



Можейко Л.Ф.<sup>1</sup> ✉, Потоцкая А.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> 1-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь

## Синдром поликистозных яичников: современный взгляд на проблему (обзор литературы)

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Подана: 10.06.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: lfmozheiko@gmail.com

### Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – одна из наиболее распространенных форм эндокринопатии, встречающаяся у 5–10% женщин репродуктивного возраста. Согласно данным Российского общества акушеров-гинекологов и эндокринологов, распространенность указанного синдрома в общей популяции женского населения репродуктивного возраста составляет от 8 до 21%. Среди причин бесплодного брака СПКЯ находится на 5-м месте, составляя 20–22%.

Актуальность проблемы СПКЯ заключается не только в высокой степени распространения этой патологии, но и в ее социальной значимости. Это обусловлено частым сочетанием нарушений менструальной функции, ановуляторного бесплодия, метаболических расстройств и тем, что не менее беспокоит женщин, – проявлениями гиперандрогении: гирсутизмом, алопецией, себореей, акне, которые нередко становятся причиной нарушений психологического статуса (депрессивных, тревожных и биполярных расстройств).

Обзор литературы посвящен современным представлениям об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях и фенотипах синдрома поликистозных яичников. Несмотря на значительные достижения последних десятилетий, единой концепции этиопатогенеза не существует, а вопросы диагностики указанной патологии продолжают оставаться не окончательно ясными. СПКЯ в определенной степени является диагнозом исключения, поскольку может быть окончательно верифицирован после исключения заболеваний со сходной симптоматикой. В статье отражены анализ основных диагностических критериев синдрома поликистозных яичников, а также современные возможности терапии СПКЯ. Особую сложность представляют вопросы ранней диагностики и тактики ведения таких пациенток в подростковом возрасте.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, ановуляция, бесплодие, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия

Mozejko L.<sup>1</sup> ✉, Pototskaya A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>2</sup> 1<sup>st</sup> City Clinical Hospital, Minsk, Belarus

# Polycystic Ovary Syndrome: Current Approaches to the Problem (Literature Review)

**Conflict of interest:** nothing to declare.

Submitted: 10.06.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: lfmozheiko@gmail.com

## Abstract

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is one of the most common forms of endocrinopathy, that is observed in 5–10% of women of reproductive age. At the same time, it is noted, that more than 100 million women at the age of 15 to 49 in many countries suffer from this pathology.

According to the Russian Society of Obstetricians Gynaecologists and Endocrinologists, the prevalence of the syndrome in the general population of women of reproductive age ranges from 8 to 21%. Among the reasons for infertile (childless) marriage, PCOS is in fifth and sixth place, amounting to 20–22%.

The relevance of the problem of the PCOS is not only in the high prevalence of this pathology, but also in its social significance. This is due to the frequent combination of menstrual dysfunction, anovulatory infertility, metabolic disorders and what also concerns women – manifestations of hyperandrogeny: hirsutism, alopecia, seborrhea, acne, which cause disorders of psychological status (depressive, anxiety and bipolar disorders).

The literature review is devoted to contemporary notions of etiology, pathogenesis, clinical manifestations, and phenotypes of polycystic ovarian syndrome. Despite significant achievements in recent decades, there is no unified of etiopatogenesis, and the diagnosis and treatment of this disorder remain not completely clear. The PCOS to a certain extent is a diagnosis of the exception, as it can be finally verified after exclusion of diseases with similar symptoms. The article reflects the analysis of the main diagnostic criteria of polycystic ovarian syndrome; current approaches to treatment of PCOS are highlighted. Early diagnosis and management strategies of PCOS patients in adolescence are particularly challenging.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, anovulation, infertility, insulin resistance, hyperinsulinemia

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Европейского общества репродукции и эмбриологии человека, Американского общества репродуктивной медицины (ESHRE/ASRM), синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – это состояние хронической ановуляции, сопровождающейся, как следствие, нарушениями менструального цикла и овариальной гиперандрогенией в отсутствие других причин гиперпродукции андрогенов.

Синдром поликистозных яичников – одна из наиболее распространенных форм эндокринопатии, встречающаяся у 5–10% женщин репродуктивного возраста [1, 2].

Согласно данным Российского общества акушеров-гинекологов и эндокринологов, распространенность указанного синдрома в общей популяции женского населения репродуктивного возраста составляет от 8 до 21% [3]. Среди причин бесплодного брака СПКЯ находится на 5-м месте, составляя 20–22% [4].

### **Этиопатогенез**

СПКЯ является полиэтиологичным эндокринным заболеванием, обусловленным как наследственными факторами (генетическими и эпигенетическими), так и факторами внешней среды [3, 5, 6].

Патофизиологической основой СПКЯ является овариальная гиперандрогения, которая возникает вследствие нарушения нейроэндокринной регуляции пубертатной реактивации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси.

Для этого заболевания характерно нарушение гипоталамусом цирхоральной секреции и амплитуды секреции гонадотропного рилизинг-гормона (Гн-РГ), что ведет к гонадотропной дисфункции: гиперсекреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) при относительно низком уровне секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Последнее, в свою очередь, становится причиной стимуляции и гиперплазии клеток текасткани и стромы яичников, что приводит к усилению базальной и стимулированной продукции тестостерона клетками овариальной теки. Из-за сниженной активности ФСГ-стимулированной ароматазы в клетках гранулезы происходит нарушение ароматизации избытка образующегося тестостерона в эстрадиол, что обуславливает стойкую гиперандрогению и становится причиной вирилизации. Кроме того, происходит снижение чувствительности гипоталамо-гипофизарной оси к эффектам эстрадиола и прогестерона, что завершает формирование порочного круга СПКЯ.

Важнейшим фактором, способствующим развитию гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, является наследственная предрасположенность, в результате которой активируются эндогенные механизмы стероидогенеза в текаклетках овариальной ткани. Генетическую природу СПКЯ подтверждает отягощенный семейный анамнез пациенток. Риск развития указанной патологии повышается на 30–50% у пациенток с семейным анамнезом СПКЯ [7]. Закономерности наследования этого заболевания окончательно не изучены, однако, с учетом клинико-лабораторной неоднородности, указанный синдром, вероятно, имеет полигенный или многофакторный тип наследования. Определены генетические детерминанты (P450c17, P450scc), ассоциированные с риском СПКЯ, которые модулируют секрецию и действие гонадотропинов, отвечают за регуляцию овариального стероидогенеза и могут быть вовлечены в процессы старения яичников или способствуют восприимчивости к развитию сахарного диабета 2-го типа [8]. Однако роль многих генов, ассоциированных с риском СПКЯ, пока неизвестна.

Следует отметить, что генетически детерминированная гиперсекреция андрогенов программируется внутриутробно, но клинически проявляется в пубертатном возрасте под влиянием возрастающей секреции ЛГ и инсулина.

В последние годы активно изучается роль фетального программирования и эпигенетических нарушений в развитии СПКЯ. Это гипометилирование ДНК ряда генов

(EPHX1, PPARG1, LHCGR и др.), циркуляция мРНК, вовлеченных в метаболизм глюкозы и развитие овариальных фолликулов [9–11].

Факторами, которые приводят к нарушению синтеза Гн-РГ, могут быть различные стрессовые и психоэмоциональные воздействия, в результате которых повышается концентрация эндогенного опиоида  $\beta$ -эндорфина, угнетаются допаминергические влияния и усиливаются серотонинергические, нарушается нейроэндокринный контроль регуляции секреции Гн-РГ и гонадотропинов [12].

Установлено, что развитию синдрома поликистозных яичников могут способствовать различные факторы окружающей среды: низкий социально-экономический уровень, неправильный образ жизни и вредные привычки (курение, употребление алкоголя, переедание, низкая физическая активность).

Важную роль в патогенезе СПКЯ играют метаболические нарушения, обуславливающие включение механизмов гиперинсулинемии (ГИ) и инсулинорезистентности (ИР). В исследованиях последних лет установлено, что патогенетической основой повышенной эндогенной продукции андрогенов может быть гиперинсулинемия. При этом описаны два механизма, объясняющих взаимосвязь высокой концентрации инсулина и гиперандрогенемии [12–16]. Во-первых, инсулин способен напрямую стимулировать экспрессию овариальных энзимов P450c17 и P450ssc, повышая тем самым продукцию андрогенов. Гиперинсулинемия непосредственно повышает частоту и количество выброса гонадотропин-рилизинг-гормона. Отношение ЛГ/ФСГ увеличивается, и в результате этого фолликулы не созревают, длительно персистируют на стадии первичных и вторичных, что ведет к формированию кистозной атрезии в яичниках – мелких фолликулярных кист, размером от 2 до 6 мм. Таким образом, воздействуя на тека- и стромальные клетки яичников, происходит стимулированная ЛГ секреция овариальных андрогенов. Инсулин индуцирует выработку андрогенов в текаклетках, влияя на инсулиноподобный фактор роста (ИФР) или напрямую на собственный рецептор, а также на их синтез надпочечниками [13]. Второй механизм – косвенный, когда при ГИ в печени происходит снижение продукции белков, связывающих два типа инсулиноподобных факторов роста (ИФР-1). В результате повышается уровень свободных андрогенов в крови: увеличиваются уровни ИФР-1 и свободного биологически активного тестостерона, что приводит к нарушению менструальной функции и фолликулогенеза в яичниках [14, 15]. Необходимо отметить особую роль ожирения при СПКЯ. Избыточная масса тела у женщин с СПКЯ коррелирует с выраженностью гиперандрогенизма и усугубляет имеющуюся ИР. В адипоцитах жировой ткани под действием ароматаз происходит внегонадный синтез андрогенов и эстрогенов. Имеются убедительные доказательства того, что периферическая резистентность к инсулину, наблюдаемая при СПКЯ, может быть результатом дисфункции адипоцитов. Например, воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (ФНО) и интерлейкин-6, подавляют перенос глюкозы, опосредованный инсулином, в большей степени в адипоцитах, полученных от пациентов с СПКЯ, чем в адипоцитах здоровых женщин [12, 16].

Кроме того, к развитию первичной гипоталамо-гипофизарной патологии приводят: патология беременности и родов у матери, низкий вес девочки при рождении, перенесенные нейроинфекции и интоксикации в детском и подростковом возрасте, черепно-мозговые травмы.

Помимо основных теорий, результаты ряда исследований свидетельствуют об ассоциации низкого уровня витамина D с развитием СПКЯ. Также прослеживается

связь дефицита витамина В<sub>2</sub> (важнейший кофермент, участвующий во многих окислительно-восстановительных реакциях организма) и витамина В<sub>3</sub> (синтезируется в организме из 7-дегидрохолестерина) со стартовыми звеньями патогенеза СПКЯ. Витамины группы В (В<sub>2</sub> и В<sub>3</sub>) обладают гормоноподобным действием и осуществляют ряд биологических функций посредством эндокринного, паракринного и интракринного механизмов [13, 17].

### **Критерии диагностики**

Диагностика СПКЯ основана на оценке жалоб, данных анамнеза, менструальной, овуляторной функции, результатах клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, а также оценке функции яичников с помощью УЗИ органов малого таза [3].

Классическими диагностическими критериями СПКЯ, сформулированными в 1990 г. группой экспертов NIH (National Institutes of Health) США, были признаны: клинический гиперандрогенизм и/или гиперандрогенемия и хроническая ановуляция. Согласно этим критериям, необходимо было исключать заболевания со схожими клиническими проявлениями: функциональную гипоталамическую аменорею, преждевременную овариальную недостаточность, гиперпролактинемия, патологию щитовидной железы (гипотиреоз), неклассическую форму врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), гипогонадотропный гипогонадизм, андрогенсекретирующие опухоли, синдром тяжелой инсулинорезистентности, синдром и болезнь Иценко – Кушинга.

В 2003 г. международным симпозиумом объединенной рабочей группы Европейского общества репродукции и эмбриологии человека, Американского общества репродуктивной медицины (ASRM/ESHRE) в Роттердаме для верификации диагноза предложено использовать два из трех критериев: олиго- или ановуляция, клинический и/или биохимический гиперандрогенизм и наличие эхо-признаков поликистозных яичников по данным ультразвукового исследования органов малого таза, после исключения заболеваний со сходной клинической симптоматикой [18, 19]. На основании Роттердамских критериев появилась возможность диагностировать не только классические, но и другие фенотипы СПКЯ.

Вместе с тем, согласно мнению экспертов Американского общества по изучению андрогенозависимых заболеваний (AES, 2006 г.), для диагностики СПКЯ необходимым условием было наличие следующих состояний: гиперандрогенизм (гирсутизм и/или гиперандрогенемия), овариальная дисфункция (олигоановуляция) и/или поликистозные яичники. Однако, по последним рекомендациям NIH, в 2012 г. был утвержден диагностический подход, принятый в Роттердаме, поскольку он включал классические критерии NIH и AE-PCOS, при этом отмечено, что в каждом конкретном случае необходимо определять клинический фенотип СПКЯ.

Согласно рекомендациям международного научно обоснованного руководства по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников (International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome), утвержденным в 2018 г., эксперты поддержали Роттердамские диагностические критерии СПКЯ у взрослых женщин после исключения сопутствующих заболеваний [20].

### Особенности диагностики СПКЯ в подростковом возрасте

Общеизвестно, что физиологические изменения в пубертатном возрасте могут характеризоваться преходящей гиперандрогенией и инсулинорезистентностью. Так, в период становления репродуктивной системы происходят значимые изменения количества, суточного ритма, соотношения ряда гормонов. В организме подростков увеличивается частота и сила импульсной секреции Гн-РГ, что сопровождается повышением уровня гонадотропинов и половых стероидов. Наряду с этим повышается уровень и многих других гормонов – соматотропного гормона, тиреотропного гормона, адренокортикотропного гормона (АКТГ), кортизола, пролактина, инсулина, лептина и др.

У некоторых юных женщин ановуляторный менструальный цикл может сохраняться до 5–6 лет после менархе. Так, по данным М. Hickey с соавт. (2011), ановуляторные циклы на первом году после менархе имели 85%, на третьем году – 59%, через 6 лет – 25% девушек [21].

Таким образом, сложность диагностики СПКЯ в юном возрасте заключается в необходимости дифференцировать физиологические (транзиторные) изменения гормональной секреции в пубертате с дебютом СПКЯ.

Международным консенсусом в 2017 г. были предложены критерии для диагностики СПКЯ в подростковом возрасте. Обязательными критериями являются: нерегулярный менструальный цикл или олигоменорея; подтвержденная гиперандрогения: прогрессирующий гирсутизм, повышение уровня общего и свободного тестостерона.

Согласно рекомендациям международного научно обоснованного руководства по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников (2018), для диагностики СПКЯ в юном возрасте рекомендуются более жесткие критерии: обязательное наличие клинических и/или лабораторных признаков гиперандрогении, олиго- или аменорея при исключении других форм эндокринопатий.

Ановуляторные симптомы или сонографические изменения яичников считаются недостаточными для постановки диагноза СПКЯ у подростков, поскольку могут являться нормой на этапе становления репродуктивной системы [20].

### Ультразвуковые критерии СПКЯ

Согласно ультразвуковым критериям Adams (1986), модифицированным Balen et al. в 2003 г., для диагностики СПКЯ при ультрасонографии необходимо наличие по периферии как минимум в одном яичнике 12 антральных фолликулов диаметром 2–9 мм (так называемый эффект жемчужного ожерелья) при его объеме  $>10 \text{ см}^3$ , в отсутствие доминантного фолликула, возможно утолщение капсулы яичника [23].

Предпочтительно проведение УЗ-исследования с использованием вагинального датчика. В настоящее время к диагностическим сонографическим критериям синдрома поликистозных яичников относят:

- при проведении трансвагинального УЗ-исследования с частотой 8 МГц: наличие  $>20$  фолликулов диаметром 2–9 мм в любом яичнике или увеличение объема любого яичника  $\geq 10 \text{ см}^3$ , подтвержденное отсутствием желтого тела, кист и доминантного фолликула;

- при использовании трансвагинальных датчиков с меньшими разрешающими характеристиками, в том числе при трансабдоминальном исследовании: увеличение объема любого яичника  $\geq 10 \text{ см}^3$ , подтвержденное отсутствием желтого тела, кист и доминантного фолликула.

Ультразвуковые изменения в яичниках, типичные для СПКЯ взрослых, нередко бывают ошибочными для диагностики указанной патологии в подростковом возрасте. Учитывая особенности становления репродуктивной системы в пубертатном возрасте, высока вероятность длительной персистенции фолликулов, поэтому ультразвуковое исследование может выявлять мультифолликулярные яичники, которые по ультразвуковым критериям имеют сходство с поликистозными. Однако следует отметить, что у юных пациенток с нерегулярным менструальным циклом и гиперандрогенией проведение ультразвукового исследования для диагностики СПКЯ позволяет определить полный фенотип СПКЯ [18, 20].

Согласно рекомендациям международного научно обоснованного руководства по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников (2018), ультразвуковой метод исследования не рекомендуется использовать для диагностики СПКЯ при гинекологическом возрасте менее 8 лет после менархе ввиду высокой вероятности мультифолликулярных яичников в этом периоде [3, 20].

### **Лабораторные критерии диагностики СПКЯ**

Для оценки лабораторных показателей гиперандрогении при СПКЯ нужно исследовать: свободный тестостерон, индекс свободных андрогенов или расчетный биодоступный тестостерон [3, 6, 18, 20].

Радиометрический метод или иммуноферментный анализ (ИФА) для оценки уровня тестостерона при СПКЯ не рекомендованы ввиду слабой чувствительности и низкой точности. Наиболее точное определение общего или свободного тестостерона возможно при использовании жидкостной или газовой хроматографии с масс-спектрометрией или радиоиммунологического анализа с экстракцией органическими растворителями и последующей хроматографией.

Согласно мнению Российского общества акушеров-гинекологов и эндокринологов, исследование уровня антимюллерова гормона (АМГ) не является диагностическим критерием СПКЯ или в случаях подозрения на этот синдром [3, 20, 24, 25]. Для исключения других патологических состояний (гиперпролактинемия, тиреоидная патология, врожденная гиперплазия коры надпочечников, адреногенитальный синдром, андрогенсекретирующие опухоли, синдром Иценко – Кушинга) рекомендуется проведение необходимых гормональных исследований. Так, для исключения патологии щитовидной железы необходимо определение уровня тиреотропного гормона и свободной фракции тироксина, повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона характерен для неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников [26, 27].

### **Клинические проявления СПКЯ**

Синдром поликистозных яичников характеризуется достаточно широким индивидуальным спектром клинических проявлений. Считается, что функциональная яичниковая ГА составляет 50–80% от всех форм гиперандрогенных состояний [12]. Нередко клиническим проявлением гиперандрогении является андрогензависимая



дермопатия, проявляющаяся гирсутизмом, акне, алопецией, себореей. Распространенность гирсутизма при классической форме СПКЯ достигает 75% [28]. В таких случаях требуется подсчет гирсутного числа для оценки степени выраженности избыточного роста волос на лице и теле по модифицированной шкале Ферримана – Галлвея [29–32]. Вместе с тем следует отметить, что степень гирсутизма при СПКЯ не всегда коррелирует со степенью избыточного уровня андрогенов. Тяжелый гирсутизм может наблюдаться при незначительном повышении андрогенов в сыворотке крови, в то же время значительное повышение андрогенов не всегда сопровождается гирсутизмом. Такое несоответствие между андрогенным статусом и степенью выраженности гирсутизма отражает разную индивидуальную чувствительность ткани-мишени к этим гормонам.

Возможными клиническими проявлениями избыточной продукции андрогенов являются акне и алопеция. Однако данные проявления не рассматриваются в настоящее время в качестве самостоятельных критериев для диагностики СПКЯ, но их наличие следует принимать во внимание в случаях овуляторной дисфункции яичников [3, 33].

В подростковом возрасте в качестве клинического признака гиперандрогении рассматриваются только выраженные акне, не поддающиеся лечению.

Отмечено, что частота выявления СПКЯ у женщин с нарушениями менструального цикла варьирует от 17,4% до 46,4% [34]. В последние годы рекомендуется использовать следующие критерии диагностики нерегулярного менструального цикла в репродуктивном периоде: продолжительность цикла менее 21 дня или более 38 дней (менее 8 менструальных циклов в год).

Критериями диагностики овуляторной дисфункции в пубертатном периоде являются нарушения менструального цикла (НМЦ): первичная аменорея в возрасте 15 лет или через 3 года после телархе; продолжительность менструального цикла менее 21 дня или более 45 дней или продолжительность хотя бы одного цикла более 90 дней в период с 1 до 3 лет после менархе; спустя 3 года после менархе продолжительность менструального цикла менее 21 дня или более 38 дней или количество менструальных циклов менее 8 в год [3].

Большинство исследователей указывают, что у пациенток с СПКЯ наблюдаются НМЦ в 75–85% случаев с возраста менархе. Поэтому таких подростков следует включать в группу риска и обследовать через 8 лет после менархе. Для подтверждения ановуляции рекомендуется исследовать уровень прогестерона во 2-ю фазу цикла (20–24-й дни) [35]. В репродуктивном периоде при СПКЯ отмечается повышенный риск ановуляции и бесплодия. Так, по данным Г.М. Савельевой с соавт. (2019), частота СПКЯ в репродуктивном периоде составляет 11%, в случаях эндокринного бесплодия достигает 70% [1].

В современных условиях для постановки диагноза СПКЯ необходимо установление фенотипа по результатам клинико-лабораторных и ультразвуковых исследований [3, 29]. Так, наличие двух из трех нижеприведенных критериев позволяет установить определенный фенотип СПКЯ:

- фенотип А (классический) – гиперандрогения, хроническая ановуляция, УЗ-признаки поликистозных яичников;
- фенотип В (ановуляторный) – гиперандрогения, хроническая олиго- или ановуляция;



- фенотип С (овуляторный) – гиперандрогения, УЗ-признаки поликистозных яичников;
- фенотип Д (неандрогенный) – хроническая ановуляция, УЗ-признаки поликистозных яичников.

Исследованиями С. Khan с соавт. в 1976 г. установлено, что СПКЯ часто сочетается с ожирением, инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией, сахарным диабетом (СД) 2-го типа [20, 36]. При этом отмечено, что ИР диагностируется у 30–70% пациенток с СПКЯ, при избыточной массе тела или ожирении, в то время как при нормальной массе тела – в 20–25% случаев. Для диагностики избыточной массы тела или ожирения всем женщинам с подозрением на СПКЯ рекомендуется измерение роста и массы тела с вычислением ИМТ, так как повышение ИМТ при СПКЯ встречается чаще, чем в общей популяции, что в 4 раза увеличивает риск СД 2-го типа [3, 37]. Также установлено, что ожирение у женщин с СПКЯ коррелирует с выраженностью гиперандрогении, усугубляя имеющуюся ИР. Доказано, что в адипоцитах жировой ткани под действием ароматаз происходит внегонадный синтез андрогенов и эстрогенов. Периферическая резистентность к инсулину, наблюдаемая при СПКЯ, может быть результатом дисфункции адипоцитов. Кроме того, воспалительные цитокины, такие как ФНО и интерлейкин-6, подавляют перенос глюкозы, опосредованный инсулином, гораздо чаще в адипоцитах пациенток с СПКЯ, чем в адипоцитах здоровых женщин [17]. Также выявлена взаимосвязь СПКЯ с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, у 45–50% молодых женщин, страдающих СПКЯ, часто диагностируют эндотелиальную дисфункцию, ранние признаки атеросклероза и артериальной гипертензии: нарушения липидного спектра в сыворотке крови, утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий. Некоторые авторы отмечают, что у женщин с СПКЯ нередко присутствует клиника оксидантного стресса, активации факторов свертывания крови, хронического провоспалительного статуса, которые в совокупности повышают риск развития сердечно-сосудистой патологии [13, 38]. Кроме того, доказано, что метаболические нарушения увеличивают риск развития рака эндометрия и рака яичников [39, 40].

Психологические проблемы также нередко беспокоят пациенток, страдающих СПКЯ. Отмечено, что у таких женщин синдром хронической депрессии встречается в 4 раза чаще, а синдром генерализованной тревожности – в 7 раз чаще по сравнению со здоровой группой пациенток.

### **Лечение**

При выборе тактики лечения необходимо руководствоваться в первую очередь репродуктивными установками женщины.

Основные цели лечения СПКЯ – устранение клинических проявлений гиперандрогенизма (андрогензависимой дермопатии, алопеции и др.), регуляция менструального цикла для профилактики гиперплазии эндометрия, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности, при необходимости нормализация массы тела, коррекция метаболических нарушений, предупреждение поздних осложнений СПКЯ.

Учитывая современные подходы к патогенетическому лечению СПКЯ, конечной целью лечения пациенток является восстановление нарушенной функции яичников, т. е. устранение ановуляции. В первую очередь восстановлению овуляторных

менструальных циклов должны предшествовать модификация образа жизни, предупреждение ожирения и др.

Индивидуальный план ведения пациентки составляется с учетом основных жалоб, данных анамнеза, репродуктивных целей, наличия риска метаболических сердечно-сосудистых и прочих заболеваний [3].

Согласно одной из ведущих концепций о роли ИР и ГИ в патогенезе СПКЯ, при их выявлении, а также при наличии избыточной массы тела первоочередной задачей терапии является модификация образа жизни, направленная на снижение массы тела, профилактику сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета с помощью адекватной физической нагрузки и рационального сбалансированного питания.

Доказано, что снижение массы тела на 5–10% в течение 6 месяцев приводит к значительному клиническому эффекту: нормализации менструальной функции и улучшению ряда метаболических показателей. Необходимо отметить, что физическая активность средней интенсивности должна составлять минимум 150 минут в неделю или 75 минут в неделю физической активности высокой интенсивности, включая упражнения с нагрузкой на укрепление мышц 2–3 раза в неделю.

Особенно важно в комплексной терапии СПКЯ качественное питание, которое должно быть рациональным и сбалансированным, т. е. содержать определенное количество и соотношение макро- и микронутриентов, которые способствуют нормальному и устойчивому функционированию метаболических процессов в организме. При этом следует контролировать гликемический индекс в продуктах. Рекомендовано добавлять в рацион питания продукты с низким (менее 40) гликемическим индексом: хлеб зерновой, ржаной, фасоль, горох зеленый свежий, томат, морковь, яблоко, грейпфрут, ягоды, огурец, капусту (кочанную, цветную, брюссельскую, брокколи), сельдерей, спаржу, шпинат, кабачок. Рыба, яйца и мясо не содержат углеводов, обладают нулевым гликемическим индексом, поэтому их также необходимо включать в диетический рацион. Сочетая овощи и фрукты с низким гликемическим индексом с белковыми продуктами, можно получать необходимые питательные вещества, не повышая общую калорийность рациона и показатель ГИ. Не менее важным является употребление достаточного количества клетчатки, содержащейся в растительных продуктах, для оптимального функционирования кишечной микрофлоры, нормализующей работу кишечника.

В качестве первой линии фармакологической терапии у пациенток с СПКЯ, сопровождающимся нарушениями менструального цикла и клиническими проявлениями гиперандрогении (гирсутизм и акне), рекомендуется принимать комбинированные гормональные контрацептивы (КГК), эффективность которых обусловлена подавлением повышенной секреции ЛГ, что приводит к снижению уровня овариальных андрогенов. При этом эстрогенный компонент КГК способствует повышению глобулина, связывающего половые гормоны, что в свою очередь снижает уровень свободного тестостерона; гестагенный же компонент в составе КГК осуществляет конкурентное взаимодействие с 5 $\alpha$ -редуктазой на уровне рецепторов к андрогенам. Кроме того, КГК снижают продукцию надпочечниковых андрогенов за счет подавления продукции АКТГ. Применение современных КГК в большинстве случаев оказывается эффективным и не оказывает негативного влияния на качество жизни и фертильность пациентки в будущем. Результаты проведенных сравнительных исследований

свидетельствуют о пользе комбинированных оральных контрацептивов (КОК), содержащих гестагены с антиандрогенным действием [28]. Показано назначение КОК с минимально эффективной дозой этинилэстрадиола (не более 30 мкг), при этом гестагенный компонент должен быть метаболически нейтральным.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что у молодых пациенток с СПКЯ в 3 раза чаще встречается гиперпролактинемия, являющаяся фактором риска гипоталамических нарушений. Общеизвестно, что регуляция менструального цикла осуществляется в соответствии с принципом иерархии – нижестоящие структуры подчиняются вышестоящим. Нарушение нейрогуморального гомеостаза и, как следствие, нарушение менструальной цикличности являются результатом дисбаланса гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. В таких случаях могут быть рекомендованы растительные лекарственные средства в эффективной дозе. Использование лекарственного средства Префемин, благодаря стандартизации экстракта и высокой дозе прутняка (20 мг нативного экстракта Ze 440), свидетельствует об эффективности терапии. Так, в обсервационном исследовании (Швейцария, 2015) по эффективности Префемина в нормализации менструального цикла, в котором приняли участие 211 женщин в возрасте  $35,3 \pm 8,8$  года с диагностированными нарушениями менструального цикла, было установлено, что общий показатель эффективности (процент пациенток, у которых на момент финального визита симптомы исчезли или существенно уменьшились) составил 79–85%, в случаях олигоменореи – 85%, вторичной аменореи – 50%.

Показанием к применению Префемина, содержащего 20 мг нативного экстракта плодов прутняка обыкновенного, в раннем репродуктивном возрасте при СПКЯ являются нарушения менструального цикла по типу олиго- или вторичной аменореи. Установлено, что Префемин, обладая дофаминергическими эффектами, снижает продукцию пролактина, устраняя гиперпролактинемия. Согласно инструкции, рекомендуемая доза Префемина – 1 таблетка в сутки в течение 3–6 месяцев.

Также в терапии СПКЯ, нарушений менструального цикла, овуляторной дисфункции, бесплодия, а также других заболеваний с наличием гиперандрогений, гиперинсулинемии (ГИ) и инсулинорезистентности (ИР) применяются препараты, содержащие инозитол.

Доказано, что мио-инозитол нормализует менструальный цикл, стимулирует спонтанную овуляцию, улучшает качество ооцитов и увеличивает шансы на успех при проведении ЭКО у пациенток с СПКЯ. Согласно результатам большого обсервационного исследования «Мио-инозитол как безопасный и альтернативный подход к лечению женщин с СПКЯ» (Германия, 2016), на фоне приема 3602 женщинами с СПКЯ и бесплодием мио-инозитола дважды по 2000 мг в сутки в течение 2–3 месяцев отмечалось восстановление овуляции в 70% случаев (2560 женщин), наступление беременности у 15% (545 женщин), 53% женщин полностью избавились от акне, 33% – от гирсутизма в течение 6 месяцев приема препарата. В результате лечения наблюдалось изменение следующих гормональных показателей: уменьшение гиперандрогении (уровень тестостерона – 96,6 нг/мл до лечения, 43,3 нг/мл – после лечения). Систематический анализ эффектов у пациенток с СПКЯ показал, что прием мио-инозитола способствует уменьшению инсулинорезистентности, нормализации липидного профиля, секреции андрогенов, ЛГ через 3–6 месяцев терапии. Собственный опыт назначения лекарственного средства Миофоллик 2 раза в сутки по 1 саше

1500 мг, содержащего 1500 мг МИ, витамин B<sub>12</sub> – 2,5 мкг, фолиевую кислоту в форме 5-метилтетрагидрофолата – 200 мкг, кальций – 62 мг, в течение 6 месяцев свидетельствует о хорошей эффективности и переносимости.

В случаях неэффективности фитотерапии в подростковом возрасте или в репродуктивном периоде показано назначение КОК (Белара и др.). В состав КГК Белара входит этинилэстрадиол 0,03 мг (30 мкг) и хлормадинона ацетат 2 мг. Применение указанного препарата приводит к уменьшению секреции ФСГ и ЛГ и, следовательно, подавлению овуляции и снижению продукции овариальных андрогенов. Входящий в состав препарата современный гестаген хлормадинона ацетат обладает антиандрогенными свойствами, что обусловлено способностью конкурентно ингибировать андрогенные рецепторы, уменьшая эффект эндогенных и экзогенных андрогенов.

При лечении гирсутизма в случае неэффективности монотерапии КГК, при умеренном или выраженном гирсутизме рекомендуется использовать сочетание КГК и косметической терапии.

Критериями эффективности терапии СПКЯ на первом этапе признаны следующие: нормализация менструального цикла, уменьшение или исчезновение кожных проявлений гиперандрогенизма (гирсутизма и угревой сыпи), нормализация уровня андрогенов, уменьшение объема яичников по данным УЗИ. При этом следует отметить, что оценку эффективности лечения рекомендуется проводить не ранее чем через 3–6 месяцев от начала терапии. После достижения эффекта длительность лечения определяется репродуктивными планами пациентки.

На втором этапе, при планировании беременности, основной задачей является восстановление фертильности, т. е. овуляторных менструальных циклов, после исключения других причин бесплодия (трубно-перитонеального и мужского факторов).

С целью лечения ановуляторного бесплодия рекомендуется индукция овуляции кломифеном цитрата (КЦ), который назначается по 50–100 мг в день, в течение 5 дней, начиная с 5-го дня спонтанного или индуцированного менструального цикла. Стартовая доза обычно составляет 50 мг в день, максимальная суточная доза не более 150 мг. Лечение кломифеном проводится, как правило, в течение 3 овуляторных циклов. При этом эффективность стимуляции овуляции достигает 70–80%, а частота многоплодной беременности не превышает 10%. Отмечено, что при использовании КЦ дополнительное назначение хорионического гонадотропина в середине цикла не повышает вероятность наступления беременности. К предикторам неэффективности индукции овуляции кломифеном относят: повышенный индекс свободного тестостерона, ИМТ и увеличенный объем яичников [3].

В случаях неэффективности КЦ рекомендуется проводить контролируемую стимуляцию овуляции с использованием антагониста Гн-РГ Ганиресан, который назначается в дозе 0,5 мг подкожно 1 раз в сутки с 5-го или 6-го дня до необходимого размера фолликулов.

В случаях отсутствия эффекта от консервативного лечения или при сочетании СПКЯ с другой гинекологической патологией (эндометриозом, трубно-перитонеальным бесплодием и др.) показано проведение лапароскопии, а при синдроме резистентных яичников рекомендуется применение современных вспомогательных репродуктивных технологий.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ современных научных публикаций, посвященных проблеме синдрома поликистозных яичников.

Поиск проведен в отечественных и зарубежных базах данных – PubMed, Medline, eLibrary.ru с акцентом на рекомендации международного научно обоснованного руководства по оценке и лечению синдрома поликистозных яичников (2018) и собственные наблюдения авторов.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПКЯ – это многофакторное, генетически детерминированное патологическое состояние, в патогенезе которого важная роль принадлежит нарушениям гонадотропной регуляции, гиперандрогении, инсулинорезистентности, дисфункции жировой ткани и другим факторам.

Очевидно, что СПКЯ является социально значимой гинекологической патологией раннего репродуктивного возраста, требующей оптимизации диагностики и тактики ведения таких пациенток с подросткового возраста.

Диагностика СПКЯ основана на результатах клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции, а также анализе сонографических изменений в яичниках. Диагностические подходы отличаются в подростковом возрасте и у женщин репродуктивного периода. У подростков СПКЯ диагностируется при наличии клинической гиперандрогении и нерегулярного менструального цикла, при этом ультразвуковые критерии не всегда являются достоверными.

Для индивидуального подхода и выбора лечебной тактики крайне важно своевременно верифицировать диагноз СПКЯ, определять клинический фенотип и учитывать репродуктивные планы пациентки.

Дальнейшее изучение проблем, обусловленных синдромом поликистозных яичников, позволит расширить представления об этиопатогенезе, факторах риска, совершенствовать критерии диагностики, необходимые для раннего выявления и своевременного лечения как овариальной дисфункции и нарушений репродуктивной функции, так и проявлений гиперандрогении, сопутствующих метаболических нарушений и психологических расстройств. Требуется продолжение исследований в этом направлении для получения ответа на вопросы, сохраняющиеся в отношении тактики ведения таких пациенток с подросткового возраста.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Savelyeva G., Sukhikh G., Serov V., Radzinskiy V., Manukhin I. (2019) *Ginekologiya. Natsionalnoye rukovodstvo* [Gynecology. National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media. (in Russian)
2. Teede H., Misso M., Costello M. (eds.) (2018) *International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*.
3. Adamyan L., Andreyeva E., Absatarova Y., Grigoryan O., Dedov I., Melnichenko G., Suturina L., Filippov O., Sherementyeva E., Chernukha G., Yarmolinskaya M. (2021) *Sindrom polikistoznykh yaichnikov. Klinicheskiye rekomendatsii (protokol lecheniya)* [Polycystic ovary syndrome. Clinical guidelines (treatment protocol)]. Moscow. (in Russian)
4. Anderson A., Solorzano C., McCartney C. (2014) Childhood Obesity and Its Impact on the Development of Adolescent PCOS. *Semin Reprod Med*, vol. 32, no 3, pp. 202–213. doi: 10.1055/s-0034-1371092.
5. Azziz R. (2016) PCOS in 2015: new insights into the genetics of polycystic ovary syndrome. *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 12, no 2, pp. 74–75. doi: 10.1038/nrendo.2015.230.
6. Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J., Legro R., Lizneva D., Natterson-Horowitz B., Teede H., Yildiz B. (2016) Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 11, no 2, 16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57.

7. Lerchbaum E., Schwetz V., Giuliani A., Obermayer-Pietsch B. (2014) Influence of a positive family history of both type 2 diabetes and PCOS on metabolic and endocrine parameters in a large cohort of PCOS women. *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 170, no 5, pp. 727–739. doi: 10.1530/EJE-13-1035.
8. Marti N., Galvan J., Pandey A., Trippel M., Tapia C., Muller M. (2017) Genes and proteins of the alternative steroid back-door pathway for dihydrotestosterone synthesis are expressed in the human ovary and seem enhanced in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*, vol. 441, pp. 116–123. doi: 10.1016/j.mce.2016.07.029.
9. Mykhalchenko K., Lizneva D., Trofimova T., Walker W. (2017) Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Mol Diagn*, vol. 17, no 7, pp. 723–733. doi: 10.1080/14737159.2017.1340833.
10. McAllister J., Legro R., Modi B., Strauss J. (2015) Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab*, vol. 26, no 3, pp. 118–124. doi: 10.1016/j.tem.2014.12.004.
11. Gur E., Karadeniz M., Turan G. (2015) Fetal programming of polycystic ovary syndrome. *World J Diabetes*, vol. 6, no 7, pp. 936–942. doi: 10.4239/wjcd.v6.i7.936.
12. Panarina O., Rashidova M., Belenkaya L., Trofimova T., Sholokhov L. (2017) Sovremennyye predstavleniya o patogeneze sindroma polikistoznykh yaichnikov (obzor literatury) [Modern concepts of the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (literature review)]. *Acta Biomedica Scientifica*, vol. 2, no 4, pp. 9–14.
13. Solopova A., Makatsariya A., Solopova A., Nikiforova O. (2017) Skleropolikistoznyye yaichniki: sovremennyy vzglyad na problemu [Sclerocystic ovaries: current approaches to the problem]. *Obstetrics. Gynecology. Reproduction*, vol. 11, no 2, pp. 60.
14. Guriyev T. (2010) Sindrom polikistoznykh yaichnikov [Polycystic ovarian syndrome]. *Obstetrics, gynecology and reproduction*, vol. 4, no 2, pp. 10–15.
15. Shestakova I., Ryabinkina T. (2015) SPKYa: novyy vzglyad na problemu. Mnogobraznye simptomov. differentsialnaya diagnostika i lecheniye SPKYa [PCOS: a new view of the problem. Multiple symptoms, differential diagnosis and treatment of PCOS]. *StatusPraesens*, pp. 24.
16. Chazenbalk G. (2010) Regulation of adiponectin secretion by adipocytes in the polycystic ovary syndrome: role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J. Clin. Endocrinol. Metab*, vol. 95, no 2, pp. 935–942. doi: 10.1210/jc.2009-1158.
17. Mikhaylova S., Zykova T. (2013) Vitamin D. autoimmunnyye zabollevaniya schitovidnoy zhelezy i narusheniya reproduktivnoy funktsii u zhenshchin [Vitamin D. autoimmune pathology of thyroid gland and reproductive disorders in women]. *Siberian Medical Journal*, no 7, pp. 13–17.
18. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored (2004) PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, vol. 19, no 1, pp. 41–47. doi: 10.1093/humrep/der102.
19. Carmina E., Guastella E., Longo R. (2016) Advances in the Diagnosis and Treatment of PCOS. *Curr Pharm Des*, vol. 22, no 36, pp. 5508–5514. doi: 10.2174/1381612822666160719105808.
20. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L., Piltonen T., Norman R.J.; International PCOS Network (2018) Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 110 (3), pp. 364–379.
21. Hickey M., Doherty D., Atkinson H., Sloboda D., Franks S., Norman R., Hart R. (2011) Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. *Hum Reprod*, vol. 26, no 6, pp. 1469–1477. doi: 10.1093/humrep/der102.
22. Nikitina I., Skorodok Y. (2019) Sindrom polikistoznykh yaichnikov – vroselaya bolezn v detskom vozraste: kak diagnostirovat i lechit? [Polycystic ovary syndrome – disease of adults in childhood: methods of diagnostics and treatment]. *Lechaschi Vrach*, vol. 3, pp. 39.
23. Mironova M. (2013) Sovremennaya taktika terapii besplodiya. assotsirovannogo s sindromom polikistoznykh yaichnikov [Current methods of treatment of infertility associated with polycystic ovarian syndrome]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*, vol. 8, no 6, pp. 113–116.
24. Teede H., Misso M., Tassone E.C., Dewailly D., Ng E.H., Azziz R., Norman R.J., Andersen M., Franks S., Hoeger K., Hutchison S., Oberfield S., Shah D., Hohmann F., Ottey S., Dabagghao P., Laven J.S.E. (2019) Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines. *Trends Endocrinol Metab*, vol. 30, no 7, pp. 467–478.
25. Garg D., Tal R. (2016) The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online*, vol. 33, no 1, pp. 15–28. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.04.007.
26. Azizova M. (2015) Sindrom polikistoznykh yaichnikov s pozitsiyi sovremennykh predstavleniy [Polycystic ovary syndrome modern concepts]. *Kazan medical journal*, vol. 96, no 1, pp. 77–80.
27. Rykova O. (2015) Sindrom polikistoznykh yaichnikov: sovremennyye vozmozhnosti laboratornoy diagnostiki. Obzor rukovodstva po diagnostike i lecheniyu sindroma polikistoznykh yaichnikov [Diagnosis and treatment of Polycystic Ovary syndrome: An Endocrine Society clinical practice Guideline 2013]. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskyy zhurnal*, vol. 7, no 71, pp. 69–75.
28. Sutirina L. (2017) Sindrom polikistoznykh yaichnikov v XXI veke [Polycystic ovarian syndrome in the 21<sup>st</sup> century]. *Akusherstvo i ginekologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniya*, vol. 3, no 17, pp. 86–91. doi: 10.24411/2303-9698-2017-00040
29. Neven A., Laven J., Teede H., Boyle J. (2018) A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med*, vol. 36, no 1, pp. 5–12.
30. Spritzer P., Barone C., Oliveira F. (2016) Hirsutism in Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Management. *Curr Pharm Des*, vol. 36, no 1, pp. 5–12. doi: 10.1055/s-0038-1668085.
31. Lizneva D., Gavrilova-Jordan L., Walker W., Azziz R. (2016) Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, vol. 37, pp. 98–118. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003.
32. Yildiz B., Bolour S., Woods K., Moore A. (2010) Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*, vol. 16, no 1, pp. 51–64. doi: 10.1093/humupd/dmp024.
33. Legro R., Arslanian S., Ehrmann D., Hoeger K. (2013) Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 98, no 12, pp. 4565–4592. doi: 10.1210/jc.2013-2350.
34. Lizneva D. (2016) The criteria, prevalence and phenotypes of PCOS. *Fertil. Steril*, vol. 106, no 1, pp. 6–15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.003.
35. Mozheyko L. (2002) Stanovleniye reproduktivnoy sistemy u devochek-podrostkov i korrektsiya eye narusheniy [The formation of the reproductive system in adolescent girls and the correction of its disorders]. Minsk: Belarusian State Medical University. (in Russian)
36. Legro R. (2012) Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med*, vol. 30, no 6, pp. 496–506. doi: 10.1055/s-0032-1328878.
37. Nolan C., Prentki M. (2019) Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res*, vol. 16, no 2, pp. 118–127. doi: 10.1055/s-0032-1328878.
38. Randeve H., Tan B., Weickert M., Lois K., Nestler J., Sattar N. (2012) Cardiometabolic Aspects of the Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev*, vol. 33, no 5, pp. 812–841. doi: 10.1210/er.2012-1003.
39. Manneras-Holm L. (2011) Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, vol. 96, no 2, pp. 304–311. doi: 10.1210/jc.2010-1290.
40. Solopova A., Chashchin A., Solopova A., Makatsariya A. (2016) Sovremennyye vzglyady na patogenezi i vozmozhnosti diagnostiki epiteliального raka yaichnikov [Current opinions concerning the pathogenesis of epithelial ovarian cancer and new diagnostic approaches to the disease]. *Akusherstvo. ginekologiya i reproduksiya*, vol. 10, no 1, pp. 75–83. doi: 10.17749/2313-7347.2015.10.1.075-083/