

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ВЗГЛЯД НА СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗА ЯИЧНИКОВ: СИНЕРГИЯ ПОДХОДОВ



© Е.Н. Андреева^{1,2*}, Г.А. Мельниченко¹, М.И. Ярмолинская^{3,4}, М.Б. Хамошина⁵, Л.В. Сутурина⁶, Ф.Ф. Бурумкулова⁷,
О.Р. Григорян¹, О.Ю. Сухарева¹, А.В. Тиселько³, С.Ю. Воротникова¹, Н.Ю. Арбатская⁸, И.И. Дедов¹

¹ГНЦ РФ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова», Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

⁵ФГАОВ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Россия

⁶ФБГНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Москва, Россия

⁷ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского», Москва, Россия

⁸ПМ Клиник, Москва, Россия

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний, которое является частой причиной бесплодия, овуляторной дисфункции и нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста, а также фактором риска развития нарушений углеводного обмена (НУО) и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В зависимости от клинических проявлений, возраста и репродуктивных планов пациентки, цели и стратегии лечения СПЯ могут отличаться. В настоящее время накоплено достаточно данных о благоприятном влиянии терапии метформинем на овуляторную функцию, регулярность менструального цикла, фертильность и исходы беременности у пациенток с СПЯ, связанным с его действием на инсулинорезистентность, гиперинсулинемию и гиперандрогению. У пациентов с СПЯ и НУО назначение метформина способствует не только улучшению гликемических показателей, но и оказывает ряд плеiotропных эффектов, которые способствуют снижению риска прогрессирования углеводных нарушений, а также развития ССЗ. При СПЯ дисфункция яичников способствует каскаду метаболических и сосудистых изменений даже в отсутствие сахарного диабета 2 типа (СД2), в связи с чем показания для назначения метформина в этой группе пациенток могут выходить за рамки лечения НУО.

В настоящей статье представлена резолюция совета экспертов по особенностям ведения взрослых пациенток с СПЯ с учетом современных знаний о репродуктивных, метаболических и сердечно-сосудистых рисках, а также обсуждены основные данные по использованию метформина у женщин с СПЯ в различных клинических ситуациях и юридические аспекты его назначения в современной клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метформин; синдром поликистозных яичников; нарушение менструального цикла; бесплодие; сахарный диабет 2 типа; преддиабет; сердечно-сосудистые заболевания; метаболический синдром.

A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: SYNERGY OF METHODS

© Elena N. Andreeva^{1,2*}, Galina A. Mel'nichenko¹, Maria I. Yarmolinskaya^{2,3}, Marina B. Khamoshina⁴, Larisa V. Suturina⁵,
Fatima F. Burumkulova⁶, Olga R. Grigoryan¹, Olga Yu. Sukhareva¹, Alena V. Tiselko², Svetlana Yu. Vorotnikova¹,
Natalya Yu. Arbatskaya⁷, Ivan I. Dedov¹

¹National Research Centre for Endocrinology of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

³Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after D.O. Ott, Moscow, Russia

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁵RUDN University, Moscow, Russia

⁶Scientific Center for Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia

⁷Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russia

⁸PM Clinic, Moscow, Russia

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women of reproductive age. PCOS is a leading cause of infertility, ovulatory dysfunction, menstrual irregularities and a well-known risk factor for prediabetes, type 2 diabetes mellitus (T2DM) and cardiovascular disease (CVD). Depending on the clinical manifestations, patient's age and reproductive life plans the goals and strategies of PCOS treatment may differ. There is currently clinical evidence of the positive effects of metformin on ovulatory function, menstrual cycle regularity, fertility and pregnancy outcomes in patients with PCOS. These results related to metformin's effects on insulin resistance, hyperinsulinemia and hyperandrogenism. In patients with PCOS and prediabetes or T2DM metformin improves glycemic control and also exerts a number of pleiotropic effects that reduce the risk of carbohydrate metabolism disorder progression and the development of CVD. In PCOS, ovarian dysfunction contributes to a cascade of metabolic and vascular changes even in the absence of T2DM. Therefore, the indications for metformin in patients with PCOS may extend beyond the glycemic control.

This article is a summary of the expert council on the issues of managing adult patients with PCOS, taking into account current knowledge of reproductive, metabolic, and cardiovascular risks. It also contains the key data on the use of metformin in women with PCOS in various clinical situations and the legal aspects of metformin use in modern clinical practice.

KEYWORDS: *metformin; polycystic ovary syndrome; menstruation disturbances; infertility; type 2 diabetes mellitus; prediabetes; cardiovascular disease; metabolic syndrome.*

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) встречается у 8–13% женщин репродуктивного возраста и относится к числу наиболее распространенных эндокринопатий. А среди пациенток высокого риска распространенность СПЯ может достигать 21% [1–3]. Это полигенное мультифакторное заболевание, в развитии которого участвуют генетическая предрасположенность, межгенные взаимодействия, эпигенетические изменения и некоторые факторы окружающей среды [2]. В зависимости от периода жизни женщины клиническая картина, а следовательно, и нюансы диагностики и стратегии лечения различаются [1]. СПЯ является одной из ведущих причин бесплодия, овуляторной дисфункции и нарушений менструального цикла, а также фактором риска развития нарушений углеводного обмена (НУО) и липидного обмена, сердечно-сосудистой патологии, андрогенной дерматопатии и гиперпластических процессов эндометрия [1, 3–7]. Кроме того, пациентки с СПЯ имеют ряд психологических особенностей. По данным исследований, распространенность депрессии и тревожного расстройства при СПЯ может достигать 42% и 37% соответственно. Влияние на психоэмоциональное состояние женщин с СПЯ может оказывать наличие андрогенной дерматопатии, репродуктивных и метаболических нарушений, которые снижают самооценку и качество жизни пациенток [8].

Несмотря на выход в 2025 г. обновленных клинических рекомендаций (КР), в настоящее время остаются нерешенными вопросы оптимальной маршрутизации пациенток с СПЯ и их ведения на разных этапах жизни, а также повышения осведомленности пациенток о рисках, связанных с их диагнозом. Кроме того, лечение пациенток с СПЯ по-прежнему имеет нормативно-правовые особенности, так как большинство препаратов (включая метформин), которые доказали свою эффективность и безопасность при длительном применении, пока не имеют соответствующего показания в инструкции и применяются off-label. В связи с чем в настоящей статье представлена резолюция совета экспертов по особенностям ведения и обучения взрослых пациенток с СПЯ с учетом современных знаний о репродуктивных, метаболических и сердечно-сосудистых рисках, а также обсуждены основные данные по использованию метформина у женщин с СПЯ в различных клинических

ситуациях. В обзоре также будут освещены юридические аспекты назначения метформина в современной клинической практике.

СПЯ В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ: ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Согласно современным КР, при постановке диагноза СПЯ необходимо проведение дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, которые могут протекать под маской СПЯ, а также стратификации фенотипа заболевания [9]. Всего выделяют 4 фенотипа СПЯ: «классический» (фенотип А), включающий полную триаду диагностических признаков (гиперандрогению (ГА), хроническую ановуляцию и ультразвуковые (УЗ) признаки поликистозной морфологии яичников), и неполные фенотипы — «ановуляторный» (В), «овуляторный» (С) и «неандрогенный» (D). Фенотип заболевания в ряде случаев может повлиять на течение заболевания и выбор тактики лечения [9, 10]. Было показано, что фенотип А характеризуется наиболее высоким кардиометаболическим риском по сравнению с другими видами СПЯ. Среди пациенток с «классическим» фенотипом также чаще встречается резистентность к терапии кломифеном. В то же время фенотип D отличается более мягким течением с меньшим риском развития метаболических и эндокринных нарушений, менее выраженной инсулинорезистентностью (ИР) и отсутствием ГА при определении уровня андрогенов стандартными методами. По выраженности ИР и гиперандрогении риску развития метаболических и сердечно-сосудистых неблагоприятных исходов фенотипы В и С занимают промежуточное место [10, 11]. Стоит отдельно отметить, что при фенотипе С наблюдается наиболее высокий риск невынашивания беременности, что может быть связано с относительно высокой частотой наступления спонтанной беременности, но недостаточной прегравидарной подготовкой в этой группе пациенток [12].

Комментарии экспертов

Несмотря на широкую распространенность в популяции и наличие четких диагностических критериев до 70% случаев СПЯ остаются недиагностированными,

и женщины с этим заболеванием в ряде случаев не получают соответствующего лечения, а также информации о своем состоянии [13]. Это может быть связано в том числе с вариабельностью клинических проявлений СПЯ и их возможным изменением с течением времени [14, 15]. Например, ввиду отсутствия характерных УЗ-критериев часто не устанавливается верный диагноз при фенотипе В.

Многие женщины с СПЯ испытывают неудовлетворенность поздней диагностикой заболевания и лечением, а также недостаточной информированностью о своем состоянии [15]. В связи с чем важно обеспечивать полный доступ пациенток с СПЯ к знаниям по заболеванию, особенностям его течения и ассоциированным рискам в доступной для них форме [3]. В том числе, необходимо сообщать женщинам о том, что СПЯ является хроническим заболеванием, которое требует длительного динамического наблюдения. А также о том, что даже после лечения и наступления беременности возможен рецидив клинических проявлений, выраженность которых во многом связана с активной модификацией образа жизни [3, 16].

Знание особенностей диагностики и различных фенотипов СПЯ важно не только с точки зрения корректной и своевременной постановки диагноза. В ряде случаев определение фенотипа СПЯ может повлиять на выбор тактики лечения. Так, пациентки с гиперандрогенетическими фенотипами (А, В, С) могут получить дополнительные преимущества от добавления в схему терапии метформина. Один из основных механизмов благоприятного действия метформина на овulatoryную функцию и фертильность у женщин с СПЯ опосредован в том числе его антиандрогенным эффектом, связанным со снижением ИР и компенсаторной гиперинсулинемии, потенциально прямым влиянием на стероидогенез в яичниках [27, 28]. Добавление метформина к лечению пациенток с СПЯ также целесообразно с целью улучшения метаболических исходов, особенно в группах повышенного риска, и на этапе прегравидарной подготовки с целью улучшения репродуктивных исходов, о чем подробнее будет сказано ниже.

Лечение нарушений менструального цикла и овulatoryной дисфункции. Опыт применения метформина

У 85–90% женщин с СПЯ наблюдаются олиго-/ановуляция и нерегулярные менструации. А выраженность нарушений менструального цикла коррелирует с тяжестью ИР, ГА и изменений в соотношении уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ/ФСГ) [27, 19]. Лечение СПЯ зависит от репродуктивных планов пациентки. Его целями у женщин с СПЯ, не заинтересованных в беременности, являются:

- нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений для улучшения состояния здоровья и качества жизни,
- устранение проявлений андрогенозависимой дерматопатии,
- регуляция менструального цикла для профилактики гиперплазии эндометрия [3, 12].

В этих случаях наряду с активной модификацией образа жизни в качестве первой линии терапии рекомендуется назначение комбинированных гормональных контрацептивов (КГК). А при наличии противопоказаний

к КГК, их непереносимости или нежелании пациентки принимать контрацептивы альтернативой является назначение прогестагенов в циклическом режиме для регуляции цикла и профилактики гиперплазии и рака эндометрия [3, 12]. В качестве терапии второй линии рассматривается метформин [3, 12], который при СПЯ оказывает как системное, так и местное действие на функцию яичников и состояние эндометрия [20]. Благоприятное влияние метформина на частоту менструаций подтверждено рядом исследований (табл. 1) [21–34]. Было показано, что метформин значительно улучшает овulatoryную функцию и регулярность менструального цикла у женщин с СПЯ по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [16].

Комментарии экспертов

В связи с тем, что нарушения овulatoryной функции и регулярности менструального цикла у женщин с СПЯ тесно связаны с выраженностью ИР и компенсаторной гиперинсулинемией, был проведен ряд исследований по оценке эффективности инсулиносенситайзеров при СПЯ [27, 19, 35]. Наиболее изученным среди них является метформин. По данным Кокрановского обзора 2017 г., метформин достоверно увеличивал частоту менструаций (отношение шансов (ОШ) 1,72, 95% доверительный интервал (ДИ) [1,14; 2,61]) и овуляции (ОШ=2,55, 95% ДИ [1,81; 3,59]). Улучшение регулярности менструального цикла на фоне приема метформина отмечалось в том числе у женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [35]. Дополнительные преимущества для женщин с СПЯ, не заинтересованных в беременности, включают уменьшение ИР и компенсаторной гиперинсулинемии, улучшение показателей метаболического здоровья, а также стабилизирующий или умеренный снижающий эффект на массу тела (в среднем на 3,13 кг) и ИМТ (на 0,82–0,91 кг/м²) [16, 36, 37], но при условии соблюдения принципов правильного питания [27, 38].

На основании имеющейся доказательной базы в отношении влияния метформина на менструальную функцию у пациенток с СПЯ [21–35] его применение рекомендовано в качестве второй линии терапии у пациенток с СПЯ и нерегулярными менструациями в случае наличия противопоказаний или непереносимости КГК, в том числе при нормальном ИМТ [12]. Однако при консультировании женщины с СПЯ и избыточной массой тела или ожирением необходимо акцентировать внимание, что терапия метформином не исключает мероприятия по модификации образа жизни, так как снижение веса и поддержание нормальной массы тела важно для обеспечения регулярности менструального цикла [3, 16, 24, 32, 39]. Кроме того, стоит обязательно информировать пациенток, не планирующих беременность, о том, что лечение метформином может улучшать овulatoryную функцию и фертильность, и обсудить на приеме варианты надежной контрацепции [16].

Дополнительный антиандрогенный эффект метформина позволяет влиять сразу на два ключевых звена, участвующих в метаболических и репродуктивных нарушениях при СПЯ, — ИР и ГА [21]. В ряде исследований было отмечено снижение уровня тестостерона, индекса свободных андрогенов и увеличение уровня глобулина,

Таблица 1. Влияние метформина на частоту менструаций при СПЯ

Исследование	Тип исследования. Дизайн	Суточная доза метформина (MET), длительность лечения	Результаты
Kriplani, 2004 [21]	Когортное исследование; MET	1500 мг; 6 месяцев	Регулярный менструальный цикл в 62,29% случаев, некоторое улучшение — 22,95%, нет ответа — 14,3%
Tan, 2007 [22]	Когортное исследование; MET	Худые — 1000 мг, с избыточным весом — 1700 мг, с ожирением — 2000 мг; 6 месяцев	Увеличение частоты нормальных менструальных циклов с 2,3 до 59,5% у худых, с 7,1 до 46,2% — при избыточном весе с 3,9 до 50% — у лиц с ожирением
Carmina, 2004 [23]	Когортное исследование; MET в сравнении с плацебо	1500 мг; 3 месяца	Овуляторных циклов 67% по сравнению с 25% в группе плацебо
Elkind-Hirsch, 2008 [24]	РКИ; эксенатид (EXE) в сравнении с MET в сравнении с EXE+MET	2000 мг; 16 недель	Достоверное увеличение частоты менструальный циклов, более выраженная в группе MET+EXE. Частота овуляции 86% в группе MET+EXE, 50% в группе EXE и 29% в группе MET
Elkind-Hirsch, 2017 [25]	РКИ; MET в сравнении с саксаглиптином (SAXA) в сравнении с MET+SAXA	2000 мг; 16 недель	Уменьшение менструального интервала с 121±68 до 81±44 в группе MET, с 121±52 до 58±29 в группе SAXA, с 98±48 до 36±11 в группе MET+SAXA
Fulghesu, 2012 [36]	РКИ; MET	1000 мг в сравнении с 1500–1700 мг; 6 месяцев	В целом 45% пациентов ответили на лечение, разницы между дозами не было. Ответившими на лечение считали пациенток, у которых наблюдалось увеличение > 2 менструальных циклов/год
Gambineri, 2006 [27]	РКИ; плацебо в сравнении с MET в сравнении с флутамидом (FLUT) в сравнении с MET+FLUT	850 мг 2 раза/день; 12 месяцев	Частота менструальных циклов/6 месяцев 3,2±1,2 в группе плацебо, 4,6±1,8 в группе MET, 5,0±1,4 в группе FLUT, 5,8±0,7 в группе MET+FLUT, соответственно
Bugti, 2019 [28]	Когортное исследование; MET	500 мг 2 раза/день; 6 месяцев	Улучшение регулярности менструального цикла в 68% случаев.
Essah, 2006 [29]	Когортное исследование; MET 3–6 месяцев в сравнении с >6 месяцев	2000 мг; 3–6 месяцев, более 6 месяцев	Общая частота ответа 69%. Ответ на лечение в 55% случаев через 3–6 месяцев терапии в сравнении с 77% при терапии >6 месяцев. У ответивших пациенток — нормализация менструального цикла в 88%. Циклов/месяц 0,60 в сравнении с 0,76, при длительности приема 3–6 месяцев и >6 месяцев, соответственно
Garzia, 2022 [30]	Когортное исследование; MET	1500 мг; 6–12 месяцев	Менструаций/6 мес 2,0±1,7 исходно; 3,5±2,2 на фоне 6 месяцев терапии; 3,6±2,2 на фоне 12 месяцев терапии
Jensterle, 2020 [31]	Ретроспективное когортное исследование; MET	до 2000 мг; до 7 лет	Менструаций/год исходно 7,6±3,8, через 1 год терапии — 10,8±2,7, через 2 года — 10,6±3, через 3 года — 11,3±1,7, через 4 года — 10,6±2,6, через 5 лет — 11±2,4, через 6 лет — 11±2,9, через 7 лет — 11,6±0,6
Yang, 2018 [32]	Когортное исследование; MET (нормальный вес в сравнении с избыточным весом)	1500 мг; 24 месяца	Регулярный менструальный цикл через 3, 6, 12 и 24 месяца MET по сравнению с исходным уровнем у пациенток с нормальным ИМТ — отношение шансов (ОШ) 3,87 [2,10; 7,14], 3,87 [2,10; 7,14], 3,87 [2,10; 7,14], 5,55 [2,55; 12,08]; у пациенток с избыточным весом — ОШ 1,63 [0,77; 3,45], 2,04 [1,05; 3,98], 3,23 [1,56; 6,66], 2,23 [0,76; 6,56] соответственно
Morgante, 2020 [33]	Проспективное когортное исследование; MET (только пациенты, не отвечающие на терапию)	1500 мг, 6 месяцев; 2500 мг, дополнительные 6 месяцев	Менструаций/6 месяцев у ответивших — 7,02±0,37 в сравнении 5,50±0,28 у не ответивших. У пациенток, не ответивших на терапию через 6 дополнительных месяцев MET 2500 мг — 6,97±0,31
Карпова Е.А., 2002 [34]	Сравнительное исследование; MET	500–1500 мг; 6 месяцев	В группе MET регулярный менструальный цикл у 80%, у 20% — опсоменорея по сравнению с 93% пациенток с опсоменореей и 7% с аменореей в группе контроля. Овуляторный менструальный цикл был у 23% в группе MET по сравнению с 0% в группе контроля

связывающего половые гормоны, на фоне приема метформина [22, 24–27, 30, 32, 40]. Однако этот эффект был более выраженным при комбинированном лечении КГК с метформином, что необходимо учитывать при персонализированном подходе к выбору терапии с учетом клинических симптомов и биохимических показателей пациентки с СПЯ [40]. При лечении андрогенной дерматопатии также применяется местное лечение, в ряде случаев — антиандрогены [3, 12].

МЕСТО МЕТФОРМИНА В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С СПЯ

Помимо нарушений менструального цикла основной причиной обращения женщин с СПЯ к акушеру-гинекологу является жалоба на невозможность зачать ребенка — распространенность ановуляторного бесплодия среди пациенток с этим заболеванием достигает 70–80% [41].

В этой группе пациенток основными целями лечения, помимо перечисленных ранее, является восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности, а также предупреждения поздних осложнений СПЯ [3, 12]. Необходимо помнить о важности комплексного подхода и длительного наблюдения женщин с СПЯ с целью снижения долгосрочных кардиометаболических рисков. Это связано с тем, что раннее и позднее менархе, СПЯ, бесплодие, осложнения во время беременности (гестационный сахарный диабет (ГСД), эклампсия, преждевременные роды) и отсутствие грудного вскармливания связаны с повышенным риском атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [42]. Было также показано, что бесплодие любой этиологии ассоциировано с развитием хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса [43]. А наступление менопаузы, сроки и механизмы ее развития, выраженность вазомоторных симптомов и их лечение дополнительно повышают сердечно-сосудистые риски. Эти взаимосвязи между репродуктивным анамнезом и ССЗ в более позднем возрасте необходимо учитывать при ведении пациенток с СПЯ на протяжении всей их жизни [42].

В лечении пациенток, заинтересованных в беременности, в качестве терапии первой линии используют кломифен цитрат, а в качестве альтернативы — летрозол или метформин. Последний применяется в режиме монотерапии или в составе комбинированной терапии с кломифеном [3, 12]. Согласно результатам ряда исследований, сравнивающих терапию метформином с плацебо/отсутствием лечения отдельно или в сочетании с кломифеном или летрозолом, прием метформина доказал свою эффективность в повышении частоты овуляции, наступления беременности и частоты рождения живых младенцев у женщин с СПЯ (табл. 2) [35, 44–51].

Комментарии экспертов

Согласно полученным данным, метформин улучшает овуляторную функцию при СПЯ и увеличивает показатели наступления беременности и частоты живорождения, в связи с чем он является одной из терапевтических опций в лечении бесплодия у пациенток с СПЯ. В большинстве клинических исследований эффективные дозы

метформина составляли 1500–2000 мг/сут, а результаты лечения были лучше при комбинированном лечении кломифеном с метформином [24, 35, 44–51].

Стоит отметить, что положительные эффекты метформина выражены в гораздо меньшей степени у пациенток с ожирением [46]. В связи с чем краеугольным камнем остается модификация образа жизни и снижение массы тела на этапе прегравидарной подготовки. С этой целью пациенткам с СПЯ и ИМТ > 30 кг/м² (при наличии дополнительных факторов риска — с ИМТ > 27 кг/м²) могут быть дополнительно рекомендованы препараты для лечения ожирения [3, 12].

При прегравидарной подготовке метформин целесообразно назначать по меньшей мере за 6 месяцев до предполагаемого зачатия, так как по мере длительности приема его влияние на овуляторную функцию и фертильность может нарастать [31, 52]. Необходимо учитывать, что ранние эмбриональные клетки после имплантации еще устойчивы к действию метформина из-за незначительной экспрессии транспортеров метформина и низкого содержания митохондрий. Но по мере увеличения сроков беременности восприимчивость к метформину повышается, поэтому при подтверждении беременности метформин в первом триместре беременности должен быть отменен [53]. Такой подход является безопасным, так как не было отмечено увеличения частоты врожденных пороков развития, выкидышей или преждевременных родов у пациенток с СПЯ, забеременевших на фоне приема метформина [18, 53].

СПЯ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: ОСОБЕННОСТИ, МЕСТО МЕТФОРМИНА В ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ

В случаях неэффективности стимуляции овуляции у пациенток с СПЯ используются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Согласно данным исследований, женщины с СПЯ более склонны к развитию синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ) и чаще имеют осложнения беременности (выкидышей, ГСД, преэклампсии и преждевременных родов), что необходимо учитывать при выборе протоколов стимуляции, прегравидарной подготовке и родовом ведении женщин с СПЯ [54]. Было показано, что в качестве вспомогательного средства для улучшения исходов ВРТ может применяться метформин. По данным 3 метаанализов, метформин снижает риск СГЯ у пациенток с СПЯ на 50–64% [18, 55]. По данным клинических исследований и метаанализов, метформин также достоверно повышал частоту наступления беременности, но только в отдельных РКИ было отмечено повышение частоты живорождений [18].

Комментарии экспертов

В связи с механизмом действия и данными клинических исследований можно предположить, что пациентки с СПЯ, планирующие беременность с применением ВРТ, могут получить дополнительную пользу от назначения метформина на этапе прегравидарной подготовки с целью снижения ГА, коррекции метаболических нарушений, снижения риска СГЯ, улучшения исходов ВРТ [18, 55].

Таблица 2. Влияние терапии метформином на репродуктивную функцию у пациенток с СПЯ, заинтересованных в беременности: сравнение эффективности различных схем лечения

Режим терапии	Результат
Метформин (MET) в сравнении с плацебо или отсутствием лечения	Три Кокрановских обзора 2012, 2017, 2019 гг. [35, 44, 45] последовательно показали, что MET по сравнению с группой контроля значительно увеличивает: - частоту овуляции: ОШ 4,2, 95% ДИ [2,32; 7,59]; ОШ 2,55, 95% ДИ [1,81; 3,59] и ОШ 1,81, 95% ДИ [1,13; 2,93] соответственно; - шанс наступления клинической беременности: ОШ 1,982, 95% ДИ [1,47; 2,65], ОШ 1,93, 95% ДИ [1,42; 2,64] и ОШ 2,31, 95% ДИ [1,52; 3,51] соответственно; - частоту живорождения: ОШ 1,59, 95% ДИ [1,00; 2,51]. По данным метаанализа 24 исследований, терапия метформином достоверно повышала частоту наступления клинической беременности (ОШ 3,00, 95% ДИ [1,95; 4,59] по сравнению с плацебо [36])
MET по сравнению с кломифеном цитратом (CC)	По данным Кокрановского обзора 2019 г., MET уступал монотерапии CC по влиянию на овуляторную функцию ОШ 0,45, 95% ДИ [0,34; 0,6] [44]. В двух других Кокрановских метаанализах было отмечено, что влияние MET на овуляцию было сопоставимо с эффектом CC у женщин с СПЯ и ИМТ<30 кг/м² [35, 45]. Частота клинической беременности и живорождения существенно не различалась в группах сравнения [35, 44, 45]. В PPCOS лучшие результаты были отмечены у пациенток с СПЯ на терапии MET с ИМТ<30 кг/м² [46]
MET в лечения у женщин, получающих CC	В трех Кокрановских метаанализах [35, 44, 45] при добавлении к терапии CC MET в сравнении с плацебо или отсутствием значительно повышал: - частоту овуляций: ОШ 1,65, 95% ДИ [1,35; 2,03], ОШ 1,57, 95% ДИ [1,28; 1,92] и ОШ 1,73, 95% ДИ [1,50; 2,00] соответственно; - шансы наступления беременности: ОШ 1,62, 95% ДИ [1,32; 1,99], ОШ 1,59, 95% ДИ [1,27; 1,99] и ОШ 1,51, 95% ДИ [1,17; 1,96] соответственно. По данным исследования PPCOS, добавление MET к стандартному лечению (CC) было более эффективно в отношении частоты овуляции, чем только CC — 60% в сравнении с 49% [46]. Убедительных данных большей эффективности комбинированной терапии MET и CC по сравнению с монотерапией CC в отношении частоты живорождения получено не было [35, 44, 45]
MET в сравнении или в дополнение к терапии летрозолом (LET)	Добавление LET к MET при индукции овуляции приводило к более высоким показателям овуляции (89% в сравнении с 69%), клинической беременности (86% в сравнении с 64%) [47]. Аналогично при добавлении MET к LET отмечалось увеличение показателей овуляций (66% в сравнении с 48% в группе LET) и наступления беременности (56% в сравнении с 41% в группе LET) [48, 49]. В сетевом анализе 2017 г. комбинация CC с метформином не уступала по эффективности улучшения овуляторной функции LET [50]. Но у пациенток с резистентностью к CC LET превосходил комбинацию CC и метформина по частоте овуляции [51]. А добавление MET может еще больше повысить частоту овуляции [47, 48]. MET в отдельности уступает LET по показателю живорождения, но CC в комбинации MET сопоставимы по эффективности с LET — ОШ 0,98, 95% ДИ [0,37; 2,57] [50]

Необходимо учитывать, что применение ВРТ, в частности в группе пациенток с СПЯ, независимо связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений при родах: преэклампсии, сердечной недостаточности, аритмии, острого почечного повреждения, ишемического и геморрагического инсульта, отека легких и венозной тромбоэмболии [56]. Эти данные подчеркивают важность активного наблюдения и комплексного подхода к ведению пациенток с СПЯ, у которых зачатие произошло с помощью ВРТ. Может ли прегравидарная подготовка с применением метформина повлиять на эти риски, пока неизвестно.

КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ РИСКИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С СПЯ

СПЯ представляет собой пример нарушенного взаимодействия между репродуктивной и сердечно-сосудистой системами, где дисфункция яичников способствует каскаду метаболических и сосудистых изменений (табл. 3) [56–63].

Среди факторов риска ССЗ при СПЯ выделяют МС и абдоминальное ожирение, ГА, ИР и НУО, дислипидемию, АГ, оксидативный стресс и хроническое вялотекущее воспаление [64]. Стоит отметить, что в исследованиях

Таблица 3. СПЯ и кардиометаболические риски

Исследование	Тип исследования, N пациентов	Результаты
Lim, 2019 [56]	Метаанализ 27 исследований, N=7807 с СПЯ и 7232 в группе контроля	Женщины с СПЯ имеют более высокий риск метаболического синдрома (МС) (ОШ 3,35, 95% ДИ [2,44; 4,59]), который ассоциирован с ожирением и наличием метаболических нарушений, но не с показателями ГА
Kakoly, 2018 [57]	Метаанализ 40 исследований, N=201 046 с СПЯ и в группе контроля > 12 млн человек	У женщин с СПЯ в 3,26 раза выше (95% ДИ [2,17; 4,90]) распространенность нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и в 2,87 раза выше (95% ДИ [1,44; 5,72]) риск СД2 по сравнению со здоровыми лицами
Tay, 2024 [58]	Метаанализ 20 исследований, N=369 317 с СПКЯ и 692 963 без СПКЯ	СПЯ ассоциирован с более высоким риском комбинированного ССЗ (ОШ 1,68, 95% ДИ [1,23; 2,23]), ишемической болезни сердца (ИБС) (ОШ 1,48, 95% ДИ [1,07; 2,05]), инфаркта миокарда (ИМ) (ОШ 2,50, 95% ДИ [1,43; 4,38]) и инсульта (ОШ 1,71, 95% ДИ [1,2; 2,44])
Zhao, 2016 [59]	Метаанализ 10 исследований, N=104 392	СПЯ был достоверно связан с повышенным риском ССЗ (ОШ 1,30, 95% ДИ [1,09; 1,56]) и ИБС (ОШ 1,44, 95% ДИ [1,13; 1,84])
Wekker, 2020 [60]	Метаанализ 23 исследований, N=55 894 с СПЯ и 230 916 без СПЯ	Женщины с СПЯ имеют повышенный риск артериальной гипертензии (АГ) (ОШ 1,75, 95% ДИ [1,42; 2,15]), СД2 (ОШ 3,00, 95% ДИ [2,56; 3,51]), нефатальных цереброваскулярных заболеваний (ОШ 1,41, 95% ДИ [1,02; 1,94]) по сравнению с лицами без СПЯ
Berni, 2021 [61]	Популяционное исследование, N=219 034 с СПЯ	У молодых женщин с СПЯ повышен риск ИМ (отношение рисков (ОР) 1,38, 95% ДИ [1,11; 1,72]), стенокардии напряжения (ОР 1,60, 95% ДИ [1,32; 1,94]) и потребности в реваскуляризации миокарда (ОР 1,50, 95% ДИ [1,08; 2,07]). Повышение сердечно-сосудистого риска было связано избыточным весом, СД2 в анамнезе и социальной депривацией
Osibogun, 2022 [62]	Метаанализ 7 исследований, N=2341	У женщин с СПЯ риск развития кальцификации коронарных артерий примерно в 2,5 раза выше, чем у женщин без СПЯ, даже после поправки на ИМТ и факторы риска ССЗ
Tuorila, 2024 [63]	Проспективное популяционное когортное исследование с периодом наблюдения 22 года, N=5889	У женщин с ГА в перименопаузальном возрасте наблюдается повышенный риск развития АГ. Более высокий ИМТ в возрасте 31 года связан с повышенным риском АГ, ССЗ и смертностью от ССЗ у женщин 31–46 лет

с коррекцией на ИМТ, статус курения и употребление алкоголя СПЯ оставался независимым предиктором повышенного сердечно-сосудистого риска [65].

Для женщин с СПЯ характерен провоспалительный статус, который проявляется увеличением количества лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов и Th17-клеток, повышенной секреции провоспалительных цитокинов и белков острой фазы. Эти изменения в том числе отмечаются на уровне яичника. А локальное воспаление яичников влияет не только на овуляцию, но и дополнительно усугубляет системное воспаление [66]. В экспериментальных работах также было показано, что СПЯ предрасполагает к более выраженному ремоделированию желудочков сердца после ИМ и более быстрому развитию атеросклероза за счет усиления иммунной инфильтрации тканей [67]. Хроническое вялотекущее воспаление у пациенток с СПЯ закономерно связано с ИР, ГА и висцеральным ожирением [64, 68]. В связи с чем в данной группе пациенток ключевое место в лечении

занимают мероприятия по модификации образа жизни и снижению веса [3]. Дополнительную пользу могут оказать препараты с доказанным противовоспалительным эффектом, например, метформин. Было показано, что метформин, подавляя провоспалительные пути, влияя на функцию митохондрий и эндотелия сосудов, стволовых клеток нейронов может оказывать протективное действие в отношении сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний [69].

Как известно, после наступления менопаузы резко возрастает риск ССЗ, который уже исходно повышен у женщин с СПЯ [56, 58–63]. У женщин с СПЯ в перименопаузе сохраняется ГА и отмечается увеличение ИМТ, окружности талии (ОТ), выраженности ИР, а также распространенность НУО, что связано с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Важно отметить, что, по данным метаанализа 2023 г., большинство сопутствующих кардиометаболических заболеваний было вызвано частым сочетанием

избыточного веса и СПЯ, что подчеркивает важность борьбы с ожирением в этой группе пациентов [70].

Что касается метаболических нарушений, то у пациенток с СПЯ чаще, чем в общей популяции, имеется ИР и компенсаторная гиперинсулинемия. В развитии гиперинсулинемии в данной группе пациенток также принимает участие ГА, которая способствует снижению клиренсу инсулина. В связи с чем важно воздействовать на оба ключевых патологических звена при СПЯ [71]. Эти метаболические особенности способствуют развитию НУО при СПЯ. Кроме того, хорошо известна взаимосвязь между СПЯ и ГСД [72], а также последующим повышенным риском развития СД2 в течение жизни женщины [73].

Комментарии экспертов

В связи с повышенными кардиометаболическими рисками у всех пациенток с СПЯ необходимо проводить исключение НУО, анализ липидного профиля и оценку риска ССЗ вне зависимости от ИМТ [3, 12]. Метформин является терапией первой линии у пациенток с СД2, который не только влияет на выраженность ИР и гиперинсулинемии, снижает показатели гликемии, но и обладает плейотропным действием: благоприятно влияет на показатели липидного обмена, оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, уменьшает выраженность ГА, снижает долгосрочный риск ССЗ [74, 75]. С учетом широкого распространения избыточной массы тела и ожирения среди женщин с СПЯ (до 60%), а также повышенным риском ССЗ, в данной группе пациенток оптимальной комбинацией для снижения веса и улучшения кардиометаболических показателей может быть метформин в сочетании с агонистами глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) [76]. А у пациенток с СД2 без ожирения — с ингибиторами дипептидилпептидазы (идПП-4), в связи с положительным влиянием комбинированного лечения не только на показатели углеводного обмена, но и выраженность ГА и репродуктивные исходы [77].

Метформин также является препаратом выбора при преддиабете с учетом его доказанной способности профилировать развитие СД2 [78]. Важно отметить, что пациенткам с СПЯ, преддиабетом и избыточной массой тела/ожирением на фоне комбинированной терапии метформином с аГПП-1 удавалось достичь лучших гликемических показателей и устойчивого уровня ремиссии преддиабета в 50,7% случаев, вероятно, за счет улучшения постпрандиальной секреции инсулина [79].

У пациенток с СПЯ и ГСД в анамнезе к факторам риска, дополнительно увеличивающим риск развития СД2, относят повышенный ИМТ до беременности и после родов, макросомию плода, АГ, плохой гликемический контроль, возраст и наличие СД2 в семейном анамнезе [73]. Поэтому пациентки с СПЯ, имеющие ГСД и/или дополнительные факторы риска СД2 в анамнезе, также являются подходящими кандидатами для назначения метформина с целью профилактики прогрессирования НУО и связанных с СД неблагоприятных исходов.

Оптимальный перечень исследований для оценки эффективности метформина у пациенток с СПЯ с НУО и без и периодичность их проведения пока точно не определены. Однако в связи с повышенным риском развития дефицита В12 на фоне длительного приема метформина

необходимо информировать пациенток о важности контроля уровня В12 [74, 80]. Было показано, что каждый год терапии метформином увеличивает риск развития дефицита на 5%, а спустя 4 года терапии вероятность его развития достигает 41%. Более высокому риску подвержены люди с дополнительными факторами риска — СД, бариатрическая операция в анамнезе, вегетарианство, пернициозная анемия, прием ингибиторов протонной помпы [80]. В связи с чем целесообразна оценка уровня витамина В12 через 1 год терапии метформином и своевременная коррекция выявленных нарушений с целью улучшения качества жизни пациентов [3, 74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помимо представления данных современных исследований и обсуждения вопросов оптимального ведения пациенток с СПЯ на совете экспертов были обсуждены маршрутизации пациенток с СПЯ, а также юридические аспекты назначения лекарственных препаратов при СПЯ в условиях современной клинической практики. В ходе обсуждения советом экспертов была принята следующая резолюция.

1. При клинической необходимости применения метформина у пациенток с СПЯ без НУО инициация медикаментозного лечения, оценка ее эффективности и безопасности должна проводиться врачом акушером-гинекологом. При наличии НУО ведение пациентки с СПЯ осуществляется совместно с эндокринологом.
2. Стандартная дозировка метформина при СПЯ составляет 1500–2000 мг в сутки. Дозировка 2000 мг является предпочтительной с учетом плейотропных эффектов препарата. С целью улучшения переносимости терапии метформином рекомендуемая начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки с постепенным повышением дозы по 500 мг через каждые 10–15 дней до полной терапевтической дозы. Использование метформина пролонгированного действия является предпочтительным в данной группе пациентов.
3. Применение метформина может быть особенно эффективно в отдельных группах пациентов с СПЯ и:
 - а) НУО (преддиабет, СД2),
 - б) ИМТ > 25 кг/м²,
 - в) клиническими признаками ИР (черный акантоз, висцеральное ожирение – ОТ > 80 см),
 - г) дополнительными факторами риска развития СД2 (семейный анамнез СД, ранние НУО в личном анамнезе, ГСД или рождение крупного плода в анамнезе, привычно низкая физическая активность, АГ, ССЗ, дислипидемия, возраст > 45 лет),
 - д) гиперандрогенетическим фенотипом,
 - е) гормонозависимыми пролиферативными заболеваниями,
 - ж) при планировании беременности с применением ВРТ на этапе прегравидарной подготовки (с целью снижения ГА, коррекции метаболических нарушений и снижения риска СГЯ),
 - з) в стадии перименопаузы или ранней менопаузы для улучшения долгосрочных исходов.
4. В зависимости от клинической ситуации метформин у пациенток с СПЯ может применяться в составе комбинированной терапии:

- а) в сочетании с аГПП-1 при наличии ожирения или избыточной массы тела (ИМТ > 27 кг/м² при наличии метаболических нарушений, АГ, синдрома обструктивного апноэ сна) при недостаточной эффективности монотерапии метформином и модификации образа жизни,
 - б) в сочетании с иДПП-4 при наличии преддиабета или СД2 с целью профилактики ухудшения состояния углеводного обмена.
5. Противопоказанием к назначению метформина у пациенток с СПЯ не отличаются от общей популяции и отражены в инструкции по применению препарата. С учетом повышенного риска развития дефицита витамина В12 при длительном приеме метформина необходимо информировать врачей и пациенток о необходимости регулярного мониторинга уровня В12 на фоне лечения, способах коррекции и профилактики дефицита В12. Желательно определение уровня В12 до начала лечения и через 1 год после начала терапии.
 6. Необходимо разработать оптимальный алгоритм мониторинга и оценки эффективности лечения метформином у пациенток с СПЯ и определить временной интервал проведения контрольных исследований. Помимо показателей углеводного обмена в динамическую оценку здоровья пациенток с СПЯ целесообразно включить исследование показателей липидного профиля (не реже 2 раз в год), определение уровня витамина В12, общего тестостерона и АМГ.
 7. С целью повышения эффективности и безопасности терапии метформином необходимо информировать пациенток о возможных побочных эффектах препарата, важности постепенной титрации дозы препарата, риске развития недостаточности витаминов В12 и необходимостью регулярного контроля его уровня на фоне лечения. Необходимо отдельно акцентировать внимание пациентки, что назначение метформина не исключает и не заменяет проведение мероприятий по активному изменению образа жизни.
 8. С целью совершенствования знаний врачей акушеров-гинекологов, эндокринологов и терапевтов рекомендуется включить информацию по вопросам фармакодинамики метформина, показаний к назначению и оптимальном режиме дозирования, рисков развития побочных явлений и способах их профи-

лактики, необходимости динамического контроля для снижения риска нежелательных явлений, а также о регламентирующих назначение метформина при СПЯ нормативно-правовых документах в программы повышения квалификации и профессиональной переподготовки, научные программы междисциплинарных конференций.

Участниками экспертного совета также была обсуждена необходимость статистической оценки распространенности СПЯ по регионам, внесения в новые клинические рекомендации по СПЯ комментариев по безопасности длительного приема метформина и его эффективности в отношении профилактики развития СД2 и риска ССЗ у пациенток с НУО. Также было предложено разработать рекомендации с критериями оценки эффективности и мониторинга безопасности терапии метформином у пациенток с СПЯ.

Эксперты отметили, что в настоящий момент не существует зарегистрированных лекарственных препаратов с показанием «СПЯ», поэтому off-label назначение лекарственной терапии должно быть подтверждено решением врачебной комиссии и информированным согласием пациента, а показания к назначению согласно действующим клиническим рекомендациям отражены в медицинской документации. После запланированной регистрации нового показания метформин будет первым препаратом, зарегистрированным для применения у пациенток с СПЯ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Совет экспертов, результаты которого легли в основу этой статьи, проводился при поддержке ООО «Мерк».

Конфликт интересов. Все авторы статьи принимали участие в совете экспертов по оценке эффектов метформина в лечении пациенток с СПЯ, который проводился при поддержке ООО «Мерк», и результаты которого легли в основу этой статьи.

Участие авторов. Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. — концепция, редактирование и финальное утверждение рукописи; Андреева Е.Н., Ярмолинская М.И., Хамошина М.Б., Сутурина Л.В., Бурмуклова Ф.Ф., Григорян О.Р., Сухарева О.Ю., Тиселько А.В., Воронникова С.Ю., Арбатская Н.Ю. — написание, редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы внесли значимый вклад в написание рукописи и подготовку к печати.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med.* 2018;36(1):5-12. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668085>
2. Bhandary P, Shetty PK, Manjeera L, Patil P. Hormonal, genetic, epigenetic and environmental aspects of polycystic ovarian syndrome. *Gene Rep.* 2022;29:101698. doi: <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101698>
3. Teede H, Tay CT, Laven J, et al. International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2023. *Monash University.* 2023;1-258. doi: <https://doi.org/10.26180/24003834.v1>
4. Zhuang S, Jing C, Yu L, et al. The relationship between polycystic ovary syndrome and infertility: a bibliometric analysis. *Ann Transl Med.* 2022;10(6):318. doi: <https://doi.org/10.21037/atm-22-714>
5. Wekker V, van Dammen L, Koning A, et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020;26(6):942-960. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa029>
6. Zhu T, Cui J, Goodarzi MO. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. *Diabetes.* 2021;70(2):627-637. doi: <https://doi.org/10.2337/db20-0800>
7. Park B, Lee H, Park S, et al. Trend changes and factor analysis of endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovarian syndrome based on the Korean National Health Insurance Database. *BMC Womens Health.* 2022;22:439. doi: <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02015-2>
8. Keeratibharat P, Sophonsritsuk A, Saipanish R, et al. Prevalence of depression and anxiety in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and associated factors in a quaternary hospital in Thailand: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2024;24:760. doi: <https://doi.org/10.1186/s12888-024-06154-8>
9. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников», 2025 [Clinical guidelines "Polycystic ovary syndrome", Moscow, 2025]. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/910_1

10. Sachdeva G, Gainer S, Suri V, et al. Comparison of the Different PCOS Phenotypes Based on Clinical Metabolic, and Hormonal Profile, and their Response to Clomiphene. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019;23(3):326-331. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_30_19
11. Unfer V, Kandaraki E, Pkhaladze L, et al. When one size does not fit all: Reconsidering PCOS etiology, diagnosis, clinical subgroups, and subgroup-specific treatments. *Endocr Metab Sci.* 2024;14:100159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2024.100159>
12. Абашова Е.И., Ярмолинская М.И., Булгакова О.Л., и др. Анализ особенностей невынашивания беременности у женщин репродуктивного возраста с различными фенотипами синдрома поликистозных яичников. // *Проблемы репродукции.* — 2022. — Т.28. — №5. — С.29–38. [Abashova EI, Yarmolinskaya MI, Bulgakova OL, et al. Analysis of peculiarities of miscarriage in women of reproductive age with different PCOS phenotypes. // *Russian Journal of Human Reproduction.* 2022;28(5):29–38. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/repro20222805129>
13. Polycystic ovary syndrome. WHO. 2025. [Internet] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/polycystic-ovary-syndrome> [Accessed: 2025 Oct 09]
14. Hsu MI. Changes in the PCOS phenotype with age. *Steroids.* 2013;78(8):761-766. doi: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2013.04.005>
15. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):668-680. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00163-2)
16. Stassek J, Ohnolz F, Hanusch Y, et al. Do Pregnancy and Parenthood Affect the Course of PCO Syndrome? Initial Results from the LIPCOS Study (Lifestyle Intervention for Patients with Polycystic Ovary Syndrome [PCOS]). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(11):1153-1160. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558186>
17. Shpakov AO. Improvement Effect of Metformin on Female and Male Reproduction in Endocrine Pathologies and Its Mechanisms. *Pharmaceuticals.* 2021;14(1):42. doi: <https://doi.org/10.3390/ph14010042>
18. Brand KM, Gottwald-Hostalek U, Andag-Silva A. Update on the therapeutic role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome: Effects on pathophysiologic process and fertility outcomes. *Women's Health.* 2025;21. doi: <https://doi.org/10.1177/17455057241311759>
19. Li X, Yang D, Pan P, et al. The Degree of Menstrual Disturbance Is Associated With the Severity of Insulin Resistance in PCOS. *Front. Endocrinol.* 2022;13:873726. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873726>
20. Palomba S, Piltonen TT, Giudice LC. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Hum Reprod Update.* 2021;27(3):584-618. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa051>
21. Kriplani A, Agarwal N. Effects of metformin on clinical and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med.* 2004;49(5):361-367
22. Tan S, Hahn S, Benson S, et al. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):669-676. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0294>
23. Carmina E, Lobo RA. Does metformin induce ovulation in normoandrogenic anovulatory women? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(5):1580-1584. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.030>
24. Elkind-Hirsch K, Marrioneaux O, Bhushan M, et al. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2670-2678. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0115>
25. Elkind-Hirsch KE, Paterson MS, Seidemann EL, Gutowski HC. Short-term therapy with combination dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin/metformin extended release (XR) is superior to saxagliptin or metformin XR monotherapy in prediabetic women with polycystic ovary syndrome: a single-blind, randomized, pilot study. *Fertil Steril.* 2017;107(1):253-260.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.023>
26. Fulghesu AM, Romualdi D, Di Florio C, et al. Is there a dose-response relationship of metformin treatment in patients with polycystic ovary syndrome? Results from a multicentric study. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3057-3066. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/des262>
27. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3970-80. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2250>
28. Bugti Z. Metformin in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Med Forum.* 2019;30(9):101-104
29. Essah PA, Apridonidze T, Luorno MJ, Nestler JE. Effects of short-term and long-term metformin treatment on menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;86(1):230-2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.036>
30. Garzia E, Galiano V, Marfia G, et al. Hyperandrogenism and menstrual imbalance are the best predictors of metformin response in PCOS patients. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00876-0>
31. Jensterle M, Kravos NA, Ferjan S, et al. Long-term efficacy of metformin in overweight-obese PCOS: longitudinal follow-up of retrospective cohort. *Endocr Connect.* 2020;9(1):44-54. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-19-0449>
32. Yang PK, Hsu CY, Chen MJ, et al. The Efficacy of 24-Month Metformin for Improving Menses, Hormones, and Metabolic Profiles in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):890-899. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01739>
33. Morgante G, Massaro MG, Scolaro V, et al. Metformin doses and body mass index: clinical outcomes in insulin resistant polycystic ovary syndrome women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(15):8136-8142. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202008_22500
34. Карпова Е.А. Сравнительное изучение методов лечения нарушений репродуктивной функции женщин с овариальной гиперандрогенией // Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2002. – С.1-24 [Karpova E.A. Comparative research of reproductive disregulations among females with ovarian hyperandrogenism // Author's abstract for PhD dissertation – Moscow, 2002 – pp. 1-24 (In Russ.)]
35. Morley LC, Tang T, Yasmin E, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD003053. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003053.pub6>
36. Abdalla MA, Shah N, Deshmukh H, et al. Impact of metformin on the clinical and metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2022;13:20420188221127142. doi: <https://doi.org/10.1177/20420188221127142>
37. Duan X, Zhou M, Zhou G, et al. Effect of metformin on adiponectin in PCOS: A meta-analysis and a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;267:61-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.10.022>
38. Glinborg D, Altinok ML, Mumm H, et al. Body Composition Is Improved During 12 Months' Treatment With Metformin Alone or Combined With Oral Contraceptives Compared With Treatment With Oral Contraceptives in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2584-2591. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1135>
39. Gu Y, Zhou G, Zhou F, et al. Life Modifications and PCOS: Old Story But New Tales. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:808898. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.808898>
40. Melin J, Forslund M, Alesi S, et al. Metformin and Combined Oral Contraceptive Pills in the Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(2):e817-e836. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad465>
41. Collée J, Mawet M, Tebache L, et al. Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(10):869-874. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1958310>
42. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, et al. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res.* 2022;130(4):652-672. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319895>
43. Lau ES, Wang D, Roberts M, et al. Infertility and Risk of Heart Failure in the Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(16):1594-1603. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.020>

44. Sharpe A, Morley LC, Tang T, et al. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD013505. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013505>
45. Tang T, Balen AH. Use of metformin for women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2013;19(1):1. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dms040>
46. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2007;356(6):551-566. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa063971>
47. Jiang S, Tang T, Sheng Y, et al. The Effects of Letrozole and Metformin Combined with Targeted Nursing Care on Ovarian Function, LH, and FSH in Infertile Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *J Healthc Eng*. 2022;2022:3712166. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/3712166>
48. Pourghasem S, Bazarganipour F, Taghavi SA, Kutenae MA. The effectiveness of inositol and metformin on infertile polycystic ovary syndrome women with resistant to letrozole. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(4):1193-1199. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05064-5>
49. Mohsin R, Saeed A, Baig MM, Mohsin K. Role of Letrozole and Metformin Vs Letrozole Alone in Ovulation Induction in Patients of Polycystic Ovarian Syndrome. *PJMHS*. 2019;13(1):350-352
50. Wang R, Kim BV, van Wely M, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2017;356:ej138. doi: <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.ej138>
51. Rezk M, Shaheen AE, Saif El-Nasr I. Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(4):298-300. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1395838>
52. Agrawal A, Mahey R, Kachhawa G, et al. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):511-514. doi: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1549656>
53. Lindsay RS, Loeken MR. Metformin use in pregnancy: promises and uncertainties. *Diabetologia*. 2017;60:1612-1619. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4351-y>
54. Leal CRV, Zanolli K, Spritzer PM, et al. Assisted Reproductive Technology in the Presence of Polycystic Ovary Syndrome: Current Evidence and Knowledge Gaps. *Endocr Pract*. 2023;30(1):64-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.09.004>
55. Huang X, Wang P, Reshef Tal, et al. A systematic review and meta-analysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131(2):111-116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.04.046>
56. Zahid S, Hashem A, Minhas AS, et al. Cardiovascular Complications During Delivery Admissions Associated With Assisted Reproductive Technology (from a National Inpatient Sample Analysis 2008 to 2019). *Am J Cardiol*. 2023;186:126-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.08.037>
57. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, et al. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Obes Rev*. 2019;20(2):339-352. doi: <https://doi.org/10.1111/obr.12762>
58. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):455-467. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy007>
59. Tay CT, Mousa A, Vyas A, et al. 2023 International Evidence-Based Polycystic Ovary Syndrome Guideline Update: Insights From a Systematic Review and Meta-Analysis on Elevated Clinical Cardiovascular Disease in Polycystic Ovary Syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2024;13:16. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.033572>
60. Zhao L, Zhu Z, Lou H, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7:33715-33721. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9553>
61. Berni TR, Morgan CL, Rees DA. Women With Polycystic Ovary Syndrome Have an Increased Risk of Major Cardiovascular Events: a Population Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(9):e3369-e3380. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab392>
62. Osibogun O, Ogunmoroti O, Kolade OB, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Coronary Artery Calcification. *J Womens Health (Larchmt)*. 2022;31(6):762-771. doi: <https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0608>
63. Tuorila K, Ollila M-M, Hurskainen E, et al. Association of hyperandrogenaemia with hypertension and cardiovascular events in pre-menopausal women: a prospective population-based cohort study. *Eur J Endocrinol*. 2024;191(4):433-443. doi: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae124>
64. Poznyak AV, Khotina VA, Sukhorukov VN, et al. Unveiling the Complex Relationship between Polycystic Ovary Syndrome and Cardiovascular Risk Factors: A Comprehensive Review. *OnLine Journal of Biological Sciences*. 2025;25(1):10-21. doi: <https://doi.org/10.3844/ojbsci.2025.10.21>
65. Oliver-Williams C, Vassard D, Pinborg A, Schmidt L. Risk of cardiovascular disease for women with polycystic ovary syndrome: results from a national Danish registry cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(12):e39-e41. doi: <https://doi.org/10.1177/2047487320939674>
66. Zhai Y, Pang Y. Systemic and ovarian inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol*. 2022;151:103628. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103628>
67. Gao L, Zhao Y, Wu H, et al. Polycystic Ovary Syndrome Fuels Cardiovascular Inflammation and Aggravates Ischemic Cardiac Injury. *Circulation*. 2023;148(24):1958-1973. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065827>
68. Zhai Y, Pang Y. Systemic and ovarian inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol*. 2022;151:103628. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103628>
69. Triggler CR, Mohammed I, Bshesh K, et al. Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases?. *Metabolism*. 2022;133:155223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223>
70. Millán-de-Meer M, Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, Escobar-Morreale HF. PCOS during the menopausal transition and after menopause: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2023;29(6):741-772. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad015>
71. Tosi F, Dal Molin F, Zamboni F, et al. Serum Androgens Are Independent Predictors of Insulin Clearance but Not of Insulin Secretion in Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):dgaa095. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa095>
72. Slouha E, Alvarez VC, Gates KM, et al. Gestational Diabetes Mellitus in the Setting of Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(12):e50725. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.50725>
73. Chen K, Tang L, Wang X, et al. Prevalence and risk factors for type 2 diabetes mellitus in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1486861. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1486861>
74. Dutta S, Shah RB, Singhal S, et al. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:1907-1932. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373>
75. Bailey CJ. Metformin: Therapeutic profile in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(Suppl. 3):3-19. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.15663>
76. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 11-й вып. — М.; 2023. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. 11th edition. Moscow, 2023 (In Russ.).] doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
77. Modarres SZ, Daneshjou D, Mehraniani MS, Ali Shariatizadeh SM. Comparative evaluation of metformin & sitaformin in classic PCOS patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: A randomized controlled pilot study. *Indian J Med Res*. 2023;157(1):66-73. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_2139_20
78. Tsironikos GI, Tsolaki V, Zakynthinos GE, et al. Metformin's Overall Effectiveness and Combined Action with Lifestyle Interventions in Preventing Type-2 Diabetes Mellitus in High-Risk Metformin-Naïve Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Published RCTs. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(14):4947. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm14144947>
79. Tao T, Zhang Y, Zhu YC, et al. Exenatide, Metformin, or Both for Prediabetes in PCOS: A Randomized, Open-label, Parallel-group Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 8;106(3):e1420-e1432. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab692>
80. Hurley-Kim K, Vu CH, Dao NM, et al. Effect of Metformin Use on Vitamin B12 Deficiency Over Time (EMBER): A Real-World Evidence Database Study. *Endocr Pract*. 2023;29(11):862-867. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.06.013>

Рукопись получена: 19.10.2025. Одобрена к публикации: 19.10.2025. Опубликовано online: 30.10.2025.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Андреева Елена Николаевна**, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, Doctor of Sciences, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Ярмолинская Мария Игоревна, д.м.н. [Mariya I. Yarmolinskaya, MD, Doctor of Sciences, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; SPIN-код: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

Хамошина Марина Борисовна, д.м.н., профессор [Marina B. Hamoshina, MD, Doctor of Sciences, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1663-5265>; SPIN-код: 6790-4499; e-mail: khamoshina@mail.ru

Бурумкулова Фатима Фархадовна, д.м.н., в.н.с. [Fatima F. Burumkulova, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9943-0964>; SPIN-код: 6592-7736; e-mail: fatima-burumkulova@yandex.ru

Григорян Ольга Рафаэлевна, д.м.н., профессор [Olga R. Grigoryan, MD, Doctor of Sciences, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Сухарева Ольга Юрьевна, к.м.н., в.н.с. [Olga Y. Sukhareva, MD, PhD, leading researcher]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; SPIN-код: 5650-4416; e-mail: olgasukhareva@mail.ru

Тиселько Алена Викторовна, д.м.н. [Alena V. Tiselko, MD, MD, Doctor of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>; SPIN-код: 9010-7276; e-mail: alenadoc@mail.ru

Воротникова Светлана Юрьевна, к.м.н. [Svetlana Y. Vorotnikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>; SPIN-код: 6571-1206; e-mail: bra_svetix@list.ru

Арбатская Наталья Юрьевна, к.м.н., доцент [Natalia Y. Arbatskaya, MD, PhD, associate professor]; SPIN-код: 261815; e-mail: info@pm-clinic.ru

Сутурина Лариса Викторовна, д.м.н., профессор [Larisa V. Suturina, MD, Doctor of Sciences, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6271-7803>; SPIN-код: 9419-0244; e-mail: lsuturina@mail.ru

Дедов Иван Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>; SPIN-код: 5873-2280; e-mail: dedov@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Андреева Е.Н., Мельниченко Г.А., Ярмолинская М.И., Хамошина М.Б., Сутурина Л.В., Бурумкулова Ф.Ф., Григорян О.Р., Сухарева О.Ю., Тиселько А.В., Воротникова С.Ю., Арбатская Н.Ю., Дедов И.И. Мультидисциплинарный взгляд на синдром поликистоза яичников: синергия подходов // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №3. — С. 53-64. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12779>

TO CITE THIS ARTICLE:

Andreeva EN, Melnichenko GA, Yarmolinskaya MI, Khamoshnina MB, Suturina LV, Burumkulova FF, Grigoryan OR, Sukhareva OY, Tiselko AV, Vorotnikova SY, Arbatskaya NY, Dedov II. A multidisciplinary approach to polycystic ovary syndrome: synergy of methods. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(3):53-64. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12779>