



Мохорт Т.В.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Синдром поликистозных яичников: возможности интегративной метаболической терапии

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 05.09.2024

Принята: 21.10.2024

Контакты: tatsianamokhort@gmail.com

Резюме

Введение. Синдром поликистозных яичников является широко встречающейся патологией (ее распространенность варьирует в диапазоне 5–25%), которая сопровождается нарушениями фертильности и метаболизма. Избыточный вес или ожирение, как правило, висцеральное, – частые проявления данного синдрома, которые ассоциированы с инсулинорезистентностью, нарушениями гомеостаза глюкозы (преддиабетом или сахарным диабетом 2-го типа) и гиперандрогенией. Потенциал коррекции метаболических нарушений включает наряду с изменением образа жизни использование инозитола.

Материалы и методы. Обзор литературы проведен с использованием данных PubMed, Google Scholar, Elsevier. Для поиска применялись специфические слова и словосочетания: «синдром поликистозных яичников», «синдром поликистозных яичников и инсулинорезистентность», «инозитол», «мио-инозитол», «D-хиро-инозитол». Все найденные статьи были тщательно оценены и проанализированы.

Результаты. Определена роль инозитолов в опосредовании действия инсулина и инсулинорезистентности, что базируется на их дефиците при синдроме поликистоза яичников. Приведены обоснования использования инозитолов в метаболической терапии данного синдрома и доказательства различий функций мио-инозитола и D-хиро-инозитола в яичниках. Продемонстрировано, что эффекты изомеров инозитола выходят за рамки метаболического воздействия на сигналы инсулина и оказывают влияние на гиперандрогению, менструальный цикл, овуляцию и другие показатели.

Заключение. Проанализировав приведенные исследования, сделано заключение, что комбинация мио-инозитола и D-хиро-инозитола демонстрирует многоплановые преимущества в улучшении гормонального, гликемического и липидного профиля женщин с синдромом поликистоза яичников, высокую эффективность и хорошую переносимость.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, инозитол, мио-инозитол, D-хиро-инозитол

Mokhort T.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Polycystic Ovary Syndrome: Possibilities of Integrative Metabolic Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 05.09.2024

Accepted: 21.10.2024

Contacts: tatsianamokhort@gmail.com

Abstract

Introduction. Polycystic ovary syndrome is a common pathology (its prevalence varies in the range of 5–25%), accompanied by fertility disorders and metabolic disorders. Overweight or obesity, usually visceral, is a frequent manifestation of polycystic ovary syndrome, which are associated with insulin resistance, impaired glucose homeostasis (prediabetes or type 2 diabetes mellitus) and hyperandrogenism. The potential for correcting metabolic disorders includes, along with lifestyle modifications, the use of inositol.

Materials and methods. The literature review was conducted using PubMed and Google Scholar, Elsevier data. Specific words were used for the search: "polycystic ovary syndrome", "polycystic ovary syndrome and insulin resistance", "inositol", "myo-inositol", "D-chiro-inositol". All the articles found have been carefully evaluated and analyzed.

Results. The role of inositols in mediating the action of insulin and insulin resistance is substantiated, which is based on their deficiency in polycystic ovary syndrome. The substantiation of the use of inositols in the metabolic therapy of polycystic ovary syndrome and evidence of differences in the function of myo-inositol and D-chiro-inositol in the ovaries are presented. It has been demonstrated that the effects of inositol isomers go beyond the metabolic effect on insulin signals and have an effect on hyperandrogenism, menstrual cycle, ovulation, and other indicators.

Conclusion. Summarizing the above studies, it was concluded that the combination of myo-inositol and D-chiro-inositol demonstrates multifaceted benefits in improving the hormonal, glycemic and lipid profiles of women with polycystic ovary syndrome with high efficacy and good tolerability.

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

■ ВВЕДЕНИЕ

Репродуктивное здоровье женщин охватывает большой спектр физического, психического и социального благополучия, связанного с их репродуктивной системой. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является широко встречающейся патологией (ее распространенность варьирует в диапазоне 5–25%) и частой причиной не только нарушений фертильности, но и различных метаболических расстройств, создавая экономическое бремя для здравоохранения [1]. СПКЯ характеризуется

целым рядом клинических симптомов, что обусловлено несколькими факторами. Как известно, диагноз СПКЯ является диагнозом исключения. При этом должны быть исключены заболевания, которые выражаются нарушениями менструального цикла, клинической или лабораторной гиперандрогенией (ГА) и поликистозной морфологией яичников. При исключении другой патологии, способной вызвать любое из перечисленных нарушений, и наличии 2 из 3 нижеперечисленных признаков в соответствии с Роттердамскими критериями устанавливается диагноз СПКЯ. Очевидно, что этот подход обуславливает разнообразие клинических проявлений заболевания, но наряду с нарушениями менструального цикла (олигоменореей или аменореей), хронической ановуляцией, бесплодием и ГА СПКЯ может проявляться рядом метаболических расстройств [2]. Избыточный вес или ожирение, как правило, висцеральное, – самые частые проявления СПКЯ, которые зачастую обращают на себя внимание до проявлений менструальной дисфункции и ГА, регистрируются у 60–80% женщин. Развитию ожирения способствуют инсулинорезистентность (ИР) и ГА. Для пациенток с СПКЯ также характерны нарушения гомеостаза глюкозы (преддиабет или сахарный диабет 2-го типа) и дислипидемия.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обзор литературы осуществлялся с использованием данных PubMed, Google Scholar, Elsevier. Для поиска вводились специфические слова и словосочетания: «синдром поликистозных яичников», «синдром поликистозных яичников и инсулинорезистентность», «инозитол», «мио-инозитол», «D-хиро-инозитол». Все найденные статьи были тщательно оценены, полученные данные проанализированы.

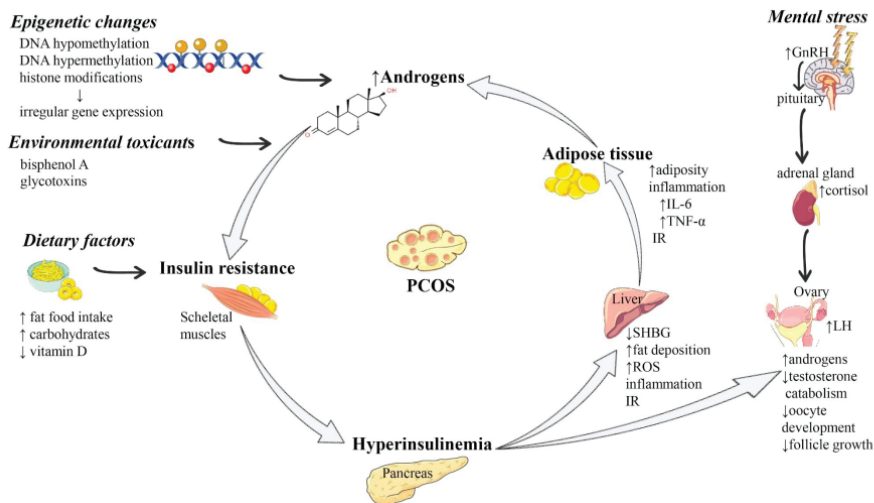
■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Патогенетические характеристики СПКЯ

Многообразие клинических проявлений определяет мультифакториальность патогенеза СПКЯ. Обсуждаются:

- генетическая предрасположенность (однако достоверные генетические маркеры не выявлены);
- центральные механизмы, связанные с нарушением цирхорального выделения гонадотропин-рилизинг-гормона и дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси;
- влияние образа жизни как фактора развития висцерального ожирения и ИР, которые вызывают дефект рецепторов инсулина (эффект через инсулиноподобный фактор роста 1);
- расстройство яичникового стероидогенеза в условиях нарушений координированного действия лютеинизирующего гормона (ЛГ) на интерстициальные стромальные клетки теки и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) на гранулезные клетки;
- воздействие различных факторов внешней среды (бисфенола А и других эндокринных дизрапторов).

На рис. 1 приведена схема основных патофизиологических механизмов развития СПКЯ [3]. Как видно, значимое место в этой схеме отведено ИР, которая в течение многих лет занимала доминирующее место в патогенезе СПКЯ. ИР, развивающаяся вследствие взаимодействия эпигенетических, генетических факторов и влияния



Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>

Рис. 1. Схема основных патофизиологических механизмов развития СПКЯ
Fig. 1. The scheme of the main pathophysiological mechanisms of PCOS development

внешней среды, включая переизбыток потребления с потреблением избыточного количества жиров и легкоусвояемых углеводов, сопровождается гиперинсулинемией (ГИ) и запускает каскад метаболических нарушений, которым сопутствует развитие ГА. ГИ инициирует выработку андрогенов и замедление катаболизма тестостерона, повышение уровня антимюллерова гормона (АМГ), уменьшение роста фолликулов и созревания ооцитов. Нарушение яичникового стероидогенеза усугубляется гипоталамо-гипофизарной дисфункцией. Эстрадиол и прогестерон контролируют секрецию гонадолиберина и ЛГ посредством механизмов отрицательной обратной связи, а ГА нарушает эту отрицательную обратную связь, что приводит к повышению уровня ЛГ и замыкает порочный круг формирования СПКЯ. При этом висцеральное накопление жира приводит к метаболически ассоциированной жировой болезни печени, снижению продукции стероид-секс-связывающего глобулина, активации процессов немикробного воспаления и увеличению активных форм кислорода. Накопление жировой ткани также вызывает процессы воспаления и развития ГА, которая усугубляет центральное (висцеральное) ожирение, связанное с ИР, и активацию выработки провоспалительных цитокинов (IL-6, 3T3-L1 клетки), запуская специфические сигнальные пути и окислительный стресс [4].

Генетическая предрасположенность к СПКЯ – известный факт, но исследования по поиску генов-кандидатов в течение многих лет были безуспешными. Современные методы генетического анализа подтверждают двустороннюю связь между ИМТ и СПКЯ. Для изучения причинно-следственной связи был использован двунаправленный двухвыборочный менделевский рандомизационный подход с обобщенными данными полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) из двух крупных

независимых европейских популяций: Британского биобанка для ИМТ и биобанка FinnGen для СПКЯ. В целом анализ включал 427 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с ИМТ, и 169 однонуклеотидных полиморфизмов, связанных с СПКЯ. Исследователи обнаружили положительную связь между повышенным ИМТ и более высоким риском СПКЯ, в то же время генетическая предрасположенность к СПКЯ имела связь с повышенным ИМТ [5]. Данное исследование показало, что тяжесть СПКЯ также может быть одним из потенциальных факторов, способствующих увеличению ИМТ, что, возможно, послужит основой для инновационных стратегий профилактики и лечения.

Роль инсулинорезистентности в развитии синдрома поликистоза яичников

Существует точка зрения, что ИР не зависит от таких факторов, как ожирение, распределение жира в организме и уровень андрогенов, и является тканеспецифической [6]. Однако большинство исследований по оценке ИР при СПКЯ выполнены с использованием суррогатных маркеров ИР (индекса НОМА-IR, окружности талии), но без применения «золотого стандарта» оценки ИР – клэмп-метода (при использовании клэмп-метода ИР зарегистрирована у 75% пациенток с СПКЯ). Тем не менее связь ИР и ГА бесспорна. ГИ оказывает стимулирующее влияние на продукцию андрогенов, активирует ферменты P450c17 и P450csc, участвующие в стероидогенезе, снижает образование стероид-секс-связывающего глобулина, ингибирует синтез белка, связывающего инсулиновый фактор роста 1, увеличивая выработку андрогенов в клетках теки, играет роль в адипогенезе. ИР повышает уровень жирных кислот в плазме, влияя на печень и адипоциты, снижает уровень оментина, независимо от ИМТ пациента, и вызывает гипергликемию, создавая индуцированное ФНО- α -воспаление [7–9]. Таким образом, ИР и сопутствующая ей ГИ являются важными факторами, оказывающими влияние на метаболический баланс. Традиционно ИР является триггером сахарного диабета 2-го типа, а наличие СПКЯ официально признается фактором риска преддиабета, сахарного диабета 2-го типа, гестационного сахарного диабета и кардиоваскулярных заболеваний [10, 11]. Также неоспоримо доказана связь между СПКЯ и развитием рака эндометрия и яичников, депрессиями, метаболически ассоциированной болезнью печени [12]. Одно из последних исследований по оценке ассоциации СПКЯ подтвердило, что вероятность развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и метаболически ассоциированной болезни печени находится в четкой прямо пропорциональной зависимости от уровня ГА [13].

Наличие ИР как важного фактора патогенетического континуума СПКЯ определяет использование в лечении методов, направленных на снижение ИР. Применяемые подходы включают рекомендации по изменению образа жизни, назначение метформина, агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (лираглутид и семаглутид), ингибитора желудочных и панкреатических липаз орлистата, бариатрической хирургии [14–16]. В то же время поиски лечебных подходов, которые обеспечат метаболические эффекты снижения ИР и одновременно будут способствовать восстановлению фертильности и уменьшению проявлений ГА, продолжают. Дефект сигнальных инсулиновых рецепторов тесно связан с недостаточностью фосфогликановых медиаторов (инозитолсодержащих веществ), которые действуют как вторичные мессенджеры в регулировании продукции инсулина. Этот факт явился обоснованием потенциала для использования инозитола в оптимизации метаболических

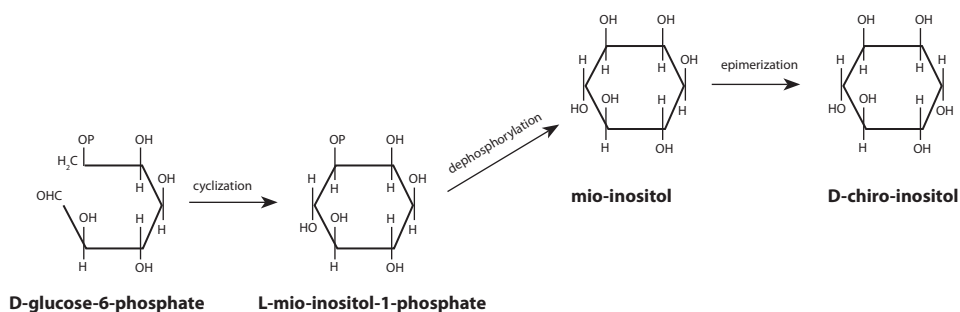


Рис. 2. Схема пути от D-глюкозо-6-фосфата до D-хиро-инозитола

Fig. 2. The Scheme of the pathway from D-glucose-6-phosphate to D-chiro-inositol

показателей, а также овуляции, гирсутизма и массы тела при СПКЯ, что было декларировано в международных рекомендациях по ведению СПКЯ [11]. Инозитол (ранее – витамин В8, но, поскольку около 3/4 суточной потребности инозитола вырабатывается в организме человека, в настоящее время его относят к витаминоподобным веществам) – циклический шестиатомный спирт циклогексана ($C_6H_{12}O_6$), имеющий 9 стереоизомеров, был выделен в 1850 году Иоганнесом Шерером. Основные стереоизомеры инозитола – мио-инозитол (МИ) и D-хиро-инозитол (D-ХИ) – образуются после эпимеризации гидроксильных групп инозитола и обладают инсулиносенситивными свойствами [17]. Фактически эти 2 изомера инозитола (МИ и D-ХИ) имеют одинаковую химическую структуру, но различаются по положению гидроксильной группы, и посредством различных механизмов участвуют во внутриклеточной передаче метаболического сигнала инсулина. На рис. 2 приведена схема синтеза D-ХИ из D-глюкозо-6-фосфата через образование МИ, при этом лимитирующим ферментом является эпимераза [18]. Позже было определено, что именно эти инозитолы определяют передачу метаболического сигнала инсулина [19]. Три основных органа – мишени инсулина (жировая ткань, печень и скелетные мышцы) характеризуются различным соотношением МИ и D-ХИ. В этих тканях для поддержания гомеостаза глюкозы повышается потребность в D-ХИ, а в условиях дефицита эпимеразы МИ не может быть полностью преобразован в D-ХИ. В результате возникает относительный дефицит D-ХИ и усугубляется ИР с развитием компенсаторной ГИ.

Роль инозитолов в опосредовании действия инсулина позволяет предположить, что их дефицит при СПКЯ может быть одной из причин ИР [20].

Потенциал использования инозитола в лечении СПКЯ

Идея использования инозитола для предполагаемого интегративного лечения СПКЯ основана на том факте, что при этом заболевании метаболический сигнал инсулина работает неправильно. Первые публикации об использовании инозитола для лечения пациенток с СПКЯ и ожирением были получены в 1999 г., когда при назначении в течение 8 недель 1200 мг D-ХИ, который рассматривался авторами в качестве важного элемента передачи пострецепторного инсулинового сигнала, было продемонстрировано улучшение чувствительности к инсулину, снижение концентрации свободного тестостерона и восстановление овуляции [21]. Позднее аналогичные результаты отмечены у худых пациенток с СПКЯ [22].

Начало истории инозитола свидетельствовало о его потенциале в лечении СПКЯ и требовало оценки механизмов его влияния на пострецепторный инсулиновый сигнал, так как разные ткани имеют различную выраженность ИР: мышцы, почки, печень становятся резистентными к инсулину, в отличие от ткани яичников [23]. Функции МИ и D-ХИ в яичниках различаются. МИ поддерживает передачу сигналов ФСГ, а D-ХИ отвечает за опосредованный инсулином синтез тестостерона. В норме эти процессы сбалансированы и обеспечивают нормальную функцию яичников. При СПКЯ системная ИР и ГИ увеличивают активность эпимеразы, создавая тем самым более высокое соотношение D-ХИ и МИ, что способствует ГА и снижает эффективность МИ-опосредованной передачи сигналов ФСГ. Одновременно стало очевидным, что эффекты инозитола выходят за рамки метаболического влияния на сигналы инсулина. Было доказано, что содержание МИ в фолликулярной жидкости человека положительно коррелирует с лучшим качеством ооцитов и с концентрацией эстрадиола, а добавление МИ в культуральную среду ооцитов мышей улучшает мейотическую прогрессию ооцитов [24].

Продолжение истории – оценка клинических результатов использования инозитола. Один из обзоров, включавших анализ 21 разнородного исследования, в том числе анализ использования МИ (500–1500 мг/сут), выявил значительное улучшение гормональных показателей: ЛГ, соотношение ЛГ/ФСГ, тестостерона, андростендиона, снижение концентрации общего холестерина и увеличение липопротеинов высокой плотности, инсулинемии и индекса НОМА-IR [23]. Наряду с улучшением метаболических показателей снизился ИМТ, улучшились менструальная функция и фертильность. Полученные результаты, свидетельствующие о положительной роли МИ, подтвердили гипотезу о том, что снижение ГИ было основано на повышенной биодоступности вторичного мессенджера инсулина – инозитол-фосфолипидов.

Отдельный вопрос – оценка влияния МИ на качество ооцитов. Chiu ТТ с соавт. проведено изучение ооцитов (количество, объем ооцита, содержание МИ в фолликулярной жидкости, в плазме крови, корреляция с эмбриогенезом и др.) у 53 пациенток, проходящих процедуру ЭКО при бесплодии, не обусловленном СПКЯ. В результате доказано, что в качественных ооцитах больше содержание МИ, который играет важную роль в формировании фолликула и качественного ооцита [25]. В другом исследовании использование МИ в комбинации с фолиевой кислотой в течение 12 недель было безопасным и перспективным способом уменьшения выраженности симптомов и эффективного лечения бесплодия при СПКЯ. Это лечение сопровождалось снижением уровня тестостерона, повышением уровня прогестерона, улучшением показателей оплодотворения и тенденцией к повышению качества эмбрионов, т. е. использование МИ улучшает результаты протоколов ЭКО для пациенток с СПКЯ [26]. Перечисленные итоги, обеспечиваемые приемом МИ, привели к появлению исследований по сопоставимости его с метформином. В рандомизированном исследовании 45 пациенток с СПКЯ отмечено отсутствие различий влияния метформина и МИ на менструальный цикл, в то время как побочных эффектов было гораздо больше при использовании метформина [27]. В другом исследовании при сравнении МИ в комбинации с метформином и монотерапии метформином регулярность менструального цикла улучшилась в обеих группах, причем более значимое улучшение наблюдалось в группе, получавшей комбинированную терапию. По результатам оценки качества жизни по опроснику PCOSQ также лучшие результаты были отмечены

при использовании комбинированной терапии МИ и метформином, хотя различий в показателях фертильности, уровней ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, АМГ, свободного тестостерона отмечено не было. Тем не менее авторы считают, что добавление МИ к метформину оказывает дополнительное действие, улучшая регулярность менструального цикла и качество жизни у женщин с СПКЯ [28].

Метаболические влияния изомеров инозитола подтверждены в других исследованиях. В работе Ali LQ с соавт. зарегистрировано большее снижение ИМТ, чем в группе метформина и изменения образа жизни, уменьшение выраженности лептин-резистентности и снижение АМГ [29]. Снижение АМГ является важным проявлением нормализации гормонального гомеостаза при СПКЯ, повышение которого становится гормональным диагностическим маркером заболевания [11]. Вышеуказанная связь СПКЯ с сахарным диабетом и гестационным сахарным диабетом инициировала исследования по оценке эффективности инозитола при гестационном сахарном диабете. Метаанализ 5 исследований из баз PubMed, Cochrane Library, Embase и webofscience с 513 участниками показал при использовании МИ значительное снижение маркеров гестационного сахарного диабета (веса при рождении, показателей теста на толерантность к глюкозе (через 1 и через 2 часа) и связанных с гестационным сахарным диабетом осложнений (в 3 исследованиях – респираторный дистресс-синдром, плечевая дистония, неонатальная гипогликемия, макросомия, многоводие и преждевременные роды) [30]. Приведенные результаты подтверждены в более крупном метаанализе (7 рандомизированных исследований с участием 1319 женщин, в которых доказано, что МИ может снизить частоту гестационного сахарного диабета, гипертензивных расстройств беременности с невысокой степенью достоверности). Этот метаанализ показал, что дородовое добавление МИ во время беременности не только может снизить частоту гестационного сахарного диабета, гипертензивных расстройств беременности и преждевременных родов, но и обладает потенциалом влияния на снижение риска рождения ребенка, крупного для гестационного возраста [31]. В то же время приведенные исследования имеют ограничения, связанные с необходимостью изучения различных доз МИ с разной частотой и временем приема, в сравнении с плацебо, изменением образа жизни и другими фармакологическими вмешательствами, оценкой долгосрочного наблюдения и потенциальных побочных эффектов. Тем не менее признается, что МИ улучшает энергетический статус и качество ооцитов, а D-ХИ быстро снижает периферическую ГИ и приносит пользу при лечении ГА и других проявлений СПКЯ [32]. Важными являются абсолютные концентрации обоих инозитолов, однако имеющихся данных недостаточно, чтобы дать однозначный ответ относительно оптимального соотношения МИ/D-ХИ.

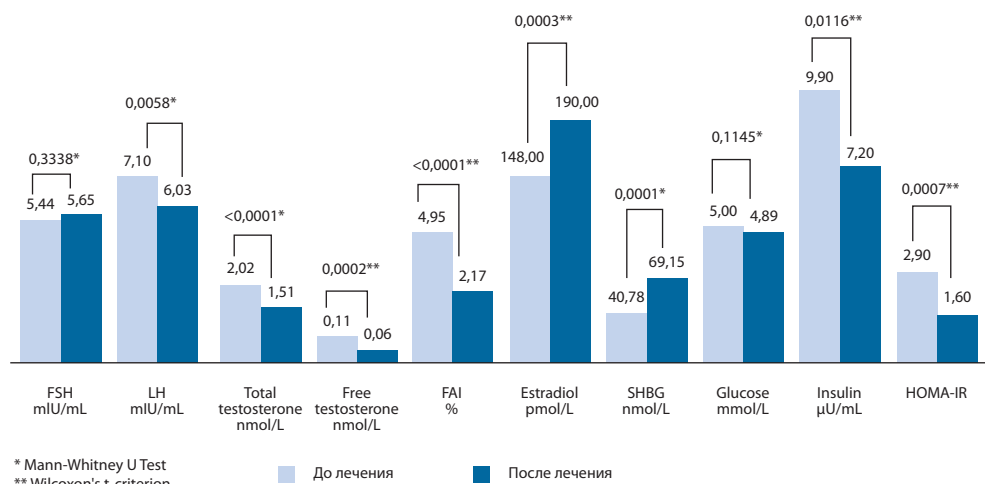
Как указывалось выше, активность/экспрессия эпимеразы является аномальной у пациенток с СПКЯ и наличием сахарного диабета, особенно семейных форм, что характеризуется более выраженной гиперинсулинемической реакцией на нагрузку глюкозой, т. е. ИР, поэтому предпочтение отдается препаратам с относительно более высокими уровнями D-ХИ, что позволяет избежать дефицита эпимеразы и обеспечить адекватные уровни в яичниках [33]. Доказано, что использование D-ХИ приводит к улучшению чувствительности к инсулину, влияет на экспрессию/синтез эпимеразы, снижая эндогенное преобразование МИ в D-ХИ [34]. D-ХИ при использовании у худощавых женщин с СПКЯ (ИМТ 20,0–24,4 кг/м²) в малой группе наблюдения (n=10) в течение 6–8 недель привел к снижению уровня инсулина, свободного тестостерона,

систолического и диастолического артериального давления и сывороточных триглицеридов, а также наметил тенденцию к повышению индекса овуляции (6 из 10 женщин (60%) в группе D-ХИ vs 2 из 10 женщин (20%) в группе плацебо ($P=0,17$)), хотя разница по овуляции не является статистически значимой [22]. При наличии ожирения ($ИМТ > 26 \text{ кг/м}^2$) использование D-ХИ улучшает сывороточный тестостерон, сывороточный андростендион и реакцию ЛГ, индуцированную секрецию гонадолиберина и снижает ИМТ, улучшает маркеры чувствительности к инсулину у пациенток с СПКЯ, у которых имеются родственники, страдающие сахарным диабетом, и у которых наблюдается больший ответ по сравнению с пациентками, у которых в семейном анамнезе нет диабета. Кроме того, было показано, что введение D-ХИ модулирует секрецию АМГ, вызывая ее снижение, и способствует нормализации менструального цикла [35]. Авторы отметили, что восстановление менструального цикла связано со снижением сывороточного АМГ и ИР до начала лечения: низкий АМГ, высокий индекс НОМА-IR и олигоменорея на этапе включения в исследование выступали независимыми предикторами достижения регулярных менструаций при применении D-ХИ.

Этот эффект может быть опосредован снижением окислительного стресса фолликулярной жидкости. В исследовании, проведенном с участием 68 женщин с СПКЯ, перед стимуляцией яичников гонадотропинами проводили предварительное лечение D-ХИ в сравнении с метформином в течение 3 месяцев с оценкой состояния фолликулярной жидкости (профиль окисления белков фолликулярной жидкости после специфической маркировки свободных SH-групп аминокислот и двумерный электрофорез с качественным и полуколичественным анализом) и качества ооцитов. Оба метода лечения восстановили довольно высокий уровень свободных SH-групп в белках фолликулярной жидкости у женщин с СПКЯ, что указывает на снижение уровня окислительного стресса по сравнению с женщинами, получавшими только гонадотропины. Большее количество ооцитов хорошего качества также наблюдалось в группах исследования [36]. Эти результаты позволили сделать заключение, что натуральная добавка D-ХИ и метформин продемонстрировали равноценное статистически значимое положительное воздействие на фолликулярную среду и восстановление ооцитов хорошего качества, что имеет большое значение для минимизации побочных эффектов метформина.

Таким образом, МИ и D-ХИ оказывают благотворное метаболическое влияние при СПКЯ, однако оно выходит за рамки коррекции ИР, так как их использование ассоциировано с влиянием на ГА, менструальный цикл, овуляцию. Наличие определенных различий в их действии, вероятно, обусловлено генетической предрасположенностью к сахарному диабету. Согласно этой точке зрения, МИ преобразуется в D-ХИ и легко используется, но в случаях дефицита эпимеразы такое преобразование не является оптимальным, D-ХИ, по-видимому, предстает наилучшим решением. Тот факт, что с метаболической точки зрения яичник – совершенно другой орган для синтеза D-ХИ по сравнению с остальными органами, предполагает необходимость в сбалансированной комбинированной дозе МИ и D-ХИ. Сбалансированная комбинация дала бы возможность как модулировать ГИ, т. е. ИР, с помощью D-ХИ, так и улучшить функцию яичников с помощью МИ (яичники способны вырабатывать D-ХИ) [17].

В последние годы были проведены различные исследования по оценке комбинации МИ с D-ХИ. При сравнении влияния МИ+D-ХИ (550+150 мг, соотношение 3,6:1

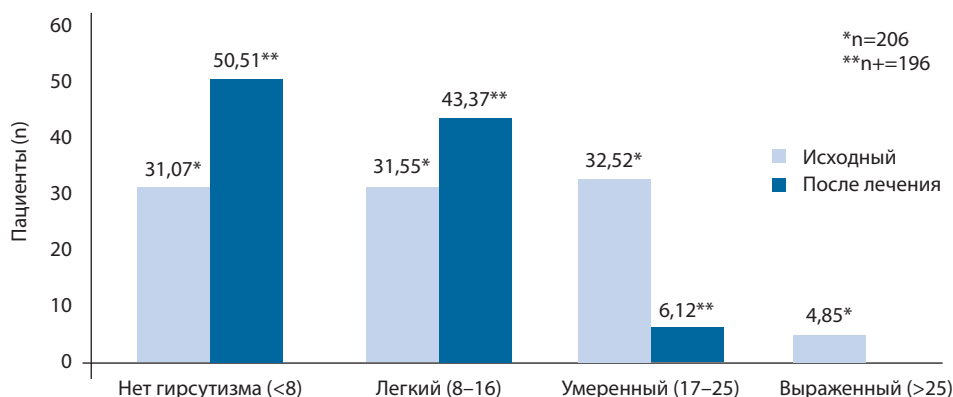


Pustotina O, Myers SH, Unfer V, et al. The Effects of Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol in a Ratio 40:1 on Hormonal and Metabolic Profile in Women with Polycystic Ovary Syndrome Classified as Phenotype A by the Rotterdam Criteria and EMS-Type 1 by the EGOI Criteria. *Gynecol Obstet Invest.* 2024;89(2):131-139.

Рис. 3. Изменения метаболических и гормональных показателей у пациенток с СПКЯ, получавших комбинацию МИ+D-ХИ в течение 3 месяцев
Fig. 3. Changes in metabolic and hormonal parameters in patients with PCOS treated with a combination of MI+D-CHI for 3 months

2 раза в сут.) с комбинированными оральными контрацептивами (этинилэстрадиол 20 мкг + дроспиренон 3 мг) у 70 молодых женщин (15–24 года) с СПКЯ на менструальный цикл спонтанные менструации возобновились у 28 (84,85%) молодых женщин на МИ+D-ХИ по сравнению с кровотечением отмены у 34 (100%) пациенток на комбинированных оральном контрацептивах. Через 3 месяца после прекращения лечения у 24 молодых женщин (85,71%) на МИ+D-ХИ и у 25 (73,53%) на комбинированных оральном контрацептивах сохранились спонтанные циклы. Уровень АМГ снизился в 2 группах наблюдения, а уровень ЛГ и тестостерона снизился при приеме контрацептивов, а индекс HOMA-IR – при использовании МИ+D-ХИ [37].

В другом исследовании были оценены частота метаболических нарушений у пациенток с СПКЯ и влияние МИ+D-ХИ в соотношении 40:1 на гормональные и метаболические параметры у 34 женщин 20–40 лет с СПКЯ (полный фенотип, метаболический синдром) в течение 3 месяцев. Добавка улучшила метаболический (снижение ИМТ и HOMA-IR) и гормональный профиль (снижение общего тестостерона, свободного тестостерона, индекса свободных андрогенов и ЛГ, повышение стероид-связывающего глобулина и эстрадиола) у женщин с СПКЯ (рис. 3) [38]. В то же время это исследование было ограничено 12-недельным наблюдением, что исключало долгосрочную оценку эффектов комбинации МИ+D-ХИ, в том числе восстановления менструального цикла, репродуктивной функции и клинических проявлений ГА. Аналогичные результаты получены и в исследовании Januszewski M с соавт. В этом исследовании, длившемся 6 месяцев, дополнительно проводилась оценка состояния кожи, и уже через 3 месяца было отмечено улучшение ее состояния [39].



Vyas L, Raiturker AP, Sud S, et al. Management of polycystic ovary syndrome among Indian women using myo-inositol and D-chiro-inositol. *Bioinformation*. 2022;18(2):103–110.

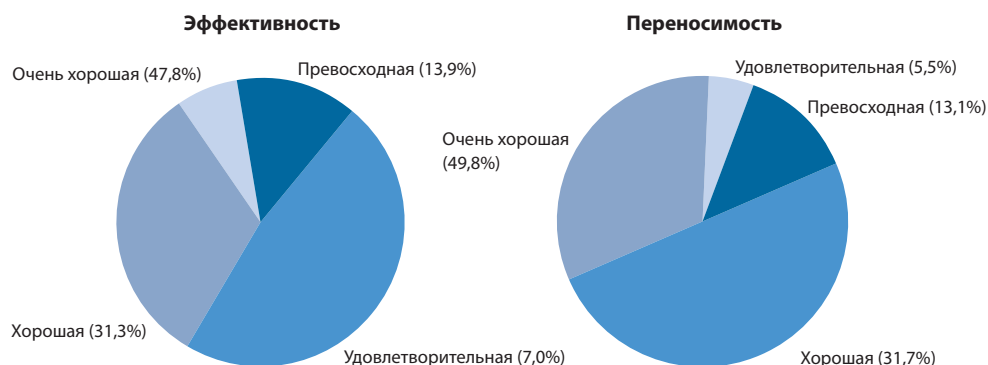
Рис. 4. Оценка выраженности гирсутизма в баллах по шкале Ферримана – Галлвея до и после лечения комбинацией МИ+D-ХИ

Fig. 4. Assessment of the severity of hirsutism in points on the Ferriman-Gallway scale before and after treatment with a combination of MI+D-CHI

Представляет интерес исследование, проведенное в Индии, в котором приняли участие 283 женщины (средний возраст 27,7 года; индекс массы тела 26,89 кг/м²) с периодом наблюдения 3 месяца. Пациентки принимали комбинированный препарат 550 мг МИ + 150 мг D-ХИ 2 раза в день [40]. Через 3 месяца 197 женщин (69,61%) сообщили о снижении массы тела. Также значительно улучшились показатели гирсутизма (рис. 4): доля пациенток с отсутствием гирсутизма увеличилась с 31,07% до 50,51%, а умеренный гирсутизм снизился с 32,52% до 6,12%. Со стороны кожи отмечено заметное улучшение акне (у 43,11% пациенток) и черного акантоза (у 31,1% участниц). Также зарегистрировано снижение соотношения ЛГ/ФСГ, уровней свободного тестостерона, дегидроэпиандростерона, андростендиона, а также показателей, характеризующих ИР (снижение ГИ, индекса НОМА-IR, глюкозы в плазме натощак и после еды), и липидного профиля. В результате наблюдалось восстановление менструального цикла и спонтанной овуляции у 80,92% и 32,86% субъектов исследуемой популяции соответственно. Общая оценка врачом эффективности и переносимости проводилась по 5-балльной системе. В результате общая оценка эффективности варьировалась от хорошей до отличной, при этом врачи сообщили об отличной и очень хорошей эффективности у 13,9% и 47,8% пациенток соответственно (рис. 5). Оценки врачей показали, что комбинация МИ+D-ХИ обладает отличной и очень хорошей переносимостью у 13,1% и 49,8% пациенток соответственно [40].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проанализировав приведенные исследования, можно сделать вывод, что комбинация МИ+D-ХИ продемонстрировала многоплановые преимущества в улучшении гормонального, гликемического и липидного профиля женщин с СПКЯ, высокую эффективность и хорошую переносимость. Это стало основой для включения



Vyas L, Raiturker AP, Sud S, et al. Management of polycystic ovary syndrome among Indian women using myo-inositol and D-chiro-inositol. *Bioinformation*. 2022;18(2):103–110.

Рис. 5. Оценка врачами эффективности и переносимости комбинации МИ+D-ХИ
Fig. 5. Evaluation by doctors of the effectiveness and tolerability of the combination of MI+D-CHI

инозитола в альтернативное лечение пациенток с СПКЯ [11]. В то же время нельзя не упомянуть последний метаанализ, выполненный с целью оценки эффективности инозитола как отдельного препарата, так и в сочетании с другими методами лечения при лечении СПКЯ после выхода международных научно обоснованных рекомендаций по СПКЯ 2023 года [41]. В этот метаанализ было включено 30 рандомизированных исследований ($n=2230$; 1093 с вмешательством, 1137 с контролем), 19 из которых были объединены в метаанализы. Данные свидетельствуют о преимуществах МИ или D-ХИ для некоторых метаболических показателей и о потенциальных преимуществах D-ХИ для овуляции. Также показано, что метформин может улучшить соотношение талии и бедер и гирсутизм по сравнению с инозитолом, но, вероятно, нет никакой разницы для репродуктивных результатов, и данные очень неопределенны для ИМТ. МИ вызывает меньше желудочно-кишечных побочных эффектов по сравнению с метформином, однако они, как правило, легкие и самокупирующиеся [41].

В заключение важно отметить, что выбор лечебной тактики должен быть индивидуализирован в зависимости от возраста пациентки и ее планов в отношении беременности. Группами для интегративного использования изомеров инозитола остаются:

- пациентки молодого возраста;
- женщины, имеющие противопоказания для назначения комбинированных оральных контрацептивов, являющихся препаратами 1-й линии в лечении СПКЯ;
- женщины с СПКЯ, планирующие беременность.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hajam YA, Rather HA, Kumar NR, et al. A review on critical appraisal and pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *Endocrine and Metabolic Science*. 2024;14(3):100162. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2024.100162>
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *JCEM*. 2006;91(11):4237–4245.
3. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int. J Mol Sci*. 2022;23:583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>

4. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab.* 2020;35:100937. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.001
5. Fang Y, Liu L, Yang Y, et al. Causal Association Between BMI and Polycystic Ovarian Syndrome: Bidirectional 2-Sample Mendelian Randomization Study. *JCEM.* 2024; dgae446. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae446>
6. Shang Y, Zhou H, Hu M, et al. Effect of Dieton Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Oct 1;105(10):dgaa425. doi: 10.1210/clinem/dgae425
7. Wang X-Y, Zhu B-R, Jia QYM, et al. Cinnamtannin D1 protects pancreatic β -cells from glucolipotoxicity-induced apoptosis by enhancement of autophagy in vitro and in vivo. *J. Agric. Food Chem.* 2020;68(45):12617–12630.
8. Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, et al. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018;48:103–114.
9. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr. Rev.* 2016;37:467–520.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care.* 2024 1 Jan; 47(Suppl. 1):S20–S42.
11. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *JCEM.* 2023;108(10):2447–2469.
12. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602–1618.
13. Henney AE, Gillespie CS, Lai JYM, et al. Risk of type 2 diabetes, MASLD and cardiovascular disease in people living with polycystic ovary syndrome. *JCEM.* 2024; dgae481. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae481>
14. Tejpal C, Poudel I, Jahan N. Is Metformin the Answer for Distressed Females with Menstrual Irregularities? *Cureus.* 2019;11(8):e5460.
15. Bednarczyk K, Kowalczyk K, Cwynar M, et al. The Role of Glp-1 Receptor Agonists in Insulin Resistance with Concomitant Obesity Treatment in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4334.
16. Hu L, Ma L, Xia X, et al. Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Women with Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *JCEM.* 2022;107(8):e3217–e3229.
17. Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online.* 2016;33(6):770–780.
18. Larner J, Brautigan DL, Thorner MO. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med.* 2010;16(11–12):543–552.
19. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie.* 2013;95(10):1118–1127.
20. Saleem F, Rizvi SW. New Therapeutic Approaches in Obesity and Metabolic Syndrome Associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus.* 2017;9(11):e1844. doi: 10.7759/cureus.1844
21. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1314–1320.
22. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, et al. Effects of D-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2002;8(6):417–423.
23. Unfer V, Carliomagno G, Dante G, et al. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(7):509–515.
24. Chiu TT, Rogers MS, Britton-Jones C, et al. Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum Reprod.* 2003;18(2):408–416.
25. Chiu TT, Rogers MS. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod.* 2002;17(6):1591–1596.
26. Regidor PA, Schindler AE, Lesoine B, et al. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;34(2): j/hmbci.2018.34.issue-2/hmbci-2017-0067/hmbci-2017-0067.xml
27. Ravn P, Gram F, Andersen MS, et al. Myo-inositol vs. Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Metabolites.* 2022;12(12):1183.
28. Nazirudeen R, Sidhar S, Priyanka R, et al. A randomized controlled trial comparing myo-inositol with metformin versus metformin monotherapy in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023;99(2):198–205.
29. Ali LQ, Luaibi NM, Majeed BJ. Used inositol decreased anti-Müllerian hormone (AMH) in polycystic ovary syndrome women. *Int J Adv Res.* 2015;3:857–869.
30. Zheng X, Liu Z, Zhang Y, et al. Relationship between myo-inositol supplementary and gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e1604.
31. Motuhifonua SK, Lin L, Alsweller J, et al. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;2(2):CD011507. doi: 10.1002/14651858.CD011507
32. Unfer V, Porcaro G. Updates on the myo-inositol plus D-chiro-inositol combined therapy in polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2014 Sep;7(5):623–31.
33. Troisi J, Cinque C, Giugliano L, et al. Metabolomic change due to combined treatment with myo-inositol, D-chiro-inositol and glucosaminan in polycystic ovarian syndrome patients: a pilot study. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):25. doi: 10.1186/s13048-019-0500-x
34. Genazzani AD, Santagni S, Rattighieri E, et al. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(6):438–443.
35. LaMarca A, Grisendi V, Dondi G, et al. The menstrual cycle regularization following D-chiro-inositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(1):52–56.
36. Piomboni P, Focarelli R, Capaldo 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;31:1269–1276.
37. Kachhawa G, Senthil Kumar KV, Kulshrestha V, et al. Efficacy of myo-inositol and D-chiro-inositol combination on menstrual cycle regulation and improving insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome: A randomized open-label study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;158(2):278–284.
38. Pustotina O, Myers SH, Unfer V, et al. The Effects of Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol in a Ratio 40:1 on Hormonal and Metabolic Profile in Women with Polycystic Ovary Syndrome Classified as Phenotype A by the Rotterdam Criteria and EMS-Type 1 by the EGOI Criteria. *Gynecol Obstet Invest.* 2024;89(2):131–139.
39. Januszewski M, Issat T, Jakimiuk AA, et al. 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.
40. Vyas L, Raiturker AP, Sud S, et al. Management of polycystic ovary syndrome among Indian women using myo-inositol and D-chiro-inositol. *Bioinformation.* 2022;18(2):103–110.
41. Fitz V, Graca S, Mahalingaiah S, et al. Inositol for Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis to Inform the 2023 Update of the International Evidence-based PCOS Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(6):1630–1655.