

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2026 • ТОМ 20 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2026 Vol. 20 No 1

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: [info@irbis1.ru](mailto:info@irbis1.ru).



# Выбор лечения для восстановления овуляции у пациенток с ожирением и олиго-/аменореей с помощью нейросетевой технологии

Г.Б. Дикке<sup>1</sup>, В.А. Мудров<sup>2</sup>, Р.М. Эфендиева<sup>3</sup>, З.А. Абусева<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования имени Ф.И. Иноземцева»;  
Россия, 190013 Санкт-Петербург, Московский проспект, д. 22, литера М;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 672000 Чита, ул. Горького, д. 39а;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 367000 Махачкала, площадь Ленина, д. 1

**Для контактов:** Галина Борисовна Дикке, e-mail: [galadikke@yandex.ru](mailto:galadikke@yandex.ru)

## Резюме

**Введение.** Около 20 % женщин репродуктивного возраста страдают ожирением, и у более половины из них наблюдаются нарушения менструального цикла, ановуляция и бесплодие.

**Цель:** определить предикторы восстановления овуляции и разработать модель индивидуального выбора лечения у пациенток с ожирением и олиго-/аменореей на основе нейросетевой технологии.

**Материал и методы.** В проспективное рандомизированное контролируемое исследование были включены 80 пациенток с ожирением и олиго-/аменореей, которые были распределены на 2 группы, в течение 6 месяцев получавших следующую терапию: 40 пациенток (группа I) – комбинацию миоинозитола, D-хироинозитола, фолиевой кислоты и марганца, другие 40 пациенток (группа II) – метформин. После лечения пациентки обеих групп были распределены на 2 кластера по признаку «ановуляция/овуляция». Определяли антропометрические показатели, выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, измеряли параметры углеводного и жирового обмена, гормонального статуса, содержание в крови аминокислот, пептидов, цитокинов, маркеров воспаления, изучали микронутриентный состав крови. Для создания модели прогноза восстановления овуляции использовали процедуру многослойного перцептрона. Прогностическую ценность модели определяли с помощью ROC-анализа.

**Результаты.** Возраст пациенток в среднем составил  $27,9 \pm 3,8$  лет, индекс массы тела (ИМТ) –  $33,4 [31,2; 34,0]$  кг/м<sup>2</sup>. В качестве значимых предикторов восстановления овуляции с помощью нейросетевого анализа были определены: отношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), продолжительность менструального цикла, индекс инсулинорезистентности (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR), C-реактивный белок, лептин, фолликулостимулирующий гормон, 25-гидроксикальциферол (витамин D), фактор некроза опухоли альфа. Поскольку большинство показателей отражают метаболический профиль пациенток, то вмешательства для восстановления овуляции необходимо в первую очередь направить на его коррекцию. Разработанная модель для прогнозирования наступления овуляции обладает чувствительностью 100 %, специфичностью 80 %, точностью 93,8 %, площадь под ROC-кривой составляет 0,985 ( $p < 0,001$ ), что позволяет считать модель достаточно информативной для выбора конкретного лекарственного средства. Для практических целей разработан онлайн калькулятор индивидуального выбора препарата (точность – 91,7 %).

**Заключение.** Комплексный подход, основанный на нейросетевом анализе параметров исследования, доступных для широкой клинической практики, является перспективным для прогнозирования наступления овуляции при применении конкретного препарата ввиду его высокой информативности.

**Ключевые слова:** ожирение, олигоменорея, аменорея, овуляция, ановуляция, нейросетевой анализ

**Для цитирования:** Дикке Г.Б., Мудров В.А., Эфендиева Р.М., Абусуева З.А. Выбор лечения для восстановления овуляции у пациенток с ожирением и олиго-/амеореей с помощью нейросетевой технологии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;20(1):34–50. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.688>.

## Treatment selection and anovulation predictors in patients with obesity and oligo-/amenorrhea assisted by neural network technology

Galina B. Dikke<sup>1</sup>, Viktor A. Mudrov<sup>2</sup>, Ramina M. Efendieva<sup>3</sup>, Zuhra A. Abusueva<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Inozemtsev Academy of Medical Education; 22 Litera M, Moskovskiy Prospekt, Saint Petersburg 190013, Russia;

<sup>2</sup>Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation; 39a Gorky Street, Chita 672000, Russia;

<sup>3</sup>Dagestan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Lenin Square, Makhachkala 367000, Russia

**Corresponding author:** Galina B. Dikke, e-mail: [galadikke@yandex.ru](mailto:galadikke@yandex.ru)

### Abstract

**Introduction.** Approximately 20 % of reproductive age women are obese, and more than half of them experience menstrual irregularities, anovulation, and infertility.

**Aim:** to determine predictors of ovulation restoration and to develop a model for individual treatment selection in patients with obesity and oligo-/amenorrhea based on neural network technology.

**Materials and Methods.** The prospective randomized controlled study included 80 women – patients with obesity and oligo-/amenorrhea, divided into 2 groups, who received the following therapy for 6 months: 40 patients (group I) – a combination of myoinositol, D-chiroinositol, folic acid and manganese, the other 40 patients (group II) – metformin. After treatment, patients from both groups were divided into two clusters based on the "anovulation/ovulation" criterion. Anthropometric parameters were determined, pelvic organs ultrasound was performed, laboratory tests (indicators of carbohydrate and fat metabolism, amino acids and peptides, hormonal status, blood cytokine levels, inflammation markers, and blood micronutrient composition) were performed. To create a model for predicting ovulation restoration, a multilayer perceptron procedure was used. The diagnostic value of the prognostic model was determined using ROC analysis.

**Results.** The average age of the patients was  $27.9 \pm 3.8$  years, with the average body mass index (BMI) 33,4 [31.2; 34.0] kg/m<sup>2</sup>. The following parameters were identified as significant anovulation predictors using neural network analysis: waist-to-hip ratio (WHR), menstrual cycle duration, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR), C-reactive protein, leptin, follicle-stimulating hormone, 25-hydroxycalciferol (vitamin D), and tumour necrosis factor alpha. Because these parameters reflect the metabolic profile in patients, interventions to restore ovulation should primarily be aimed at correcting it. The developed model for predicting the onset of ovulation has a sensitivity of 100 %, specificity of 80 %, accuracy of 93.8 %; the area under the ROC curve is 0.985 ( $p < 0.001$ ), which allows to consider it sufficiently informative for specific drug selection. For practical purposes, an online calculator for individual drug selection has been developed (accuracy – 91.7 %).

**Conclusion.** An integrated approach based on neural network analysis of study parameters available for wide clinical practice is promising for predicting the onset of ovulation while using a specific drug due to its high information content.

**Keywords:** obesity, oligomenorrhea, amenorrhea, ovulation, anovulation, neural network analysis

**For citation:** Dikke G.B., Mudrov V.A., Efendieva R.M., Abusueva Z.A. Treatment selection and anovulation predictors in patients with obesity and oligo-/amenorrhea assisted by neural network technology. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;20(1):34–50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.688>.

### Введение / Introduction

Чрезмерное накопление жира в организме (избыточная масса тела и ожирение) является многофакторным заболеванием, распространенность которого за

последние 30 лет существенно возросла и в мировой популяции достигла в среднем 39 %, а в некоторых регионах – 85 % [1]. В России наблюдается аналогичная тенденция – заболевание встречается у 60 % населения, причем женщины страдают чаще, чем мужчины

**Основные моменты****Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Около 20 % женщин репродуктивного возраста страдают ожирением, и у более половины из них наблюдаются нарушения менструального цикла (МЦ), ановуляция и бесплодие.
- ▶ Для лечения пациенток с ожирением широко используется метформин. Однако его действие ограничивается влиянием на углеводный обмен. Метформин не имеет показаний для лечения ожирения.
- ▶ Положительные результаты продемонстрировали препараты на основе миоинозитола (МИ) и D-хироинозитола (D-ХИ), общее название – инозитол, в качестве сенситайзеров инсулина, а также средств для восстановления МЦ и овуляции.

**Что нового дает статья?**

- ▶ Выявлены наиболее значимые параметры, определяющие восстановление овуляции: прием инозитола или метформина, отношение объема талии к объему бедер, продолжительность МЦ, индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), C-реактивный белок, лептин, фолликулостимулирующий гормон, 25-гидроксикальциферол, фактор некроза опухоли альфа.
- ▶ Разработана модель прогноза наступления овуляции при применении конкретного препарата (чувствительность – 100 %, специфичность – 80 %, точность – 93,8 %; площадь под ROC-кривой – 0,985;  $p < 0,001$ ).

**Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?**

- ▶ Необходим дифференцированный подход к выбору лечения на основании определенных предикторов нарушений углеводного и липидного обмена, гормонального статуса и других показателей.
- ▶ Разработанная модель прогноза была использована для создания онлайн калькулятора, с помощью которого в рутинной клинической практике возможен индивидуальный выбор лечения для восстановления овуляции у пациенток с ожирением и олиго-/аменореей (точность – 91,7 %).

(32 % против 28 % соответственно) [2]. Ожирение сопряжено с развитием метаболических нарушений, негативно влияющих на сердце и кровеносные сосуды, способствует развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа, заболеваний опорно-двигательного аппарата, что снижает качество и продолжительность жизни, определяя как медицинскую, так и социальную значимость проблемы [1].

Около 20 % женщин репродуктивного возраста страдают ожирением, и у более половины из них наблюдаются нарушения менструального цикла (НМЦ), ановуляция и бесплодие [2]. Так, в многочисленных исследованиях было показано, что олиго- и аменорея встречаются в 4 раза чаще у пациенток с ожирением по сравнению с женщинами с нормальной массой тела, у них в 3 раза чаще наблюдается бесплодие, и экстракорпоральное оплодотворение на 25 % реже приводит к наступлению беременностей и рождений [3, 4]. Авторы отмечают, что шансы наступления беременности снижаются в 2,5 раза у женщин с избыточной массой тела и регулярным менструальным циклом

**Highlights****What is already known about this subject?**

- ▶ About 20 % of reproductive age women are obese, and more than half of them experience menstrual cycle (MC) disorders, anovulation and infertility.
- ▶ Metformin is widely used to treat obese patients. However, its action is limited to its effect on carbohydrate metabolism. Metformin is not indicated for treatment of obesity.
- ▶ Positive results have been demonstrated by drugs based on myoinositol (MI) and D-chiroinositol (D-CI), general name – inositol, as insulin sensitizers, as well as agents for restoring the menstrual cycle and ovulation.

**What are the new findings?**

- ▶ The most significant parameters determining the restoration of ovulation were identified: intake of inositol or metformin, waist-to-hip ratio, MC duration, Insulin Resistance index (HOMA-IR), C-reactive protein, leptin, follicle-stimulating hormone, 25-hydroxycalciferol, tumor necrosis factor alpha.
- ▶ A model for predicting the onset of ovulation while using a specific drug was developed (sensitivity – 100 %, specificity – 80 %, accuracy – 93.8 %; area under the ROC curve – 0.985;  $p < 0.001$ ).

**How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?**

- ▶ A differentiated approach to select treatment modality is required based on certain predictors of carbohydrate and lipid metabolism disorders, hormonal status and other indicators.
- ▶ The developed prognostic model was used to create an online calculator, which allows for individual treatment selection for restoring ovulation in patients with obesity and oligo-/amenorrhea in routine clinical practice (accuracy – 91.7 %).

(МЦ), а у пациенток с ожирением и НМЦ уменьшаются на 5 % на каждую единицу индекса массы тела (ИМТ) выше 30 кг/м<sup>2</sup> [5–7]. При показателях ИМТ более 30,0 кг/м<sup>2</sup> и регулярных менструациях риск ановуляции повышается на 3 % на единицу ИМТ независимо от концентрации тестостерона в крови [8]. В связи с высокой частотой ожирения в популяции, которое экспертами расценивается как эпидемия, прогнозируется и рост когорты женщин с бесплодием, обусловленным ановуляцией.

Для лечения пациенток с ожирением широко используется метформин – препарат, доказавший свою эффективность в снижении инсулинорезистентности (ИР) и улучшении метаболизма глюкозы [9]. Однако показанием для его применения является сахарный диабет 2-го типа, но не ожирение, что связано с недостатком доказательств. Кроме того, побочные эффекты (лактоацидоз, снижение уровней тиреотропного гормона, нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), недостаточность фолиевой кислоты), отличающиеся высокой частотой, ограничивают

применение метформина [10]. К тому же у женщин с ожирением при приеме метформина вероятность овуляции на 78 % ниже, чем у женщин без ожирения [11]. Возможно, это связано с тем, что метформин не оказывает влияния на содержание в крови глюкозы натощак, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и андростендиона, что было показано в систематическом обзоре и метаанализе [12].

Поэтому актуальным является поиск новых методов восстановления овуляции у женщин, страдающих ожирением, которые оказывали бы влияние на совокупность патогенетических механизмов.

Многочисленные исследования, выполненные за последние 40 лет, показали хорошие результаты при использовании такого сенситайзера инсулина, как инозитол, который представляет собой два изомера – миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (D-ХИ) [13–15]. Инозитол применяется для лечения метаболических и гормональных нарушений и продемонстрировал потенциал в восстановлении регулярности МЦ и овуляции. D. Greff с соавт. (2023) в метаанализе сравнили результаты применения комплексов МИ/D-ХИ и метформина и продемонстрировали сопоставимую эффективность обоих препаратов в снижении ИМТ и ИР, однако МИ/D-ХИ оказывал большее влияние на снижение уровней андрогенов [16]. Один метаанализ из 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показал, что частота овуляции при приеме метформина может быть выше по сравнению с плацебо или отсутствием лечения (относительный риск (ОР) = 2,64; 95 % доверительный интервал (ДИ) = 1,85–3,75; доказательства низкого качества) [17]; в другом метаанализе из 22 РКИ инозитол превосходил метформин в восстановлении МЦ (отношение шансов (ОШ) = 14,7; 95 % ДИ = 2,31–93,58; доказательства среднего качества) [18].

Вместе с тем степень нарушений углеводного обмена у женщин с ожирением и ановуляцией может быть разной, и не у всех из них наблюдаются явления гиперандрогении, что позволяет предположить необходимость дифференцированного подхода к выбору лечения на основании определенных предикторов этих нарушений.

**Цель:** определить предикторы восстановления овуляции и разработать модель индивидуального выбора лечения у пациенток с ожирением и олиго-/аменореей на основе нейросетевой технологии.

## Материалы и методы / Materials and Methods

### Дизайн исследования / Study design

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование, в котором приняли участие 80 пациенток с ожирением и олиго-/аменореей, выполнено

в период с июня 2021 г. по декабрь 2022 г. в ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета. Набор клинического материала проводили в женской консультации № 5 ГБУ Республики Дагестан «Городская клиническая больница» и Медицинского центра гинекологии, репродукции и ЭКО «Поколение» (ООО «Интеграмед», Махачкала).

### Критерии включения и исключения / Inclusion and exclusion criteria

**Критерии включения:** пациентки в возрасте от 19 до 36 лет; диагноз: E.66.80 – ожирение I степени (ВОЗ) у пациенток в возрасте 18 лет и старше (ИМТ от 30 до 34,9 кг/м<sup>2</sup>) или E.66.81 – ожирение II степени (ВОЗ) у пациенток в возрасте 18 лет и старше (ИМТ от 35 до 39,9 кг/м<sup>2</sup>) и N91.4 – вторичная олигоменорея (редкие менструации после установившегося цикла) или N91.1 – вторичная аменорея (отсутствие менструаций после их установившейся регулярности); письменное информированное добровольное согласие, подписанное пациенткой.

**Критерии исключения:** аномальные маточные кровотечения структурного характера (лейомиома матки, эндометриоз, внутриматочные синехии и т. п.); гипопункция и другие нарушения гипофиза (центральный гипогонадизм); первичная яичниковая недостаточность; дисфункция яичников неуточненная; синдром поликистозных яичников; нарушения со стороны эндокринной системы (синдром Кушинга, акромегалия, сахарный диабет 1-го и 2-го типа); злокачественные новообразования; любая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации; использование лекарственных препаратов и биологически активных добавок к пище, которые могут оказать влияние на показатели метаболического обмена (кроме изучаемых); нежелание пациентки участвовать в исследовании.

### Расчет выборки / Sample size calculation

Использовали результаты исследования с участием пациенток с ожирением, лечившихся метформинном, в котором восстановление овуляции произошло у 45,7 % из них [18], и на основании гипотезы, что при применении инозитола для лечения таких пациенток будет получен эффект, превышающий метформин на 30 %. При расчете приняты значения допустимых ошибок I рода ( $\alpha = 0,05$ ) и II рода ( $\beta = 0,2$ ), мощность статистического теста 80 % и распределение 1/1. Указанные параметры были введены в программу G\*Power (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Германия), которая рассчитала, что для получения репрезентативных результатов выборка должна составлять не менее 64 пациенток – по 32 в каждой группе при условии, что все они пройдут лечение (intent-to-treat) и будут включены в статистический анализ. Возможность участия

в исследовании оценивали с помощью скрининга среди 120 женщин, в результате которого было отобрано 80 пациенток, соответствовавших критериям включения/исключения.

### Группы пациенток / Patient groups

Рандомизация пациенток выполнена на 2 группы методом генерации случайной последовательности распределения (использовали таблицы случайных чисел) с равной вероятностью (50 %) включения в группы (использовали метод сокрытия с помощью конвертов).

В группе I (n = 40) пациентки получали фиксированную комбинацию, содержащую МИ (1000 мг), D-ХИ (200 мг), фолиевую кислоту (200 мкг) и марганец (5 мг), внутрь 2 раза в сутки.

В группе II (n = 40) пациентки принимали метформин 1000 мг с пролонгированным высвобождением внутрь 1 раз в сутки.

Оба препарата пациентки принимали с первого дня МЦ или с любого дня при аменорее в течение 6 месяцев.

### Методы исследования / Study methods

Проводили опрос пациенток (жалобы и анамнез), общее и гинекологическое обследование, определяли характер МЦ. Измеряли рост, массу тела, окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ); рассчитывали ИМТ по формуле:  $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ ; определяли тип ожирения путем расчета индекса ОТ/ОБ.

Выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (аппарат Mindray Resona 7, Китай; датчики: трансвагинальный V11-3HU, конвексный C5-1U) на 5–7-й день спонтанного МЦ или стимулированного в течение 10 дней гестагенами при аменорее. Наличие/отсутствие овуляции определяли по данным УЗИ на 13–15-й день МЦ и на 16–17-й день в этом же цикле.

Лабораторные исследования проводили в лаборатории МЦ «Лекарь» (ООО «Профессорский», Махачкала, Россия). Общий анализ крови выполняли методом флуоресцентной проточной цитометрии (использовали тест системы «Sysmex Corporation», Япония; анализатор Sysmex XN1000, «Sysmex Corporation», Япония). С применением соответствующих диагностических наборов определяли содержание глюкозы глюкозооксидазным методом; гликированного гемоглобина – ферментативным способом; триглицеридов – методом GPO-POD; холестерина, ЛПВП и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – методом прямого определения; С-реактивного белка (СРБ) – методом автоматической иммунотурбидиметрии; сывороточного железа – методом колориметрического анализа (наборы Шэньчжэнь Майндрей Био-Медикал Электроникс Ко, Китай; анализатор MINDRAY BS-620M, производитель Mindray, Китай); фолиевой кислоты – имму-

нохемилюминесцентным методом (Roche Diagnostics GmbH, Германия; анализатор MINDRAY BS-620M, производитель Mindray, Китай); марганца – наборами для масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (масс-спектрометр EXPEC 7350, производитель Focused Photonics Inc (FPI), Китай); лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина, эстрадиола, витамина D (25-гидроксикальциферола, 25(OH)D) – иммунохемилюминесцентным методом (наборы Шэньчжэнь Майндрей Био-Медикал Электроникс Ко, Китай; аппарат MINDRAY CL-2000i, производитель Mindray, Китай); инсулина, гомоцистеина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), дегидроэпиандростерон сульфата (ДГЭА-С), свободного тестостерона, тиреотропного гормона и лептина – иммунохемилюминесцентным методом; прогестерона – твердофазным хемилюминесцентным иммуноферментным методом; ферритина – количественным методом (наборы Siemens Healthcare Diagnostics Products Limited, Великобритания; аппарат IMMULITE 2000XPi, производитель Siemens Healthcare Diagnostics, Германия); магния – с ксилитиновым сириним («Magnesium Kit», Китай-Германия; анализатор MINDRAY BS-620M, Китай). Фактор фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF) определяли с использованием тест-системы ФВАг (маркер эндотелиальной дисфункции) двухэтапным иммуноферментным методом (типа «сэндвич») и флуоресцентного определения продуктов реакции (ИФ-ФА; ИФА-анализатор ADC ELISA 400, производитель Yantai ADC, Китай). Определение интерлейкинов (англ. interleukin, IL) IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли (англ. tumor necrosis factor-alpha, TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови проводили твердофазным иммуноферментным методом (набор реагентов «ИФА-БЕСТ», ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Новосибирск; ИФА-анализатор производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», Новосибирск).

Индекс инсулинорезистентности (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) рассчитывали по формуле:  $HOMA-IR = \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5$ .

После курса лечения и получения результатов контрольного обследования пациентки были разделены на 2 кластера в каждой группе по признаку «ановуляция/овуляция» (всего 4 кластера). Далее весь комплекс полученных параметров использовали для определения предикторов восстановления овуляции в нейросетевом анализе и разработки онлайн-калькулятора для индивидуального выбора препарата.

### Статистический анализ / Statistical analysis

Статистический анализ выполняли с использованием программного комплекса IBM SPSS Statistics версии 25.0 (IBM Corp., США). Нормальность распределения количественных переменных оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Количественные данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандарт-

ное отклонение ( $M \pm SD$ ) при нормальном распределении или медианы с межквартильным размахом ( $Me [Q_1; Q_3]$ ) при его отсутствии. Качественные признаки описаны абсолютными частотами и относительными долями ( $n, \%$ ).

Попарное сравнение независимых групп по количественным переменным проводили с применением U-критерия Манна–Уитни, по категориальным – с использованием критерия  $\chi^2$ . В условиях нормального распределения данных дополнительно применяли параметрические методы: t-критерий Стьюдента для сравнения двух групп и однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорной поправкой Бонферрони при множественных сравнениях. При использовании ANOVA для сравнения кластеров применяли критерий Краскелла–Уоллиса. Статистическую значимость различий устанавливали при уровне  $p < 0,05$ , принимая вероятность ошибок I и II рода равной 5 % ( $\alpha = 0,05$ ) и 20 % ( $\beta = 0,20$ ) соответственно; при попарном сравнении кластеров –  $p < 0,0083$ . Ассоциацию между лечебным вмешательством и клиническим исходом оценивали посредством расчета относительного риска (ОР) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Для создания модели прогноза использовали процедуру многослойного перцептрона (модуль Neural Networks программы IBM SPSS Statistics V. 25,0; IBM Corporation, США). Статистически значимые параметры были включены в выборки, использованные для машинного обучения ( $n = 80$ ) и тестирования ( $n = 24$ ). Тестовая выборка была сформирована методом Random Split. Прогностическую ценность модели, основанной на нейросетевом анализе, оценивали путем ROC-анализа и определения точки cut-off по максимальному значению индекса Юдена. В ходе ROC-анализа определяли чувствительность (доля истинно положительных результатов), специфичность (доля истинно отрицательных результатов) и точность (доля правильных прогнозов от общего числа прогнозов), а также площадь под ROC-кривой (ROC-AUC; англ. area under curve). Учитывая необходимость исключения мультиколлинеарности между коррелирующими параметрами, для выбора оптимальной модели использовали информационные критерии Акаике (англ. Akaike information criterion, AIC) и Байеса (англ. Bayesian information criterion, BIC), что позволило определить комбинацию предикторов, обеспечивающую наилучшее качество модели.

## Результаты / Results

### Общие сведения о пациентках / Patients general information

Возраст всех пациенток в среднем составил  $27,9 \pm 3,8$  лет: в группе I –  $28,1 \pm 3,7$  лет, в группе II –  $27,7 \pm 3,9$  лет ( $p = 0,27$ ). Общая характеристика пациенток представлена в **таблице 1**. Результаты анализа сви-

детельствуют об отсутствии статистически значимых различий между группами I и II по всем показателям. Возраст менархе составил 13 [12; 14] лет, коитархе – 20,5 [19; 22] лет. У 47,5 и 40,0 % пациенток в группах I и II соответственно отмечено бесплодие ( $p = 0,65$ ).

### Результаты объективных, функциональных и лабораторных исследований / Results of objective, functional, and laboratory tests

Артериальное давление на момент включения в исследование у всех пациенток соответствовало нормальным значениям: систолическое – 120,0 [110,0; 125,0] мм рт. ст. в обеих группах, диастолическое – 77,5 [70,0; 80,0] мм рт. ст. в группе I и 80,0 [75,0; 80,0] мм рт. ст. в группе II ( $p = 0,58$ ).

Олигоменорея диагностирована у 90 % пациенток, аменорея – у 10 % в обеих группах, обильные менструальные кровотечения (ОМК) – у 85 и 90 % соответственно, при этом анемия выявлена в среднем у 40 % пациенток.

Результаты УЗИ показали, что объем яичников был больше нормы в группах I и II и составлял: правый – 12,1 [10,2; 13,3] см<sup>3</sup> и 12,4 [11,3; 13,2] см<sup>3</sup> ( $p = 0,86$ ), левый – 10,6 [9,2; 12,2] см<sup>3</sup> и 12,4 [11,3; 13,2] см<sup>3</sup> ( $p = 0,60$ ) соответственно, с наличием мультифолликулярной структуры.

В группе I овуляторные циклы регистрировалась на 40 % чаще после лечения, чем до него ( $p = 0,01$ ), в группе II – лишь на 17,5 % ( $p = 0,33$ ). У пациенток, получавших инозитол, шансы наступления овуляции были в 2 раза выше по сравнению с исходным показателем (ОР = 2,14; 95 % ДИ = 1,36–3,39;  $p < 0,001$ ); тогда как в группе II разница не была статистически значимой (ОР = 1,39; 95 % ДИ = 0,91–2,11;  $p = 0,18$ ).

После того, как пациентки были разделены на кластеры с ановуляцией и овуляцией, статистически значимых различий по большинству показателей выявлено не было (**табл. 2**), кроме ОТ/ОБ: у пациенток с восстановленной овуляцией отношение ОТ/ОБ было статистически значимо ниже, чем у тех, у кого ановуляция сохранялась.

Данные лабораторного исследования приведены в **таблицах 3 и 4**. Обращает на себя внимание, что показатели углеводного обмена (глюкоза натощак и гликированный гемоглобин) были в пределах референсных значений, однако уровень инсулина выше 13 мкЕД/мл свидетельствовал о наличии ИР, что подтверждалось высокими значениями индекса НОМА-IR. Статистически значимую разницу между пациентками с ановуляцией и овуляцией имели показатели красной крови, значения ЛПНП, лептина, СРБ и 25(ОН)D. При этом уровень лептина существенно превышал референсные (3,7–11,1 нг/мл) значения и варьировал между кластерами от 39,7 до 54,0 нг/мл.

При анализе **таблицы 4** обращает на себя внимание статистически значимо более высокий уровень

Выбор лечения для восстановления овуляции у пациенток с ожирением и олиго-/аменореей с помощью нейросетевой технологии

Таблица 1. Общая характеристика пациенток.

Table 1. Patients general characteristics.

Показатель, n (%) Parameter, n (%)	Группа I Group I n = 40	Группа II Group II n = 40	p
<b>Образование / Education</b>			
Среднее, средне-специальное / Secondary, secondary specialized	19 (48,0)	20 (50,0)	0,82
Высшее, ученая степень / Higher, academic degree	21 (52,0)	20 (50,0)	0,82
<b>Сфера деятельности / Field of activity</b>			
Служащие и сфера услуг / Employees and service sector	32 (80,0)	31 (77,5)	0,09
Рабочие / Workers	1 (2,5)	4 (10,0)	0,17
Не работающие / Not working	7 (17,5)	5 (12,5)	0,53
<b>Семейное положение / Marital status</b>			
Замужем / Married	35 (87,5)	35 (87,5)	1,0
Разведена/вдова / Divorced/widowed	5 (12,5)	5 (12,5)	1,0
<b>Репродуктивная функция / Reproductive function</b>			
Беременности, всего / Pregnancies, total	30 (75,0)	30 (75,0)	1,0
из них: роды / of which: childbirth	24 (60,0)	27 (67,5)	0,64
аборт / abortions	18 (45,0)	14 (35,0)	0,36
выкидыши / miscarriages	18 (45,0)	14 (35,0)	0,36
<b>Гинекологические заболевания в анамнезе / History of gynecological diseases</b>			
Интраэпителиальные поражения шейки матки / Intraepithelial lesions of the cervix	1 (2,5)	1 (2,5)	0,47
Бактериальный вагиноз / Bacterial vaginosis	3 (7,5)	2 (5,0)	1,0
Кисты яичников / Ovarian cysts	8 (20,0)	4 (10,0)	0,35
Кандидозный вульвовагинит / Candidal vulvovaginitis	10 (25,0)	15 (37,5)	0,33
Воспалительные заболевания органов малого таза / Inflammatory diseases of the pelvic organs	4 (10,0)	4 (10,0)	0,71
Миома матки / Uterine fibroids	2 (5,0)	2 (5,0)	0,61
Эндометриоз / Endometriosis	1 (2,5)	0	1,0
Бесплодие / Infertility	19 (47,5)	16 (40,0)	0,65
<b>Соматические заболевания в анамнезе / History of somatic diseases</b>			
Болезни органов дыхания / Respiratory diseases	9 (22,5)	6 (15,0)	0,57
Болезни желудочно-кишечного тракта / Gastrointestinal diseases	20 (50,0)	21 (52,5)	1,0
Болезни сердечно-сосудистой системы / Cardiovascular diseases	3 (7,5)	2 (5,0)	1,0
Болезни мочевой системы и мочевыводящих путей / Diseases of the urinary system and urinary tract	5 (12,5)	5 (12,5)	0,74
Болезни органов кроветворения (анемия) / Diseases of the hematopoietic organs (anemia)	17 (42,5)	15 (37,5)	0,82

Примечание: для оценки «p» использовали критерий  $\chi^2$ .

Note:  $\chi^2$  test was used to estimate «p» values.

ЛГ, ФСГ, свободного тестостерона и провоспалительных цитокинов IL-8 и TNF- $\alpha$ , различавшиеся между кластерами.

### Результаты нейросетевого анализа / Results of neural network analysis

Для создания модели прогноза использовали процедуру многослойного перцептрона. Число входных нейронов составило 10 единиц – они включали параметры, которые нейронная сеть выбрала как наи-

более важные: прием инозитола или метформина, ОТ/ОБ, продолжительность МЦ (прМЦ), НОМА-IR, СРБ, лептин, ФСГ, 25(OH)D, TNF- $\alpha$ . Указанные параметры обладают в сравнении с прочими не только наибольшей важностью, но и патогенетически обоснованным значением (рис. 1).

Обучение искусственной нейронной сети (ИНС) реализовывали в модуле Neural Networks программной платформы IBM SPSS Statistics, основанном на алгоритме обратного распространения ошибки. Веса ней-

Таблица 2. Возраст и результаты антропометрического исследования.

Table 2. Subject age and results of anthropometric study.

Показатель Parameter Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Группа I / Group I n = 40		Группа II / Group II n = 40		p
	Кластер 1 (ановуляция) Cluster 1 (anovulation) n = 10	Кластер 2 (овуляция) Cluster 2 (ovulation) n = 30	Кластер 3 (ановуляция) Cluster 3 (anovulation) n = 15	Кластер 4 (овуляция) Cluster 4 (ovulation) n = 25	
Возраст, лет / Age, years	29,5 [28,3; 31,3]	28,5 [24,8; 30,3]	29,0 [26,0; 31,0]	30,0 [27,0; 33,5]	0,28
Рост, см / Height, cm	161,0 [156,8; 165,0]	162,5 [160,0; 168,0]	162,0 [160,0; 163,0]	164,0 [161,5; 165,5]	0,19
Масса тела, кг / Body weight, kg	85,0 [78,5; 87,5]	87,0 [81,0; 93,5]	87,0 [84,0; 91,0]	88,0 [85,5; 91,0]	0,26
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	31,8 [31,2; 34,2]	32,4 [31,2; 34,0]	33,2 [32,0; 35,5]	32,6 [31,6; 33,5]	0,15
Объем талии (ОТ), см Waist circumference (WC), cm	92,0 [87,3; 93,5]	89,0 [86,0; 91,0]	88,0 [85,0; 91,0]	89,0 [86,0; 90,0]	0,20
Объем бедер (ОБ), см Hip circumference (HC), cm	100,5 [98,8; 102,5]	104,5 [101,0; 108,3]	100,0 [99,0; 105,0]	101,0 [100,5; 103,0]	0,12
ОТ/ОБ / Waist-to-hip ratio	0,90 [0,84; 0,93]	0,85 [0,82; 0,86]	0,89 [0,83; 0,90]	0,86 [0,84; 0,88]	<b>0,03</b>

**Примечание:** для оценки «p» использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий Краскелла–Уоллиса; статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ , при попарном сравнении кластеров –  $p < 0,0083$ ; выделены статистически значимые различия.

**Note:** one-way analysis of variance (ANOVA) and Kruskal–Wallis test were used to estimate «p» values; statistical significance was defined as  $p < 0.005$ , and  $p < 0.0083$  for pairwise cluster comparisons; significant differences are highlighted in bold.

ронов оптимизировались путем минимизации функции потерь, определяемой как отклонение прогнозируемых значений модели от наблюдаемых. Обновление весов осуществлялось методом градиентного спуска в направлении, противоположном градиенту функции ошибки, что обеспечивало последовательное повышение прогностической точности модели. Таким образом, вклад каждого нейрона в предсказание целевой переменной определялся его весом и уточнялся итеративно на протяжении процесса обучения.

Учитывая число входных нейронов, в архитектуру многослойного перцептрона было включено 2 скрытых слоя. Автоматический выбор архитектуры позволил вычислить оптимальное количество нейронов в указанных скрытых слоях, равное 5 и 4 соответственно, и позволяющее при этом максимально эффективно прогнозировать интересующий исход (наступление овуляции при применении конкретного препарата). Для создания взаимосвязи взвешенных сумм объектов с последующим слоем значений данных объектов в обоих скрытых слоях в качестве функции активации использовался гиперболический тангенс. В качестве функции ошибки выступала сумма квадратов. Выходной слой содержал 3 целевые (зависимые) переменные – наличие овуляции при применении инозитола (Результат 1) или метформина (Результат 2) или ее отсутствие (Результат 3). Архитектура разработанной нейронной сети представлена на рисунке 2.

Результаты 1, 2 и 3 определены путем последовательного прохождения входных данных через нейроны

первого и второго скрытых слоев многослойного перцептрона. Каждый результат – это нелинейная функция всех входных признаков, взвешенных по обученным весам и смещениям. Они формируются на выходном слое на основе всей информации, пропущенной через нейронную сеть.

Оценка точности прогноза с помощью нейронной сети показала, что у всех 30 пациенток, относящихся к кластеру 2 (наступление овуляции при применении комплекса, содержащего инозитол), получен Результат 1 – положительный прогноз, что составило 100 % (30/30); у 25 пациенток, относящихся к кластеру 4 (наступление овуляции при применении препарата метформина), получен Результат 2 – положительный прогноз также у 100 % (25/25). Среди 25 пациенток, у которых овуляция не наступила (кластеры 1 и 3), нейронная сеть правильно отнесла 20 пациенток (80 %) к Результату 3 (ановуляция), 5 пациенток (20 %) отнесла ошибочно к Результату 2 (овуляция). Таким образом, чувствительность разработанной модели составила 100 %, специфичность – 80 %, точность прогноза – 93,8 %, что было подтверждено оценкой площади под ROC-кривой (ROC-AUC = 0,985 ± 0,048; 95 % ДИ = 0,981–1,0;  $p < 0,001$ ). Значение AUC = 1 безошибочно разделяет положительные и отрицательные примеры, а значение близкое к 1 имеет высокую предсказательную способность. Полученные параметры позволяют считать разработанную модель достаточно информативной для прогноза наступления овуляции при применении конкретного препарата (рис. 3).

Выбор лечения для восстановления овуляции у пациенток с ожирением и олиго-/аменореей с помощью нейросетевой технологии

Таблица 3. Результаты общего и биохимического исследования крови.

Table 3. Subject results of general and biochemical blood tests.

Показатель Parameter Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Группа I / Group I n = 40		Группа II / Group II n = 40		p
	Кластер 1 (ановуляция) Cluster 1 (anovulation) n = 10	Кластер 2 (овуляция) Cluster 2 (ovulation) n = 30	Кластер 3 (ановуляция) Cluster 3 (anovulation) n = 15	Кластер 4 (овуляция) Cluster 4 (ovulation) n = 25	
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	5,2 [5,0; 5,6]	5,2 [5,1; 5,4]	5,2 [5,0; 5,5]	5,4 [4,9; 5,6]	0,97
Инсулин, мкЕД/мл / Insulin, µU/ml	13,3 [11,8; 14,0]	12,5 [12,6; 15,0]	12,7 [11,3; 13,9]	12,9 [10,9; 14,6]	0,47
Индекс НОМА-IR / HOMA-IR	3,15 [2,66; 3,36]	3,1 [2,80; 3,53]	2,8 [2,51; 3,5]	3,0 [2,57; 3,50]	0,63
Гликированный гемоглобин, % Glycated hemoglobin, %	5,15 [5,00; 5,35]	5,3 [5,1; 5,5]	5,1 [5,0; 5,3]	5,1 [4,9; 5,4]	0,10
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/L	5,58 [5,06; 5,98]	5,9 [5,40; 6,23]	5,5 [5,4; 5,9]	5,8 [5,1; 6,2]	0,55
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/L	1,14 [1,06; 1,26]	1,0 [0,82; 1,21]	0,89 [0,85; 1,10]	1,08 [0,88; 1,20]	0,27
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/L	2,68 [2,20; 3,29]	3,75 [2,68; 4,08]	3,74 [3,2; 4,3]	3,4 [2,15; 3,78]	<b>0,04</b>
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/L	2,05 [1,85; 2,38]	2,25 [1,65; 2,90]	2,1 [1,94; 2,68]	2,2 [1,69; 2,73]	0,93
Лептин, нг/мл / Leptin, ng/mL	54,0 [39,3; 66,0]	45,1 [41,2; 53,3]	44,6 [36,7; 49,7]	39,7 [34,3; 48,3]	<b>0,04</b>
C-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	7,0 [3,7; 12,1]	6,3 [5,1; 8,2]	5,1 [3,1; 6,2]	4,2 [3,2; 6,1]	<b>0,007</b>
Фактор фон Виллебранда, % von Willebrand factor, %	137,0 [127,8; 148,0]	141,0 [133,0; 150,3]	143,0 [133,0; 156,0]	146,0 [134,5; 155,5]	0,49
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	108,0 [103,5; 119,3]	116,5 [103,8; 126,5]	116,0 [105,0; 124,0]	125,0 [113,0; 132,5]	<b>&lt; 0,001</b>
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л / Red blood cells, ×10 <sup>12</sup> /L	4,1 [3,8; 4,5]	4,1 [3,6; 4,5]	4,3 [3,7; 4,6]	4,1 [3,9; 4,7]	<b>&lt; 0,001</b>
Ферритин сыворотки крови, мкг/мл Serum ferritin, µg/mL	31,5 [15,5; 53,8]	34,0 [19,0; 40,7]	34,0 [23,0; 42,0]	31,0 [18,2; 44,2]	<b>&lt; 0,001</b>
Железо сыворотки крови, мкмоль/л Serum iron, µmol/L	9,3 [7,3; 12,6]	10,1 [7,0; 12,4]	12,6 [10,8; 14,4]	9,9 [6,9; 13,9]	<b>&lt; 0,001</b>
Гомоцистеин, мкмоль/л / Homocysteine, µmol/L	12,3 [9,6; 14,0]	13,2 [10,7; 16,3]	14,2 [13,1; 17,1]	13,2 [10,7; 14,5]	0,17
Фолиевая кислота, нмоль/л Folic acid, nmol/L	4,15 [1,73; 5,89]	4,59 [2,50; 4,65]	3,5 [2,30; 5,62]	3,95 [2,75; 5,10]	0,81
25-гидроксикальциферол (витамин D), нг/мл 25-hydroxycalciferol (vitamin D), ng/mL	14,3 [12,4; 25,0]	19,9 [13,9; 29,6]	20,7 [18,1; 26,5]	22,4 [17,4; 27,1]	<b>&lt; 0,001</b>
Марганец, мкг/л / Manganese, µg/L	0,30 [0,09; 0,47]	0,44 [0,26; 0,66]	0,62 [0,35; 0,75]	0,41 [0,34; 0,64]	0,09
Магний, ммоль/л / Magnesium, mmol/L	0,87 [0,82; 0,98]	0,80 [0,67; 0,92]	0,81 [0,69; 0,85]	0,85 [0,73; 0,96]	0,29

**Примечание:** НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; для оценки «p» использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий Краскелла–Уоллиса; статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ , при попарном сравнении кластеров –  $p < 0,0083$ ; выделены статистически значимые различия.

**Note:** HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; one-way analysis of variance (ANOVA) and Kruskal–Wallis test were used to estimate «p» values; statistical significance was defined as  $p < 0.005$ , and  $p < 0.0083$  for pairwise cluster comparisons; significant differences are highlighted in bold.

Оптимальность архитектуры многослойного перцептрона верифицировали с использованием кросс-валидации, позволяющей объективно оценить обобщающую способность модели при различных конфигурациях. Сравнительный анализ показал, что исходная архитектура обеспечивает максимальную точность на всех проверочных подвыборках (фолдах). При тестировании разработанной модели на выборке из 24 па-

циенток доля ошибочных предсказаний составила 12,5 % (3 из 24), что, вероятно, связано с небольшим объемом тестовой группы.

#### Программа персонализированного выбора метода лечения / Personalized treatment selection program

На основе выявленных значимых предикторов, подтвержденных с помощью нейросетевого анализа, раз-

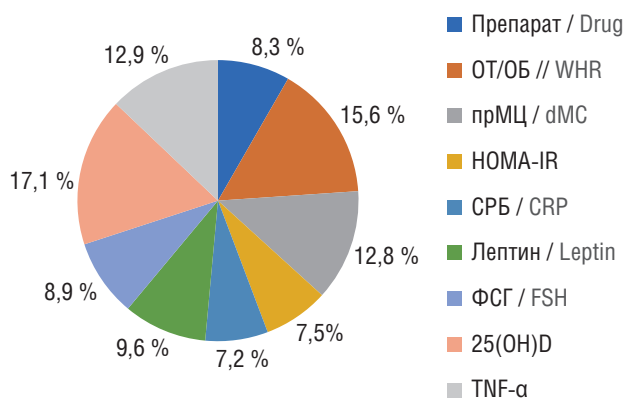
Таблица 4. Результаты иммуноферментного исследования крови.

Table 4. Subject results of blood enzyme immunoassay.

Показатель Parameter Me [Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> ]	Группа I / Group I n = 40		Группа II / Group II n = 40		p
	Кластер 1 (ановуляция) Cluster 1 (anovulation) n = 10	Кластер 2 (овуляция) Cluster 2 (ovulation) n = 30	Кластер 3 (ановуляция) Cluster 3 (anovulation) n = 15	Кластер 4 (овуляция) Cluster 4 (ovulation) n = 25	
Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл Luteinizing hormone, mIU/ml	5,1 [3,6; 7,2]	6,9 [4,4; 8,4]	9,8 [6,9; 10,8]	9,5 [7,6; 11,9]	0,002
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл Follicle-stimulating hormone, mIU/ml	6,0 [5,8; 9,0]	7,4 [5,6; 9,2]	11,4 [9,5; 13,1]	10,2 [9,0; 12,1]	<b>&lt; 0,001</b>
Эстрадиол, пг/мл / Estradiol, pg/ml	73,0 [51,9; 102,8]	71,4 [57,2; 99,6]	91,0 [69,0; 113,0]	71,0 [53,0; 89,0]	0,13
Тестостерон свободный, нмоль/л Free testosterone, nmol/L	3,2 [2,3; 5,3]	3,4 [2,4; 6,2]	7,5 [4,9; 9,2]	8,1 [6,2; 9,0]	<b>&lt; 0,001</b>
Дегидроэпиандростерон-сульфат, мкмоль/л Dehydroepiandrosterone sulfate, μmol/L	8,3 [8,0; 11,5]	8,9 [7,9; 9,2]	8,9 [7,2; 10,4]	8,2 [7,2; 9,5]	0,91
Прогестерон, нг/мл / Progesterone, ng/ml	4,9 [3,4; 6,9]	4,9 [3,1; 8,0]	4,8 [3,9; 6,1]	4,2 [3,1; 6,5]	0,87
Пролактин, мкМЕ/мл / Prolactin, μIU/ml	356,0 [272,5; 412,0]	320,5 [200,3; 399,5]	264,0 [204,0; 369,0]	354,0 [253,0; 394,5]	0,27
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл Thyroid-stimulating hormone, μIU/ml	1,75 [0,91; 2,17]	1,88 [1,45; 2,60]	1,8 [1,04; 2,10]	1,5 [1,0; 2,3]	0,41
Интерлейкин-1β, пг/мл / Interleukin-1β, pg/ml	15,2 [13,7; 16,4]	16,0 [12,6; 17,8]	13,5 [11,5; 16,4]	14,2 [12,3; 16,8]	0,43
Интерлейкин-6, пг/мл / Interleukin-6, pg/ml	1,06 [0,95; 1,23]	1,10 [0,85; 1,26]	1,09 [0,97; 1,20]	0,99 [0,89; 1,10]	0,49
Интерлейкин-8, пг/мл / Interleukin-8, pg/ml	1,43 [1,21; 1,67]	1,37 [1,20; 1,61]	2,14 [1,61; 2,51]	2,22 [1,86; 2,72]	<b>&lt; 0,001</b>
Интерлейкин-10, пг/мл / Interleukin-10, pg/ml	2,2 [1,05; 3,73]	3,2 [0,9; 3,9]	1,6 [0,81; 3,50]	1,5 [1,02; 2,80]	0,34
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл Tumor necrosis factor alpha, pg/ml	0,75 [0,67; 0,92]	0,67 [0,57; 0,82]	0,46 [0,38; 0,64]	0,36 [0,12; 0,52]	<b>&lt; 0,001</b>

Примечание: для оценки «p» использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и критерий Краскелла–Уоллиса; статистически значимыми считали различия при p < 0,05, при попарном сравнении кластеров – p < 0,0083; выделены статистически значимые различия.

Note: one-way analysis of variance (ANOVA) and Kruskal–Wallis test were used to estimate «p» values; statistical significance was defined as p < 0.005, and p < 0.0083 for pairwise cluster comparisons; significant differences are highlighted in bold.



работано клиническое решение – онлайн-калькулятор для персонализированного подбора терапии, направленной на восстановление овуляции у женщин с ожирением и олиго-/аменореей. Алгоритм программы включает только те параметры, чья прогностиче-

Рисунок 1. Важность параметров исследования в структуре многослойного перцептрона, позволяющего прогнозировать наступление овуляции, %.

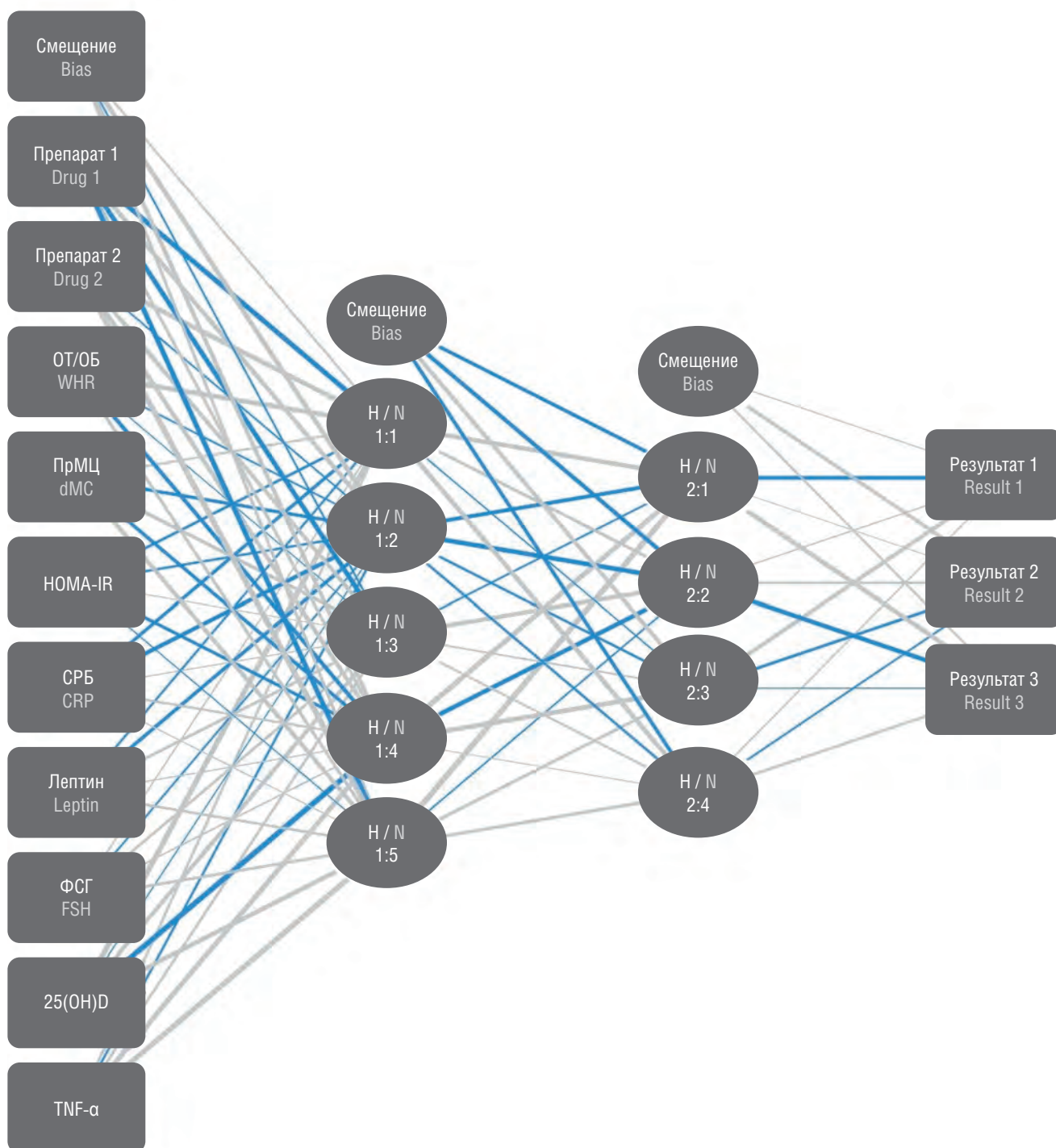
Примечание: Препарат – назначение диклоргена или метформина; ОТ/ОБ – отношение объема талии к объему бедер, отн. ед.; прМЦ – продолжительность менструального цикла, дни; НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности, у. е.; СРБ – С-реактивный белок, мг/л; Лептин, нг/мл; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл; 25(OH)D – 25-гидроксикальциферол (витамин D), нг/мл; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа, пг/мл.

Figure 1. The importance of study parameters in the pattern of a multilayer perceptron for predicting ovulation, %.

Note: Drug – diklorogen or metformin prescription; WHR – Waist-to-hip ratio, relative units; dMC – duration of the menstrual cycle, days; HOMA-IR – insulin resistance index, relative units; CRP – C-reactive protein, mg/L; Leptin, ng/ml; FSH – follicle-stimulating hormone, mIU/ml; 25(OH)D – 25-hydroxycalciferol (vitamin D), ng/ml; TNF-α – tumor necrosis factor alpha, pg/ml.

ская значимость была верифицирована в ходе машинного обучения. Программное решение зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ (свидетельство № 2025681015 от 08.08.2025). Программа обладает точностью 91,7 %.

Выбор лечения для восстановления овуляции у пациенток с ожирением и олиго-/аменореей с помощью нейросетевой технологии

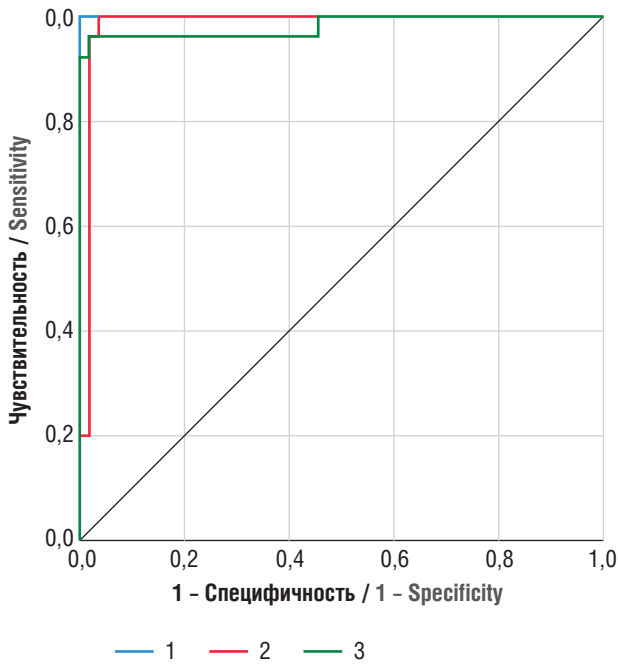


**Рисунок 2.** Структура многослойного перцептрона, позволяющего прогнозировать наступление овуляции на основании результатов проведенного исследования перед назначением терапии.

**Примечание:** Препарат 1 – назначение инозитола; Препарат 2 – назначение метформина; ОТ/ОБ – отношение объема талии к объему бедер; прМЦ – продолжительность менструального цикла, дни; HOMA-IR – индекс инсулинорезистентности; СРБ – С-реактивный белок, мг/л; лептин, нг/мл; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл; 25(OH)D – 25-гидроксикальциферол (витамин D), нг/мл; TNF-α – фактор некроза опухоли альфа; Н – нейроны первого и второго скрытых слоев многослойного перцептрона; Результат 1 – наступление овуляции при применении комплекса, содержащего инозитол; Результат 2 – наступление овуляции при применении препарата метформин; Результат 3 – ановуляция при применении соответствующего препарата.

**Figure 2.** The pattern of a multilayer perceptron that allows predicting the onset of ovulation based on study results obtained before prescribing therapy.

**Note:** Drug 1 – inositol administration; Drug 2 – metformin prescription; WHR – waist-to-hip ratio; dMC – duration of the menstrual cycle, days; HOMA-IR – insulin resistance index; CRP – C-reactive protein, mg/l; leptin, ng/ml; FSH – follicle-stimulating hormone, mIU/ml; 25(OH)D – 25-hydroxycalciferol (vitamin D), ng/ml; TNF-α – tumour necrosis factor alpha; pg/ml; N – neurons of the first and second hidden layers of a multilayer perceptron; Result 1 – the onset of ovulation when using a complex containing inositol; Result 2 – the onset of ovulation when using the drug metformin; Result 3 – anovulation when using the appropriate drug.



**Рисунок 3.** ROC-анализ информативности многослойного перцептрона в прогнозировании наступления овуляции при применении конкретного препарата.

**Примечание:** 1 – наступление овуляции при применении комплекса, содержащего инозитол; 2 – наступление овуляции при применении препарата метформин; 3 – ановуляция при применении соответствующего препарата.

**Figure 3.** ROC analysis of the multilayer perceptron's information content in predicting ovulation with a specific drug.

**Note:** 1 – ovulation related to inositol-containing complex; 2 – ovulation related to metformin; 3 – anovulation related to the corresponding drug.

Таким образом, с помощью данной Программы в рутинной клинической практике врач может принять решение о необходимости проведения лечения у пациенток с ожирением и олиго-/аменореей, обусловленных наличием эндокринно-метаболических нарушений, и выбрать препарат, максимально отвечающий цели лечения – восстановлению овуляции.

## Обсуждение / Discussion

Риск для здоровья человека с ожирением в целом и для репродуктивной функции определяется не только общим количеством жировой ткани, но и ее распределением и метаболической активностью [19]. Отношение ОТ/ОБ было выбрано нейронной сетью в качестве предиктора овуляции, доля которого составила 15,6 % в структуре важности параметров. По данным исследований других авторов, пациентки с отношением ОТ/ОБ  $\geq 0,85$  демонстрировали значительно более высокий риск вторичного бесплодия, чем группа с ОТ/ОБ  $< 0,85$  (ОШ = 2,75; 95 % ДИ = 1,35–5,59) после коррективы всех ковариантов [18]. J. Ке с соавт. (2023) определили, что на каждый 1,0 см увеличения ОТ риск бесплодия увеличивался на 3 % (ОР = 1,03; 95 % ДИ = 1,01–1,06) [20].

Значительный вес среди предикторов овуляции представлял показатель «продолжительность менструального цикла» – 12,8 %. Известно, что более длинные МЦ связаны с ановуляцией, также как и гипер-/полименорея [21]. Влияние ожирения на МЦ и овуляцию исследователи объясняют действием метаболических нарушений на эндокринную и овариальную функции. Показана зависимость между повышенным индексом НОМА-IR и олигоменореей (ОР = 2,02; 95 % ДИ = 1,61–2,44) и аменореей (ОР = 2,35; 95 % ДИ = 1,96–2,75) [22]. У субъектов с ИР в 80,5 % наблюдалось монофолликулярное развитие и у всех – отсутствие зачатия [23]. Значительный вес среди предикторов овуляции в настоящем исследовании представлял индекс НОМА-IR – 7,5 %. Высокие уровни инсулина действуют на гранулезные и тека-клетки в мелких фолликулах, стимулируя экспрессию рецепторов ЛГ, повышая чувствительность к нему и приводя к ранней дифференциации этих клеток и ановуляции [5]. Инсулин также нарушает регуляцию оси гипоталамус-гипофиз-яичники, снижает синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в печени с последующим увеличением как общих, так и свободных андрогенов, увеличивает реакцию надпочечников на стимуляцию адренокортикотропным гормоном с повышением синтеза ДГЭА-С [24]. Таким образом, гормональные нарушения являются вторичными по отношению к гиперинсулинемии, что определяет значимость инсулина в развитии ановуляции.

В настоящем исследовании обнаружено значительное повышение уровня лептина у пациенток с ановуляцией. K. Baraskar с соавт. (2021) утверждают, что лептин участвует в регуляции секреции гонадотропин-рилизинг-гормона и связан с воспалительными факторами, в основном с IL-6 и TNF- $\alpha$ , которые могут усугублять гиперинсулинемию [25, 26]. Это положение подтверждается анализом, обнаружившим, что ИМТ и ИР были предикторами высоких значений IL-6 и TNF- $\alpha$ , а также высокого уровня циркулирующего СРБ [27]. В настоящем исследовании TNF- $\alpha$  был выделен при нейросетевом анализе как наиболее важный, доля которого составила 12,9 %. Провоспалительные цитокины способствуют дисфункции эндотелиальных клеток сосудов, что сопровождается повышением уровней СРБ, vWF, гомоцистеина [26, 27], что совпадает с результатами настоящего исследования. По мнению Q. Wu с соавт., TNF- $\alpha$  ингибирует синтез эстрадиола, вызывая гибель гранулезных клеток, и подавляет рост фолликулов *in vitro* дозозависимым образом [28].

В настоящем исследовании морфология яичников по данным УЗИ у пациенток с ожирением характеризовалась увеличением правого яичника и мультифолликулярной структурой обоих, что совпадает с результатами других авторов, которые объясняют это влияни-

ем гиперинсулинемии, что отражает метаболическую и яичниковую дисфункции [29]. Ановуляция по механизму обратной связи стимулирует выработку ФСГ, а он через свой рецептор регулирует стимулированную глюкозой секрецию инсулина [30], поэтому становится понятным выбор нейронной сетью этого показателя в качестве важного.

В анализе 80 статей получены доказательства связи между дефицитом витамина D и нарушением овуляторной функции в результате нарушений баланса репродуктивных гормонов, а также перепроизводство антимюллерова гормона, накопление провоспалительных конечных продуктов гликирования и образование активных форм кислорода в ткани яичников, что приводило к аномальному фолликулогенезу [31].

На основании вышеизложенного можно констатировать, что значимость метаболического статуса для фертильности у пациенток с ожирением в реальной клинической практике недооценивается. Вмешательства, направленные на восстановление овуляции у этой категории пациенток, должны быть сосредоточены в первую очередь на коррекции метаболизма и прежде всего углеводного обмена. Использование гормональных средств – комбинированных оральных контрацептивов (КОК) при НМЦ, кломифена цитрата и гонадотропинов для стимуляции овуляции в качестве «первой линии» терапии следует считать целесообразным, так как их действие не является патогенетическим и направлено на вторичные параметры, изменения которых вызваны нарушениями углеводного и липидного обмена. Действительно, в метаанализе 13 РКИ не было обнаружено разницы в ОТ при использовании различных формул КОК ( $p = 0,71$ ); напротив, масса жира в организме увеличилась ( $p = 0,01$ ), триглицериды и липиды имели тенденцию к повышению [32]. КОК не улучшают чувствительность к инсулину у пациенток с ожирением [33]. Применение КОК перед циклами экстракорпорального оплодотворения не оказывало влияния на частоту наступления беременности и повышало риск выкидышей [34]. НМЦ возобновляются после прекращения приема КОК. Индукция овуляции кломифена цитратом у женщин с ожирением I степени составила всего 17,7 %, а у женщин с ожирением II степени – только 5,1 % (для сравнения: 79 % женщин с ИМТ 18–24 кг/м<sup>2</sup> имели овуляцию) [35].

Известно, что снижение массы тела на 5–10 % может восстановить овуляторный статус и увеличить показатели естественного зачатия, при этом большая степень изменения эндокринных и метаболических показателей на исходном уровне может иметь решающее значение для овуляторного ответа [36]. По данным систематического обзора, гипогликемическая низкокалорийная диета способствует восстановлению овуляторного цикла у 15,1–37,5 % женщин [37]. Исследования показали, что применение метформина для лечения

ожирения у пациенток с синдромом поликистозных яичников улучшает чувствительность к инсулину, снижает уровень андрогенов, восстанавливает регулярный МЦ и вызывает овуляцию (ОШ = 3,88; 95 % ДИ = 2,25–6,69 по сравнению без лечения) [38]. В прямом сравнительном исследовании большую эффективность в восстановлении овуляции у женщин с ожирением показал комплекс, содержащий МИ и D-ХИ (5:1), фолиевую кислоту и марганец, чем метформин (77,5 против 47,5% соответственно), с увеличением вероятности овуляции в 1,5 раза (ОР = 1,63; 95 % ДИ = 1,13–2,35;  $p = 0,01$ ) [39].

Особенности метаболизма и гормонального статуса пациенток, у которых имеет место ановуляция, должны определять выбор препарата для лечения на основании механизмов их действия. Метформин влияет на уровень глюкозы в крови посредством широкого спектра молекулярных механизмов, включая снижение всасывания глюкозы в кишечнике, ингибирование глюконеогенеза в печени, снижение резистентности к инсулину. Он может также улучшить вызванное ожирением воспаление посредством прямого и косвенного воздействия на иммунные клетки, находящиеся в жировой ткани, ЖКТ и печени. Кроме того, ЖКТ играет важную роль в действии метформина посредством модуляции гормона, снижающего уровень глюкозы – глюкагоноподобного пептида 1 и пула кишечных желчных кислот, а также состава микробиоты кишечника [40, 41]. Однако влияние метформина на уровни андрогенов оказалось незначительным, что было показано в метаанализе, где объединенная стандартизованная разница после лечения метформином и контрольной группой составила всего  $-0,31$  нмоль/л для общего тестостерона и  $+0,14$  мкмоль/л для ДГЭА-С и была статистически незначимой для свободного тестостерона и андростендиона [42]. В одном из обзоров утверждается, что метформин способствует снижению уровня андрогенов за счет повышения концентрации ГСПГ [43]. Однако последний систематический обзор и метаанализ (12 РКИ) показал, что метформин не оказывал влияния на уровни ГСПГ, общего холестерина и андрогенов [12].

С другой стороны, как показывают несколько метаанализов, при равной эффективности в снижении ИР и ИМТ, нормализации углеводного и липидного обмена, инозитол превосходил метформин в нормализации андрогенного статуса, имел преимущества для некоторых других метаболических показателей, оказался наиболее эффективным для восстановления регулярности МЦ (ОШ = 14,7; 95 % ДИ = 2,31–93,58), и были отмечены преимущества D-ХИ для восстановления овуляции [16, 18, 44, 45]. Однако M. Zarezaheh с соавт. определили, что в разных исследованиях различия между такими показателями, как исходный ИМТ участников, доза и продолжительность приема препаратов, являются причиной гетерогенности, что может

привести к неоднозначности полученных результатов и противоречивости выводов [46]. Добавим, что в этих исследованиях не учитывали и степень выраженности нарушений как метаболических, так и гормональных, которые могут различаться у индивидуумов.

В настоящей работе эти недостатки были учтены – использовали большой объем вводных показателей (анамнестических, объективных, лабораторных – всего около 100), обработать которые с помощью обычных компьютерных программ практически невозможно, а нейросетевой анализ позволил выделить из них наиболее важные, создать модель прогноза овуляции и таким образом определить приоритеты в выборе наиболее эффективного средства для восстановления овуляции у пациенток с ожирением и олиго-/аменореей с учетом их индивидуальных особенностей.

## Заключение / Conclusion

Прогнозирование наступления овуляции при выборе конкретного препарата – инозитола или метформина с помощью модели, основанной на нейросетевом анализе параметров исследования, доступных для широкой клинической практики, является перспективным ввиду его высокой информативности (чувствительность – 100 %, специфичность – 80 %, точность – 93,8 %; площадь под ROC-кривой = 0,985;  $p < 0,001$ ).

Разработанная модель легла в основу Программы (онлайн калькулятора), которая может быть использована в рутинной клинической практике с целью индивидуального выбора лечения для восстановления овуляции у пациенток с ожирением и олиго-/аменореей (точность – 91,7 %).

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
<b>Поступила:</b> 26.09.2025. <b>В доработанном виде:</b> 26.01.2026. <b>Принята к печати:</b> 31.01.2026. <b>Опубликована:</b> 28.02.2026.	<b>Received:</b> 26.09.2025. <b>Revision received:</b> 26.01.2026. <b>Accepted:</b> 31.01.2026. <b>Published:</b> 28.02.2026.
Вклад авторов	Author's contribution
Дикке Г.Б. – разработка концепции, дизайна и программы исследования, руководство в ходе исследования, написание и редактирование текста; Мудров В.А. – разработка программы исследования, статистическая обработка клинического материала, анализ результатов, разработка модели прогнозирования с помощью нейросетевой технологии и ее интерпретация, написание фрагмента статьи; Эфендиева Р.М. – сбор клинического материала, формирование электронной базы данных, написание фрагментов статьи; Абусуева З.А. – организация исследования на клинической базе, руководство в ходе исследования.	Dikke G.B. – developed the study concept, design, and program, supervised the study, text writing and editing; Mudrov V.A. – developed the study program, statistical processing of clinical material, analyzed the study results, developed a predicting model using neural network technology and its interpretation, writing a fragment of the article; Efendieva R.M. – collected the clinical material, created the electronic database, writing fragments of the article; Abusueva Z.A. – organized the study at the clinical site, supervised the study.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Этические аспекты	Ethics declarations
Исследователями полностью выполнены требования Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2013 г., Форталеа, Бразилия), принципы Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; GCP; 2016 г., Астана) и Правила клинической практики в РФ (Приказ МЗ РФ № 200н, 2016 г.).	The study was conducted in accordance with the the Declaration of Helsinki (revised 2013, Fortaleza, Brazil), Good Clinical Practice (2016, Astana) and the Russian Federation rules of Clinical Practice (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 200n, 2016).
Раскрытие данных	Data sharing
Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, доступны по запросу автору, ответственному за корреспонденцию, после одобрения главного исследователя.	Data supporting the findings of the current study are available upon request to the corresponding author after approval by the principal investigator.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

## Литература:

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2).
2. Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96–105. <https://doi.org/10.14341/omet12809>.
3. Annarahayu L., Dewi Y.L.R., Adriyani R.B. Meta-analysis the effect of obesity and stress on menstrual cycle disorder. *J Matern Child Health*. 2021;6(4):423–35. <https://doi.org/10.26911/thejmch.2021.06.04.0>.
4. Sermondade N., Huberlant S., Bourhis-Lefebvre V. et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):439–51. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz011>.
5. Westerman R., Kuhnt A.K. Metabolic risk factors and fertility disorders: A narrative review of the female perspective. *Reprod Biomed Soc Online*. 2021;14:66–74. <https://doi.org/10.1016/j.rbms.2021.09.002>.
6. Zheng L., Yang L., Guo Z. et al. Obesity and its impact on female reproductive health: unraveling the connections. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1326546. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1326546>.
7. Giviziez C.R., Sanchez E.G.M., Lima Y.A.R., Approbato M.S. Association of overweight and consistent anovulation among infertile women with regular menstrual cycle: a case-control study. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(11):834–9. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1739464>.
8. Bloom M.S., Perkins N.J., Sjaarda L.A. et al. Adiposity is associated with anovulation independent of serum free testosterone: a prospective cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2021;35(2):174–83. <https://doi.org/10.1111/ppe.12726>.
9. Herman R., Kravos N.A., Jensterle M. et al. Metformin and insulin resistance: a review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1264. <https://doi.org/10.3390/ijms23031264>.
10. Pu R., Shi D., Gan T. et al. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820926000. <https://doi.org/10.1177/2042018820926000>.
11. Al-Ruthia Y.S., Al-Mandee H., AlSanawi H. et al. Ovulation induction by metformin among obese versus non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Saudi Pharm J*. 2017;25(5):795–800. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.12.001>.
12. Guan Y., Wang D., Bu H. et al. The effect of metformin on polycystic ovary syndrome in Overweight women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:5150684. <https://doi.org/10.1155/2020/5150684>.
13. DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H. Myo-inositol for insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes. *Open Heart*. 2022;9(1):e001989. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-001989>.
14. Доброхотова Ю.Э., Лапина И.А., Чирвов Т.Г., Таранов В.В. Новые возможности интегративной терапии пациенток с СПКЯ и нарушениями углеводного и липидного обмена. Результаты сравнительного исследования. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(3):1–6. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-169-173>.
15. Дикке Г.Б., Новичков Д.А., Зулкарнеева Э.М. и др. Опыт лечения больных с аномальными маточными кровотечениями на фоне овуляторной дисфункции. *Акушерство и гинекология*. 2024;(3):142–52. <https://doi.org/10.18565/aig.2024.28>.
16. Greff D., Juhász A.E., Váncsa S. et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01055-z>.
17. Sharpe A., Morley L.C., Tang T. et al. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD013505. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013505>.
18. Zhao H., Xing C., Zhang J., He B. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis. *Reprod Health*. 2021;18(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01207-7>.
19. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose tissue distribution, Inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:22. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>.
20. Ke J., Feng Y., Chen Z. Association between waist circumference and female infertility in the United States. *PLoS One*. 2023;18(12):e0295360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295360>.
21. Zhao X., Luo M., Tian Q. Therapeutic selection for abnormal uterine bleeding with ovulatory dysfunction: a cross-sectional study in Chinese women. *Future Sci OA*. 2025;11(1):2459001. <https://doi.org/10.1080/20565623.2025.2459001>.
22. Niu J., Lu M., Liu B. Association between insulin resistance and abnormal menstrual cycle in Chinese patients with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01122-4>.
23. Karnatak R., Agarwal A., Asnani M., Singh R. The effect of insulin resistance on ovulation induction with clomiphene citrate in non-polycystic ovary syndrome (PCOS) women. *Cureus*. 2022;14(7):e27433. <https://doi.org/10.7759/cureus.27433>.
24. Armanini D., Boscaro M., Bordin L., Sabbadin C. Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS: focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4110. <https://doi.org/10.3390/ijms23084110>.
25. Baraskar K., Thakur P., Shrivastava R., Shrivastava V. Female obesity: association with endocrine disruption and reproductive dysfunction. *Obesity Medicine*. 2021;28:100375. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2021.100375>.
26. Rudnicka E., Suchta K., Grymowicz M. et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3789. <https://doi.org/10.3390/ijms22073789>.
27. Aboeldaly S., James C., Seyam E. et al. The role of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome – a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2734. <https://doi.org/10.3390/ijms22052734>.
28. Wu Q., Zhuang T., Li Z. Dexamethasone restores the repressive effect of tumor necrosis factor- $\alpha$  on follicular growth and E2 secretion during the in vitro culture of preantral follicles. *Reprod Sci*. 2021;28(11):3248–57. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00521-6>.
29. Brink H.V., Pea J., Lujan M.E. Ultrasonographic features of ovarian morphology capture nutritional and metabolic influences on the reproductive axis: implications for biomarker development in ovulatory disorders. *Curr Opin Biotechnol*. 2021;70:42–7. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020>.
30. Zhu H., Ding G., Huang H. FSH regulates glucose-stimulated insulin secretion: a bell-shaped curve effect. *J Diabetes*. 2024;16(4):e13546. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13546>.
31. Berry S., Seidler K., Neil J. Vitamin D deficiency and female infertility: a mechanism review examining the role of vitamin D in ovulatory dysfunction as a symptom of polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol*. 2022;151:103633. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103633>.
32. de Medeiros S.F., Junior J.M.S., de Medeiros M.A.S. et al. Combined oral contraceptive use and obesity in women with polycystic ovary syndrome. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;310(4):2223–33. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07637-5>.
33. Luque-Ramírez M., Nattero-Chávez L., Ortiz Flores A.E., Escobar-Morreale H.F. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018;24(2):225–41. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx039>.

34. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The use of hormonal contraception can be considered to aid in the timing of assisted reproductive technology cycles, reduce the risk of ovarian cysts at in vitro fertilization cycle initiation, and optimize visualization before hysteroscopy. *Fertil Steril*. 2024;122(2):243–50. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.02.032>.
35. Setiani R.E., Dwiningsih S.R., Sari G.M. Correlation between obesity and successful ovulation induction with Clomiphene citrate. *Qanun Medika – Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*. 2022;6(1). <https://doi.org/10.30651/jqm.v6i1.8309>.
36. Wang Z., Van Faassen M., Groen H. et al. Resumption of ovulation in anovulatory women with PCOS and obesity is associated with reduction of 11 $\beta$ -hydroxyandrostenedione concentrations. *Hum Reprod*. 2024;39(5):1078–88. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae058>.
37. McGrice M., Porter J. The effect of low carbohydrate diets on fertility hormones and outcomes in overweight and obese women: a systematic review. *Nutrients*. 2017;9(3):204. <https://doi.org/10.3390/nu9030204>.
38. Attia G.M., Almouteri M.M., Alnakhli F.T. Role of metformin in polycystic ovary syndrome (PCOS)-related infertility. *Cureus*. 2023;15(8):e44493. <https://doi.org/10.7759/cureus.44493>.
39. Эфендиева Р.М., Дикке Г.Б., Абусуева З.А., Шилова Н.В. Опыт восстановления менструального цикла у пациенток с олиго-/аменореей и ожирением с помощью комплекса, содержащего миоинозитол и D-хироинозитол в соотношении 5:1, фолиевую кислоту и марганец. *Акушерство и гинекология*. 2025;(2):110–20. <https://doi.org/10.18565/aig.2025.31>.
40. Foretz M., Guigas B., Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(10):569–89. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0242-2>.
41. Khodadadi M., Jafari-Gharabaghlou D., Zarghami N. An update on mode of action of metformin in modulation of meta-inflammation and inflammaging. *Pharmacol Rep*. 2022;74(2):310–22. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00334-z>.
42. Barba M., Schünemann H.J., Sperati F. et al. The effects of metformin on endogenous androgens and SHBG in women: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):661–70. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03459.x>.
43. Nie P., Wang M., Mo Y. et al. Metformin in gynecological disorders: pathogenic insights and therapeutic implications. *Front Pharmacol*. 2025;16:1526709. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1526709>.
44. Bodepudi R., Seher S., Khan S.A. et al. Myoinositol versus metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome: a systematic review. *Cureus*. 2023;15(7):e41748. <https://doi.org/10.7759/cureus.41748>.
45. Lin L., Chen G., Qiao X. et al. Comparative efficacy and safety of metformin, anti-obesity agents, and myoinositol in improving IVF/ICSI outcomes and reducing ovarian hyperstimulation syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2024;17(1):249. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01576-0>.
46. Zarezaheh M., Dehghani A., Faghfour A.H. et al. Inositol supplementation and body mass index: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Sci Pract*. 2021;8(3):387–97. <https://doi.org/10.1002/osp4.569>.

## References:

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02750-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02750-2).
2. Alferova V.I., Mustafina S.V. Prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). [Rasprostranennost' ozhireniya vo vzrosloj populyacii Rossijskoj Federacii (obzor literatury)]. *Ozhirenie i metabolizm*. 2022;19(1):96–105. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/omet12809>.
3. Annarahayu L., Dewi Y.L.R., Adriyani R.B. Meta-analysis the effect of obesity and stress on menstrual cycle disorder. *J Matern Child Health*. 2021;6(4):423–35. <https://doi.org/10.26911/thejmch.2021.06.04.0>
4. Sermondade N., Huberlant S., Bourhis-Lefebvre V. et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):439–51. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz011>.
5. Westerman R., Kuhnt A.K. Metabolic risk factors and fertility disorders: A narrative review of the female perspective. *Reprod Biomed Soc Online*. 2021;14:66–74. <https://doi.org/10.1016/j.rbms.2021.09.002>.
6. Zheng L., Yang L., Guo Z. et al. Obesity and its impact on female reproductive health: unraveling the connections. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;14:1326546. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1326546>.
7. Giviziez C.R., Sanchez E.G.M., Lima Y.A.R., Approbato M.S. Association of overweight and consistent anovulation among infertile women with regular menstrual cycle: a case-control study. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2021;43(11):834–9. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1739464>.
8. Bloom M.S., Perkins N.J., Sjaarda L.A. et al. Adiposity is associated with anovulation independent of serum free testosterone: a prospective cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2021;35(2):174–83. <https://doi.org/10.1111/ppe.12726>.
9. Herman R., Kravos N.A., Jensterle M. et al. Metformin and insulin resistance: a review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1264. <https://doi.org/10.3390/ijms23031264>.
10. Pu R., Shi D., Gan T. et al. Effects of metformin in obesity treatment in different populations: a meta-analysis. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820926000. <https://doi.org/10.1177/2042018820926000>.
11. Al-Ruthia Y.S., Al-Mandeel H., AlSanawi H. et al. Ovulation induction by metformin among obese versus non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Saudi Pharm J*. 2017;25(5):795–800. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2016.12.001>.
12. Guan Y., Wang D., Bu H. et al. The effect of metformin on polycystic ovary syndrome in Overweight women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:5150684. <https://doi.org/10.1155/2020/5150684>.
13. DiNicolantonio J.J., O'Keefe J. Myo-inositol for insulin resistance, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome and gestational diabetes. *Open Heart*. 2022;9(1):e001989. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-001989>.
14. Dobrokhotova Yu.E., Lapina I.A., Chirvon T.G., Taranov V.V. New prospects of the integrative therapy for polycystic ovary syndrome in women with the disorders of carbohydrate and lipid metabolism: a comparative study. [Novye vozmozhnosti integrativnoj terapii pacientok s SPKYa i narusheniyami uglevodnogo i lipidnogo obmena. Rezul'taty sravnitel'nogo issledovaniya]. *RMZh. Mat' i ditya*. 2020;3(3):1–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-3-169-173>.
15. Dikke G.B., Novichkov D.A., Zulkarneeva E.M. et al. Experience of treating patients with abnormal uterine bleeding associated with ovulatory dysfunction. [Opyt lecheniya bol'nyh s anomal'nymi matochnymi krvotekheniyami na fone ovulyatornoj disfunkcii]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2024;(3):142–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2024.28>.
16. Greff D., Juhász A.E., Vánca S. et al. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01055-z>.
17. Sharpe A., Morley L.C., Tang T. et al. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD013505. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013505>.
18. Zhao H., Xing C., Zhang J., He B. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine

- in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis. *Reprod Health*. 2021;18(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01207-7>.
19. Chait A., den Hartigh L.J. Adipose tissue distribution, Inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:22. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>.
  20. Ke J., Feng Y., Chen Z. Association between waist circumference and female infertility in the United States. *PLoS One*. 2023;18(12):e0295360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295360>.
  21. Zhao X., Luo M., Tian Q. Therapeutic selection for abnormal uterine bleeding with ovulatory dysfunction: a cross-sectional study in Chinese women. *Future Sci OA*. 2025;11(1):2459001. <https://doi.org/10.1080/20565623.2025.2459001>.
  22. Niu J., Lu M., Liu B. Association between insulin resistance and abnormal menstrual cycle in Chinese patients with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):45. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01122-4>.
  23. Karnatak R., Agarwal A., Asnani M., Singh R. The effect of insulin resistance on ovulation induction with clomiphene citrate in non-polycystic ovary syndrome (PCOS) women. *Cureus*. 2022;14(7):e27433. <https://doi.org/10.7759/cureus.27433>.
  24. Armanini D., Boscaro M., Bordin L., Sabbadin C. Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS: focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4110. <https://doi.org/10.3390/ijms23084110>.
  25. Baraskar K., Thakur P., Shrivastava R., Shrivastava V. Female obesity: association with endocrine disruption and reproductive dysfunction. *Obesity Medicine*. 2021;28:100375. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2021.100375>.
  26. Rudnicka E., Suchta K., Grymowicz M. et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3789. <https://doi.org/10.3390/ijms22073789>.
  27. Aboeldaly S., James C., Seyam E. et al. The role of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome – a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2734. <https://doi.org/10.3390/ijms22052734>.
  28. Wu Q., Zhuang T., Li Z. Dexamethasone restores the repressive effect of tumor necrosis factor- $\alpha$  on follicular growth and E2 secretion during the in vitro culture of preantral follicles. *Reprod Sci*. 2021;28(11):3248–57. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00521-6>.
  29. Brink H.V., Pea J., Lujan M.E. Ultrasonographic features of ovarian morphology capture nutritional and metabolic influences on the reproductive axis: implications for biomarker development in ovulatory disorders. *Curr Opin Biotechnol*. 2021;70:42–7. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020>.
  30. Zhu H., Ding G., Huang H. FSH regulates glucose-stimulated insulin secretion: a bell-shaped curve effect. *J Diabetes*. 2024;16(4):e13546. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13546>.
  31. Berry S., Seidler K., Neil J. Vitamin D deficiency and female infertility: a mechanism review examining the role of vitamin D in ovulatory dysfunction as a symptom of polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol*. 2022;151:103633. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2022.103633>.
  32. de Medeiros S.F., Junior J.M.S., de Medeiros M.A.S. et al. Combined oral contraceptive use and obesity in women with polycystic ovary syndrome. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;310(4):2223–33. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07637-5>.
  33. Luque-Ramírez M., Nattero-Chávez L., Ortiz Flores A.E., Escobar-Morreale H.F. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2018;24(2):225–41. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx039>.
  34. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The use of hormonal contraception can be considered to aid in the timing of assisted reproductive technology cycles, reduce the risk of ovarian cysts at in vitro fertilization cycle initiation, and optimize visualization before hysteroscopy. *Fertil Steril*. 2024;122(2):243–50. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.02.032>.
  35. Setiani R.E., Dwiningsih S.R., Sari G.M. Correlation between obesity and successful ovulation induction with Clomiphene citrate. *Qanun Medika – Medical Journal Faculty of Medicine Muhammadiyah Surabaya*. 2022;6(1). <https://doi.org/10.30651/jqm.v6i1.8309>.
  36. Wang Z., Van Faassen M., Groen H. et al. Resumption of ovulation in anovulatory women with PCOS and obesity is associated with reduction of 11 $\beta$ -hydroxyandrostenedione concentrations. *Hum Reprod*. 2024;39(5):1078–88. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae058>.
  37. McGrice M., Porter J. The effect of low carbohydrate diets on fertility hormones and outcomes in overweight and obese women: a systematic review. *Nutrients*. 2017;9(3):204. <https://doi.org/10.3390/nu9030204>.
  38. Attia G.M., Almouteri M.M., Alnakhlil F.T. Role of metformin in polycystic ovary syndrome (PCOS)-related infertility. *Cureus*. 2023;15(8):e44493. <https://doi.org/10.7759/cureus.44493>.
  39. Efendieva R.M., Dikke G.B., Abusueva Z.A., Shilova N.V. Experience of restoring menstrual cycle in patients with oligo-/amenorrhoea and obesity with a complex containing myoinositol and D-chiroinositol in the ratio 5:1, folic acid and manganese. [Opyt vosstanovleniya menstrual'nogo cikla u pacientok s oligo-/amenoreej i ozhireniem s pomoshch'yu kompleksa, soderzhashchego mioinozitol i D-hiroinozitol v sootnoshenii 5:1, folievuyu kislotu i marganec]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2025;(2):110–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2025.31>.
  40. Foretz M., Guigas B., Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(10):569–89. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0242-2>.
  41. Khodadadi M., Jafari-Gharabaghloou D., Zarghami N. An update on mode of action of metformin in modulation of meta-inflammation and inflammaging. *Pharmacol Rep*. 2022;74(2):310–22. <https://doi.org/10.1007/s43440-021-00334-z>.
  42. Barba M., Schünemann H.J., Sperati F. et al. The effects of metformin on endogenous androgens and SHBG in women: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(5):661–70. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03459.x>.
  43. Nie P., Wang M., Mo Y. et al. Metformin in gynecological disorders: pathogenic insights and therapeutic implications. *Front Pharmacol*. 2025;16:1526709. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1526709>.
  44. Bodepudi R., Seher S., Khan S.A. et al. Myoinositol versus metformin in the treatment of polycystic ovarian syndrome: a systematic review. *Cureus*. 2023;15(7):e41748. <https://doi.org/10.7759/cureus.41748>.
  45. Lin L., Chen G., Qiao X. et al. Comparative efficacy and safety of metformin, anti-obesity agents, and myoinositol in improving IVF/ICSI outcomes and reducing ovarian hyperstimulation syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *J Ovarian Res*. 2024;17(1):249. <https://doi.org/10.1186/s13048-024-01576-0>.
  46. Zarezadeh M., Dehghani A., Faghfoury A.H. et al. Inositol supplementation and body mass index: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes Sci Pract*. 2021;8(3):387–97. <https://doi.org/10.1002/osp4.569>.

**Сведения об авторах / About the authors:**

**Дикке Галина Борисовна**, д.м.н., проф. / **Galina B. Dikke**, MD, Dr Sci Med, Prof. E-mail: galadikke@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9524-8962>. eLibrary SPIN-code: 5913-1777.

**Мудров Виктор Андреевич**, д.м.н., проф. / **Viktor A. Mudrov**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5961-5400>. Scopus Author ID: 57204736023. eLibrary SPIN-code: 5821-3203.

**Эфендиева Рамина Мавлюдиновна** / **Ramina M. Efendieva**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1729-478>. eLibrary SPIN-code: 4190-2254.

**Абусева Зухра Абусевна**, д.м.н., проф. / **Zukhra A. Abusueva**, MD, Dr Sci Med, Prof. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7729-1606>.