердечно-сосудистой заболеваемости [30].

7. Гиперплазия эндометрия. Женщины с поликистозом яичников имеют повышенный риск развития рака эндометрия (в 2–6 раз), который часто диагностируется перед менопаузой [32].

Таким образом, частота развития осложнений (нарушения углеводного обмена, ожирение) у больных с СПКЯ очень высока. Метаболические нарушения у пациенток с СПКЯ повышают риск осложнения беременности и с возрастом могут приводить к развитию сердечно-сосудистых заболеваний [29–32].

Основные принципы лечения СПКЯ

Согласно рекомендациям ВОЗ [33], которые совпадают с рекомендациями в РФ и в других европейских странах, терапия СПКЯ включает консервативное и хирургическое лечение.

При нарушении менструального цикла, акне и гирсутизме первой линией консервативного лечения рекомендуется проводить монотерапию КОК (препараты, содержащие эстроген (этинилэстрадиол, ЭЭ) и прогестерон). При наличии противопоказаний или непереносимости КОК у женщин с СПКЯ и нарушениями менструального цикла в качестве терапии второй линии рекомендовано применение метформина [33]. Для лечения гирсутизма рекомендуется применение КОК с низкой дозой эстрогенов, содержащих либо природный гестаген, либо гестаген с антиандрогенным эффектом. В случае отсутствия эффекта монотерапии или при наличии умеренного и выраженного гирсутизма следует использовать КОК в комбинации с антиандрогенами (дроспиренон, ципротерона ацетат и дезогестерол) [33, 34]. Для снижения массы тела у пациенток с СПКЯ рекомендуется использовать диетотерапию, физические нагрузки, изменение рациона питания с целью модификации образа жизни [35]; на стадиях разработки находятся такие препараты, как лираглутид, тирзепатид и агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) / глюкагона [36].

При неэффективности консервативного лечения СПКЯ и проблемах наступления беременности назначается хирургическое лечение, которое на сегодняшний день включает в себя следующие лапароскопические операции: электрокаутеризация, лазерный дреллинг, множественная биопсия яичников. Данное оперативное вмешательство является более безопасным и реже приводит к развитию спаечного процесса [35]. Для коррекции ожирения при неэффективности фармакологической терапии проводится бариатрическое хирургическое лечение, которое в значительной степени приводит к снижению массы тела пациенток СПКЯ и снижает риск развития осложнений, связанных с этой патологией [36].

Особенности терапии СПКЯ отдельными фармакологическими группами препаратов

На протяжении нескольких десятилетий КОК были препаратами первой линии терапии СПКЯ

для восстановления и нормализации менструального цикла, а также снижения уровня андрогенов и уменьшения риска развития гирсутизма и акне [35]; доказано, что КОК снижают риск развития рака эндометрия [36]. Однако многочисленные нежелательные эффекты КОК способствуют отказу пациенток от длительного их применения. Для предотвращения развития серьезных побочных эффектов КОК должны соответствовать следующим характеристикам: доза эстрогенов должна составлять не более 35 мкг, исключение составляют некоторые формы гирсутизма; отсутствие отрицательного влияния на жировой и углеводный обмен, массу тела и либидо пациентки; соответствие установленному комплаенсу с учетом формы выпуска препаратов; возможность восстановления и регулирования менструального цикла, снижение уровня андрогенов до физиологической нормы; отсутствие влияния на гидратацию кожи (целесообразно уделить этому внимание при лечении акне, при использовании топических препаратов, что обусловлено снижением их эффективности при сухой коже, так как вода является естественным растворителем); безопасность длительного применения КОК, особенно в отношении развития тромботических рисков.

Для снижения риска тромбоэмболии следует использовать самые низкие дозы эстрогена (20–30 мкг ЭЭ) или использовать природный эстрадиол [37, 38]. В состав большинства препаратов группы КОК входит комбинация эстрогена (ЭЭ) и прогестерона. Основная функция эстрогена заключается в повышении уровня глобулин-связывающего полового гормона (ГСПГ) и уменьшении секреции ЛГ и фолликулостимулирующе-

го гормона, что приводит к подавлению уровня свободного тироксина и выработки андрогенов яичниками [39]. В свою очередь, если говорить о прогестероне, то он имеет ряд отличий в механизме действия, препарат значительно снижает содержание ГСПГ, в связи с чем рекомендуется использовать прогестагены с низкой андрогенной активностью в составе КОК [40]. Наиболее часто в состав КОК входит один из перечисленных прогестагенов: этодроспиренон, ципротерона ацетат или дезогестрел [40, 41].

Данные недавних метаанализов М. Amiri et al., представленные в табл. 2, дают возможность рационального выбора КОК при лечении СПКЯ [40]. Выбор препаратов должен зависеть в первую очередь от наиболее выраженных клинических проявлений СПКЯ у женщины (гирсутизм, алопеция, сопутствующие ожирение и/или ИР), кроме того, следует руководствоваться объективными показателями лабораторных исследований (уровень половых гормонов, холестерина, липопротеинов очень низкой плотности и другие).

Следует учитывать недостатки при приеме КОК ввиду склонности женщин с СПКЯ к повышенному риску развития метаболических нарушений, таких как ИР, гипергликемия, СД 2 типа и нарушение толерантности к глюкозе [41]. Кроме того, использование КОК может вызывать кардиометаболические нарушения среди всей популяции женщин, включая здоровых женщин и женщин с диагнозом СПКЯ. Данный эффект может проявляться жизнеугрожающими тромбозами, изменениями уровня артериального давления и ИР. В связи с этим пациентки с СПКЯ будут иметь наивысший риск негативного кардиотроп-

Таблица 2. Особенности применения отдельных препаратов при СПКЯ
Table 2. Features of the use of individual drugs in polycystic ovarian syndrome

Препарат	Особенности
КОК, содержащие ципротерона ацетат	Более эффективны в подавлении гонадотропинов. Доказано, что при их применении происходит выраженное снижение уровня андрогенов. Рекомендуются при тяжелом гирсутизме, андрогенозависимой алопеции [40]
КОК, содержащие дроспиренон	Имеют фармакологический статус, близкий к естественному статусу гормона прогестерона за счет отсутствия эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активности. Обладают более сильным эффектом в отношении андроген-связанного гирсутизма. Применяются в составе фиксированной комбинации с ЭЭ для пероральной контрацепции [41]
КОК, содержащие дезогестрел	Снижают уровень эстрадиола до значений, характерных для ранней фолликулярной фазы. Не оказывают отрицательного влияния на углеводный, липидный обмен и показатели гемостаза [40]
Метформин	Рекомендуется принимать взрослым женщинам с СПКЯ с избыточной массой тела или ожирением, а также подросткам и худым женщинам с СПКЯ с сопутствующей ИР для контроля веса и лабораторных показателей метаболических нарушений
Орлистат и агонисты рецептора GLP-1	Рекомендовано к применению женщинам с СПКЯ с ожирением и с ИР для снижения массы тела, контроля уровня ЛПНП, холестерина

ного действия пероральных контрацептивов [42]. Несмотря на высокие риски, прогестины третьего поколения и антиандрогенные препараты являются препаратами выбора для лечения гирсутизма, алопеции и акне. Вследствие этого сочетание антиандрогенов с КОК с учетом их потенциальной гепатотоксичности и других побочных эффектов следует рассматривать в качестве консервативного лечения СПКЯ только при необходимости лечения андрогенной алопеции и/или гирсутизма либо после 6 месяцев неэффективного лечения другими КОК и/или диетотерапии [41, 42].

Одним из распространенных КОК, используемых при гиперандрогенных состояниях, в том числе СПКЯ, является комбинация, содержащая 30 мкг ЭЭ и 2 мг хлормадинона ацетата (ХА), которая соответствует критериям безопасности КОК. ХА представляет собой прогестин, производное натурального прогестерона, – единственный препарат данной группы, обладающий антиандрогенным эффектом с отсутствием вероятности к кумуляции и прогнозируемым эффектом при длительном применении. Доказано, что именно кумуляция является одной из главных причин развития рисков непрогнозируемых эффектов, которые отличаются у разных по структуре прогестинов. Так, например, для ципротерона ацетата коэффициент кумуляции равен 2–2,5, а для дроспиренона характерна более низкая биодоступность при высокой способности к кумуляции [43]. Было установлено, что при приеме сочетания ЭЭ и ХА отмечается минимальный риск развития тромбоэмболических осложнений среди других КОК, даже в группе риска, к которой относятся пациентки с СПКЯ [44, 45]. У женщин с данным диагнозом, принимающих комбинацию ЭЭ и ХА, выявлено достоверное снижение концентрации свободного тестостерона до физиологического уровня, что имеет большое значение при оценке эффективности фармакотерапии [46, 47]. На фоне влияния различных прогестинов на гормональный фон и уровень безопасности применения представляют интерес возможные изменения углеводного обмена и массы жировой ткани (табл. 3) [46, 47].

Еще одним достоинством комбинации ЭЭ и ХА является то, что она не обладает антиминералокортикоидным эффектом и поэтому не уменьшает гидратацию кожи. Это особенно важно при применении топических препаратов для лечения акне. Препарат воздействует на роговой слой эпидермиса, повышая его гидратацию и тем самым сокращая трансэпидермальную потерю влаги [47].

Пероральные сахароснижающие средства

С учетом изменений углеводного обмена у пациенток с СПКЯ предложено применение метформина одновременно с КОК. При необходимости можно использовать комбинированную терапию антиандрогенами и метформином. Данное сочетание продолжает изучаться, но по результатам исследований D. Cibula et al. выявлены положительные эффекты – снижение уровня андрогенов и увеличение ГСПГ по сравнению с применением монотерапии только пероральными контрацептивами [48]. В недавних исследованиях S. Franks et al. установлено, что такое комбинированное лечение способствует снижению ИР и жесткости аорты у пациенток с СПКЯ [49].

Метформин, предложенный в комбинации с КОК, является препаратом класса бигуанидов, который на протяжении многих десятилетий применяется для лечения СД 2 типа. Сочетание метформина с диетотерапией и физическими нагрузками способствует поддержанию оптимального уровня глюкозы в крови пациентов, контролируя таким образом глюконеогенез в печени. Доказано, что при лечении СПКЯ метформин помогает регулировать гиперинсулинемию, снижать уровень андрогенов и контролировать менструальный цикл женщин с данной патологией [50]. Препарат способствует подавлению метаболических проявлений СПКЯ: предотвращает развитие СД 2 типа и ИР, что снижает риск развития ожирения и рака эндометрия [51]. Механизм действия метформина заключается в индукции 5'-АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК). Многие мишени АМРК, такие как сиртуины, белок p53 и факторы транскрипции семейства FOXO [52], яв-

Таблица 3. Влияние прогестинов на углеводный обмен и вес тела [49, 50]

Table 3. The effect of progestins on carbohydrate metabolism and body weight [49, 50]

Прогестин	ИР	Толерантность к глюкозе	Масса жировой ткани
ЭЭ + ХА	Не влияет	Не влияет	1 визит: 14,2 ± 1,0 кг 2 визит: 13,5 ± 1,0 кг 3 визит: 12,7 ± 1,0 кг
Ципротерона ацетат	Повышает	Не влияет	1 визит: 14,2 ± 1,0 кг 2 визит: 13,9 ± 1,0 кг 3 визит: 13,0 ± 1,0 кг
Дроспиренон	Не влияет	Не влияет	

ляются так называемыми факторами долголетия, которые не только повышают стрессоустойчивость и увеличивают продолжительность жизни, но и обладают способностью подавлять воспалительные реакции [53].

Повышенный интерес к метформину при подборе эффективной фармакотерапии СПКЯ послужил причиной исследования K. Unlühizarci et al., изучивших группу пациенток ($n = 39$), которые на протяжении 12 недель получали препарат в дозе 500 мг 3 раза в день [52]. Оценка результатов терапии осуществлялась на основе определения уровня инсулина, тестостерона, гонадотропинов, секс-стероидсвязывающего глобулина. Отдельное внимание было уделено клиническим признакам СПКЯ, таким как проявления акне (угревая сыпь), гирсутизм, продолжительность и регулярность менструального цикла [53, 54]. В результате 12-недельного применения метформина наблюдалось значительное снижение содержания инсулина натощак и концентрации общего тестостерона, повышение уровня секс-стероидсвязывающего глобулина, которое привело к уменьшению содержания свободного тестостерона по сравнению с контролем. Под влиянием препарата отмечены прогрессирующее снижение ИМТ, соотношения окружности талии и окружности бедер, уменьшение проявлений гирсутизма, акне и нормализация менструального цикла [55]. Однако до конца точный механизм положительного действия препарата на функцию яичников остается не ясным. Интересны другие находки в профиле эффективности препарата. Так, наблюдения за женщинами с СД 2 типа, принимающими метформин, показали низкую частоту возникновения онкологических заболеваний [56]. В отличие от химиотерапии, уничтожающей раковые клетки непосредственно токсическим способом, метформин влияет на процессы канцерогенеза через энергетический обмен в атипичных клетках, в то же время способствуя снижению уровня гормонов, стимулирующих рост гормоночувствительных раковых клеток, особенно у больных с сопутствующим СД [57].

В настоящее время продолжается поиск препаратов, оказывающих эффект на углеводный и жировой обмен, которые можно применить при СПКЯ. Интересно, что, по результатам метаанализа A.M. Clark et al., орлистат (препарат для лечения ожирения, уменьшающий всасывание жиров из кишечника, а также снижающий уровень ЛПНП и холестерина) оказывает более выраженное действие на метаболические процессы, чем метформин, способствуя более быстрому снижению массы тела [55]. Однако применение орлистата в рекомендованной инструкции по

медицинскому применению дозе (120 мг 3 раза в день во время еды) может сопровождаться развитием нежелательных реакций в виде жирного стула, диареи, боли в животе и метеоризма [55]. Прием препарата может вызвать также дефицит жирорастворимых витаминов [56]. Таким образом, несмотря на то что препарат помогает достичь желаемых эффектов в лечении ожирения, его эффективность в контроле метаболических аспектов при СПКЯ является спорным ввиду риска высокой частоты побочных эффектов [57, 58].

К сожалению, ожирение, сопряженное с СКПЯ, не всегда поддается успешной фармакотерапии, в таких случаях одним из методов лечения может являться бариатрическое хирургическое вмешательство [59].

Поскольку снижение массы тела является основным модифицируемым фактором риска развития СПКЯ, продолжают разрабатываться терапевтические подходы у женщин с избыточным весом или ожирением при СПКЯ. Одним из таких направлений является использование агониста рецептора GLP-1 – лираглутида, который способствует стойкой потере веса, а также уменьшению абдоминального жира у людей с ожирением, преддиабетом и СД 2 типа. Показано, что терапия лираглутидом способствует значительному снижению массы тела, ИМТ и окружности талии у женщин с избыточным весом и ожирением, страдающих СПКЯ. Назначение лираглутида приводит к сдвигам гормонального зеркала, а именно снижению уровня свободного тестостерона и ГСПГ. Значимые метаболические и гормональные улучшения также зарегистрированы на фоне применения комбинации лираглутида с метформин [60].

Современные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о наличии патофизиологической связи между ожирением, кинетическими изменениями содержания GLP-1 и патогенезом СПКЯ. Основываясь на положительных результатах у пациентов, страдающих ожирением, с СД или без него, применение агонистов рецептора GLP-1 самостоятельно или в комбинации с метформином было исследовано у женщин с ожирением и СПКЯ; показаны значительная потеря веса и снижение уровня тестостерона со смешанными результатами относительно улучшения показателей ИР, таких как концентрация инсулина, глюкозы и индекс НОМА-IR (расчетное значение ИР), а также признаков нормализации менструального цикла [61]. Однако небольшое число участников, короткая продолжительность исследования и низкая суточная доза лираглутида являются одними из основных факторов, ограничивающих клиническое применение результатов этих иссле-

дований. Крайне важно ожидать дополнительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований монотерапии или комбинированной терапии лираглутидом с длительным постинтервенционным мониторингом [62].

Перспективным в лечении СПКЯ могут являться также твинкретины – двойные агонисты рецепторов GLP-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (GIP). Один из твинкретинов тирзепатид (LY3298176) – пептид, модифицированный жирными кислотами – у больных СД 2 типа значительно эффективнее способствовал снижению уровня глюкозы в крови натощак и массы тела, чем дулаглутид, селективный агонист рецептора GLP-1 [63]. В недавнем исследовании фазы IIa сравнивали эффективность и безопасность применения нового продукта двойного действия (NNC0090-2746) у пациентов с СД 2 типа. Обследованным ежедневно подкожно с титрованием в течение двух недель назначали 1,8 мг NNC0090-2746 или лираглутида. Установлено, что NNC0090-2746 более выражено улучшал гликемический контроль (уменьшал содержание гликированного гемоглобина HbA_{1c}) и снижал массу тела по сравнению с лираглутидом [62]. Можно предположить, что новые препараты являются эффективными методами лечения СД 2 типа и контроля веса при СПКЯ [64].

В качестве терапевтических вариантов лечения диабета и ожирения недавно разработаны коагонисты рецепторов GLP-1 и глюкагона с повышенной метаболической эффективностью, в исследованиях на животных, в том числе приматах, они показали способность регулировать гликемический контроль, потерю веса и снижать содержание жира в печени [65]. Новый двойной агонист рецепторов GLP-1 и глюкагона при моделировании ожирения у мышей приводил к нормализации толерантности к глюкозе, снижению массы тела и уменьшению метаболических нарушений. Предполагается, что препараты данной группы могут быть полезны для пациентов с диабетом и, возможно, женщин с СПКЯ [66].

Успех в разработке двойных агонистов рецепторов GLP-1 и GIP, GLP-1 и глюкагона позволил начать испытание единой комбинации агонистов. В экспериментах на животных тройной агонист рецепторов GLP-1, GIP и глюкагона более эффективно снижал массу тела, чем лираглутид. Более того, на его фоне было отмечено уменьшение уровня глюкозы и холестерина в плазме крови [67]. При применении другого тройного агониста HM15211 отмечено наиболее прогрессивное снижение веса, а также улучшение липидного обмена в печени по сравнению с лираглутидом [68]. Данные препараты в перспективе могут быть ис-

пользованы в терапии при СПКЯ для устранения риска развития метаболических нарушений, если их эффективность будет доказана в клинических исследованиях [69].

Целесообразно обратить внимание на имеглимин – препарат нового класса сахароснижающих средств, разработанный для лечения СД 2 типа. Механизм действия имеглимина изучен недостаточно, но в экспериментальных исследованиях установлено, что основные его эффекты заключаются в блокировании окислительного фосфорилирования, которое является важным этапом глюконеогенеза в печени [70]. Показано, что имеглимин может повышать чувствительность к инсулину посредством нескольких молекулярных путей, включая передачу сигнала инсулина через активацию киназы Akt-1 [71]. Препарат может также положительно воздействовать на гомеостаз глюкозы за счет улучшения функции β-клеток, подавления глюконеогенеза, снижения ИР, стабилизации функции митохондрий и ингибирования активных форм кислорода. Особенности механизмов действия имеглимина дают новые возможности в лечении СД 2 типа, в том числе в комбинации с другими противодиабетическими методами лечения. Потенциал применения препарата у пациентов с СПКЯ требует дальнейшего изучения [71].

Следует отметить, что все перечисленные выше лекарственные средства противопоказаны при беременности и кормлении грудью из-за их тератогенного действия, что указано в инструкциях по их медицинскому применению. При ведении пациенток в подростковом возрасте следует учитывать, что агонисты рецептора GLP-1, а также более новые препараты данного фармакологического направления не имеют доказательства безопасности для применения у подростков с СПКЯ [72]. Препаратом выбора в этом случае будет являться представитель группы бигуанидов – метформин, разрешенный к применению во время беременности, так как не увеличивает риск врожденных аномалий развития плода [73].

Таким образом, следует подчеркнуть эффективность и безопасность метформина в лечении метаболических проявлений при СПКЯ. Важно понимать, что ни один препарат не может покрыть весь спектр метаболических нарушений у женщин с диагнозом СПКЯ, а оперативное вмешательство имеет свои риски и осложнения. Более эффективная терапия отмечается при комбинации изменения образа жизни и применения метформина, агонистов рецептора GLP-1, ингибиторов SGLT-2, бариатрической хирургии, чем при выборе монотерапии. Ингибиторы SGLT-2 и агонисты рецептора GLP-1 являются много-

обещающими терапевтическими агентами со значительными перспективами в улучшении метаболических нарушений у женщин с СПКЯ и нуждаются в дальнейших исследованиях в этом направлении [72].

Заключение

Расширение возможности выбора фармако-терапии благодаря поиску новых более эффективных и безопасных лекарственных средств и сочетание ее с другими методами лечения делает контроль над СПКЯ более эффективным. Выбор метода лечения и сочетания различных воздействий на организм пациентки на различных этапах ее жизни должен быть индивидуальным и учитывать возможные перспективы и риски, что улучшит долгосрочные терапевтические результаты и качество жизни женщин, страдающих СПКЯ, так как приведет к коррекции нарушений в репродуктивной сфере и снизит вероятность осложнений.

Список литературы / References

1. Andrade V.H., Mata A.M., Borges R.S., Costa-Silva D.R., Martins L.M., Ferreira P.M., Cunha-Nunes L.C., Silva B.B. Current aspects of polycystic ovary syndrome: A literature review. *Rev. Assoc. Med. Bras* (1992). 2016;62(9):867–871. doi: 10.1590/1806-9282.62.09.867
2. Asuncion M., Calvo R.M., San Millan J.L., Sancho J., Avila S., Escobar-Morreale H.F. 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/jcem.85.7.6682
3. Yildiz B.O., Bozdogan G., Yapici Z., Esinler I., Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum. Reprod. Open.* 2012;27(10):3067–3073. doi: 10.1093/humrep/des232
4. Rosenfield R.L., Ehrmann D.A. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr. Rev.* 2016;37(5):467–520. doi: 10.1210/er.2015-1104
5. Norman R.J., Dewailly D., Legro R.S., Hickey T.E. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007;370(9588):685–697. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61345-2
6. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A., Hoeger K.M., Murad M.H., Pasquali R., Welt C.K. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(12):4565–4592. doi: 10.1210/jc.2013-2350
7. Bednarska S., Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv. Clin. Exp. Med.* 2017;26(2):359–367. doi: 10.17219/acem/59380
8. Demissie M., Lazic M., Foecking E.M., Aird F., Dunaif A., Levine J.E. Transient prenatal androgen exposure produces metabolic syndrome in adult female rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008;95(2):262–268. doi: 10.1152/ajpendo.90208.2008
9. Dumesic D.A., Oberfield S.E., Stener-Victorin E., Marshall J.C., Laven J.S., Legro R.S. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev.* 2015;36(5):487–525. doi: 10.1210/er.2015-1018
10. Azziz R., Woods K.S., Reyna R., Key T.J., Knochenhauer E.S., Yildiz B.O. 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
11. Moran C., Tena G., Moran S., Ruiz P., Reyna R., Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2010;69(4):274–280. doi: 10.1159/000277640
12. Diamanti-Kandarakis E., Kouli C.R., Bergiele A.T., Filandra F.A., Tsianateli T.C., Spina G.G., Zepanti E.D., Bartzis M.I. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999;84(11):4006–4011. doi: 10.1210/jcem.84.11.6148
13. Diamanti-Kandarakis E., Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr. Rev.* 2012;33(6):981–1030. doi: 10.1210/er.2011-1034
14. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.* 1997;18(6):774–800. doi: 10.1210/edrv.18.6.0318
15. da Silva B.B., Lopes-Costa P.V., Rosal M.A., Pires C.G., dos Santos L.G., Gontijo J.A., Alencar A.P., de Jesus Simões M. Morphological and morphometric analysis of the adrenal cortex of androgenized female rats. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2007;64(1):44–48. doi: 10.1159/000098956
16. Peters H., Byskov A.G., Himelstein-Braw R., Faber M. Follicular growth: the basic event in the mouse and human ovary. *J. Reprod. Fertil.* 1975;45(3):559–566. doi: 10.1530/jrf.0.0450559
17. Fortune J.E., Cushman R.A., Wahl C.M., Kito S. The primordial to primary follicle transition. *Mol. Cell Endocrinol.* 2000;163(1-2):53–60. doi: 10.1016/S0303-7207(99)00240-3
18. John G.B., Gallardo T.D., Shirley L.J., Castillon D.H. Foxo3 is a PI3K-dependent molecular switch controlling the initiation of oocyte growth. *Dev. Biol.* 2008;321(1):197–204. doi: 10.1016/j.ydbio.2008.06.017
19. Reddy P., Liu L., Adhikari D., Jagarlamudi K., Rajareddy S., Shen Y., Du C., Tang W., Hämläinen T., Peng S.L., Lan Z.J., Cooney A.J., Huhtanen

- mi I., Liu K. Oocyte-specific deletion of Pten causes premature activation of the primordial follicle pool. *Science*. 2008;319(5863):611–613. doi: 10.1126/science.1152257
20. Dumesic D.A., Richards J.S. Ontogeny of the ovary in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2013;100(1):23–38. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.01
21. Khashchenko E., Uvarova E., Vysokikh M., Ivanets T., Krechetova L., Tarasova N., Sukhanova I., Mamedova F., Borovikov P., Balashov I., Sukhikh G. The relevant hormonal levels and diagnostic features of polycystic ovary syndrome in adolescents. *J. Clin. Med*. 2020;9(6):1831. doi: 10.3390/jcm9061831
22. Balen A.H., Rutherford A.J. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. *BMJ*. 2007;335(7621):663–666. doi: 10.1136/bmj.39335.462303.80
23. Moutos D., Smith S., Zacur H. The effect of monophasic combinations of ethinyl estradiol and norethindrone on gonadotropins, androgens and sex hormone binding globulin: a randomized trial. *Contraception*. 1995;52(2):105–109. doi: 10.1016/s0010-7824(95)00137-9
24. Willis D.S., Watson H., Mason H.D., Galea R., Brincat M., Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1998;83(11):3984–3991. doi: 10.1210/jcem.83.11.5232
25. Magoffin D.A. Ovarian theca cell. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2005;37(7):1344–1349. doi: 10.1016/j.biocel.2005.01.016
26. Edson M.A., Nagaraja A.K., Matzuk M.M. The mammalian ovary from genesis to revelation. *Endocr. Rev*. 2009;30(6):624–712. doi: 10.1210/er.2009-0012
27. Barbieri R.L., Makris A., Randall R.W., Daniels G., Kistner R.W., Ryan K.J. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1986;62(5):904–910. doi: /10.1210/jcem-62-5-904
28. Conway G.S., Jacobs H.S., Holly J.M., Wass J.A. Effects of luteinizing hormone, insulin, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor small binding protein 1 in the polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 1990;33(5):593–603. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03897
29. Park Y.W., Zhu S., Palaniappan L., Heshka S., Carnethon M.R., Heymsfield S.B. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch. Intern. Med*. 2003;163(4):427–436. doi: 10.1001/archinte.163.4.427
30. Legro R.S., Kunselman A.R., Dodson W.C., Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1999;84(1):165–169. doi: 10.1210/jcem.84.1.5393
31. Mani H., Levy M.J., Davies M.J., Morris D.H., Gray L.J., Bankart J., Blackledge H., Khunti K., Howlett T.A. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2013;373(22):2117–2128. doi: 10.1111/cen.12068
32. de Groot P.C., Dekkers O.M., Romijn J.A., Dieben S.W., Helmerhorst F.M. PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update*. 2011;17(4):495–500. doi: 10.1093/humupd/dmr001
33. Синдром поликистоза яичников. Клинические рекомендации. 2016. Режим доступа: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr258_sindrom_polikistoza_yaichnikov.pdf
- Polycystic ovary syndrome. Clinical guidelines. 2016. Available at: https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr258_sindrom_polikistoza_yaichnikov.pdf [In Russian].
34. Tay C.T., Joham A.E., Hiam D.S., Gadal-la M.A., Pundir J., Thangaratnam S., Teede H.J., Moran L.J. Pharmacological and surgical treatment of non-reproductive outcomes in polycystic ovary syndrome: An overview of systematic reviews. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2018;89(5):35–553. doi: 10.1111/cen.1375
35. Menshawy A., Ismail A., Abdel-Maboud M., El-Din A.A., Elgebaly A., Gadelkarim M., Bahbah E.I., Abdelghany M.F., Samy A., Abbas A.M. Effect of chlormadinone acetate versus drospirenone-containing oral contraceptives on the endocrinal features of women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod*. 2019;48(9):763–770. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.03.025
36. Schlesselman J.J. Risk of endometrial cancer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner's guide to meta-analysis. *Hum. Reprod*. 1997;12(9):1851–1863. doi: 10.1093/humrep/12.9.1851
37. Manson J.E., Rimm E.B., Colditz G.A., Willett W.C., Nathan D.M., Arky R.A., Rosner B., Hennekens C.H., Speizer F.E., Stampfer M.J. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann. Epidemiol*. 1992;2(5):665–673 doi: 10.1016/1047-2797(92)90011-e
38. Rabe T., Luxembourg B., Ludwig M., Dinger J., Bauersachs R., Rott H., Mueck A.O., Albring C. Contraception and thrombophilia – a statement from the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine and the Professional Association of German Gynaecologists. *J. Reproduktions Med. Endokrinol*. 2011;8(1):126–167. doi: 10.18370/2309-4117.2019.45.52-56
39. Hickson S.S., Miles K.L., McDonnell B.J., Cockcroft J.R., Wilkinson I.B., McEniery C.M.,

ENIGMA Study Investigators. Use of the oral contraceptive pill is associated with increased large artery stiffness in young women: the ENIGMA study. *J. Hypertens.* 2011;29(6):1155–1159. doi: 10.1097/HJH.0b013e328346a5af

40. Amiri M., Ramezani-Tehrani F., Nahidi F., Kabir A., Azizi F. Comparing the effects of combined oral contraceptives containing progestins with low androgenic and antiandrogenic activities on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in patients with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *JMIR Res. Protoc.* 2018;7(4):e113. doi: 10.2196/resprot.9024

41. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet. Gynecol.* 2003;101(5 Pt 1):995–1007. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02725-4

42. Talbott E., Guzick D., Clerici A., Berga S., Detre K., Weimer K., Kuller L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995;15(7):821–826. doi: 10.1161/01.atv.15.7.821

43. Watanabe R.M., Azen C.G., Roy S., Perlman J.A., Bergman R.N. Defects in carbohydrate metabolism in oral contraceptive users without apparent metabolic risk factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;79(5):1277–1283. doi: 10.1210/jcem.79.5.7962320

44. Plewig G., Cunliffe W.J., Binder N., Höschen K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial. *Contraception.* 2009;80(1):25–33. doi: 10.1016/j.contraception.2009.02.016

45. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., Kunz R., Falck-Ytter Y., Alonso-Coello P., Schünemann H.J., GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008; 336 (7650): 924–926. doi: 10.1136/bmj.39489.470347

46. Jung-Hoffmann C., Kuhl H. Divergent effects of two low-dose oral contraceptives on sex hormone-binding globulin and free testosterone. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987;156(53):199–203. doi: 10.1016/0002-9378(87)90238-9

47. Winkler U.H., Sudik R. The effects of two monophasic oral contraceptives containing 30 mcg of ethinyl estradiol and either 2 mg of chlormadinone acetate or 0.15 mg of desogestrel on lipid, hormone and metabolic parameters. *Contraception.* 2009;79(1):15–23. doi: 10.1016/j.contraception.2008.08.011

48. Cibula D., Fanta M., Vrbikova J., Stanicka S., Dvorakova K., Hill M., Skrha J., Zivny J., Skrenkova J. The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenaemia, SHBG and lipids in PCOS patients. *Hum. Reprod.* 2005;20(1):180–184. doi: 10.1093/humrep/deh588

49. Franks S. When should an insulin sensitizing agent be used in the treatment of polycystic ovary syn-

drome? *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2011;74(2):148–151. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03934.x

50. Velazquez E.M., Mendoza S., Hamer T., Sosa F., Glueck C.J. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism.* 1994;43(5):647–654. doi: 10.1016/0026-0495(94)90209-7

51. Zakikhani M., Dowling R., Fantus I.G., Sonenberg N., Pollak M. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006;66(21):10269–10273. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1500

52. Unlühizarci K., Keleştimur F., Bayram F., Sahin Y., Tutus A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1999;51(2):231–236. doi: 10.1046/j.1365-2265.1999.00786

53. Crave J.C., Fimbel S., Lejeune H., Cugnardey N., Déchaud H., Pugeat M. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995;80(7):2057–2062. doi: 10.1210/jcem.80.7.7608255

54. Crosignani P.G., Colombo M., Vegetti W., Somigliana E., Gessati A., Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum. Reprod.* 2003;18(9):1928–1932. doi: 10.1093/humrep/deg367

55. Clark A.M., Ledger W., Galletly C., Tomlinson L., Blaney F., Wang X., Norman R.J. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum. Reprod.* 1995;10(10):2705–2712. doi: 10.1093/oxford-journals.humrep.a135772

56. Wang A., Mo T., Li Q., Shen C., Liu M. The effectiveness of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification in improving the metabolism of overweight women with polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis. *Endocrine.* 2019;64(2):220–232. doi: 10.1007/s12020-019-01860-w

57. Kujawska-Luczak M., Szulinska M., Skrypnik D., Musialik K., Swora-Cwynar E., Kregielska-Narozna M., Markuszewski L., Grzymislawski M., Bogdanski P. The influence of orlistat, metformin and diet on serum levels of insulin-like growth factor-1 in obese women with and without insulin resistance. *J. Physiol. Pharmacol.* 2018;69(5):738–745. doi: 10.26402/jpp.2018.5.08

58. McDuffie J.R., Calis K.A., Booth S.L., Uwaifo G.I., Yanovski J.A. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharmacotherapy.* 2002;22(7):814–822. doi: 10.1592/phco.22.11.814.33627

59. Escobar-Morreale H.F., Botella-Carretero J.I., Alvarez-Blasco F., Sancho J., San Millán J.L. The poly-

cystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90(12):6364–6369. doi: 10.1210/jc.2005-1490

60. Cena H., Chiovato L., Nappi R.E. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(8):2695–2709. doi: 10.1210/clinem/dgaa285

61. Coskun T., Sloop K.W., Loghin C., Alsina-Fernandez J., Urva S., Bokvist K.B., Cui X., Briere D.A., Cabrera O., Roell W.C., Kuchibhotla U., Moyers J.S., Benson C.T., Gimeno R.E., D'Alessio D.A., Haupt A. LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol. Metab.* 2018;(18):3–14. doi: 10.1016/j.molmet.2018.09.009

62. Frias J.P., Bastyr E.J., Vignati L., Tschöp M.H., Schmitt C., Owen K., Christensen R.H., DiMarchi R.D. The sustained effects of a dual GIP/GLP-1 receptor agonist, NNC0090-2746, in patients with type 2 diabetes. *Cell. Metab.* 2017;26(2):343–352. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.011

63. Henderson S.J., Konkar A., Hornigold D.C., Trevaskis J.L., Jackson R., Fritsch Fredin M., Jansson-Löfmark R., Naylor J., Rossi A., Bednarek M.A., Bhagroo N., Salari H., Will S., Oldham S., Hansen G., Feigh M., Klein T., Grimsby J., Maguire S., Jermutus L., Rondinone C.M., Coghlan M.P. Robust anti-obesity and metabolic effects of a dual GLP-1/glucagon receptor peptide agonist in rodents and non-human primates. *Diabetes Obes. Metab.* 2016;18(12):1176–1190. doi: 10.1111/dom.12735

64. Zhou J., Cai X., Huang X., Dai Y., Sun L., Zhang B., Yang B., Lin H., Huang W., Qian H. A novel glucagon-like peptide-1/glucagon receptor dual agonist exhibits weight-lowering and diabetes-protective effects. *Eur. J. Med. Chem.* 2017;138:1158–1169. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.07.046

65. Müller T.D., Finan B., Clemmensen C., DiMarchi R.D., Tschöp M.H. The new biology and pharma-

cology of glucagon. *Physiol. Rev.* 2017;97(2):721–766. doi: 10.1152/physrev.00025.2016

66. Garthe I., Raastad T., Refsnes P.E., Koivisto A., Sundgot-Borgen J. Effect of two different weight-loss rates on body composition and strength and power-related performance in elite athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2011;21(2):97–104. doi: 10.1123/ijsnem.21.2.97

67. Vuylsteke V., Chastain L.M., Maggu G.A., Brown C. Imeglimin: a potential new multi-target drug for type 2 diabetes. *Drugs RD.* 2015;15(3):227–232. doi: 10.1007/s40268-015-0099-3

68. Yaribeygi H., Maleki M., Sathyapalan T., Jamialahmadi T., Sahebkar A. Molecular mechanisms by which imeglimin improves glucose homeostasis. *J. Diabetes Res.* 2020;(2):1–5. doi: 10.1155/2020/8768954

69. Paoli A., Mancin L., Giacona M.C., Bianco A., Caprio M. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J. Transl. Med.* 2020;18(1):104. doi: 10.1186/s12967-020-02277-0

70. Jensterle M., Kravos N.A., Ferjan S., Gorican K., Dolzan V., Janez A. Long-term efficacy of metformin in overweight-obese PCOS: longitudinal follow-up of retrospective cohort. *Endocr. Connect.* 2020;9(1):44–54. doi: 10.1530/EC-19-0449

71. Hallakou-Bozec S., Vial G., Kergoat M., Fouqueray P., Bolze S., Borel A.L., Fontaine E., Moller D.E. Mechanism of action of Imeglimin: A novel therapeutic agent for type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2021;23(3):664–673. doi: 10.1111/dom.14277

72. Papaetis G.S., Filippou P.K., Constantini-dou K.G., Stylianou C.S. Liraglutide: New perspectives for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Clin. Drug Investig.* 2020;40(8):695–713. doi: 10.1007/s40261-020-00942-2

73. Abdalla M.A., Deshmukh H., Atkin S., Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020; 2042018820938305. doi: 10.1177/2042018820938305

Сведения об авторах:

Асие Наримановна Усеинова, к.м.н., ORCID: 0000-0003-0725-5455, e-mail: mametova.as@mail.ru

Елена Александровна Егорова, к.фарм.н., ORCID: 0000-0003-4012-2523, e-mail: egorovapharm@mail.ru

Екатерина Александровна Елишева, ORCID: 0000-0002-4731-0263, e-mail: xxkatexx901@gmail.com

Асан Марленович Бейтуллаев, ORCID: 0000-0002-8059-7075, e-mail: asan25.2001@gmail.com

Ксения Николаевна Корянова, к.фарм.н., ORCID: 0000-0003-1571-9301, e-mail: kskor-16@mail.ru

Information about the authors:

Asie N. Useinova, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-0725-5455, e-mail: mametova.as@mail.ru

Elena A. Egorova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0003-4012-2523, e-mail: egorovapharm@mail.ru

Ekaterina A. Yelishcheva, ORCID: 0000-0002-4731-0263, e-mail: xxkatexx901@gmail.com

Asan M. Beitullaev, ORCID: 0000-0002-8059-7075, e-mail: asan25.2001@gmail.com

Kseniya N. Koryanova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0003-1571-9301, e-mail: kskor-16@mail.ru

Поступила в редакцию 09.08.2021

Принята к публикации 20.10.2021

Received 09.08.2021

Accepted 20.10.2021