

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-2-81-92>

Применение стереоизомеров инозитола для терапии пациенток с клиническими и биохимическими признаками гиперандрогении

© О.С. Аляутдина, В.Ю. Прилуцкая, Е.И. Крылова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

В течение последних лет клиническую и биохимическую гиперандрогению у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) лечили с применением комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с антиандрогенным действием. Вместе с тем необходимо создание альтернативной схемы терапии для пациенток, имеющих противопоказания к приёму гормональных препаратов, а также планирующих беременность. С этой целью активно ведётся изучение различных комбинаций стереоизомеров инозитола, а именно миоинозитола (МИ) и D-хироинозитола (ДХИ).

В обзоре отражены современные представления об этиологии и патогенезе гиперинсулинемии и андрогензависимых дерматологических проявлениях СПКЯ. Описаны механизмы действия инозитолов на молекулярном уровне, преимущества их использования для нормализации углеводного обмена в организме и снижения гиперинсулинемии, а также уровней мужских половых гормонов при СПКЯ. Проведён сравнительный анализ исследований, в которых применяли различные комбинации инозитолов, по эффективности лечения клинических проявлений гиперандрогении, таких как гирсутизм и акне. Использование МИ совместно с ДХИ снижает риск развития метаболического синдрома, улучшает эндокринный профиль и уменьшает проявления инсулинорезистентности, однако требуется проведение дальнейших многоцентровых исследований по этой проблеме.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников (СПКЯ); миоинозитол; D-хироинозитол; гиперандрогения; андрогензависимая дерматопатия; гирсутизм; акне; алопеция.

Как цитировать:

Аляутдина О.С., Прилуцкая В.Ю., Крылова Е.И. Применение стереоизомеров инозитола для терапии пациенток с клиническими и биохимическими признаками гиперандрогении // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2021. Т. 8, № 2. С. 81–92. DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-2-81-92>

DOI <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-2-81-92>

The use of inositol stereoisomers for the treatment of patients with clinical and biochemical signs of hyperandrogenism

© Ol'ga S. Alyautdina, Viktoriya Y. Prilutskaya, Ekaterina I. Krylova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

For many years, the use of combined oral contraceptives (COC) with antiandrogenic effects was the main treatment of clinical and biochemical hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). At the same time, the creation of an alternative therapy regimen for patients who have contraindications to taking hormonal drugs, as well as planning pregnancy, is obvious. Various combinations of inositol stereoisomers (myoinositol — MI, and D-chiro-inositol — DCI) are being actively studied. The review reflects the current understanding of the etiology, pathogenesis of hyperinsulinemia and androgen-dependent dermatological manifestations of polycystic ovary syndrome. The mechanisms of action of inositols at the molecular level are normalization of carbohydrate metabolism in the body and the reduction of hyperinsulinemia, as well as the levels of male sex hormones in PCOS. A comparative analysis of studies with various combinations of inositols was conducted on the effectiveness of treatment of clinical manifestations of hyperandrogenism, such as hirsutism and acne. The use of MI in conjunction with DCI reduces the risk of developing metabolic syndrome and improves the endocrine profile and manifestations of insulin resistance, but further multicenter studies on this problem are required.

Keywords: polycystic ovary syndrome (PCOS); myoinositol; D-chiro-inositol; hyperandrogenism; androgen-dependent dermatopathy; hirsutism; acne; alopecia.

To cite this article:

Alyautdina OS, Prilutskaya VY, Krylova EI. The use of inositol stereoisomers for the treatment of patients with clinical and biochemical signs of hyperandrogenism // *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2021;8(2):81–92. (In Russ).
DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2021-8-2-81-92>

Received: 13.03.2021

Accepted: 31.03.2021

Published: 25.05.2021

ВВЕДЕНИЕ

Синдром клинической гиперандрогении, возникающий вследствие повышения уровня мужских половых гормонов, в настоящее время становится всё более актуальной проблемой. Основные симптомы, с которыми обращаются пациентки к акушеру-гинекологу, — это гирсутизм, угревая сыпь и андрогенная алопеция. Самой частой причиной гиперандрогении в гинекологии является синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Это многофакторное заболевание, возникающее почти у 6–15% женщин репродуктивного возраста и характеризующееся наличием гиперандрогении, овуляторной дисфункции и поликистозной морфологии яичников [1]. Женщины с СПКЯ имеют высокий риск развития инсулинорезистентности (ИР), сахарного диабета 2-го типа (СД2), бесплодия, психологических расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также различных онкогинекологических заболеваний, таких как рак эндометрия и яичников [2].

«Золотой стандарт» терапии андрогензависимых дерматологических проявлений при СПКЯ — применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с антиандрогенным действием. Препараты этой группы снижают продукцию андрогенов в яичниках и уменьшают их объём, нормализуют уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также уменьшают клинические симптомы гирсутизма и угревой сыпи [3]. Вместе с тем в настоящее время выделяют ряд заболеваний и состояний, при которых гормональные препараты противопоказаны: мигрень с аурой, тромбозы в анамнезе, тромбофилические мутации высокого риска, рак молочной железы, тяжёлые заболевания печени и т.д. Многие пациентки отказываются от приёма КОК ввиду страха возникновения побочных эффектов или неудачного опыта приёма препарата в прошлом. КОК также противопоказаны пациенткам, планирующим беременность. В связи с этим встаёт вопрос о применении альтернативной терапии, снижающей уровень андрогенов и лишённой вышеуказанных ограничений.

Все больше исследований посвящены эффективности применения инозитолов в терапии гиперандрогении, возникающей на фоне СПКЯ. Инозитолы относятся к группе сахарных спиртов (циклических полиолов) и могут быть представлены в девяти стереоизомерных формах [4]. Наиболее изучены два стереоизомера — миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ). Инозитолы играют важную роль в различных клеточных процессах, являясь структурной основой для вторичных мессенджеров в эукариотических клетках, в частности в виде инозитолтрифосфатов (IP3), фосфатидилинозитол-фосфатных липидов (PIP2/PIP3) и инозитолгликанов. В клетках различных органов, таких, как почки, печень, яички, молочные железы, головной мозг, из глюкозы синтезируется до 75% суточной потребности инозитола [5]. Препараты,

содержащие миоинозитол и D-хироинозитол, доказали эффективность в восстановлении фертильности и снижении уровня андрогенов во множестве исследований пациенток, страдающих СПКЯ.

МЕХАНИЗМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

СПКЯ — это многогранное и сложное заболевание, связанное с метаболическими и гормональными нарушениями, дисфункцией яичников, нарушением менструального цикла и бесплодием [6].

Пациентки с СПКЯ характеризуются наличием гиперандрогемии, гиперинсулинемии и дисфункции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. Этот синдром, впервые описанный Штейном и Левенталем в 1935 г. [7], в настоящее время стал одной из наиболее распространённых причин бесплодия у женщин в развитых странах, и частота его достигает 6–25% [8].

Данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, подтвердили ключевую роль ИР и компенсаторной гиперинсулинемии в патогенезе СПКЯ [6]. Как у нормостеничных, так и у женщин с ожирением при наличии СПКЯ может быть ИР, распространённость которой колеблется в пределах 44–70%. ИР ассоциируется с компенсаторным повышением количества инсулина [9]. У пациенток с СПКЯ распространённость нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) колеблется около 23–35%, а распространённость СД 2-го типа составляет 4–10%, причём эти показатели соответственно в 3 раза и в 7,5–10 раз выше, чем у здоровых женщин аналогичного возраста из группы контроля [10].

В исследованиях *in vitro* показано, что снижение чувствительности к инсулину — наиболее постоянный дефект адипоцитов у женщин с СПКЯ, что сопровождается снижением транспорта глюкозы в клетку. Это связано с уменьшением содержания транспортёра глюкозы типа 4 (GLUT4) в адипоцитах подкожно-жировой клетчатки и/или уменьшением количества β-субъединицы рецептора инсулина в висцеральной жировой ткани [11].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что ИР и гиперинсулинемия играют важную патогенетическую роль в развитии гиперандрогении и ановуляции у женщин, страдающих СПКЯ. Гиперинсулинемия может изменять физиологическую динамику секреции гонадотропинов и повышать синтез ЛГ, который стимулирует выработку андрогенов яичниками, действуя синергически с инсулином [12]. Кроме того, гиперинсулинемия связана с изменением соотношения ЛГ и ФСГ, а также нарушением синтеза и функции инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и антимюллерова гормона (АМГ),

что приводит к фолликулярной дисфункции и ановуляции [9]. Кроме того, гиперинсулинемия и избыточная выработка андрогенов подавляют синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в печени, приводя к заметному повышению биодоступности циркулирующего свободного тестостерона ($T_{св}$) [12].

Биохимическая гиперандрогения определяется как высокая концентрация тестостерона и других расчётных параметров избытка андрогенов, таких как $T_{св}$ и индекс свободных андрогенов (ИСА). Тестостерон присутствует либо в свободной форме, либо связан с белками, такими как ГСПГ и альбумин. Обычно 80% тестостерона связывается с ГСПГ, 19% — с альбумином, и только 1% циркулирует в виде $T_{св}$ [13]. Кроме того, измерение уровня тестостерона, а также концентрации ГСПГ помогает рассчитать ИСА, что клинически более полезно, чем измерение только тестостерона. Согласно Роттердамскому консенсусу, для выявления гиперандрогении у женщин с СПКЯ следует измерять циркулирующий в сыворотке крови $T_{св}$ или ИСА вместо сывороточного общего тестостерона ($T_{общ}$) [14].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ГИПЕРАНДРОГЕНИИ

Гиперандрогения у женщин с СПКЯ клинически может проявляться в виде гирсутизма, угревой сыпи и андрогенной алопеции. Другие проявления, такие, как увеличение веса, нарушения менструального цикла, акантоз и резистентность к инсулину, также могут быть признаками избыточного действия андрогенов.

Гирсутизм — это избыточный рост терминальных волос по мужскому типу на лице и/или теле. Частота гирсутизма у женщин с СПКЯ колеблется около 60–80% [15]. Гирсутизм у женщин с СПКЯ объясняется повышением в крови уровня $T_{св}$ и более

активной формы — дигидротестостерона (ДГТ), синтезируемого в результате повышенной активности фермента 5 α -редуктазы в пилосебационном комплексе. Гирсутизм — наиболее частый и надёжный симптом, используемый для оценки клинической гиперандрогении.

Акне — это второй по частоте признак гиперандрогении. Распространённость угревой сыпи варьирует в зависимости от этничности и по данным исследований у женщин с СПКЯ составляет 9,8–34% [16]. ДГТ увеличивает выработку кожного сала в сальных железах и вызывает аномальную десквамацию в фолликулярных эпителиальных клетках. Накопление кожного сала и остатков эпителиальных клеток способствует колонизации бактерией *Propionibacterium acnes*, что и приводит к развитию акне.

Андрогенная алопеция, или потеря волос по мужскому типу, является ещё одним симптомом гиперандрогении у женщин с СПКЯ. Частота встречаемости алопеции при СПКЯ колеблется в широких пределах — от 3,2 до 34,8% в различных популяциях [17]. При алопеции происходит укорочение фазы анагена (роста) зрелых терминальных волос и постепенная их трансформация в меньшее количество более тонких перистых волос. Таким образом, при СПКЯ характерен избыточный рост жёстких тёмных волос на лице и в андрогензависимых областях тела и истончение волос на голове, что оказывает значительное психологическое воздействие на женщин.

Генетическая предрасположенность также лежит в основе как первичного нарушения синтеза стероидных гормонов, так и ИР, что объясняет частую наследственность СПКЯ (>70% конкордантности у монозиготных близнецов) [18]. Высказано предположение, что генетические/эпигенетические механизмы способствуют развитию ИР и гиперинсулинемии, при этом как мужчины, так и женщины — родственники первой степени пациентов с СПКЯ — имеют репродуктивные и метаболические

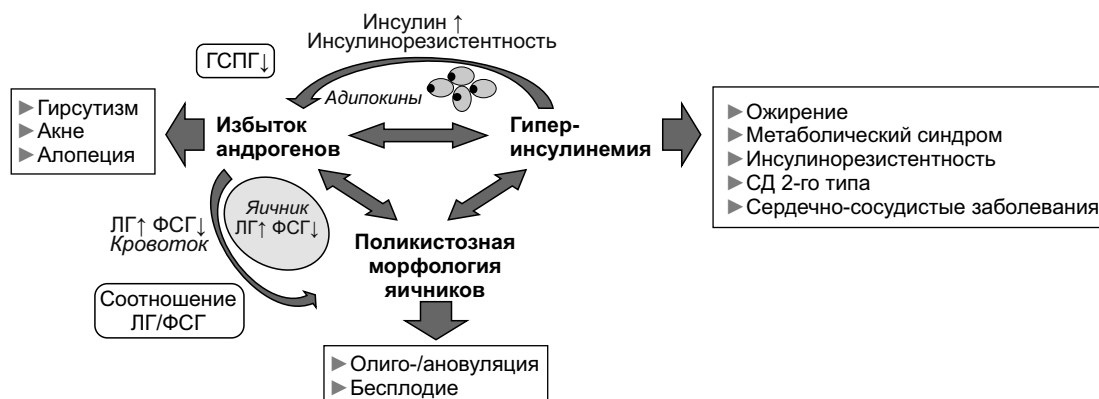


Рис. Схема взаимодействия гиперандрогении и гиперинсулинемии в патогенезе синдрома поликистозных яичников. ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

Fig. Scheme of interaction of hyperandrogenism and hyperinsulinemia in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) — globulin, which binds sex hormones; LH — luteinizing hormone; FSH — follicle-stimulating hormone.

нарушения, причём гиперинсулинемия развивается в раннем возрасте и сохраняется до полового созревания [19].

На этом основании выдвинута гипотеза о том, что СПКЯ возникает в результате порочного круга избытка андрогенов, способствующего отложению абдоминальной и висцеральной жировой ткани, что, в свою очередь, индуцирует ИР и компенсаторную гиперинсулинемию, дополнительно облегчая синтез андрогенов яичниками и надпочечниками (см. рис.) [20]. Это циклическое патогенетическое взаимодействие между ИР, гиперинсулинемией и гиперандрогенией в сочетании с гипоталамо-гипофизарной дисфункцией приводит к дальнейшей дисфункции яичников, а также к ановуляции и бесплодию. Поэтому различные точки этого порочного круга можно рассматривать как возможные терапевтические мишени для восстановления функции яичников, овуляции и общей фертильности [18].

В этом аспекте два стереоизомера инозитола, миоинозитол и D-хироинозитол, могут играть ключевую терапевтическую роль при СПКЯ благодаря их действию в качестве модуляторов чувствительности к инсулину и снижения синтеза андрогенов.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИНОЗИТОЛОВ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ

Инозитол ранее относили к витаминам группы В, однако впоследствии было обнаружено, что большая его часть синтезируется в клетках организма из глюкозы [21]. Так, в печени и головном мозге может синтезироваться до 4 г/сут МИ. Млекопитающие могут также получать инозитолы из пищи, богатой фитатами (фрукты, бобы, злаки, орехи) в виде инозитол-6-фосфата. При этом стоит учитывать, что суточное потребление МИ не превышает 500–700 мг [22].

Стереоизомеры инозитола — МИ и ДХИ присутствуют в яичниках и фолликулярной жидкости, играя роль в передаче сигналов инсулина и развитии фолликулов. МИ — вторичный мессенджер в сигнальном пути ФСГ, а ДХИ отвечает за инсулин-опосредованный синтез андрогенов и действует в качестве ингибитора ароматазы. Баланс между концентрациями двух стереоизомеров поддерживает нормальную гормональную секрецию и функцию яичников. При физиологических условиях соотношение МИ/ДХИ составляет 100:1 в фолликулярной жидкости и 40:1 в плазме крови [23]. При СПКЯ данное соотношение меняется в пользу увеличения ДХИ вследствие гиперинсулинемии, которая стимулирует активность фермента эпимеразы, трансформирующей МИ в ДХИ. Несмотря на химическое сходство и синергическое влияние на увеличение чувствительности тканей к инсулину, МИ и ДХИ оказывают противоположное действие на активность ароматазы в яичнике. Таким

образом, более высокое соотношение МИ/ДХИ активирует ароматазу в клетках гранулёзы, увеличивая уровень эстрогена, в то время как более низкие соотношения МИ/ДХИ стимулируют выработку андрогенов в тека-клетках [24]. Это объясняет тот факт, что добавление избыточного количества ДХИ может приводить к увеличению уровня тестостерона и сопутствующему снижению эстрогенов, вызывая гиперандрогению и подавление сигнального пути ФСГ. В 2011 году G. Carlomagno и соавт. назвали этот феномен «парадоксом яичников» и выдвинули гипотезу о том, что в яичниках пациенток с СПКЯ повышенная активность эпимеразы приводит к локальному дефициту МИ, который, в свою очередь, отвечает за плохое качество ооцитов [25]. В этих условиях поглощение и метаболизм глюкозы в ооцитах и фолликулярных клетках снижены, что ухудшает качество ооцитов, которое зависит от наличия адекватного количества МИ. Этот парадокс дополнительно подтверждается более поздними исследованиями на животных и людях, которые показывают разный эффект от применения МИ или МИ плюс ДХИ в различных соотношениях.

МИ и ДХИ функционируют в качестве вторичных мессенджеров инсулина и опосредуют различные эффекты инсулина у человека [6, 26]. МИ участвует в основном в клеточном поглощении глюкозы и находится в большой концентрации в тканях с высокой утилизацией и потреблением глюкозы, таких как мозг и сердце. МИ также ингибирует аденилатциклазу, тем самым уменьшая высвобождение свободных жирных кислот из жировых тканей. ДХИ содержится в высокой концентрации в тканях, которые депонируют гликоген (печень, мышцы и жир), и в низкой концентрации в тканях с высокой утилизацией глюкозы (мозг и сердце). Роль ДХИ в качестве вторичного мессенджера инсулина и инсулиносенситайзера подтверждается данными о том, что ИР ассоциируется со снижением биодоступности ДХИ и с повышением выведения ДХИ с мочой как у женщин с СПКЯ, так и у женщин без СПКЯ, имеющих ИР [27]. В исследованиях на животных добавление в пищу ДХИ приводило к снижению ИР у крыс или обезьян с диабетом, а в исследованиях на мышах показано, что ДХИ может быть более эффективным, чем МИ, в восстановлении чувствительности тканей к инсулину и в синтезе гликогена [28].

В яичниках МИ является одним из вторичных мессенджеров ФСГ и ЛГ. Доминирующий сигнальный путь ФСГ активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу А (ПКА), что приводит к пролиферации гранулёзных клеток и индукции синтеза ароматазы, фермента, трансформирующего андрогены в эстрогены [21]. Производные МИ способствуют мейотической прогрессии ооцитов в зрелые яйцеклетки мышей, а истощение внутриклеточных запасов МИ в яичнике нарушает развитие доминантного фолликула [29]. Кроме того, МИ, по-видимому, участвует в регуляции цитоскелета и необходим для ускорения транспорта ооцитов по маточным трубам [30]. Наконец,

в исследованиях выявлено, что сигнальный путь МИ может регулировать уровень продукции АМГ в клетках гранулёзы. АМГ, снижая чувствительность ооцитов к ФСГ, участвует в регуляции созревания фолликулов.

ВЛИЯНИЕ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ ИНОЗИТОЛА НА БИОХИМИЧЕСКУЮ И КЛИНИЧЕСКУЮ ГИПЕРАНДРОГЕНИЮ

Выполнено большое количество исследований по влиянию препаратов, содержащих МИ и ДХИ, на биохимические и клинические проявления гиперандрогении у пациенток с СПКЯ.

После применения МИ [31, 32], ДХИ [33] или обоих препаратов [34] наблюдалось снижение уровня $T_{\text{св}}$, что может способствовать регуляции менструального цикла и фертильности.

В исследовании, проведённом P.A. Regidor и соавт. (2018), показано снижение уровня $T_{\text{общ}}$ с 96,6 до 43,3 нг/мл и повышение уровня прогестерона с 2,1 до 12,3 нг/мл при лечении 32 пациенток МИ в дозе 4 г/сут плюс фолиевой кислотой (ФК) в дозе 400 мкг/сут [35].

Аналогично снижение $T_{\text{общ}}$ с (99,5±7,0) до (34,8±4,3) нг/дл ($p = 0,003$) и $T_{\text{св}}$ с (0,85±0,10) до (0,24±0,33) нг/дл ($p = 0,01$) наблюдалось в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании D. Constantino и соавт. (2009). Наблюдалось также статистически значимое улучшение показателей артериального давления, концентраций инсулина и глюкозы после проведения глюкозотолерантного теста. За 16 недель лечения у 70% пациенток восстановилась овуляция и снизился уровень триглицеридов в крови [32].

Г.Е. Чернуха и соавт. (2019) провели исследование по оценке эндокринно-метаболических параметров и композиционного состава тела 140 пациенток с СПКЯ при лечении МИ в дозе 4 г/сут в течение 6 мес. Наблюдалось снижение уровня $T_{\text{общ}}$ на 18%, $T_{\text{св}}$ — на 29% и андростендиона — на 15% ($p < 0,001$). Кроме того, наблюдалось снижение массы тела пациенток, в частности уменьшение висцеральной жировой ткани. Регуляция менструального цикла отмечена у каждой третьей пациентки [36].

Исследования, проведённые M. Januszewski и соавт. (2019), показали значительное снижение $T_{\text{св}}$, ФСГ и ЛГ и повышение концентрации ГСПГ в плазме крови при приёме МИ и ДХИ в соотношении 10:1 [37]. Уровень $T_{\text{св}}$ снизился с (4,2±2,4) до (3,3±1,3) пг/мл ($p < 0,001$). Концентрация ЛГ в крови также снизилась с (12,4±6,7) до (9,3±4,2) мМЕ/мл ($p < 0,001$). Статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем наблюдались также в состоянии кожи пациенток и уменьшении степени акне ($p < 0,05$).

Е. Venelli и соавт. (2016) изучали применение комбинации МИ плюс ДХИ в соотношении 40:1. В 1-й группе

($n=21$) пациентки принимали МИ плюс ДХИ (40:1) плюс ФК в дозе 400 мкг/сут, а во 2-й группе ($n=25$) — ФК в дозе 400 мкг/сут. Наблюдалось улучшение эндокринного профиля у женщин с СПКЯ и ожирением в группе лечения по сравнению с группой плацебо. Более того, в 1-й группе концентрация $T_{\text{св}}$ снижалась с (0,76±0,20) до (0,62±0,15) нг/дл ($p < 0,05$), а уровни эстрадиола и ГСПГ повышались [34].

M. Nordio и соавт. (2012) провели исследование по сравнению эффективности МИ ($n=24$) и МИ плюс ДХИ (40:1) ($n=26$) в двух группах пациенток в течение 6 мес. Уже через 3 мес лечения во 2-й группе наблюдалось значительное снижение концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови. Зафиксированы различия и в уровнях половых гормонов. Во 2-й группе происходило более значительное снижение уровня $T_{\text{общ}}$ — с (40,1±9,5) до (32,7±10,0) нг/мл и увеличение уровня ГСПГ. В обеих группах достоверно увеличилось количество овуляторных циклов по сравнению с исходными данными [38].

Результаты исследований изменения степени гирсутизма согласно шкале Ферримана–Галвея (далее — шкала ФГ) подробно представлены в таблице.

У 46 пациенток с лёгким и умеренным гирсутизмом применение МИ в дозе 4 г/сут плюс ФК по 400 мкг/сут в течение 6 мес приводило к значительному снижению тяжести гирсутизма на (2,3±0,9) балла, а также уровней $T_{\text{общ}}$ и $T_{\text{св}}$, андростендиона и ИСА. Не наблюдалось изменений в уровнях ГСПГ, ФСГ и эстрадиола [39]. В другом исследовании уровни ЛГ, пролактина, тестостерона, инсулина и ЛГ/ФСГ в плазме крови значительно снизились, а чувствительность к инсулину увеличилась после 12 нед. лечения МИ в дозе 2 г/сут. Степень гирсутизма в баллах по шкале ФГ уменьшилась, хотя это не было статистически значимым (с 22,7±1,4 до 18,0±0,8). Наблюдалось также достоверное уменьшение объёма яичников — с (12,2±0,6) до (8,7±0,8) мл ($p < 0,05$) [40].

M. Zaccaro и соавт. (2009) оценивали результаты 50 пациенток, принимающих МИ по 4 г/сут плюс ФК по 400 мкг/сут в течение 6 мес. За период лечения обнаружено снижение уровня ЛГ в плазме крови — с (14,1±5,7) до (8,4±2,2) мМЕ/мл ($p < 0,005$), $T_{\text{общ}}$ с (92±38) до (64±31) нг/дл ($p < 0,001$) и $T_{\text{св}}$ с (1,2±0,2) до (0,7±0,3) нг/дл ($p < 0,001$), так же как и базального уровня инсулина. В сыворотке крови снижались концентрации ФСГ — с (6,0±1,6) до (4,4±2,3) мМЕ/мл и андростендиона — с (2,6±0,6) до (2,2±0,5) нг/мл, однако это не было статистически значимым. У всех пациенток до начала лечения отмечен гирсутизм (лёгкий — у 40%, умеренный — у 42% и тяжёлый — у 18% пациенток). В течение периода наблюдения степень гирсутизма по шкале ФГ снизилась через 3 мес (исчезновение — у 16%, лёгкая степень — у 34%, умеренная степень — у 36% и тяжёлая степень — у 14% пациенток) и через 6 мес лечения МИ (исчезновение — у 30%, лёгкая степень — у 32%, умеренная степень — у 30%, тяжёлая степень — у 8% пациенток).

Таблица. Влияние инозитола на гирсутизм по шкале Ферримана–Галвея

Table. The effect of inositol on hirsutism on the Ferriman–Gallwey scale

Страна	Автор	Год	Число пациенток	Терапия	Длительность терапии	Уровень до лечения, баллы	Уровень после лечения, баллы	<i>p</i>		
Италия	Minozzi M.	2008	46	МИ 4 г/сут + ФК 400 мкг/сут	6 мес	13,1±0,9	10,8±0,9	<0,001		
Италия	Zacche M.	2009	50	МИ 2 г/сут + ФК 400 мкг/сут	6 мес	11,4±3,2	9,9±2,8	0,03		
Италия	Minozzi M.	2011	Гр. 1 – 80	КОК + МИ 4 г/сут + ФК 400 мкг/сут	12 мес	9,7±3,6	6,7±1,9	<0,001		
			Гр. 2 – 75	КОК (ЭЭ 30 мкг/сут + гестоден 75 мкг/сут)			8,1±2,3			
Италия	Genazzani A.	2012	42	МИ 2 г/сут + ФК 200 мкг/сут	8 нед	22,7±1,4	18±0,8	–		
Турция	Ozay A.C.	2016	Гр. 1 – 54	КОК (ЭЭ 35 мкг/сут + ципротерона ацетат 2 мг/сут)	3 мес	12,5±5,6	12,1±5,4	<0,001		
			Гр. 2 – 52	МИ 2 г/сут + ФК 200 мкг/сут			14,4±6,4		14,4±6,3	0,859
Индия	Ranwa M.	2017	75	МИ 2 г/сут	12 нед	7,6±3,7	7,3±3,1	0,355		
Италия	Le Donne M.	2019	Гр. 1 – 21	Диета	6 мес	8,1±5,5	7,0±3,9	0,001		
			Гр. 2 – 10	Диета + МИ 4 г + ФК 400 мкг/сут			9,9±6,6		7,8±5,1	0,004
			Гр. 3 – 12	Диета + МИ 1100 мг/сут + ДХИ 27,6 мг/сут + ФК 400 мкг/сут			7,7±4,2		5,2±3,4	0,001
Индия	Advani K.	2019	54	МИ + ДХИ 1200 мг/сут + НАС 300 мг/сут + вит. В ₇ 5 мг/сут + ликопин 5 мг/сут + пиколинат хрома 200 мкг/сут + ФК 120 мкг/сут + вит. D 400 МЕ/сут	12 нед	2,6±0,2	2,1±0,2	<0,001		
Индия	Ramanan E.	2020	33	МИ 2 г/сут + ФК 1 мг/сут + вит. D 1000 МЕ/сут	24 нед	10	5,8	–		
Россия	Обоскалова Т.А.	2020	104	МИ 2 г/сут + ДХИ 400 мг/сут (5:1) + ФК 400 мг/сут + Mn 10 мг/сут	6 мес	–	Не изменился	–		

Примечание. ЭЭ — этинилэстрадиол; МИ — миоинозитол; ДХИ — D-хироинозитол; НАС — N-ацетилцистеин; Mn — марганец; ФК — фолиевая кислота.

Через 6 мес оценка гирсутизма в баллах по шкале ФГ снизилась с 11,4±3,2 до 8,1±2,6 ($p < 0,003$) в сравнении с исходными значениями [41].

В исследовании М. Minozzi и соавт. (2011) сравнивали эффективность монотерапии КОК (этинилэстрадиол (ЭЭ) 30 мкг плюс гестоден 75 мкг) ($n=75$) с комбинированной терапией КОК плюс МИ в дозе 4 г/сут ($n=80$). Результаты исследования показали, что комбинация КОК с МИ является более эффективным средством лечения клинических симптомов СПКЯ (гирсутизма) и биохимической гиперандрогении. Наблюдалось изменение гирсутизма (в баллах) с 9,7±3,6 до 6,7±1,9 ($p < 0,05$) по шкале ФГ после 12 мес комбинированной терапии. Снижение уровня

$T_{общ}$, андростендиона и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) также в большей степени происходило во 2-й группе. Кроме того, комбинация КОК с МИ положительно влияла на показатели глюкозы и инсулина по сравнению с монотерапией КОК [42].

В исследовании А. Ozay и соавт. (2016) сравнивали терапию КОК и МИ. В 1-й группе 54 пациентки принимали КОК (ЭЭ 35 мкг плюс ципротерона ацетата 2 мг), во 2-й группе 52 пациентки принимали МИ в дозе 2 г/сут. Увеличение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижение ЛГ и соотношения ЛГ/ФСГ оказались статистически значимыми только у женщин 1-й группы по сравнению с исходными значениями

($p < 0,05$). Во 2-й группе снижение уровня глюкозы натощак, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ДГЭАС, общего холестерина и пролактина было статистически значимым ($p < 0,05$). Другие параметры, такие как $T_{\text{общ}}$ ($0,80 \pm 0,47$) нг/дл до лечения vs ($0,54 \pm 0,22$) нг/дл после лечения ($p < 0,001$), ДГЭАС ($318,29 \pm 178,02$) мкг/дл vs ($284,16 \pm 136,73$) мкг/дл после лечения ($p = 0,043$) и глюкоза натощак, стали достоверно меньше после лечения во 2-й группе, в то время как в 1-й группе улучшения по данным показателям не наблюдалось [43].

М. Рапва и соавт. (2017) обнаружили уменьшение жирности кожи у 34,4% и акне у 33,3% пациенток в течение 12 нед наблюдения при приеме МИ в дозе 2 г/сут. Достоверно значимых различий в гирсутизме до и после терапии не наблюдалось. Средний балл по шкале ФГ снизился с $7,55 \pm 3,70$ до $7,30 \pm 3,05$ в конце терапии ($p = 0,355$) [44].

В исследовании М. Le Donne и соавт. (2019) проводили сравнение в трёх группах пациенток. Первая группа ($n=21$) соблюдала диетические рекомендации, во 2-й группе ($n=10$) к диете добавили МИ в дозе 4 г/сут, пациентки 3-й группы ($n=12$) принимали МИ по 1100 мг/сут плюс ДХИ по 27,6 мг/сут. Между тремя группами наблюдалась достоверная разница по восстановлению регулярности менструального цикла, которая имела в 80% случаев во 2-й группе и у всех пациенток 3-й группы после лечения. Между тремя группами не обнаружено достоверной разницы в улучшении показателя по шкале ФГ, однако по сравнению с исходными данными во всех трёх группах наблюдалось значимое снижение степени гирсутизма [45].

Использование комбинации МИ плюс ДХИ в дозе 1200 мг с антиоксидантами (ликопином, N-ацетилцистеином) и витамином D в течение 12 нед приводило к достоверному снижению ИМТ у пациенток с избыточным весом и СПКЯ. Восстановление регулярности менструального цикла отмечено в 69% случаев. При анализе высыпаний на лице по глобальной шкале тяжести акне отмечено снижение с $21,74 \pm 2,47$ до $11,69 \pm 1,61$ ($p < 0,001$), кроме того, уменьшение гирсутизма с $2,57 \pm 0,17$ до $2,12 \pm 0,16$ ($p < 0,001$) по шкале ФГ [46].

В исследовании А. Ramanan и соавт. (2020) при приеме комбинации МИ в дозе 2 г, ФК в дозе 1 мг и витамина D в дозе 1000 МЕ/сут в течение 6 мес также наблюдалось снижение степени акне по шкале Кука (Cook's scale) с $4,34 \pm 0,33$ до $1,30 \pm 0,17$. Кроме того, проводилась психологическая оценка пациентов в связи с наличием акне по шкале Ликерта. После лечения пациенты отмечали рост уверенности в себе, облегчение социального взаимодействия с другими людьми, а также улучшение взаимоотношений с друзьями и семьей. Более того, уже через 1 мес лечения пациенты сообщали о значительном уменьшении степени гирсутизма. Максимальное снижение наблюдалось в конце терапии. Кроме того, субъективно около 80% женщин в начале исследования

жаловались на выпадение волос. К концу периода наблюдения только у 20% женщин сохранился данный симптом [47].

Аналогичные положительные результаты получены в исследовании Т.А. Обоскаловой и соавт. (2020), в котором 104 пациентки принимали МИ по 2 г/сут плюс ДХИ по 400 мг (5:1) плюс ФК по 400 мг плюс марганец по 10 мг/сут в течение 6 мес. В результате отмечено снижение частоты встречаемости акне с 96,2 до 58,6% ($p < 0,05$) и себореи с 34,6 до 5,8% ($p < 0,05$). Кроме того, наблюдалось снижение $T_{\text{общ}}$ до 1,27 нмоль/л, ИСА на 4,12% на фоне повышения ГСПГ, а также восстановление регулярности менструального цикла у 76,9% пациенток ($p < 0,05$) [48].

В итальянском сравнительном описательном исследовании М. Pezza и соавт. (2017) 50 пациенток основной группы принимали МИ в дозе 4 г/сут в течение 6 мес. Обнаружено значительное уменьшение степени акне, особенно папуло-пустулёзных элементов. Однако в связи с описательным характером исследования статистические сравнения между исходным уровнем и показателями в конце лечения между группами не проводились [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время ведётся поиск новых методов лечения гиперандрогении, являющейся актуальной проблемой. Перспективным направлением такой терапии стало применение МИ и ДХИ. К преимуществам использования МИ и ДХИ относится устранение эндокринно-метаболических нарушений СПКЯ, таких, как инсулинорезистентность, отсутствие овуляции и нерегулярность менструального цикла, а также андрогензависимая дермопатия. Инозитолы подходят как для женщин, планирующих беременность, так и для тех, кто воздерживается от приёма оральных контрацептивов с антиандрогенным эффектом в связи с наличием противопоказаний или из-за страха возникновения побочных эффектов.

Использование данной комбинации препаратов снижает риск развития метаболического синдрома, улучшает эндокринный профиль и уменьшает проявления инсулинорезистентности, однако требуется дальнейшее проведение многоцентровых исследований, посвящённых этой теме.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Author contribution. All the authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the

article, read and approved the final version before publication.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., et al. Positions statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. Vol. 91. P. 4237–4245. DOI: 10.1210/jc.2006-0178
2. Rasool S.U.A., Ashraf S., Nabi M., et al. Elevated fasting insulin is associated with cardiovascular and metabolic risk in women with polycystic ovary syndrome // *Diabetes Metab Syndr.* 2019. Vol. 13. P. 2098–2105. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.05.003
3. Юренева С.В., Ильина Л.М. Современные рекомендации по лечению синдрома поликистозных яичников: преимущества оральных контрацептивов с антиандрогенными прогестинами // *Проблемы репродукции.* 2017. Т. 23, № 4. С. 56–64. DOI: 10.17116/repro201723456-64
4. Croze M.L., Soulage Ch.O. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases // *Biochimie.* 2013. Vol. 95, N 10. P. 1811–1827. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.05.011
5. Genazzani A.D. Inositol as putative integrative treatment for PCOS // *Reprod Biomed Online.* 2016. Vol. 33, N 6. P. 770–780. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024
6. Nestler J.E., Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success // *Gynecol Endocrinol.* 2015. Vol. 31, N 7. P. 501–505. DOI: 10.3109/09513590.2015.1054802
7. Azziz R., Adashi E.Y. Stein and Leventhal: 80 years on // *Am J Obstet Gynecol.* 2016. Vol. 214, N 2. P. 247.e1–247.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.013
8. Vander Borghet M., Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology // *Clin Biochem.* 2018. Vol. 62. P. 2–10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
9. Azziz R., Carmina E., Chen Z., et al. Polycystic ovary syndrome // *Nat Rev Dis Primer.* 2016. Vol. 2. P. 16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57
10. Gambineri A., Patton L., Altieri P., et al. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: results from a long-term prospective study // *Diabetes.* 2012. Vol. 61, N 9. P. 2369–2374. DOI: 10.2337/db11-1360
11. Macut D., Bjekić-Macut J., Rahelić D., Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome // *Diabetes Res Clin Pract.* 2017. Vol. 130. P. 163–170. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.06.011
12. Mayer S.B., Evans W.S., Nestler J.E. Polycystic ovary syndrome and insulin: our understanding in the past, present and future // *Womens Health.* 2015. Vol. 11, N 2. P. 137–149. DOI: 10.2217/whe.14.73
13. Chen M.J., Yang W.S., Yang J.H., et al. Low sexhormone-binding globulin is associated with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in women with PCOS // *Hum Reprod.* 2006. Vol. 21, N 9. P. 2266–2271. DOI: 10.1093/humrep/del175
14. National Institutes of Health. Polycystic Ovary Syndrome Workshop Panel Final Report. Pathways to Prevention (P2P). Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). National Institutes of Health, December 3, 2012.
15. Spritzer P.M., Barone C.R., Oliveira F.B. Hirsutism in polycystic ovary syndrome: pathophysiology and management // *Current Pharmaceutical Design.* 2016. Vol. 22, N 36. P. 5603–5613. DOI: 10.2174/1381612822666160720151243
16. Jones G.L., Benes K., Clark T.L., et al. The polycystic ovary syndrome health related quality of life questionnaire (PCOSQ): a validation // *Hum Reprod.* 2004. Vol. 19. P. 371–377. DOI: 10.1093/humrep/deh048
17. Carmina E., Rosato F., Janni A., Rizzo M., Longo R.A. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism // *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. Vol. 91, N 1. P. 2–6. DOI: 10.1210/jc.2005-1457
18. Escobar-Morreale H.F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment // *Nat Rev Endocrinol.* 2018. Vol. 14, N 5. P. 270–284. DOI: 10.1038/nrendo.2018.24
19. Sir-Petermann T., Maliqueo M., Codner E., et al. Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome // *J Clin Endocrinol Metab.* 2007. Vol. 92. P. 4637–4642. DOI: 10.1210/jc.2007-1036
20. Wojciechowska A., Osowski A., Jozwik M., Gorecki R. Inositol's importance in the improvement of the endocrine-metabolic profile in PCOS // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N 22. P. 5787. DOI: 10.3390/ijms20225787
21. Milewska E.M., Czyzyk A., Meczekalski B., Genazzani A.D. Inositol and human reproduction: From cellular metabolism to clinical use // *Gynecol Endocrinol.* 2016. Vol. 32. P. 690–695. DOI: 10.1080/09513590.2016.1188282
22. Beemster P., Groenen P., Steegers-Theunissen R. Involvement of Inositol in reproduction // *Nutr Rev.* 2002. Vol. 60, N 3. P. 80–87. DOI: 10.1301/00296640260042748
23. Unfer V., Carlomagno G., Papaleo E., et al. Hyperinsulinemia alters myoinositol to D-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS // *Reprod Sci.* 2014. Vol. 21, N 7. P. 854–858. DOI: 10.1177/1933719113518985
24. Unfer V., Dinicola S., Laganà A.S., Bizzarri M. Altered ovarian inositol ratios may account for pathological steroidogenesis in PCOS // *Int J Mol Sci.* 2020. Vol. 21, N 19. P. 7157. DOI: 10.3390/ijms21197157
25. Carlomagno G., Unfer V., Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary // *Fertil Steril.* 2011. Vol. 95, N 8. P. 2515–2516. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.027
26. Paul C., Laganà A.S., Maniglio P., Triolo O., Brady D.M. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives // *Gynecol Endocrinol.* 2016. Vol. 32, N 6. P. 431–438. DOI: 10.3109/09513590.2016.1144741

- 27.** Baillargeon J.P., Luorno M.J., Apridonidze T., Nestler J.E. Uncoupling between insulin and release of a D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women with polycystic ovary syndrome // *Metab Syndr Relat Disord*. 2010. Vol. 8, N 2. P. 127–135. DOI: 10.1089/met.2009.0052
- 28.** Lerner J. D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance // *Int J Exp Diabetes Res*. 2002. Vol. 3, N 1. P. 47–60. DOI: 10.1080/15604280212528
- 29.** Chiu T.T.Y., Rogers M.S., Briton-Jones C., Haines C. Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes // *Hum Reprod*. 2003. Vol. 18, N 2. P. 408–416. DOI: 10.1093/humrep/deg113
- 30.** Dinicola S., Chiu T.T.Y., Unfer V., Carlomagno G., Bizzarri M. The rationale of the myo-inositol and D-chiro-inositol combined treatment for polycystic ovary syndrome // *J Clin Pharmacol*. 2014. Vol. 54, N 10. P. 1079–1092. DOI: 10.1002/jcph.362
- 31.** Artini P.G., Di Berardino O.M., Papini F., et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study // *Gynecol Endocrinol*. 2013. Vol. 29, N 4. P. 375–379. DOI: 10.3109/09513590.2012.743020
- 32.** Costantino D., Minozzi G., Minozzi F., Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: A double-blind trial // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009. Vol. 13, N 2. P. 105–110.
- 33.** Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P., Gunn R.D., Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome // *N Engl J Med*. 1999. Vol. 340, N 17. P. 1314–1320. DOI: 10.1056/NEJM199904293401703
- 34.** Benelli E., Del Ghianda S., Di Cosmo C., Tonacchera M.A. Combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women // *Int J Endocrinol*. 2016. Vol. 2016. P. 3204083. DOI: 10.1155/2016/3204083
- 35.** 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 Investig*. 2018. Vol. 34, N 2. DOI: 10.1515/hmbci-2017-0067
- 36.** Чернуха Г.Е., Табеева Г.И., Удовиченко М.А. Неиспользованные возможности коррекции эндокринно-метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников // *Акушерство и гинекология*. 2019. № 10. DOI: 10.18565/aig.2019.10.140-147
- 37.** Januszewski M., Issat T., Jakimiuk A.A. Metabolic and hormonal effects of a combined myo-inositol and D-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) // *Ginekol Polska*. 2019. Vol. 90, N 1. P. 7–10. DOI: 10.5603/GP.2019.0002
- 38.** 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. Vol. 16, N 5. P. 575–581.
- 39.** Minozzi M., Andrea G., Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study // *Reprod Biomed Online*. 2008. Vol. 17, N 4. P. 579–582. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60248-9
- 40.** Genazzani A.D., Lanzoni C., Ricchieri F., Jasonni V.M. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome // *Gynecol Endocrinol*. 2008. Vol. 24, N 3. P. 139–144. DOI: 10.1080/09513590801893232
- 41.** Zacche M.M., Caputo L., Filippis S., et al. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome // *Gynecol Endocrinol*. 2009. Vol. 25, N 8. P. 508–513. DOI: 10.1080/09513590903015544
- 42.** Minozzi M., Costantino D., Guaraldi C., Unfer V. The effect of a combination therapy with myo-inositol and combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine and clinical parameters in polycystic ovarian syndrome // *Gynecol Endocrinol*. 2011. Vol. 27, N 11. P. 920–924. DOI: 10.3109/09513590.2011.564685
- 43.** Ozay A.C., Ozay O.E., Okyay R.E., et al. Different effects of myoinositol plus folic acid versus combined oral treatment on androgen levels in PCOS women // *Int J Endocrinol*. 2016. Vol. 2016. P. 3206872. DOI: 10.1155/2016/3206872
- 44.** Ranwa M., Nagaria T., Jaiswal J. Study of effect of myoinositol on menstrual irregularities and skin problems in polycystic ovarian syndrome cases // *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2017. Vol. 6, N 6. P. 2310–2317. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20172120
- 45.** Le Donne M., Metro D., Alibrandi A., Papa M., Benvenga S. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019. Vol. 23, N 5. P. 2293–2301. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17278
- 46.** Advani K., Batra M., Tajpuriya S., et al. Efficacy of combination therapy of inositols, antioxidants and vitamins in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: an observational study // *J Obstet Gynaecol*. 2020. Vol. 40, N 1. P. 96–101. DOI: 10.1080/01443615.2019.1604644
- 47.** Ramanan A., Ravi S., Radha Anbu K., Michael M. Efficacy and safety of Tracnil administration in patients with dermatological manifestations of PCOS: an open-label single-arm study // *Dermatol Res Pract*. 2020. Vol. 2020. P. 7019126. DOI: 10.1155/2020/7019126
- 48.** Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Звычайный М.А., Гуцина К.Г., Майтесян М.М. Результаты применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 у женщин с синдромом поликистозных яичников // *Гинекология*. 2020. Т. 22, № 6. С. 84–89. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200548
- 49.** Pezza M., Carlomagno V. Inositol in women suffering from acne and PCOS: a randomized study // *Glob Dermatol*. 2017. Vol. 4, N 1. P. 1–4. DOI: 10.15761/GOD.1000203

REFERENCES

- 1.** Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4237–4245. DOI: 10.1210/jc.2006-0178
- 2.** Rasool SUA, Ashraf S, Nabi M, et al. Elevated fasting insulin is associated with cardiovascular and metabolic risk in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13:2098–2105. DOI: 10.1016/j.dsx.2019.05.003

3. Yureneva SV, Il'ina LM. Current recommendations for the treatment of polycystic ovary syndrome: the benefits of oral contraceptives with antiandrogenic progestins. *Problemy reproduktsii*. 2017;23(4): 56–64. (In Russ). DOI: 10.17116/repro201723456-64
4. Croze ML, Soulage ChO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie*. 2013;95(10):1811–1827. DOI: 10.1016/j.biochi.2013.05.011
5. Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(6):770–780. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024
6. Nestler JE, Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(7):501–505. DOI: 10.3109/09513590.2015.1054802
7. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2):247.e1–247.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.013
8. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
9. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2:16057. DOI: 10.1038/nrdp.2016.57
10. Gambineri A, Patton L, Altieri P, et al. Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: results from a long-term prospective study. *Diabetes*. 2012;61(9):2369–2374. DOI: 10.2337/db11-1360
11. Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;130:163–170. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.06.011
12. Mayer SB, Evans WS, Nestler JE. Polycystic ovary syndrome and insulin: our understanding in the past, present and future. *Womens Health*. 2015;11(2):137–149. DOI: 10.2217/whe.14.73
13. Chen MJ, Yang WS, Yang JH, et al. Low sexhormone-binding globulin is associated with low high-density lipoprotein cholesterol and metabolic syndrome in women with PCOS. *Hum Reprod*. 2006;21(9):2266–2271. DOI: 10.1093/humrep/del175
14. National Institutes of Health. Polycystic Ovary Syndrome Workshop Panel Final Report. Pathways to Prevention (P2P). Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). National Institutes of Health, December 3, 2012.
15. Spritzer PM, Barone CR, Oliveira FB. Hirsutism in polycystic ovary syndrome: pathophysiology and management. *Current Pharmaceutical Design*. 2016;22(36):5603–5613. DOI: 10.2174/1381612822666160720151243
16. Jones GL, Benes K, Clark TL, et al. The polycystic ovary syndrome health related quality of life questionnaire (PCOSQ): a validation. *Hum Reprod*. 2004;19:371–377. DOI: 10.1093/humrep/deh048
17. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):2–6. DOI: 10.1210/jc.2005-1457
18. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270–284. DOI: 10.1038/nrendo.2018.24
19. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, et al. Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4637–4642. DOI: 10.1210/jc.2007-1036
20. Wojciechowska A, Osowski A, Jozwik M, Gorecki R. Inositol's importance in the improvement of the endocrine-metabolic profile in PCOS. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5787. DOI: 10.3390/ijms20225787
21. Milewska EM, Czyzyk A, Meczekalski B, Genazzani AD. Inositol and human reproduction: From cellular metabolism to clinical use. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32:690–695. DOI: 10.1080/09513590.2016.1188282
22. Beemster P, Groenen P, Steegers-Theunissen R. Involvement of Inositol in Reproduction. *Nutr Rev*. 2002;60(3):80–87. DOI: 10.1301/00296640260042748
23. Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, et al. Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. *Reprod Sci*. 2014;21(7):854–858. DOI: 10.1177/1933719113518985
24. Unfer V, Dinicola S, Laganà AS, Bizzarri M. Altered ovarian inositol ratios may account for pathological steroidogenesis in PCOS. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):7157. DOI: 10.3390/ijms21197157
25. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2515–2516. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.027
26. Paul C, Laganà AS, Maniglio P, Triolo O, Brady DM. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(6):431–438. DOI: 10.3109/09513590.2016.1144741
27. Baillargeon JP, Luorno MJ, Apridonidze T, Nestler JE. Uncoupling between insulin and release of a D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(2):127–135. DOI: 10.1089/met.2009.0052
28. Larner 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. DOI: 10.1080/15604280212528
29. Chiu TTY, Rogers MS, Briton-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. DOI: 10.1093/humrep/deg113
30. Dinicola S, Chiu TTY, Unfer V, Carlomagno G, Bizzarri M. The rationale of the myo-inositol and D-chiro-inositol combined treatment for polycystic ovary syndrome. *J Clin Pharmacol*. 2014;54(10):1079–1092. DOI: 10.1002/jcph.362
31. Artini PG, Di Bernardino OM, Papini F, et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(4):375–379. DOI: 10.3109/09513590.2012.743020
32. Costantino D, Minozzi G, Minozzi F, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: A double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13:105–110.
33. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1314–1320. DOI: 10.1056/NEJM199904293401703
34. Benelli E, Del Ghianda S, Di Cosmo C, Tonacchera MA. Combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:3204083. DOI: 10.1155/2016/3204083

- 35.** Regidor PA, Schindler AE, 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 Investig.* 2018;34(2). DOI: 10.1515/hmbci-2017-0067
- 36.** Chernukha GE, Tabeeva GI, Udovichenko MA. Unused opportunities for the correction of endocrine and metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;(10). DOI: 10.18565/aig.2019.10.140-147
- 37.** Januszewski M, Issat T, Jakimiuk AA. Metabolic and hormonal effects of a combined myo-inositol and D-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Polska.* 2019;90(1):7–10. DOI: 10.5603/GP.2019.0002
- 38.** 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.
- 39.** Minozzi M, Andrea G, Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. *Reprod Biomed Online.* 2008;17(4):579–582. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60248-9
- 40.** Genazzani AD, Lanzoni C, Ricchieri F, Jasonni VM. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(3):139–144. DOI: 10.1080/09513590801893232
- 41.** Zacche MM, Caputo L, Filippis S, et al. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(8):508–513. DOI: 10.1080/09513590903015544
- 42.** Minozzi M, Costantino D, Guaraldi C, Unfer V. The effect of a combination therapy with myo-inositol and combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine and clinical parameters in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(11):920–924. DOI: 10.3109/09513590.2011.564685
- 43.** Ozay AC, Ozay OE, Okyay RE, et al. Different effects of myo-inositol plus folic acid versus combined oral treatment on androgen levels in PCOS women. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:3206872. DOI: 10.1155/2016/3206872
- 44.** Ranwa M, Nagaria T, Jaiswal J. Study of effect of myo-inositol on menstrual irregularities and skin problems in polycystic ovarian syndrome cases. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017;6(6):2310–2317. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20172120
- 45.** Le Donne M, Metro D, Alibrandi A, Papa M, Benvenega S. Effects of three treatment modalities (diet, myo-inositol or myo-inositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(5):2293–2301. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17278
- 46.** Advani K, Batra M, Tajpuriya S, Gupta R, et al. Efficacy of combination therapy of inositols, antioxidants and vitamins in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: an observational study. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(1):96–101. DOI: 10.1080/01443615.2019.1604644
- 47.** Ramanan A, Ravi S, Radha Anbu K, Michael M. Efficacy and safety of Tracnil administration in patients with dermatological manifestations of PCOS: an open-label single-arm study. *Dermatol Res Pract.* 2020;2020:7019126. DOI: 10.1155/2020/7019126
- 48.** Oboskalova TA, Vorontsova AV, Zvychainiy MA, Gushchina KG, Maitesyan MM. Results of the use of a combination of myo-inositol and D-chiroinositol in a ratio of 5:1 in women with polycystic ovary syndrome. *Ginekologiya.* 2020;22(6):84–89. (In Russ). DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200548
- 49.** Pezza M, Carlomagno V. Inositol in women suffering from acne and PCOS: a randomized study. *Glob Dermatol.* 2017;4(1):1–4. DOI: 10.15761/GOD.1000203

ОБ АВТОРАХ

***Аляудина Ольга Сергеевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 119991, г. Москва;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0770-8020>;
e-mail: olasa@list.ru

Прилуцкая Виктория Юрьевна, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3319-182X>;
e-mail: anturiumvika@mail.ru

Крылова Екатерина Игоревна, студентка IV курса;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0220-0474>;
e-mail: kr_katrin00@mail.ru

AUTHORS INFO

***Ol'ga S. Alyautdina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 119991, Moscow, Russian Federation;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0770-8020>;
e-mail: olasa@list.ru

Viktoriya Yu. Prilutskaya, graduate student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3319-182X>;
e-mail: anturiumvika@mail.ru

Ekaterina I. Krylova, IV year student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0220-0474>;
e-mail: kr_katrin00@mail.ru