

Применение мио-инозитола у женщин с синдромом поликистозных яичников при вспомогательных репродуктивных технологиях

М.С. Титова¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-4476-0955>, titova.margo00@mail.ru

М.И. Колодина¹, <https://orcid.org/0000-0002-5478-5101>, kolodinamariaivanovna@mail.ru

А.С. Ляшенко², <https://orcid.org/0000-0002-0284-7649>, grobovaya98@mail.ru

Е.Н. Ляшенко¹, <https://orcid.org/0000-0002-4350-5020>, helen.lyashen@mail.ru

¹ Институт «Медицинская академия имени С.И.Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

Резюме

Введение. В настоящее время рассматривается большое количество методов лечения женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Одним из новых подходов к терапии СПКЯ является лечение мио-инозитолом.

Цель работы – изучить влияние мио-инозитола на восстановление репродуктивной функции у женщин с СПКЯ при вспомогательных репродуктивных технологиях.

Материалы и методы. Нами был проведен систематический поиск и анализ научных работ в базах PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и Google Scholar с использованием поисковых терминов «СПКЯ», «терапия мио-инозитолом» и «вспомогательные репродуктивные технологии при СПКЯ».

Результаты и обсуждение. В развитии СПКЯ в 30–40% случаев играют роль инсулинорезистентность и гиперандрогения. Мио-инозитол, являющийся эндогенным метаболитом организма человека, участвует в синтезе инозитолфосфатных производных, которые необходимы для передачи сигнала от рецепторов инсулина, гонадотропин-рилизинг-гормона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона. Данное вещество способствует увеличению чувствительности к инсулину, что позволяет снизить гиперандрогению и улучшить менструальный цикл. Нами был проведен анализ литературы о применении мио-инозитола у женщин с СПКЯ при вспомогательных репродуктивных технологиях, так как он эффективен в нормализации функции яичников, улучшении качества ооцитов и эмбрионов при СПКЯ.

Заключение. Проанализированные исследования показывают улучшение функций яичников, качества яйцеклеток и эмбрионов на фоне приема мио-инозитола в его комбинации с другими препаратами. Однако необходим дальнейший анализ крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований для оценки беременности и живорождаемости, так как существуют источники, которые не подтверждают эффективность терапии мио-инозитолом.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, инсулинорезистентность, беременность, синдром овариальной дисфункции, метаболический синдром

Для цитирования: Титова М.С., Колодина М.И., Ляшенко А.С., Ляшенко Е.Н. Применение мио-инозитола у женщин с синдромом поликистозных яичников при вспомогательных репродуктивных технологиях. *Медицинский совет.* 2022;16(16):50–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-50-56>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome in the application of auxiliary reproductive technologies

Margarita S. Titova¹✉, <https://orcid.org/0000-0002-4476-0955>, titova.margo00@mail.ru

Maria I. Kolodina¹, <https://orcid.org/0000-0002-5478-5101>, kolodinamariaivanovna@mail.ru

Anastasiya S. Lyashenko², <https://orcid.org/0000-0002-0284-7649>, grobovaya98@mail.ru

Elena N. Lyashenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-4350-5020>, helen.lyashen@mail.ru

¹ Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia

Abstract

Introduction. A large number of treatments for women with PCOS are currently under consideration. Treatment with myo-inositol is one of the new approaches to the treatment of PCOS.

Aim. To study the effect of myo-inositol on the restoration of reproductive function in women with polycystic ovary syndrome using assisted reproductive technologies.

Materials and methods. We conducted a systematic search and analysis of scientific papers in PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, CyberLeninka and Google Scholar using the search PCOS, myo-inositol therapy and assisted reproductive technologies in PCOS terms.

Results and discussion. In the development of PCOS, insulin resistance and hyperandrogenism play a role in 30–40% of cases. Myo-inositol, which is an endogenous metabolite of the human body, is involved in the synthesis of inositol phosphate derivatives, which are necessary for signal transmission from insulin, GnRH, LH, FSH receptors. This substance helps to increase insulin sensitivity, which can reduce hyperandrogenism and improve the menstrual cycle. We analyzed the literature on the use of MI in women with PCOS with assisted reproductive technologies, since Myo-inositol is effective in normalizing ovarian function, improving the quality of oocytes and embryos in PCOS.

Conclusion. The studies we examined show improvements in ovarian function, oocyte and embryo quality in patients taking myo-inositol combined with other drugs. However, further examination of large multicenter, randomized, controlled studies are needed to evaluate pregnancy and live births, as there are sources that do not confirm the efficacy of myo-inositol therapy.

Keywords: assisted reproductive technologies, insulin resistance, pregnancy, ovarian dysfunction syndrome, metabolic syndrome

For citation: Titova M.S., Kolodina M.I., Lyashenko A.S., Lyashenko E.N. Use of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome in the application of auxiliary reproductive technologies. *Meditinskij Sovet.* 2022;16(16):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-16-50-56>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенной эндокринологической патологией среди женщин в возрасте 15–49 лет [1–6]. Данное заболевание поражает такие эндокринные органы, как гипоталамус, гипофиз, яичники, кора надпочечников и поджелудочная железа [7]. На развитие СПКЯ оказывают влияние популяция и раса. Проживание женщины в сельской или городской местности также влияет на появление данной патологии [8–12].

В развитии СПКЯ в 30–40% случаев играют роль инсулинорезистентность и гиперандрогения. Женщины с СПКЯ, которые имеют избыточную массу тела или ожирение, подвержены наибольшей вероятности развития бесплодия, андрогензависимой дерматии (акне, гирсутизм, алопеция), нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет 2-го типа), дислипидемии, сердечно-сосудистой патологии, гиперпластических процессов эндометрия, нарушения психологического статуса, онкологических заболеваний репродуктивных органов [13–17].

Инсулинорезистентность оказывает влияние на увеличение выработки андрогенов клетками тела. Гипергликемия влияет на синтез в печени белка, играющего роль в связывании половых гормонов. Поэтому коррекция резистентности к инсулину является основой лечения СПКЯ.

Эндогенный метаболит мио-инозитол (МИ) участвует в синтезе инозитолфосфатных производных, которые необходимы для передачи сигнала от рецепторов инсулина, гонадотропин-рилизинг-гормона (ГНРГ), лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Тем самым данное вещество способствует увеличению чувствительности к инсулину, что позволяет снизить

гиперандрогению и улучшить менструальный цикл. Есть большое количество информации о применении МИ во вспомогательных репродуктивных технологиях у женщин с СПКЯ. На основе этих данных в статье будет сделан вывод об эффективности данной терапии.

Цель работы – изучить влияние МИ на восстановление репродуктивной функции у женщин с СПКЯ при вспомогательных репродуктивных технологиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами был проведен систематический поиск и анализ научных работ в базах данных PubMed, MEDLINE, Embase, eLIBRARY, «КиберЛенинка» и Google Scholar с использованием поисковых терминов «СПКЯ», «терапия мио-инозитолом» и «вспомогательные репродуктивные технологии при СПКЯ».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Инозитол – это полиспирт, в состав которого входит 9 стереоизомеров (циклогексан-1,2,3,4,5,6-гексол). Существует два стереоизомера, которые обладают пострецепторным эффектом инсулина – МИ и D-хиро-инозитол (DCI). Наибольшее количество инозитола наблюдается в цитрусовых, дынях, злаковых, бобовых, кукурузе и орехах, а употребление растворимого кофе и алкоголя снижает кишечный биосинтез и всасывание инозитола [18, 19]. МИ является эндогенным метаболитом человеческого организма, который влияет на функции органов, в том числе репродуктивной системы [20]. С помощью мембранных транспортных белков инозитола натрия происходит поглощение свободного инозитола клетками.

МИ и DCI опосредуются некоторыми инозитол-фосфогликанами (IPG). Данные медиаторы трансформируются

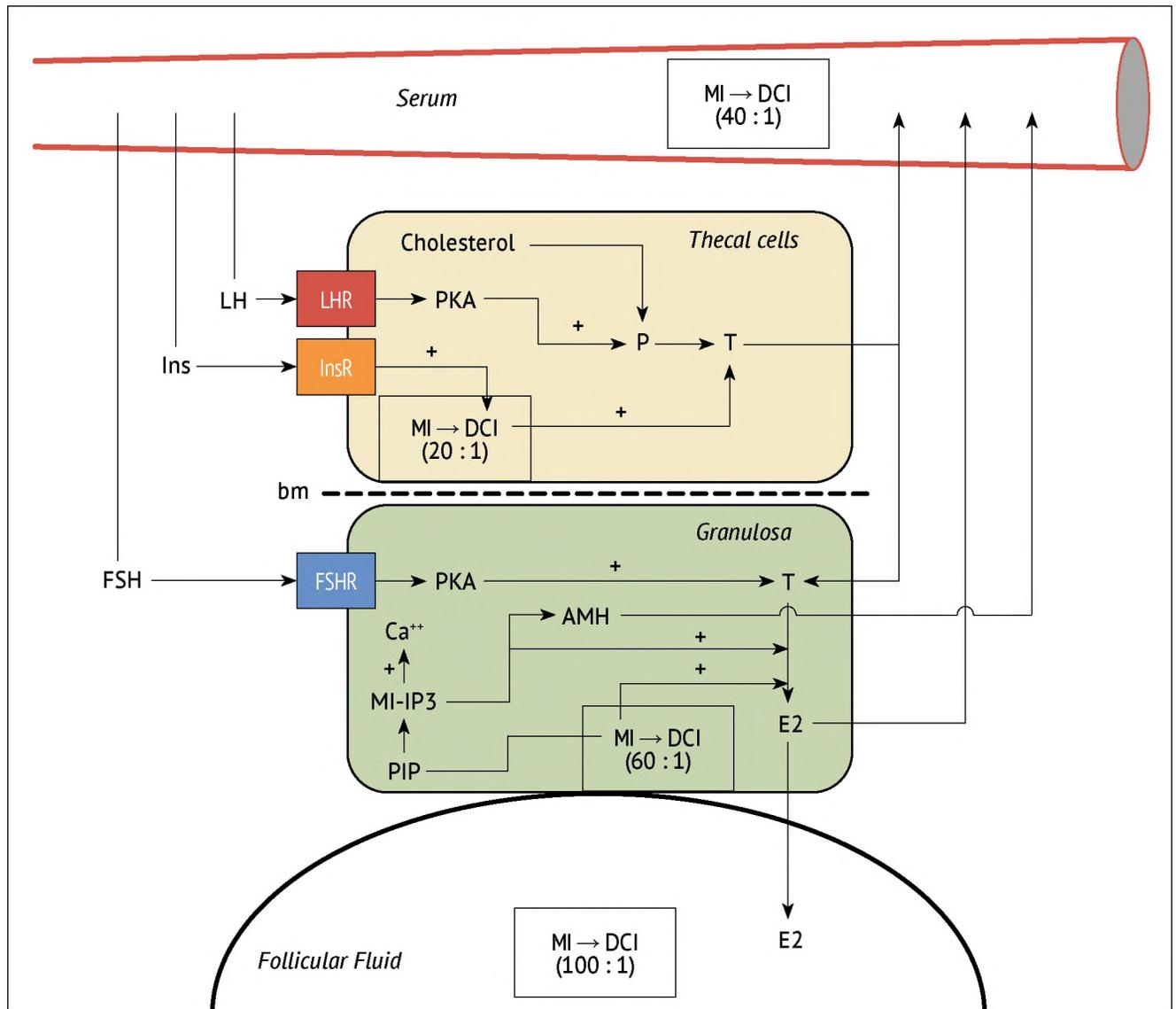
таким образом, что становятся способными имитировать действие инсулина. Формируются два IPG: IPG-DCI (или IPG-P) и IPG-MI (или IPG-A). IPG-P активирует гликогенсинтазу напрямую и косвенно через фосфопротеинфосфатазу 1 (PP1). IPG-A вызывает прямое поглощение глюкозы, ингибирует цАМФ-протеинкиназу А (цАМФ – циклический аденозинмонофосфат) и аденилатциклазу, что обеспечивает активацию PP1 [21]. Данные эффекты позволяют снизить уровень глюкозы в крови (инсулиноподобный эффект) независимо от сигнала, который проходит через рецептор инсулина [21].

В яичнике DCI отвечает за избыточную выработку инсулинзависимого тестостерона, а MI усиливает действие ФСГ через антимюллеров гормон. По результатам исследования MI был обнаружен в фолликулярной жидкости [22], что скорее всего связано с его влиянием на качество яйцеклеток и эмбрионов. Обычно соотношение MI/DCI составляет 100 : 1, тогда как при СПКЯ –

0,2 : 1 [23]. Когда концентрация MI снижается в фолликулярной жидкости (как в случае СПКЯ, где она уменьшается в 500 раз), активность эпимеразы увеличивается, что приводит к избытку DCI. Данное изменение влияет на повышение резистентности к инсулину и увеличению уровня ЛГ. При концентрации DCI выше предельного соотношения MI/DCI 70 : 1 в фолликулярной жидкости качество бластоцистов снижается. Наиболее эффективным соотношением MI/DCI для терапии СПКЯ является 40 : 1. Данный показатель позволяет восстановить менструальный цикл и овуляцию, повысить уровень прогестерона, глобулина, связывающего половые гормоны, и снизить уровень ЛГ, тестостерона и инсулина [24].

MI и его производные улучшают фертильность и работу репродуктивной системы за счет влияния на ГНРГ, ЛГ и ФСГ (рисунок). MI, влияя на соединительную ткань, принимает участие в физиологическом развитии эмбриона [25].

● **Рисунок.** Роль мио-инозитола в яичниках
 ● **Figure.** Role of myo-inositol in the ovaries



MI – мио-инозитол; DCI – D-хиро-инозитол; LHR – рецептор лютеинизирующего гормона; PKA – протеинкиназа А; P – прогестерон; Т – тестостерон; Ins – инсулин; InsR – рецептор инсулина; bm – базальная мембрана; PIP – фосфоинозитид фосфат; IP₃ – инозитидтрифосфат; AMH – антимюллеров гормон; E₂ – эстрадиол; + – стимулирующее действие.

При СПКЯ формирование доминантного фолликула нарушается (фолликулярная остановка). Фолликулярная остановка – это результат отсутствия действия ФСГ и (или) преждевременного действия ЛГ. Интраовариальные андрогены вызывают избыток фолликулов и повышение уровня эстрадиола в сыворотке крови. Продукция андрогенов является неотъемлемым свойством тека-клеток, но их синтез увеличивается при избытке ЛГ и гиперинсулинизме. У женщин с СПКЯ лечение метформином увеличивает чувствительность к инсулину и снижает уровень андрогенов, но в связи с побочными эффектами его применение ограничено. Исследования M.M. Zaccché et al. [26] и M. Minozzi et al. [27] показали, что MI приводит к снижению уровня ЛГ, андрогенов и инсулинорезистентности.

Таким образом, считается, что MI способен восстанавливать овуляторные менструальные циклы (особенно у женщин с ожирением и СПКЯ), но его влияние на частоту беременности сложно определить из-за недостаточного количества проведенных исследований, которые показали роль антиюллерова гормона в ингибировании фолликулярного ответа на ФСГ [28]. При этом гиперинсулинизм повышает чувствительность фолликулов к ЛГ. MI отвечает за снижение ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, тестостерона и андростендиона. При индуцировании овуляции у женщин, страдающих СПКЯ с гиперинсулинизмом, MI снижает риск мультифолликулярного развития.

Таким образом, MI снижает уровень андрогенов (тестостерона и андростендиона), корректирует соотношение ЛГ/ФСГ, нормализует менструальные циклы и индуцирует овуляцию, тем самым облегчая развитие беременности за счет адекватной продукции прогестерона лютеиновой фазы [29].

Исследована роль добавления MI и (или) DCI к лечению у женщин с СПКЯ, использующих вспомогательные репродуктивные технологии, для улучшения качества яйцеклеток, эмбрионов и увеличения шансов на беременность [30–32]. Однако недавний метаанализ с участием женщин с СПКЯ, проходящих процедуру интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ), показал низкую эффективность применения MI [33]. MI повышает чувствительность поликистозных яичников к ГНРГ, приводя к снижению требуемых доз ФСГ: 500 МЕ по A.S. Laganà et al. [34], 327 МЕ по X. Zheng et al. [35]; тогда как при DCI наблюдается обратное (парадокс Карломаньо (G. Carlomagno et al. [36])), что снижает риск гиперстимуляции яичников. Отмечается улучшение качества и созревания яйцеклеток, увеличение скорости и качества развития эмбрионов [31]. T.T. Chiu et al. [22] продемонстрировали связь между количеством MI в фолликулярной жидкости и качеством ооцитов и эмбрионов у женщин с положительным ответом на терапию. Было восстановлено 60 фолликулов, 38 из них содержали зрелую яйцеклетку, которая затем была оплодотворена (группа А). А 22 содержали незрелую неоплодотворенную яйцеклетку (группа В). Объем фолликулов и концентрация MI были достоверно выше в группе А. Выявлены достоверные положительные корреляции между интрафолликулярной концентрацией MI и уровнем эстрадиола

в фолликулярной жидкости, скоростью дробления яйцеклетки, развитием эмбрионов [37].

Было проведено рандомизированное контролируемое исследование A. Akbari Sene et al., в котором приняли участие 25 женщин с СПКЯ, разделенные на две группы. В первой группе пациентки получали 4 г MI и 400 г фолиевой кислоты в сутки. Вторая группа получала только фолиевую кислоту. В итоге качество ооцитов было выше в первой группе [38].

Следующий анализ A.S. Laganà et al. определял влияние MI среди женщин с СПКЯ при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) и ИКСИ. Они изучали суммарную дозу ГНРГ и продолжительность стимуляции с помощью MI и DCI у женщин с СПКЯ и без него. В результате этого исследования были получены данные об увеличении частоты беременности после предварительного лечения MI. Автор сообщает о снижении выкидышей на 27% [21, 34].

Но также были проведены исследования, где авторы не смогли сделать вывод о положительном влиянии MI у женщин с СПКЯ [33, 39, 40]. В исследованиях N. Mendoza et al. [33] с участием 1019 женщин с СПКЯ было выявлено незначительное улучшение качества яйцеклеток, эмбрионов и частоты беременности в результате применения MI. В итоге был сделан вывод о необходимости дальнейших исследований применения MI в разных дозах и продолжительности терапии. После этого данные авторы провели два других контролируемых рандомизированных двойных слепых параллельных групповых исследования [39, 40], в результате которых после 12-недельной терапии у женщин с СПКЯ, перенесших ИКСИ, было отмечено значительное увеличение частоты беременности и живорождения; положительное влияние на качество цитоплазмы яйцеклетки с соотношением 1,8 : 1, по сравнению с соотношением 20 : 1 [40]. На основании этого можно сделать вывод, что нет достаточного количества данных для точного определения необходимого соотношения MI и DCI для достижения наилучшего эффекта от терапии.

В метаанализ P. Bhide et al. [41] было объединено 18 исследований. Проводилась терапия с применением различных дозировок MI. Но нельзя точно сказать, как именно это лечение повлияло на беременность, так как в исследовании не учитывалось количество ооцитов, качество эмбрионов и наличие или отсутствие синдрома гиперстимуляции яичников.

В анализе Кокрейновской базы данных [42] было найдено 11 исследований, в которых сообщалось об участии 1472 женщин с СПКЯ и ЭКО. В итоге не получилось достоверно доказать эффективность применения MI по сравнению с плацебо, инсулинсенсibiliзирующими и индукционными агентами овуляции для женщин с СПКЯ, проходящих предварительное лечение до ЭКО. После всех исследований невозможно утверждать, что лечение MI увеличивает шансы забеременеть и родить ребенка, и есть сомнения в снижении частоты выкидышей при проведении лечения MI.

Проведено рандомизированное контролируемое исследование E. Raffone et al. [43], включающее

120 женщин, в котором 60 пациенток получали МІ по 4 г в сутки и фолиевую кислоту по 400 мкг в сутки, а 60 других – 1500 мг в сутки метформина. Если беременность не наступала, тогда добавлялся рекомбинантный ФСГ (рФСГ) 375 ЕД/сут в течение 3 циклов. При приеме метформина у 15% произошла овуляция и у 18,3% самопроизвольная беременность. 42 женщины получали рФСГ, и частота беременности у них составила 26,1%. В группе с МІ у 65% произошла овуляция, у 30% – самопроизвольная беременность. 38 женщин получали рФСГ, и результат составил 28,9%. Из этого исследования мы можем сделать вывод, что МІ более эффективен, чем метформин.

Рандомизированное контролируемое исследование A. Agawal [44] включало 120 женщин, из которых 60 получали метформин в суточной дозировке 1500 мг и МІ 1,8 г в сутки, тогда как другие 60 женщин получали метформин 1500 мг в сутки на протяжении 3 мес.

По данным исследования рождаемость при применении метформина в сочетании МІ составила 55%, а при

применении только метформина – 26,6%. Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что комбинация препаратов имеет большую эффективность.

ВЫВОДЫ

Ряд исследований показывают нам улучшение функций яичников, качества яйцеклеток и эмбрионов на фоне приема МІ и его комбинации с другими препаратами. Но нужен дальнейший анализ крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований для оценки беременности и живорождаемости, так как есть источники, которые не доказывают эффективность терапии МІ. Следует отметить, что, несмотря на неоднозначные исследования, МІ является безопасным и эффективным препаратом в стандартной дозировке при лечении СПКЯ у женщин. 

Поступила / Received 02.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.08.2022

Принята в печать / Accepted 18.08.2022

Список литературы / References

- Azziz R., Woods K.S., Reyna R., Key T.J., Knochenhauer E.S., Yildiz B.O. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2745–2749. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>.
- Yildiz B.O., Bozdag G., Yapici Z., Esinler I., Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2012;27(10):3067–3073. <https://doi.org/10.1093/humrep/des232>.
- Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(3):251–268. <https://doi.org/10.1111/cen.13795>.
- Lizneva D., Suturina L., Walker W., Brakta S., Gavrilova-Jordan L., Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):6–15. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>.
- Lizneva D., Kirubakaran R., Mykhalchenko K., Suturina L., Chernukha G., Diamond M.P., Azziz R. Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016;106(6):1510–1520.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1121>.
- Belenkaia L.V., Lazareva L.M., Walker W., Lizneva D.V., Suturina L.V. Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2019;71(3):211–223. <https://doi.org/10.23736/S0026-4784.19.04404-6>.
- Соснова Е.А. Синдром поликистозных яичников. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* 2016;(3):116–129. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129>.
Sosnova E.A. Polycystic ovary syndrome. *VF. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2016;(3):116–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-116-129>.
- Deswal R., Nanda S., Ghalaut V.S., Roy P.S., Dang A.S. Cross-sectional study of the prevalence of polycystic ovary syndrome in rural and urban populations. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(3):370–379. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12893>.
- Fauser B.C., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., Legro R.S., Balen A.H., Lobo R. et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28–38.e25. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024>.
- Wolf W.M., Wattick R.A., Kinkade O.N., Olfert M.D. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(11):2589. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112589>.
- Knochenhauer E.S., Key T.J., Kahsar-Miller M., Waggoner W., Boots L.R., Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(9):3078–3082. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5090>.
- Артымук Н.В., Тачкова О.А. Новое о патогенезе и лечении синдрома поликистозных яичников. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(1):17–22. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-17-22>.
- Artyumuk N.V., Tachkova O.A. New about the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(1):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2021-4-1-17-22>.
- Goodman N.F., Cobin R.H., Futterweit W., Glueck J.S., Legro R.S., Carmina E. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 2. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415–1426. <https://doi.org/10.4158/EP15748.DSCPT2>.
- Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J.S., Legro R.S. et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>.
- Carvalho M.J., Subtil S., Rodrigues A., Oliveira J., Figueiredo-Dias M. Controversial association between polycystic ovary syndrome and breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;243:125–132. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.10.011>.
- Meczekalski B., Pérez-Roncero G.R., López-Baena M.T., Chedraui P., Pérez-López F.R. The polycystic ovary syndrome and gynecological cancer risk. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(4):289–293. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1730794>.
- Wen Y., Wu X., Peng H., Li C., Jiang Y., Su Z. et al. Breast cancer risk in patients with polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;185(3):799–806. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05973-z>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К. Роли мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018;1(1):88–95. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95>.
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Tetruashvili N.K. Roles of myo-inositol in maintaining women's reproductive health. Increase effectiveness of in vitro fertilization techniques. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2018;1(1):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95>.
- Воронцова А.В., Гаспарян С.А., Громова О.А., Джобава Э.М., Киселева Е.Ю., Коротких И.Н. и др. Заключение совещания экспертов «Обоснование применения средств на основе инозитола у пациенток с нарушениями менструального цикла». *Проблемы репродукции.* 2020;26(1):44–54. <https://doi.org/10.17116/repro20202601144>.
Vorontsova A.V., Gasparyan S.A., Gromova O.A., Dzjobava E.M., Kiseleva E.Yu., Korotkikh I.N. et al. The conclusion of the Expert Council 'The product rationale based on inositol for use by patients with menstrual irregularities'. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2020;26(1):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20202601144>.

20. Miñambres I., Cuixart G., Gonçalves A., Corcoy R. Effects of inositol on glucose homeostasis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2019;38(3):1146–1152. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.957>.
21. Laganà A.S., Garzon S., Casarini J., Franchi M., Ghezzi F. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(11):768–780. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.09.001>.
22. Chiu T.T., Rogers M.S., Law E.L., Britton-Jones C.M., Cheung L.P., Haines C.J. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod.* 2002;17(6):1591–1596. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.6.1591>.
23. Unfer V., Carlomagno G., Rizzo P., Raffone E., Roseff S. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(4):452–457. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21608442>.
24. Nordio M., Basciani S., Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(12):5512–5521. https://doi.org/10.26355/eurrev_201906_18223.
25. Громова О.А., Гончарова Е.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Керимкулова Н.В. Перспективы использования мио-инозитола в предгравидарной подготовке женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью. *Гинекология.* 2014;16(1):58–65. Режим доступа: <https://gynecology.orscience.ru/2079-5831/article/view/28298>.
26. Zacchè M.M., Caputo L., Filippis S., Zacchè G., Dindelli M., Ferrari A. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(8):508–513. <https://doi.org/10.1080/09513590903015544>.
27. Minozzi M., D'Andrea G., Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod Biomed Online.* 2008;17(4):579–582. [https://doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60248-9](https://doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60248-9).
28. Merviel P., Bouée S., Ménard M., Le Martelat M.T., Roche S., Lelièvre C. et al. Quelles stimulations pour quelles femmes : le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2017;45(11):623–631. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2017.10.001>.
29. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P., De Santis L., Fusi F., Brigante C. et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(12):700–703. <https://doi.org/10.1080/09513590701672405>.
30. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P., Fusi F., Occhi F., De Santis L. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1750–1754. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.088>.
31. Colazingari S., Treglia M., Najjar R., Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(6):1405–1411. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2855-3>.
32. Pacchiarotti A., Carlomagno G., Antonini G., Pacchiarotti A. Effect of myo-inositol and melatonin versus myo-inositol, in a randomized controlled trial, for improving in vitro fertilization of patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(1):69–73. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1101444>.
33. Mendoza N., Pérez L., Simoncini T., Genazzani A. Inositol supplementation in women with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(5):529–535. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.07.005>.
34. Laganà A.S., Vitagliano A., Noventa M., Ambrosini G., D'Anna R. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(4):675–684. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4861-y>.
35. Zheng X., Lin D., Zhang Y., Lin Y., Song J., Li S., Sun Y. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(49):e8842. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008842>.
36. Carlomagno G., Unfer V., Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2515–2516. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.027>.
37. Chiu T.T., Rogers M.S., Britton-Jones C., Haines C. Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum Reprod.* 2003;18(2):408–416. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg113>.
38. Akbari Sene A., Tabatabaie A., Nikniaz H., Alizadeh A., Sheibani K., Mortezaapour Alisarai M. et al. The myo-inositol effect on the oocyte quality and fertilization rate among women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(6):1701–1707. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05111-1>.
39. Mendoza N., Diaz-Ropero M.P., Aragon M., Maldonado V., Llana P., Lorente J. et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(8):695–700. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1576620>.
40. Mendoza N., Galan M.I., Molina C., Mendoza-Tesarik R., Conde C., Mazheika M. et al. High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(5):398–401. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1681959>.
41. Bhide P., Pundir J., Gudi A., Shah A., Homberg R., Acharya G. The effect of myo-inositol/di-chiro-inositol on markers of ovarian reserve in women with PCOS undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(10):1235–1244. <https://doi.org/10.1111/aogs.13625>.
42. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Jordan V., Hodgson R., Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;12(12):CD012378. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012378.pub2>.
43. Raffone E., Rizzo P., Benedetto V. Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(4):275–280. <https://doi.org/10.3109/09513590903366996>.
44. Agrawal A., Mahey R., Kachhawa G., Khadgawat R., Vanamail P., Kriplani A. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(6):511–514. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1549656>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Титова М.С., Колодина М.И.

Написание текста – Титова М.С., Колодина М.И.

Обзор литературы – Титова М.С., Колодина М.И.

Перевод на английский язык – Титова М.С., Колодина М.И.

Анализ материала – Титова М.С., Колодина М.И.

Редактирование – Титова М.С., Колодина М.И., Ляшенко Е.Н.

Утверждение окончательного варианта статьи – Ляшенко Е.Н., Ляшенко А.С.

Contribution of authors:

Concept of the article – Margarita S. Titova, Maria I. Kolodina

Text development – Margarita S. Titova, Maria I. Kolodina

Literature review – Margarita S. Titova, Maria I. Kolodina

Translation into English – Margarita S. Titova, Maria I. Kolodina

Material analysis – Margarita S. Titova, Maria I. Kolodina

Editing – Margarita S. Titova, Maria I. Kolodina, Elena N. Lyashenko

Approval of the final version of the article – Elena N. Lyashenko, Anastasia S. Lyashenko

Информация об авторах:

Титова Маргарита Сергеевна, студентка 4-го курса 2-го медицинского факультета, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; titova.margo00@mail.ru

Колодина Мария Ивановна, студентка 5-го курса 2-го медицинского факультета, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; kolodinamariaivanovna@mail.ru

Ляшенко Анастасия Сергеевна, студентка 6-го курса, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; grobovaya98@mail.ru

Ляшенко Елена Николаевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского; 295051, Россия, Республика Крым, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; helen.lyashen@mail.ru

Information about the authors:

Margarita S. Titova, 4th Year Student of the 2nd Faculty of Medicine, Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia; titova.margo00@mail.ru

Maria I. Kolodina, 5th Year Student of the 2nd Faculty of Medicine, Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia; kolodinamariaivanovna@mail.ru

Anastasia S. Lyashenko, 6th Year Student, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevsky Avenue, St Petersburg, 195067, Russia; grobovaya98@mail.ru

Elena N. Lyashenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 2, Institute "Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky; 5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Republic of Crimea, 295051, Russia; helen.lyashen@mail.ru