

Таргетная терапия синдрома поликистозных яичников

А.И. Турчинец^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4478-9133>, Ponomarevaanna28@gmail.com

Е.В. Уварова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>, elena-uvarova@yandex.ru

Е.П. Хашченко¹, <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>, khashchenko_elena@mail.ru

З.Х. Кумыкова¹, <https://orcid.org/0000-0001-7511-1432>, zai-kumykova@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – эндокринная патология, которой страдают до 13% женщин и до 19,6% девочек пубертатного возраста. Ввиду сложности диагностики и особенностей лечения СПЯ у подростков в настоящее время проводится множество исследований с целью подбора безопасной таргетной терапии для нормализации метаболического и репродуктивного статуса девочек, в том числе находящихся в группе риска СПЯ. Активно публикуются работы, оценивающие эффективность терапии инозитолами при СПЯ, овариальной дисфункции, инсулинорезистентности, гиперандрогении яичникового генеза как у подростков, так и у взрослых женщин, в том числе и в циклах ЭКО. В настоящее время выбор соотношения миоинозитола (МИ) и D-хироинозитола (ДХИ) для терапии СПЯ часто основывается на физиологической пропорции инозитолов в организме (40 : 1), поскольку имеющихся результатов исследований недостаточно, чтобы однозначно определить оптимальное соотношение изомеров. В связи с этим большинство средств на основе инозитола содержат низкую дозировку ДХИ, которой недостаточно для обхода дефектной эпимеразной активности и достижения адекватного уровня ДХИ в яичниках, или не содержат изомер вовсе. Определение оптимального соотношения и дозировки МИ и ДХИ необходимо для долговременной коррекции метаболических, эндокринных и клинических проявлений различных фенотипов СПЯ, поскольку инозитолы являются перспективными и безопасными в терапии гиперандрогении, ожирения и резистентности к инсулину у женщин разных возрастных групп, а также могут эффективно дополнять терапевтическое действие метформина и комбинированных оральных контрацептивов.

Ключевые слова: миоинозитол, D-хироинозитол, синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, гиперандрогения

Для цитирования: Турчинец А.И., Уварова Е.В., Хашченко Е.П., Кумыкова З.Х. Таргетная терапия синдрома поликистозных яичников. *Медицинский совет*. 2023;17(5):7–13. <https://doi.org/10.21518/ms2023-060>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Target therapy of polycystic ovary syndrome

Anna I. Turchinets^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4478-9133>, Ponomarevaanna28@gmail.com

Elena V. Uvarova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3105-5640>, elena-uvarova@yandex.ru

Elena P. Khashchenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-3195-307X>, khashchenko_elena@mail.ru

Zaira Kh. Kumykova¹, <https://orcid.org/0000-0001-7511-1432>, zai-kumykova@yandex.ru

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Due to the complexity of the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) in adolescents, studies are currently underway to select targeted therapy to normalize the metabolic and reproductive status of girls, including those at risk for PCOS. There are a lot of researches, that evaluate the effectiveness of inositol therapy in PCOS, ovarian dysfunction, insulin resistance (IR), ovarian hyperandrogenism in both adolescents and adult women, including those in IVF cycles. Currently, the choice of determining the ratio of myo-inositol (MI) and d-chiro-inositol (DCI) for the treatment of PCOS often leads to the physiological proportion of inositols in plasma (40:1), since research results are insufficient to unambiguously confirm it. In this connection, there is a large number of pharmaceuticals without or with a low dosage of DCI, that can't bypass the defective epimerase activity and achieve an adequate level of DCI in the ovaries. Determination of a fair assessment and dosage of MI/DCI is required for long-term correction of metabolic, endocrinological and clinical manifestations of various PCOS phenotypes. Inositols are promising and safe treatment of hyperandrogenism, obesity, insulin resistance in women of various age groups and can also effectively complement a therapeutic effect of metformin and combined oral contraceptives.

Keywords: myo-inositol, D-chiro-inositol, polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, insulin resistance

For citation: Turchinets A.I., Uvarova E.V., Khashchenko E.P., Kumykova Z.Kh. Target therapy of polycystic ovary syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(5):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-060>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) – это одна из наиболее распространенных патологий эндокринной системы, которой страдают до 13% женщин и до 19,6% девочек пубертатного возраста, среди которых подростки с сахарным диабетом 2-го типа являются основной группой риска [1]. С 2003 г. во всем мире для диагностики СПЯ у женщин применяются критерии Европейского общества репродукции и эмбриологии человека (ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM). Однако использование эхографических признаков поликистозных яичников, включенных в Роттердамские критерии, не рекомендовано для диагностики СПЯ в подростковом возрасте, поскольку проведение ультразвукового исследования трансабдоминальным датчиком снижает точность результатов, а поликистозная морфология яичников может являться преходящим состоянием и выявляется также у здоровых девочек, что в совокупности приводит к гипердиагностике СПЯ в пубертатном периоде [2, 3]. К тому же нерегулярный менструальный цикл в первые 3 года после менархе физиологичен для подростков и не может являться абсолютным критерием СПЯ, как у взрослых пациенток [4]. В связи с этим большой риск представляет как недостаточная и запоздалая диагностика СПЯ в пубертатном возрасте, так и гипердиагностика патологии.

В соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России 2021 г. подросткам группы риска или с верифицированным диагнозом СПЯ в качестве 1-й и 2-й линии медикаментозной терапии рекомендовано назначение комбинированных гормональных контрацептивов или гестагенов без метформина или в сочетании с ним соответственно. Однако для назначения метформина индекс массы тела (ИМТ) девочки должен соответствовать или быть выше 25 кг/м^2 , необходимо информированное согласие пациентки или ее родителей, включающее в том числе информацию о дозозависимых побочных эффектах со стороны желудочно-кишечного тракта [5]. В то же время терапия комбинированными оральными контрацептивами (КОК) и прогестагенами не влияет на чувствительность тканей к инсулину, которая является важной точкой воздействия при лечении СПЯ [6].

Таким образом, в соответствии со сложностями диагностики и особенностями лечения СПЯ у подростков в настоящее время проводится множество исследований с целью подбора безопасной таргетной терапии для нормализации метаболического и репродуктивного статуса девочек, в том числе находящихся в группе риска СПЯ [7, 8].

ИНОЗИТОЛЫ В ТЕРАПИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Последние 10 лет активно публикуются работы, оценивающие эффективность терапии инозитолами при СПЯ, овариальной дисфункции, инсулинорезистентности (ИР), гиперандрогении яичникового генеза как у подростков, так и у взрослых женщин, в том числе и в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Инозитола – это группа

шестиатомных сахарных спиртов, включающая девять различных стереоизомеров, среди которых миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ) являются преобладающими изомерами в тканях живых организмов [9]. Присутствующие во фруктах и бобах инозиты включаются в клеточные мембраны в виде фосфатидил-миоинозитола, который является предшественником инозитолтрифосфата, вторичным мессенджером для многих гормонов, включая инсулин и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). Дефекты этого пути могут привести к нарушению передачи сигналов инсулина и вызвать ИР [10].

МИ присутствует в фолликулярной жидкости человека и играет важную роль в развитии фолликулов, ядерном и цитоплазматическом созревании ооцитов [11]. МИ и ДХИ проявляют инсулиномиметические свойства и снижают постпрандиальный уровень глюкозы в крови, в то время как метаболизм глюкозы смещается в сторону синтеза гликогена под действием ДХИ и в сторону катаболизма глюкозы – под действием МИ [12, 13].

МИ и ДХИ по-разному уравнивают метаболические нарушения, участвующие в развитии ИР: фосфоинозитол-3-фосфат, полученный из МИ, усиливает транспорт глюкозы внутрь клетки за счет стимуляции транслокации белка-транспортера GLUT4 к клеточной мембране. Его производное, инозитол-фосфогликан, играет ключевую роль в подавлении высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани, препятствуя ферменту аденилатциклазе, таким образом снижая утилизацию глюкозы, вызывая ИР и повышенный синтез триглицеридов [14]. МИ модулирует активацию переносчиков глюкозы и ее утилизацию, а синтез гликогена происходит под контролем ДХИ за счет стимуляции фермента гликогенсинтазы [15].

ДХИ образуется из МИ с помощью инсулинозависимой эпимеразы NAD/NADH, причем конверсия инозитолов специфична для каждой ткани, например, около 99% внутриклеточного пула инозитолов в яичниках в норме представлены МИ [16]. Повышенная активность эпимеразы в тека-клетках яичников женщин с СПЯ и гиперинсулинемией связана со стойким снижением интраовариального соотношения МИ/ДХИ, поскольку невосприимчивые к ИР ткани яичника остаются чувствительными к воздействию высоких уровней инсулина, что соответствует так называемому овариальному парадоксу, описанному G. Carlomagno et al. в 2011 г. [16, 17].

При ожирении и СПЯ нарушается взаимосвязь между действием инсулина и высвобождением медиатора ДХИ фосфогликана, который в норме значительно увеличивается в течение первых 45 мин действия инсулина, а потеря этой взаимосвязи и отсутствие повышения медиатора способствуют прогрессированию ИР [18].

Несмотря на химическое сходство МИ и ДХИ и их синергический эффект на чувствительность к инсулину, они выполняют разные функции в яичниках: ДХИ дозозависимо уменьшает экспрессию гена ароматазы, участвующей в конверсии андрогенов в эстрогены в клетках гранулезы яичников, а также стимулирует синтез андрогенов из холестерина в тека-клетках, в то время как МИ может влиять на активность ароматазы противоположным образом по сравнению с ДХИ [12, 19].

Гиперинсулинемия является одним из основных факторов СПЯ, вызывающим гиперандрогению, так как она непосредственно индуцирует высвобождение андрогенов как тека-клетками яичников, так и надпочечниками и, повышая концентрацию глюкозы, ограничивает синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), а также белка 1, связывающего инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-1), с последующим повышением концентрации свободного тестостерона (СТ) [6, 20, 21].

Гиперинсулинемия приводит к стимуляции синтеза лютеинизирующего гормона (ЛГ), что в совокупности с относительным снижением ФСГ предотвращает селективный рост доминантного фолликула [10]. Стимуляция клеток теки, вызванная высоким уровнем ЛГ, способствует дополнительной активации биосинтеза андрогенов, а также нарушению развития фолликулов. Яичниковые андрогены стимулируют рост фолликулов на преантральной и ранней антральной стадии, в то время как их повышенная концентрация на более поздних стадиях может вызвать атрезию фолликулов и ановуляцию [20, 22]. Также увеличивается чувствительность клеток гранулезы к ЛГ и экспрессия гена, кодирующего андрогенообразующий фермент цитохром P450c17a, таким образом усиливая гиперандрогению [10, 22]. К тому же гиперандрогения сама по себе может увеличивать выработку свободных радикалов, тем самым нарушая окислительно-восстановительный баланс в сторону прооксидантного состояния, что дополнительно способствует атрезии фолликулов, апоптозу гранулезных клеток и ооцитов [20, 23]. Инозитолы, в свою очередь, наряду с метионином и альфа-липопротеином, обладают антиоксидантным эффектом и оказывают значимое влияние на качество эмбрионов и ооцитов [24].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ИНОЗИТОЛАМИ

A. Akbari Sene et al. в 2019 г. впервые обнаружили, что МИ оказывает значительное влияние на экспрессию генов в клетках гранулезы, связанных с качеством ооцитов. Они отметили увеличение экспрессии генов *RGS2*, *PGK1* и *CDC42*, участвующих в созревании ооцитов и апоптозе гранулезных клеток, после обработки МИ, предположив его влияние на фолликулогенез и последующую способность ооцита к оплодотворению [23].

Результаты крупного исследования M. Russo et al. в 2021 г. показали, что введение МИ может снижать экспрессию рецептора ФСГ и уровень фосфорилирования киназ Akt, выявляемых в незрелых ооцитах, а также экспрессию стероидогенных ферментов β -HSD, CYP11A1 и StAR, способствующих избыточной продукции андрогенов. Оценивая результаты циклов вспомогательных репродуктивных технологий у 60 пациенток с СПЯ, принимающих МИ, авторы наблюдали достоверное увеличение содержания ооцитов MII на 20,19%, частоты оплодотворения – на 10,1% и качества эмбрионов – на 36% в сравнении с пациентками, не получавшими инозитолы, однако количество полученных ооцитов не менялось [11]. Более того, P.A. Regidor et al. в 2018 г. и E.V. Vartanyan et al. в 2017 г. также выявили, что количество высококачественных

эмбрионов значительно увеличивалось после введения МИ пациенткам с СПЯ [25, 26]. В более раннем (2011) двойном слепом исследовании L. Ciotta et al. писали, что лечение МИ уменьшает количество зародышевых пузырьков и дегенирированных ооцитов на 8 и 13% соответственно, а также улучшает развитие зрелых ооцитов [27].

M. Russo et al. предполагали, что введение МИ влияло на молекулярные механизмы, участвующие в созревании и качестве ооцитов, что соотносится с результатами V. Unfer et al., сообщивших об уменьшении количества незрелых ооцитов у пациенток с СПЯ, принимающих МИ [11, 20].

Влияние совместного применения МИ и ДХИ в соотношении 5 : 1 на качество ооцитов также продемонстрировано в исследовании 2013 г. G.F. Brusco et al. Доля ооцитов хорошего и отличного качества была значимо выше в сравнении с контролем [28].

В работе S. Deo et al. 2021 г. при оценке влияний МИ на гормональный профиль 64 пациенток с СПЯ в возрасте от 14 до 24 лет не наблюдалось значительного снижения показателей андрогенного статуса за исключением достоверного уменьшения СТ на 14%, что соотносится с результатами L. Pkhaladze et al. [29, 30]. Однако после лечения МИ авторы отметили значительное снижение уровня ЛГ, что является предпосылкой к антиандрогенной активности, о чем сообщали и другие авторы [29].

Систематический анализ 11 оригинальных статей, проведенный в 2019 г. P. Bhide et al., не показал последовательного изменения уровней антимюллерова гормона или количества антральных фолликулов после применения МИ + ДХИ [30].

В метаанализе 2021 г., включавшем 8 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), D. Greff et al. была выявлена более высокая скорость нормализации цикла и значительное снижение ИМТ в группе пациенток с СПЯ, принимавших МИ, по сравнению с группой, принимавшей плацебо. По сравнению с плацебо инозиты также значительно эффективнее снижали общие уровни тестостерона и андростендиона у пациенток с СПЯ при повышении уровней ГСПГ [31].

Анализ РКИ, проведенный V. Unfer et al. в 2017 г., определил, что прием МИ длительностью до 16 нед. не оказывает существенного влияния на уровни ГСПГ по сравнению с контролем, однако продолжение приема МИ до 24 нед. выявило значительное увеличение уровней ГСПГ по сравнению с другими видами лечения [15].

Из-за клинической и методологической неоднородности, а также вариации дозировок инозитолов многие данные исследований, включенных в метаанализы, были непригодны для оценки и ограничивали результаты систематических обзоров.

Результаты исследований A. Akbari Sene et al. показали, что после применения МИ у пациенток с СПЯ количество ооцитов MII было даже выше, чем у женщин, перенесших ЭКО из-за мужского или трубно-перитонеального фактора бесплодия. Хотя в их исследовании не было существенной разницы в количестве «хороших» эмбрионов среди получавших МИ пациенток с СПЯ и здоровых женщин, качество эмбрионов улучшилось после применения МИ [23].

Введение экзогенного ДХИ может быть средством обхода дефектной активности эпимеразы и достижения метаболических эффектов инсулина в тканях с дефицитом ДХИ [32]. Эпимеразная активность является однонаправленной, и введение ДХИ само по себе не может имитировать эффекты МИ, поэтому рационально обеспечить комбинацию обоих инозитолов как в плазме крови, так и в тканях яичника для обеспечения оптимальной чувствительности к инсулину [10]. В то же время положительное влияние МИ на функцию яичников может быть связано с его минимальной конверсией в ДХИ, что предполагает достаточность терапии более низкими дозами МИ при совместном применении с ДХИ [33]. Таким образом, дотации ДХИ способствуют восстановлению чувствительности клеток к гормонам, снижению ИР и нормализации метаболизма тестостерона при СПЯ [18]. Например, прием ДХИ пациентками с СПЯ привел к снижению уровней антимюллерова гормона в сыворотке и улучшению показателей углеводного обмена [34].

В исследовании P. Piomboni et al., проведенном в 2014 г. на 68 участницах с СПЯ, получавших 500 мг ДХИ 2 раза в день, отмечено значительное улучшение зрелости и качества ооцитов при одновременном снижении окислительного стресса, измеряемого по мечению свободных аминокислот SH-группы, в сравнении с пациентками, принимавшими метформин 850 мг 2 раза в день или не получавшими терапии. Использование ДХИ не было связано с побочными эффектами в этом исследовании [35]. В 2022 г. A. Ashraf et al. описали значительное снижение уровней ЛГ, ФСГ и тестостерона у 25 пациенток с СПЯ на фоне ежедневной терапии 600 мг ДХИ в течение 8 нед., что также соотносится с данными A.S. Laganà et al., исследовавшими в 2015 г. терапевтический эффект ДХИ, применяемый у пациенток с СПЯ по 1 г ежедневно в течение 6 мес. [36, 37].

По результатам ретроспективного исследования 2023 г. M. Nordio et al. сообщили о том, что у 20 пациенток, получавших 1,2 г ДХИ ежедневно в течение 6 мес., отмечилось значительное снижение ИМТ, гликемии, инсулинемии, индекса НОМА-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance), сывороточных уровней ЛГ, общего тестостерона и дегидроэпандростеронсульфата при повышении уровня эстрадиола, в то время как нарушения менструального цикла после вмешательства возникли у 60% пациенток. Однако при оценке эффекта той же схемы у здоровых женщин авторы наблюдали повышение уровня общего тестостерона и аспросина в сыворотке крови, что может быть маркером метаболических расстройств [38].

Еще в 2008 г. M. Minozzi et al. в проспективном исследовании, сравнивающем эффективность комбинированного влияния КОК с МИ на метаболические, эндокринные и клинические параметры у 155 пациентов с СПЯ, обнаружили, что через 12 мес. совместного применения отмечалось значительное уменьшение гирсутизма при СПЯ, что в совокупности с антиандрогенным эффектом гестагенов последнего поколения может значительно улучшать состояние кожи у этой когорты пациентов [39].

Результаты работы S. Deo et al. показали, что прием КОК совместно с МИ может быть более эффективным при

долгосрочном лечении СПЯ, чем их прием по отдельности относительно регулирования эндокринного, метаболического и клинического профиля у пациентов. К тому же вероятное влияние терапии КОК на увеличение ИМТ, гиперинсулинемию и ИР при такой комбинации уравновешивается действием МИ, повышающего чувствительность к инсулину [29].

Сравнивая влияние метформина и МИ на клинико-лабораторные показатели пациенток с СПЯ в метаанализе, D. Greff et al. отметили значительное повышение уровня ГСПГ на фоне приема МИ при одинаковом влиянии обоих средств на снижение общего тестостерона. Метформин оказался более эффективным в снижении показателя Ферримана – Голлвея, чем инозитол. Обращает на себя внимание, что МИ значительно снижал уровень глюкозы в плазме натощак по сравнению с плацебо, не уступая при этом эффективности метформина в отношении гликемии, однако на значения инсулина в плазме натощак, индекс НОМА-IR и AUC глюкозы МИ не оказывал значительного эффекта. При этом он имел одинаковую с метформином эффективность относительно нормализации цикла и снижения ИМТ [31].

Результаты систематического обзора F. Facchinetti et al. не показали различий в уровне инсулина натощак между группами пациенток, получавшими метформин и МИ, а также во влиянии на индекс НОМА-IR, уровень тестостерона и андростендиона [20].

В исследовании S. Thalamati применение комбинации МИ и ДХИ в сравнении с метформином показало сопоставимое влияние на тощаковый инсулин и индекс НОМА-IR. При этом было выявлено преимущество влияния комбинации МИ и ДХИ на длительность и регулярность менструального цикла у пациенток с СПЯ, а также на соотношение ЛГ/ФСГ и СТ [40].

При сравнении результатов применения МИ и метформина особый интерес представляет также фармакодинамика метформина: он увеличивает стимулированное инсулином высвобождение ДХИ-содержащего инозитолфосфогликана у женщин с СПЯ, таким образом сенситизируя организм к инсулину благодаря высвобождению медиаторов на основе ДХИ [41].

ОПТИМАЛЬНОЕ СООТНОШЕНИЕ МИОИНОЗИТОЛА И D-ХИРОИНОЗИТОЛА

В настоящее время выбор соотношения МИ/ДХИ для коррекции СПЯ часто основывается на физиологической пропорции инозитолов в организме (40 : 1), поскольку имеющихся результатов исследований недостаточно, чтобы однозначно определить оптимальное соотношение изомеров [10]. Большинство средств на основе инозитола содержат низкую дозировку ДХИ, которой недостаточно для обхода дефектной эпимеразной активности и достижения адекватного уровня ДХИ в яичниках, или не содержат изомер вовсе.

В РКИ M. Nordio et al. 2012 г., включившем 50 женщин с СПЯ, страдающих ожирением, комбинация 550 мг МИ и 13,6 мг ДХИ (40 : 1) в сравнении с 2 г МИ показала

более выраженное улучшение метаболических, эндокринных и овуляторных параметров при приеме в течение более 6 мес. [42]. В работе M. Minozzi et al. 2013 г. описано значительное повышение чувствительности к инсулину, а также улучшение липидного профиля пациентов, получавших то же соотношение МИ/ДХИ [43]. S. Colazingari et al. провели крупное исследование с участием 100 женщин с СПЯ, определили, что комбинация МИ + ДХИ 40 : 1 улучшает качество ооцитов, эмбрионов и частоту наступления беременности во время ЭКО [44].

M. Januszewski et al. в 2019 г. исследовали клинико-лабораторные показатели 70 пациенток с СПЯ, получавших терапию МИ + ДХИ в соотношении 10 : 1 в течение 6 мес. Авторы отметили отчетливую положительную динамику в состоянии кожи и снижении ИМТ, показателей глюкозотолерантного теста, уровней СТ, ФСГ, ЛГ и инсулина [45]. Тогда же N. Mendoza et al. сравнили эффективность терапии двух различных комбинаций МИ + ДХИ у 60 пациенток с СПЯ. В течение 3 мес. пациентки получали препарат с соотношением МИ/ДХИ 3 : 1 или 40 : 1. Показатели наступления беременности были достоверно выше на 39% в группе 3 : 1, чем в группе 40 : 1, число живорожденных детей также было больше в группе 3 : 1 на 40%, в то время как риск синдрома гиперстимуляции яичников в группе 3 : 1 был ниже на 15% [46]. Годом позже N. Mendoza et al. на небольшой группе пациентов показали, что комбинация МИ + ДХИ 2 : 1 оказывает положительное влияние на частоту наступления беременности, качество цитоплазмы, перивителлинового пространства, плазматической мембраны по сравнению с комбинацией 20 : 1 [47].

Результаты исследования 2021 г. В.Ю. Прилуцкой и др. показали, что комбинацию МИ + ДХИ 5 : 1 можно

применять с целью уменьшения выраженности акне и гирсутизма, а также снижения уровня тревожности, что суммарно приводит к положительному влиянию на качество жизни пациенток с СПЯ [22].

Инозитолы активно применяются в лечении подростков с многообещающими результатами в отношении снижения массы тела, регулярности менструального цикла, уровня инсулина, андрогенов и гирсутизма [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Средства, содержащие МИ и ДХИ, являются перспективными и безопасными для коррекции гиперандрогении, ожирения и резистентности к инсулину у женщин разных возрастных групп, а также в целях прегравидарной подготовки, в том числе и в циклах ЭКО. Инозитолы эффективно дополняют терапевтическое действие метформина и КОК. Тем не менее дальнейшее изучение результативности применения средства, содержащего МИ + ДХИ в соотношении 5 : 1, представляет собой более многообещающее направление, поскольку оно не обладает побочными эффектами и рисками для здоровья и напрямую влияет на молекулярные патогенетические механизмы СПЯ и ИР.

Для определения оптимального соотношения и дозировки МИ и ДХИ в целях долговременной коррекции метаболических, эндокринных и клинических проявлений различных фенотипов СПЯ и ИР необходимы дальнейшие многоцентровые РКИ с длительным наблюдением пациенток, в том числе и после отмены приема средства.

Поступила / Received 24.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023

Принята в печать / Accepted 10.03.2023



Список литературы / References

- Peña A.S., Codner E., Witchel S. Criteria for Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence: Literature Review. *Diagnosics (Basel)*. 2022;12(8):1931. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081931>.
- Хашченко Е.П., Уварова Е.В., Мамедова Ф.Ш. Фенотипические особенности синдрома поликистозных яичников у девочек подросткового возраста. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2017;(1):37–50. <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2017-00015>.
Khaschenko E.P., Uvarova E.V., Mamedova F.Sh. Phenotypic features of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2017;(1):37–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2017-00015>.
- Tay C.T., Hart R.J., Hickey M., Moran L.J., Earnest A., Doherty D.A. et al. Updated adolescent diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: impact on prevalence and longitudinal body mass index trajectories from birth to adulthood. *BMC Med*. 2020;18(1):389. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01861-x>.
- Khaschenko E., Uvarova E., Vysokikh M., Ivanets T., Krechetova L., Tarasova N. et al. The Relevant Hormonal Levels and Diagnostic Features of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *J Clin Med*. 2020;9(6):1831. <https://doi.org/10.3390/jcm9061831>.
- Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Абсатарова Ю.С., Григорян О.Р., Дедов И.И., Мельниченко Г.А. и др. Синдром поликистозных яичников: клинические рекомендации. М., 2021. 57 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/258_2.
Adamyan L.V., Andreeva E.N., Absatarova Yu.S., Grigoryan O.R., Dedov I.I., Melnichenko G.A. et al. *Polycystic ovary syndrome: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 57 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/258_2.
- Manique M.E.S., Ferreira A.M.A.P. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence: Challenges in Diagnosis and Management. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(4):425–433. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1742292>.
- Trent M., Gordon C.M. Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics*. 2020;145(Suppl. 2):S210–S218. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2056f>.
- Белова И.С., Хашченко Е.П., Уварова Е.В., Андреева В.О. Психосоциальный статус и нарушения пищевого поведения в генезе развития синдрома поликистозных яичников в подростковом возрасте. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2021;17(3):82–93. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-3-82-93>.
Belova I.S., Khaschenko E.P., Uvarova E.V., Andreeva V.O. Psychoemotional status and eating disorders in the polycystic ovary syndrome pathogenesis among adolescence. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2021;17(3):82–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2021-17-3-82-93>.
- Bhide P., Pundir J., Gudi A., Shah A., Homburg 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>.
- Kalra B., Kalra S., Sharma J.B. The inositols and polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(5):720–724. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.189231>.
- Russo M., Forte G., Montanino Oliva M., Laganà A.S., Unfer V. Melatonin and Myo-Inositol: Supporting Reproduction from the Oocyte to Birth. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8433. <https://doi.org/10.3390/ijms22168433>.
- Kamenov Z., Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules*. 2020;25(23):5566. <https://doi.org/10.3390/molecules25235566>.
- Cabrera-Cruz H., Oróstica L., Plaza-Parrochia F., Torres-Pinto I., Romero C., Vega M. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(2):E237–E248. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00162.2019>.
- Bizzarri M., Fuso A., Dinicola S., Cucina A., Bevilacqua A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(10):1181–1196. <https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1206887>.
- Unfer V., Facchinetti F., Orrù B., Giordani B., Nestler J. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr Connect*. 2017;6(8):647–658. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0243>.

16. Unfer V., Nestler J.E., Kamenov Z.A., Prapas N., Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol.* 2016;1849162. <https://doi.org/10.1155/2016/1849162>.
17. 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>.
18. Громова О.А., Торшин И.Ю., Уварова Е.В., Тапильская Н.И., Калачева А.Г. Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола. *Гинекология.* 2020;22(3):21–28. <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200210>.
19. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Uvarova E.V., Tapiiskaya N.I., Kalacheva A.G. Systematic analysis of the biological roles and pharmacological properties of D-chiro-inositol. *Gynecology.* 2020;22(3):21–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200210>.
20. Доброхотова Ю.Э., Громова О.А., Духанин А.С., Кумыкова З.Х., Шереметьева Е.В., Табеева Г.И. Инозитолы: фармакология и данные клинических исследований. Современное состояние вопроса и перспективы. *РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(4):309–319. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-309-319>.
21. Dobrokhotova Yu.E., Gromova O.A., Dukhanin A.S., Kумыkova Z.Kh., Sheremetyeva E.V., Tabeeva G.I. Inositols: pharmacology and findings of clinical trials. Current evidence and prospects. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(4):309–319 (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-309-319>.
22. Facchinetti F., Orrù B., Grandi G., Unfer V. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(3):198–206. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1540578>.
23. Goodarzi M.O., Korenman S.G. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;80(2):255–258. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00734-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00734-9).
24. Прилуцкая В.Ю., Алыаудина О.С., Сосна Н.А. Влияние комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 на психоэмоциональное состояние и проявления андрогензависимой дерматопатии у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Проблемы репродукции.* 2021;27(4):97–107. <https://doi.org/10.17116/repro20212704197>.
25. Prilutskaya V.Yu., Alyautdina O.S., Sosna N.A. The effect of the combination of myo-inositol and D-chiro-inositol in a ratio of 5:1 on the psychoemotional state and manifestations of androgen-dependent dermatopathy in patients with polycystic ovary syndrome. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2021;27(4):97–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20212704197>.
26. Akbari Sene A., Tabatabaie A., Nikniaz H., Alizadeh A., Sheibani K., Mortezapour Alisaraie 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>.
27. 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>.
28. Vartanyan E.V., Tsaturova K.A., Devyatova E.A., Mikhaylyukova A.S., Levin V.A., Petuhova N.L. et al. Improvement in quality of oocytes in polycystic ovarian syndrome in programs of in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(Suppl. 1):8–11. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1399699>.
29. Regidor P.A., Schindler A.E., Lesoine B., Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2018;34(2):2017-0067. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0067>.
30. Ciotta L., Stracquadanio M., Pagano I., Carbonaro A., Palumbo M., Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(5):509–514. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/938.pdf>.
31. Brusco G.F., Mariani M. Inositol: effects on oocyte quality in patients undergoing ICSI. An open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(22):3095–3102. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/3095-3102.pdf>.
32. Deo S., Pandey K., Kumari P., Deo N. Effectiveness of Myo-Inositol and Combined Oral Contraceptives in Adolescent and Young Women with PCOS. *SSR Inst Int J Life Sci.* 2021;7(2):2763–2773. <https://doi.org/10.21276/SSR-IJLS.2021.7.2.1>.
33. Pkhaladze L., Barbakadze L., Kvashilava N. Myo-Inositol in the Treatment of Teenagers Affected by PCOS. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1473612. <https://doi.org/10.1155/2016/1473612>.
34. Greff D., Juhász A.E., Váncsa S., Váradi A., Sipos Z., Szinte J. 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>.
35. Lerner J. D-chiro-inositol its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res.* 2002;3(1):47–60. <https://doi.org/10.1080/15604280212528>.
36. Artini P.G., Di Berardino O.M., Papini F., Genazzani A.D., Simi G., Ruggiero M., Cela V. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(4):375–379. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.743020>.
37. La Marca A., Grisendi V., Dondi G., Sighinolfi G., Cianci A. The menstrual cycle regularization following D-chiro-inositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(1):52–56. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.964201>.
38. Piomboni P., Focarelli R., Capaldo A., Stendardi A., Cappelli V., Cianci A. et al. Protein modification as oxidative stress marker in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome: the effect of inositol and metformin. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(10):1269–1276. <https://doi.org/10.1007/s10815-014-0307-z>.
39. Ashraf A., Kundi M.B., Arif S.U., Asif M., Ilyas M., Rehan H. Analysis of D-Chiro inositol in lowering androgen levels in PCOS patients. *Research Square.* 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1329990/v1>.
40. Laganà A.S., Barbaro L., Pizzo A. Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-Chiro-Inositol. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(5):1181–1186. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3552-6>.
41. Nordio M., Bezerra Espinola M.S., Bilotta G., Capoccia E., Montanino Oliva M. Long-Lasting Therapies with High Doses of D-chiro-inositol: The Downside. *J Clin Med.* 2023;12(1):390. <https://doi.org/10.3390/jcm12010390>.
42. 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).
43. Thalapati S. A comparative study of combination of Myo-inositol and D-chiro-inositol versus Metformin in the management of polycystic ovary syndrome in obese women with infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2019;8(5):825–829. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20190498>.
44. Baillargeon J.P., Luomo M.J., Jakubowicz D.J., Apridonidze T., He N., Nestler J.E. Metformin therapy increases insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):242–249. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030437>.
45. Nordio M., Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(5):575–581. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1357.pdf>.
46. Minozzi M., Nordio M., Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(4):537–540. Available at: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/537-540.pdf>.
47. 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>.
48. Januszewski M., Issat T., Jakimiuk A.A., Santor-Zaczynska M., Jakimiuk A.J. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Pol.* 2019;90(1):7–10. <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0002>.
49. Mendoza N., Diaz-Ropero M.P., Aragon M., Maldonado V., Llanaez 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>.
50. Mendoza N., Galan M.L., 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>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Уварова Е.В., Кумыкова З.Х., Хащенко Е.П.

Написание текста – Турчинец А.И.

Сбор и обработка материала – Турчинец А.И., Хащенко Е.П.

Анализ данных – Уварова Е.В., Турчинец А.И.

Редактирование – Уварова Е.В., Кумыкова З.Х., Хащенко Е.П.

Contribution of authors:

Study concept and design – Elena V. Uvarova, Zaira Kh. Kумыkova, Elena P. Khashchenko

Text development – Anna I. Turchinets

Collection and processing of material – Anna I. Turchinets, Elena P. Khashchenko

Data analysis – Elena V. Uvarova, Anna I. Turchinets

Editing – Elena V. Uvarova, Zaira Kh. Kумыkova, Elena P. Khashchenko

Информация об авторах:

Турчинец Анна Ильинична, аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; Ponomarevaanna28@gmail.com

Уварова Елена Витальевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; заведующий 2-м гинекологическим отделением, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; президент Межрегиональной общественной организации «Объединение детских и подростковых гинекологов»; elena-uvarova@yandex.ru

Хашченко Елена Петровна, старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; khashchenko_elena@mail.ru

Кумыкова Заира Хасановна, к.м.н., старший научный сотрудник 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста), Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; zai-kumyкова@yandex.ru

Information about the authors:

Anna I. Turchinets, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Ponomarevaanna28@gmail.com

Elena V. Uvarova, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Head of the 2nd Gynecological Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; President of the Interregional Public Organization "Association of Pediatric and Adolescent Gynecologists"; elena-uvarova@yandex.ru

Elena P. Khashchenko, Senior Researcher, 2nd Gynecological Department, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; khashchenko_elena@mail.ru

Zaira Kh. Kumyкова, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, 2nd Gynecological Department (Gynecology of Pediatric and Adolescent Age), Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; zai-kumyкова@yandex.ru