

# НОВІ МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК ІЗ СПКЯ

## ВСТУП

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) як ендокринопатія, асоційована з гіперандрогенією (ГА), ановуляторним безпліддям, метаболічними порушеннями, впливає на всі вікові періоди життя жінки від пубертату до менопаузи, залишаючись однією з найактуальніших проблем сучасної гінекології. СПКЯ – це єдина гінекологічна патологія, що включена до факторів ризику розвитку раку ендометрія внаслідок хронічної ановуляції та відсутності протективної дії прогестерону [1, 2, 5, 6]. Відомо, що СПКЯ в клімактеричному періоді прискорює розвиток факторів ризику серцево-судинних захворювань, таких як інсулінорезистентність (ІР), гіперінсулінемія (ГІ), дисліпідемія, а також цукрового діабету 2-го типу та метаболічного синдрому [4].

Саме СПКЯ є причиною понад половини випадків непліддя ендокринного генезу (50–75%), адже втрати вагітності в жінок із цією патологією вищі за середньопопуляційні [8], а також ризику розвитку таких ускладнень, як гестаційний діабет, фетальна макросомія, гестаційна гіпертензія (пreeклампсія та гіпертензія, індукована вагітністю). З іншого боку, внутрішньоутробний вплив андрогенів на ембріон має довгострокові наслідки, особливо в плодів жіночої статі, в яких існує ймовірність порушення епігенетичних програм, що регулюють репродукцію та метаболізм. Саме тому діти, народжені від матерів із СПКЯ, мають вищий ризик захворюваності та смертності [2].

## АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ ТА ПОСТАНОВКА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Характерними клінічними проявами СПКЯ, як відомо, є оліго- та аменорея, порушення овуляції (в 65–85% пацієток), ГА (в 72% випадків), полікістозно змінені яєчники, а також метаболічні порушення: ожиріння, ІР і, як наслідок, метаболічний синдром [3].

Слід зазначити, що більшість провідних наукових гінекологічних товариств рекомендує дотримуватися Роттердамських критеріїв для діагностики СПКЯ [6]. Робочою групою експертів Національного інституту здоров'я США (National Institute of Health, NIH), яка керувалася методологією даних доказової медицини (NIH Evidence-based Methodology Workshop) [3], було рекомендовано виділяти 4 фенотипи СПКЯ (клінічні варіанти), що включають такі прояви:

- ❖ фенотип А (класичний): ГА + ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- ❖ фенотип В (неповний класичний): ГА + ановуляція;
- ❖ фенотип С (овуляторний): ГА + полікістозні яєчники (за даними УЗД);
- ❖ фенотип D (неандрогенний): ановуляція + полікістозні яєчники (за даними УЗД).

Таким чином, згідно з критеріями, запропонованими NIH у 2012 р., діагноз СПКЯ вважають повним лише тоді, коли вказаний його клінічний варіант, який лежить в основі вибору індивідуального лікування пацієнтки. Слід зазначити, що саме такий розподіл СПКЯ за фенотипом може допомогти лікарю оцінити рівень ризиків і профіль можливих супутніх порушень.

Так, ГА частіше корелює з метаболічними порушеннями, тоді як порушення менструального циклу (МЦ) і полікістозні яєчники за даними УЗД – з безпліддям. ГА, яка має місце в 3-х із 4-х фенотипів, пов'язана з надмірною гландулярною (в яєчниках і наднирниках) і екстрагандулярною (в т. ч. у шкірі) продукцією андрогенів. Крім того, ключову роль у патогенезі синдрому відіграє ІР [3, 8].

Відомо, що ІР спостерігається приблизно в 80% жінок зі СПКЯ на тлі андройдного ожиріння та до 40% – за відсутності надлишку маси тіла. ГА та ІР – дві ключові ланки патогенезу цього захворювання – утворюють патологічне «замкнене коло», де високий рівень андрогенів сприяє формуванню абдомінального ожиріння та ІР. У свою чергу ІР призводить до компенсаторної ГІ, що сприяє утворенню андрогенів в яєчниках і корі наднирників. На сучасному етапі відомо, що інсулін діє синергічно із лютеїнізуючим гормоном (ЛГ) і взаємодіє з відповідними активованими рецепторами, в т. ч. інсуліноподібним фактором росту-1 (ІФР-1). Це веде до підвищення продукції андрогенів тека-клітинами яєчників, зниження продукції глобуліну, який зв'язує статеві стероїди, що сприяє підвищенню в плазмі вільних фракцій андрогенів (особливо тестостерону) [3].

Дослідження ІР як патогенетичного механізму розвитку СПКЯ почалися ще у 80-ті роки минулого сторіччя. У 1980 р. Burghen та співавт. показали, що в жінок із СПКЯ при проведенні тесту толерантності до глюкози визначається ГІ, яка не відповідає ступеню ожиріння, а також позитивна кореляція рівнів інсуліну та андрогенів; ці дані були підтвержені в подальших дослідженнях [1].



**Л.В. КАЛУЖІНА**

д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України»

ORCID: 0000-0003-2263-6627

**Т.Ф. ТАТАРЧУК**

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

ORCID: 0000-0002-5498-4143

Контакти:

Калужіна Людмила Вадимівна  
ДУ «ІПАГ НАМН України»,  
відділення ендокринної гінекології  
04050, Київ, П. Майбороди, 8  
тел.: +38 (044) 483 80 87  
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

Ключовим порушенням дії інсуліну при СПКЯ на молекулярно-біологічному рівні вважається пострецепторний дефект на початкових етапах сигнальної трансдукції (дефект фосфатидилінозиту). Він є вторинним по відношенню до надлишкового фосфорилування серинової основи в структурі інсулінового рецептора та рецептора ІФР-1. Фосфорилування серину модулює активність основного ферменту біосинтезу андрогенів – P450c17. Крім того, при СПКЯ спостерігається порушення продукції GLUT4-білків (мембранних переносників глюкози), а також регуляції ліполізу. Порушення дії інсуліну при СПКЯ в основному характерні для адипоцитів та скелетних м'язів, для фібробластів шкіри, клітин теки та гранулези, резистентність до інсуліну є селективною.

Саме корекція ІР та асоційованих із нею ендокринно-метаболических порушень є можливим шляхом терапевтичної модифікації способу життя. У Кокранівському огляді 6 рандомізованих досліджень (2011) показано, що така модифікація супроводжується зменшенням рівня тестостерону, ступеня вираженості гірсутизму, зниженням маси тіла, рівня інсуліну натще, покращенням показників глюкозолерантного тесту [2].

Існують дослідження, які продемонстрували, що активність інсуліну може залежати від інозитолфосфатної системи, зокрема від недостатності D-кіро-інозиту (DCI) [9]. Це може поглиблювати ІР у пацієнок з уже порушеною толерантністю до інсуліну, як це спостерігається при цукровому діабеті 2-го типу. Було також продемонстровано, що призначення метформіна покращує чутливість до інсуліну в жінок із СПКЯ через підвищення інсулін-опосередкованого вивільнення DCI. Порушення метаболізму DCI або інозитолфосфогліканових посередників, виявлене в жінок із СПКЯ, може сприяти розвитку резистентності до інсуліну [11]. Виявлення порушення в передаванні інсулінового сигналу, пов'язаного з дефектом у провідному шляху вторинного посередника – інозитолфосфоглікана (IPG), відкрило нові горизонти лікування СПКЯ [12].

Відомо, що IPG відіграє роль в активації ферментів, контролюючих метаболізм глюкози. Резистентність до інсуліну при СПКЯ може бути пов'язана з порушенням метаболізму міоінозиту (MI) або медіаторів IPG [14].

Великий внесок у розвиток наукових уявлень про дію інсуліну зробили дослідження J. Larner. Ще у 1974 р. була висунута гіпотеза про існування різноманітних внутрішньоклітинних медіаторів інсуліну, які можуть селективно запускати різноманітні внутрішньоклітинні метаболічні шляхи [1]. У 1988 р. Larner та колеги дійшли висновку, що два стереоізомери інозиту – MI та DCI – є хімічними медіаторами інсуліну. Вони мають схожу структуру (відрізняються лише однією гідроксильною групою), але діють через різні механізми [13]. Слід зазначити, що джерелом інозитолів може бути як ендогенний біосинтез у нирках, так і споживання їх із їжею (містяться в мускусній дині, горіхах, бобових). MI синтезується з глюкозо-6-фосфату в дві стадії. На першій стадії проходить ізомеризація глюкозо-6-фосфату в MI-1-фосфат, на другій – його дефосфорилування ферментом інозитол-монофосфатазою з утворенням вільного MI, після чого з MI через інсулінозалежний фермент епімеразу синтезується DCI.

Основною функцією інозиту та його похідних є участь у внутрішньоклітинній передачі сигналу та забезпеченні функціонування цілого ряду рецепторів (до інсуліну, репродуктивних гормонів, факторів росту, катехоламінів та ін.). Інозитолозалежні білки є необхідними для підтримки функціонування серцево-судинної, імунної (зниження аутоімунних запальних реакцій), центральної нервової (випадки когнітивних порушень, депресії, панічні атаки та ін.) систем, беруть участь у метаболізмі глюкози («сигнальному каскаді» інсуліну). Інозитол є синергістом вітамінів (B<sub>5</sub>, PP), мінералів (кальцію, магнію) та фолатів. У клітинних мембранах інозитол перебуває у вигляді фосфатидил-міоінозиту та є попередником інозиттрифосфату, відіграючи роль вторинного месенджера, який регулює діяльність низки гормонів, таких як інсулін та фолікулоstimулюючий гормон (ФСГ). Було показано, що інозитол впливає на функціонування сперматозоїдів, регулює осмолярність та об'єм сім'яної плазми, експресію білків, необхідних для ембріогенетичного розвитку, і рухливість сперматозоїдів [2].

Слід зазначити, що ще у 1998 р. компанія Insmed Pharmaceuticals отримала патент стосовно ефективності застосування DCI при СПКЯ. В основі цього патенту були дані, оприлюднені у The New England Journal of Medicine та отримані у першому клінічному плацебо-контрольованому дослідженні оцінки ефективності DCI при СПКЯ [17]. В клінічному випробуванні взяли участь 44 пацієнтки з діагнозом СПКЯ та ожирінням, які отримували 1200 мг DCI або плацебо протягом 6–8 тижнів. Результати показали, що DCI підвищує чутливість до інсуліну, знижує рівень вільного тестостерону, діастолічний та систолічний тиск, а також концентрацію тригліцеридів у сироватці крові. Овуляція настала у 86% жінок, що отримували DCI, та лише у 27% у групі плацебо [18]. Отримані результати заклали базу для подальших досліджень.

У 1999 р. Nestler і Allan публікують дані клінічного дослідження пацієнок із СПКЯ без ожиріння, в якому вивчався вплив DCI на концентрацію у сироватці крові інсуліну й андрогенів та частоту овуляції. Отримані результати підтвердили попередні висновки про те, що DCI знижує концентрацію інсуліну й андрогенів, корегує деякі метаболічні порушення, позитивно впливає на функцію яєчників [19]. Також групою дослідників були отримані дані про те, що DCI послаблює стимульовану адреналіном секрецію глюкози печінкою за інсулінонезалежним механізмом [25].

У 2013 р. учасники міжнародної погоджувальної конференції із застосування MI та DCI в акушерстві та гінекології зазначили, що MI і DCI є цільовими молекулами для застосування при СПКЯ, що стимулювало продовження досліджень у цьому напрямку [8].

Так, результати проведеного у 2014 р. італійськими вченими дослідження 48 пацієнок із СПКЯ, які проходили курс DCI 1 г/день та фолієва кислота (ФК) 400 мкг/день протягом 6 місяців, показали статистично значуще зниження систолічного артеріального тиску, індексу Феррімана-Голлвея, рівня ЛГ, співвідношення ЛГ/ФСГ, загального тестостерону, вільного тестостерону, D-4-андростендіону, пролактину та індексу НОМА, і в 62,5% випадків (p < 0,05) нормалізацію МЦ після проходження даного курсу [16].

Результати багаторічних експериментальних досліджень показали позитивний вплив DCI на покращення якості яйцеклітин та розвиток ембріонів, а також зниження частоти дефектів нервової трубки (ДНТ) [15]. Це дало поштовх до активного використання препаратів інозитолів в клініках допоміжних репродуктивних технологій з метою отримання ооцитів гарної якості, зменшення дози гормонів, що використовуються для стимуляції яєчників [22–24].

Ріомбоні та співавт. оцінювали рівень оксидативного стресу фолікулярної рідини та якості яйцеклітин після використання DCI та метформіну в 86 жінок із СПКЯ, яким була призначена стимуляція яєчників за різними протоколами. Дослідження вперше виявило на молекулярному рівні вплив метформіну і DCI на зменшення в таких жінок оксидативного стресу фолікулярної рідини. Кількість вільних -SH груп білків значно збільшилася після обох методів лікування, надавши більше можливостей отримання яйцеклітин високої якості. Отримані результати дійсно цікаві, адже добре відомо, що багато пацієнтів, які приймають метформін, повідомляють про серйозні побічні ефекти, такі як нудота, блювота, біль у шлунку, що обумовлює низький комплаєнс та призводить до припинення лікування, тоді як прийом препаратів DCI не викликав ніяких побічних ефектів [7, 21].

Як підсумок позитивних результатів численних досліджень впливу препаратів DCI на прояви СПКЯ в полі нашої клінічної зацікавленості потрапив комплексний засіб Protalis, що містить DCI – 500 мг; ФК (вітамін B<sub>9</sub>) – 200 мкг; ціанокобаламін (вітамін B<sub>12</sub>) – 1,25 мкг; марганець – 1,0 мг. Адже зменшення проявів СПКЯ є надзвичайно важливим для здоров'я жінки не тільки з позицій відновлення фертильності, але й з метою корекції метаболічних розладів, профілактики серцево-судинної патології та розвитку раку ендометрія у майбутньому.

Слід зазначити, що інозитолі, впливаючи на процеси метилювання ДНК, беруть участь у забезпеченні біологічних ефектів фолатів. Біотрансформація ФК тісно пов'язана з трансформаціями амінокислоти метіоніну, цикл перетворення якої в організмі включає гомоцистеїн, S-аденозилметіонін, S-аденозилгомоцистеїн. Крім того, ФК, стимулюючи еритропоез, лейко- та тромбогенез, бере участь у синтезі амінокислот (метіоніну, серину та ін.), нуклеїнових кислот, пуринів і піримідинів, а також в обміні холіну. Профілактика гіпергомоцистеїнемії знижує ризик розвитку ДНТ у плода та робить ФК необхідним компонентом передгравідарної підготовки [15].

Вітамін B<sub>12</sub> є важливим компонентом, що використовується в акушерсько-гінекологічній практиці для профілактики невиношування вагітності та передчасних пологів, патології плаценти, порушень внутрішньоутробного розвитку та ДНТ плода. Окрім цього, слід відзначити його важливу роль у процесах формування червоних кров'яних клітин, адже дефіцит вітаміну B<sub>12</sub> веде до розвитку злоякісної анемії. Ціанокобаламін є необхідним для регенерації ФК, саме тому рекомендують сумісний прийом цих вітамінів. Нейропротективна дія вітаміну B<sub>12</sub> обумовлена тим, що він сприяє підвищенню концентрації уваги та пам'яті, зниженню дратівливості. Метаболічний вплив вітаміну проявляється в його участі в обміні жирів (знижує рівень холестерину в крові), вуглеводів і посиленні синтезу та накопичення білків, покращенні роботи репродуктивних органів [20].

Окремо необхідно відзначити біологічні переваги впливу на корекцію метаболічних порушень марганцю, який не тільки володіє антиоксидантними властивостями, ліпотропною та гіпохолестеринемічною дією, але й потенціює гіпоглікемічний ефект інсуліну [6].

Таким чином, комплексний засіб Protalis завдяки мультикомпонентності свого складу рекомендований для нормалізації функціонування яєчників та стимуляції спонтанної овуляції при СПКЯ, покращення стану ооцитів, а також сприяння зменшенню оксидативного і запального стресу, зниженню рівня загального тестостерону та підвищенню фертильності.

**Метою** нашого дослідження було вивчення можливостей використання при СПКЯ полікомпонентного засобу, що містить DCI.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети у порівняльному проспективному дослідженні взяли участь 60 пацієнок репродуктивного віку, які страждали на СПКЯ (фенотип А). Жінки віком 18–35 років знаходилися на амбулаторному лікуванні у відділенні ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України».

Критеріями включення в дослідження були: підтверджений діагноз СПКЯ з наявністю збільшення яєчників та оліго/ановуляцією і підвищеним рівнем яєчникових андрогенів; індекс маси тіла (ІМТ) від 26 до 30 кг/м<sup>2</sup>. Учасниці дослідження підтвердили готовність дотримуватися призначень лікаря, про що надали письмову згоду. Із дослідження були виключені пацієнтки з важкою ендокринною і соматичною патологією.

На початку дослідження всі учасниці отримали рекомендації про необхідність модифікації способу життя, яка полягала в комбінації редуційної дієти та комплексу аеробних фізичних навантажень, дотриманні режиму сну (не менше 8 годин у нічний час). Пацієнтки з надмірною вагою були консультовані дієтологом із обов'язковою розробкою програми індивідуального дієтичного харчування.

Методом випадкової вибірки пацієнтки були розподілені на 2 групи по 30 осіб. Жінкам основної групи призначили прийом Protalis по 1 таблетці 2 рази на добу, пацієнтки контрольної групи отримали рекомендації з дієтичного харчування та фізичного навантаження. Терапію проводили впродовж 6 місяців з обстеженням після закінчення застосування Protalis.

Ретельно вивчався анамнез і збиралися скарги. Проводилося загальноклінічне обстеження з оцінкою антропометричних параметрів та ІМТ, наявності клінічних проявів ГА (гірсутизм та андрогенні дерматопатії) за шкалою Феррімана-Голлвея. УЗ дослідження статевих органів виконували за допомогою апарата Sonoline G 60S (Siemens, Німеччина), вагінальним датчиком ЕС 9-4 МГц. Лабораторні дослідження здійснювались на базі ДУ «ІПАГ НАМН України».

Були виконані гормональні дослідження рівнів прогестерону, андростендіону, загального тестостерону, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), а також розраховані індекс вільних андрогенів, індекс ІР НОМА, гомоцистеїну. Кров для дослідження брали вранці натще на 2–5 день МЦ, рівень прогестерону визначали на 22–24 день.



Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою стандартного пакету програм Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc, США). Для статистичної обробки різниці між відсотковим відображенням частоти певної ознаки серед двох статистичних вибірок використовували критерій Фішера. Для обробки даних у вигляді пропорцій та середніх величин застосовано критерій Ст'юдента та критерій Пірсона  $\chi^2$ . Різниця вважалася достовірною при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Попередні дослідження в пацієнок із СПКЯ показали найбільшу ефективність DCI стосовно зменшення проявів ГА [40]. Оскільки IP та ПІ тісно пов'язані з порушенням овуляції, найбільшу цікавість викликала оцінка впливу DCI на метаболічні процеси в жінок із СПКЯ, щоб краще зрозуміти, чи може інсулін-сенсibiliзуюча дія цього засобу полегшити симптоми захворювання.

Отримані результати гормонального та метаболічного профілю обстежених пацієнок основної групи через 3 місяці спостереження показали тенденцію до покращення андрогенного статусу та відновлення ритму менструацій у 9 (30%) осіб, що обумовило необхідність продовження періоду терапії та спостереження до 6 місяців.

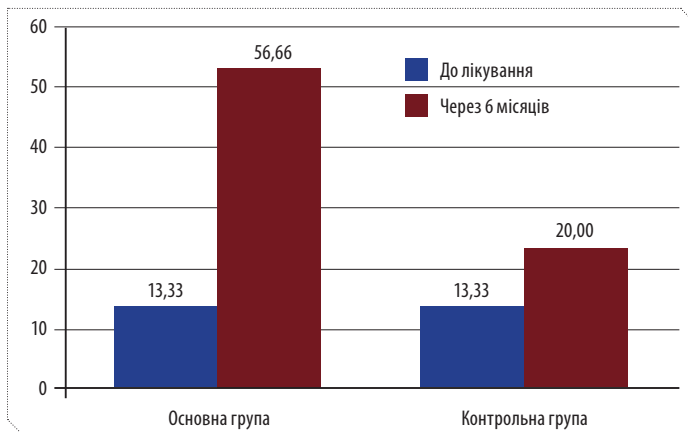
Після закінчення фази використання Protalis, що містить DCI, аналіз результатів показав, що регулярні менструації відновились більш ніж у половини обстежених жінок основної групи (56,66%,  $p < 0,05$ ) на відміну від контрольної групи, де зміни виявилися незначними (рис. 1).

Оцінка наявності гірсутизму за шкалою Феррімана-Голлвея (табл.) в пацієнок основної групи виявила перехідні значення показника як в основній ( $9,23 \pm 0,18$ ), так і в контрольній ( $8,31 \pm 0,11$ ) групі, які не змінювалися в динаміці застосування Protalis та під час спостереження ( $p > 0,05$ ). Частота андрогенозалежних дермопатій в обстежених жінок із СПКЯ та надмірною вагою (рис. 2) виявила їхню високу розповсюдженість та позитивну динаміку в процесі використання Protalis в основній групі пацієнок, де покращення стану шкіри відмітили більше половини жінок (зокрема акне було відмічено лише в 23,33% випадків, на відміну від 73,33% на початку спостереження,  $p < 0,05$ ). В контрольній групі жінок вірогідних змін відмічено не було ( $p > 0,05$ ).

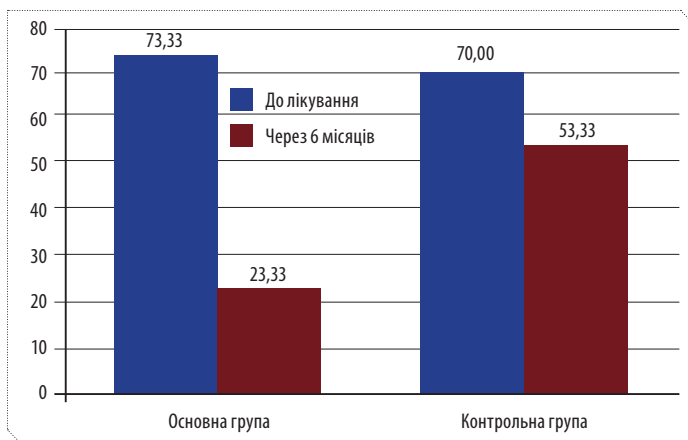
Оцінка результатів ведення жінок із надлишковою масою тіла та ГА показала, що ІМТ в обох групах змінився після закінчення спостереження, однак через 6 місяців достовірна тенденція до його зниження була відзначена лише в основній групі ( $p < 0,05$ ) (табл.).

Таким чином, аналіз клінічних даних жінок із СПКЯ показав, що в цих пацієнок на тлі надмірної маси тіла та ГА не відмічено впливу на ступінь оволошення, але відзначено поліпшення стану шкіри та регулярності менструацій. Максимальний позитивний ефект зареєстровано при прийомі комплексного засобу, що містить DCI, який не тільки зменшив частоту і важкість акне та нормалізував МЦ, але й знизив масу тіла.

Вивчення показників гормонального гомеостазу показало, що рівень прогестерону до застосування засобу, який містив DCI, був удвічі нижчим за аналогічний показник в основній групі після закінчення терапії ( $p < 0,05$ ), вказані



**Рисунок 1.** Частота регулярних МЦ в динаміці спостереження, %



**Рисунок 2.** Частота акне в обстежених жінок в динаміці спостереження, %

**Таблиця.** Аналіз впливу DCI на метаболічні та ендокринні функції в пацієнок із СПКЯ

| Показник у динаміці                    | Значення показника по групах |                     |
|--|------------------------------|---------------------|
|  | Основна (n = 30)             | Контрольна (n = 30) |
| <b>ІМТ</b>                             |                              |                     |
| До застосування засобу з DCI           | 27,48 ± 1,43                 | 27,95 ± 1,16        |
| Через 6 міс.                           | (25,08 ± 1,12)*              | 26,11 ± 1,19        |
| <b>Індекс Феррімана-Голлвея</b>        |                              |                     |
| До застосування засобу з DCI           | 9,23 ± 0,18                  | 8,31 ± 0,11         |
| Через 6 міс.                           | 9,29 ± 0,18                  | 8,23 ± 0,10         |
| <b>Прогестерон, нмоль/л</b>            |                              |                     |
| До застосування засобу з DCI           | 24,33 ± 2,62                 | 23,45 ± 3,82        |
| Через 6 міс.                           | (41,27 ± 4,15)*              | 29,44 ± 2,79        |
| <b>Тестостерон загальний, нмоль/л</b>  |                              |                     |
| До застосування засобу з DCI           | 5,26 ± 0,32                  | 4,97 ± 0,41         |
| Через 6 міс.                           | (3,31 ± 0,39)*               | 4,25 ± 0,54         |
| <b>Індекс вільного тестостерону, %</b> |                              |                     |
| До застосування засобу з DCI           | 13,43 ± 0,23                 | 13,12 ± 0,33        |
| Через 6 міс.                           | (10,08 ± 0,12)*              | 12,15 ± 0,45        |
| <b>Андростендіон, нмоль/л</b>          |                              |                     |
| До застосування засобу з DCI           | 9,33 ± 1,13                  | 8,89 ± 1,03         |
| Через 6 міс.                           | (5,87 ± 1,10)*               | 8,16 ± 1,03         |
| <b>ДГЕА-С, мкмоль/л</b>                |                              |                     |
| До застосування засобу з DCI           | 5,87 ± 0,73                  | 5,92 ± 0,61         |
| Через 6 міс.                           | 6,13 ± 0,54                  | 6,22 ± 0,74         |
| <b>НОМА</b>                            |                              |                     |
| До застосування засобу з DCI           | 3,37 ± 0,07                  | 3,43 ± 0,06         |
| Через 6 міс.                           | (1,34 ± 0,09)*               | 3,02 ± 0,04         |
| <b>Гомоцистеїн, мкмоль/л</b>           |                              |                     |
| До застосування засобу з DCI           | 10,87 ± 1,86                 | 10,56 ± 0,74        |
| Через 6 міс.                           | (7,03 ± 0,44)*               | 9,29 ± 0,59         |

\* різниця вірогідна відносно показників до застосування Protalis,  $p < 0,05$

зміни не були відмічені в жінок контрольної групи, де показник практично не змінювався в динаміці. Підвищення рівня прогестерону в жінок, які отримували DCI, й обумовило відновлення регулярності МЦ у 56,66% пацієнток.

Результати трансвагінального УЗД показали, що в 24 (40,0%) обстежених жінок із відновленим МЦ після закінчення спостереження на 12–14 день циклу в структурі яєчника визначався дозріваючий фолікул діаметром до 15 мм, у 19 (31,66%) він досягав розмірів 16–22 мм. Сонографія на 20–24 день МЦ не виявляла домінуючого фолікула в 53,33% пацієнток основної групи, жовте тіло візуалізувалося у 50% та незначна кількість вільної рідини в задньому склепінні піхви – у 46,66%, що вказувало на відновлення в них овуляторного циклу.

Слід відзначити, що терапія комплексним засобом DCI призводила до статистично значущого зниження рівня андрогенів переважно яєчникового походження: загального тестостерону, індексу вільного тестостерону та андростендіону ( $p < 0,05$ ), на відміну від контрольної групи, де зниження цих показників не відзначалося. ДГЕА-С був у межах референтних значень в усіх обстежених групах та практично не змінився в динаміці спостереження.

Отримані значення індексів НОМА вказували на наявність в обстежених жінок із СПКЯ та надмірною масою тіла ІР. У групі, де в схему лікування входив DCI, відбулося зниження індексу НОМА більш ніж удвічі ( $p < 0,05$ ) та нормалізація

показника. Відтак, використання інсулін-сенситаїзерів у пацієнток із СПКЯ та надмірною вагою призводить до нормалізації в них карбогідратного обміну.

Дослідження рівнів гомоцистеїну в обстежених жінок (табл.) підтвердили відомості про високу частоту підвищення цього показника в пацієнток із класичною формою СПКЯ [2, 4, 6]. Гіпергомоцистеїнемія є незалежним фактором ризику для розвитку атеросклеротичних змін та тромботичних ускладнень, де певну роль відіграють також ліпідні порушення, що включають підвищення рівня тригліцеридів, підвищену чутливість до перекисного окислення ліпідів, а також підвищену адгезію тромбоцитів, активацію деяких факторів згортання крові.

Отже, отримане через 6 місяців терапії в жінок основної групи вірогідне зниження рівня гомоцистеїну ( $p < 0,05$ ) підтвердило необхідність включення фолатів та ціанокобаламіну до комплексної схеми терапії жінок із СПКЯ з метою профілактики таких віддалених метаболічних розладів, як розвиток серцево-судинної патології.

## ВИСНОВОК

Результати проведеного дослідження дозволяють рекомендувати використання курсової терапії Protalis для відновлення овуляторних МЦ, а також як засіб профілактики метаболічних порушень у жінок із СПКЯ та надмірною вагою.

## ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Громова, О.А. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины / О.А. Громова, И.Ю. Торшина, Т.Р. Гришина // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – №28. – С. 4–12.
2. Gromova, O.A., Torshin, I.Y., Grishina, T.R. "Systematic analysis of the molecular-physiological effects of myo-inositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine." *Effective pharmacotherapy* 28 (2013): 4–12.
3. Дубровина, С.О. Синдром поликистозных яичников: стратегия обследования и лечения / С.О. Дубровина // Проблемы репродукции. – 2014. – №6. – С. 10–16.
4. Dubrovina, S.O. "Polycystic ovary syndrome: examination and treatment strategy." *Problems of reproduction* 6 (2014): 10–6.
5. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією (2016). Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – №4(30). – С. 19–31.
6. National consensus on management patients with hyperandrogenism (2016). *Reproductive endocrinology* 4.30 (2016): 19–31.
7. Татарчук, Т.Ф. Патогенетичні аспекти порушень репродуктивного здоров'я при метаболічному синдромі у жінок / Т.Ф. Татарчук, Н.Ю. Вороненко, Н.В. Косей та ін. // Здоров'я жінки. – 2011. – №6(62). – С. 155–160.
8. Tatarchuk, T.F., Voronenko, N.Y., Kosei, N.V., et al. "Pathogenetic aspects of reproductive health disorders in women with metabolic syndrome." *Woman's Health* 6.62 (2011): 155–60.
9. Татарчук, Т.Ф. Особливості клінічного перебігу синдрому полікістозних яєчників у жінок з різними конституційними типами / Т.Ф. Татарчук, І.Ю. Ганжій, Т.М. Тутченко та ін. // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2012. – С. 401–404.
10. Tatarchuk, T.F., Ganzhiy, I.Y., Tutchenko, T.M., et al. "Peculiarities of the clinical course of polycystic ovary syndrome in women with different constitutional types." *Collection of scientific works of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine* (2012): 401–4.
11. Татарчук, Т.Ф. Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням / Т.Ф. Татарчук, І.Ю. Ганжій, Н.Ю. Педаченко, І.М. Капшук // Репродуктивна ендокринологія. – 2013. – №5(13). – С. 14–21.
12. Tatarchuk, T.F., Ganzhiy, I.Y., Pedachenko, N.Y., Kapshuk, I.M. "Modern possibilities of non-hormonal treatment of polycystic ovary syndrome in obese women." *Reproductive endocrinology* 5.13 (2013): 14–21.
13. De Leo, V., La Marca, A., Cappelli, V. "Valutazione del trattamento con D-chiro-inositol sui livelli di stress ossidativo nelle pazienti con PCOS." *Minerva Ginecologica* 64.6 (2012): 531–8.
14. Baillargeon, J.P., Carpentier, A. "Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity." *Fertil Steril* 88.4 (2007): 886–93.
15. Bevilacqua, A., Carlomagno, G., Gerli, S., et al. "Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology – assisted reproduction technology." *Gynecological Endocrinology* 31.6 (2015): 441–6.
16. Bevilacqua, A., Bizzarri, M. "Physiological role and clinical utility of inositols in polycystic ovary syndrome." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 37 (2016): 129–39. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.03.007
17. Cheang, K.I., Baillargeon, J.P., Essah, P.A., et al. "Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome." *Metabolism* 57/10 (2008).
18. Genazzani, A.D., Prati, A., Santagni, S., et al. "Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients." *Gynecol Endocrinol* 28.12 (2012): 969–73.
19. Heimark, D., McAllister, J., Lamer, J. "Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls." *Endocr J* 61.2 (2014): 111–7.
20. Cheang, K.I., Baillargeon, J.P., Essah, P.A., et al. "Insulin-Stimulated Release of D-Chiro-Inositol-Containing Inositolphosphoglycan Mediator Correlates with Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome." *Metabolism* 57.10 (2008): 1390–7.
21. Cogram, P., Tesh, S., Tesh, J., et al. "D-chiro-inositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects." *Hum Reprod* 17.9 (2002): 2451–8.
22. Laganà, A.S., Barbaro, L., Pizzo, A. "Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-Chiro-Inositol." *Arch Gynecol Obstet* 291.5 (2015): 1181–6. DOI: 10.1007/s00404-014-3552-6
23. Nestler, J.E., Jakubowicz, D.J., Reamer, P., et al. "Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome." *N Engl J Med* 340.17 (1999): 1314–20.
24. Nestler, J.E., Jakubowicz, D.J., Luomo, M.J. "Role of inositolphosphoglycan mediators of insulin action in the polycystic ovary syndrome." *J Pediatr Endocrinol Metab* 13.5 (2000): 1295–8.
25. Nestler, J.E., Unfer, V. "Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success." *Gynecol Endocrinol* 31.7 (2015): 501–5.
26. 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* 16.5 (2012): 575–81.
27. 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* 31.10 (2014): 1269–76. DOI: 10.1007/s10815-014-0307-z
28. Rosalbino, I., Raffone, E. "Does ovary need D-chiro-inositol?" *Journal of Ovarian Research* 5.1 (2012): 14. DOI: 10.1186/1757-2215-5-14
29. Chiu, T.T.Y., Rogers, M.S., Law, E.L.K., et al. "Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality." *Human Reproduction* 17.6 (2002): 1591–6.
30. Unfer, V., Carlomagno, G., Papaleo, E., et al. "Hyperinsulinemia Alters Myo-inositol to d-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients With PCOS." *Reprod Sci* 21.7 (2014): 854–8.
31. Unfer, V., Carlomagno, G., Rizzo, P., et al. "Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15.4 (2011): 452–7.
32. Whiting, L., Danaher, R.N., Ruggiero, K., et al. "D-chiro-inositol attenuates epinephrine-stimulated hepatic glucose output in the isolated perfused liver independently of insulin." *Horm Metab Res* 45.5 (2013): 394–7. □

**НОВІ МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ЖІНОК ІЗ СПКЯ**

Л.В. Калугіна, д. мед. н., провідний наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заст. директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

Метою дослідження, результати якого викладено у статті, було вивчення можливостей використання полікомпонентного засобу, що містить D-кіро-інозитол, при синдромі полікістозних яєчників.

Проведено порівняльне проспективне дослідження за участю 60 пацієнок репродуктивного віку, які страждали на синдром полікістозних яєчників (фенотип А). Критеріями включення в дослідження були: підтверджений діагноз синдром полікістозних яєчників з наявністю збільшення яєчників та оліго/ановуляцією і підвищеним рівнем яєчникових андрогенів; індекс маси тіла від 26 до 30 кг/м<sup>2</sup>. Із дослідження були виключені пацієнтки з важкою ендокринною і соматичною патологією.

Жінки у віці 18–35 років знаходилися на амбулаторному лікуванні у відділенні ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». Методом випадкової вибірки пацієнтки були розподілені на 2 групи по 30 осіб. Протягом 6 місяців пацієнтки основної групи застосовували по 1 таблетці 2 рази на добу комплексний засіб Protalis, що містить D-кіро-інозитол, рекомендований для нормалізації функціонування яєчників та стимуляції спонтанної овуляції при синдромі полікістозних яєчників, покращення стану ооцитів, а також сприяння зменшенню оксидативного і запального стресу, зниженню рівня загального тестостерону та підвищенню фертильності. Пацієнтки контрольної групи отримали рекомендації з дієтичного харчування та фізичного навантаження.

Аналіз результатів терапії показав відновлення в основній групі регулярних овуляторних менструальних циклів у 53,33% випадків, зниження частоти андрогенозалежних дерматопатій на 50%, нормалізацію маси тіла та достовірне зниження рівнів андрогенів. Крім того, відмічено позитивний вплив на такі метаболічні показники, як індекс НОМА та рівень гомоцистеїну.

Результати проведеного дослідження дозволяють рекомендувати використання курсової терапії Protalis (D-кіро-інозитол та синергісти) для відновлення овуляторних менструальних циклів, а також як засіб профілактики метаболічних порушень у жінок із синдромом полікістозних яєчників та надмірною вагою.

**Ключові слова:** СПКЯ, інсулінорезистентність, гіперандрогенія, D-кіро-інозитол, DCI.

**НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С СПКЯ**

Л.В. Калугина, д. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, зам. директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Целью исследования, результаты которого изложены в статье, было изучение возможностей использования поликомпонентного средства, содержащего D-киро-инозитол, при синдроме поликистозных яичников.

Проведено сравнительное проспективное исследование с участием 60 пациенток репродуктивного возраста, страдающих синдромом поликистозных яичников (фенотип А). Критериями включения в исследование были: подтвержденный диагноз синдром поликистозных яичников с наличием увеличения яичников и олиго/ановуляцией и повышенным уровнем яичниковых андрогенов; индекс массы тела от 26 до 30 кг/м<sup>2</sup>. Из исследования были исключены пациентки с тяжелой эндокринной и соматической патологией.

Женщины в возрасте 18–35 лет находились на амбулаторном лечении в отделении эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Методом случайной выборки пациентки были разделены на 2 группы по 30 человек. В течение 6 месяцев пациентки основной группы получали по 1 таблетке 2 раза в сутки комплексное средство Protalis, содержащее D-киро-инозитол, которое рекомендовано для нормализации функционирования яичников и стимуляции спонтанной овуляции при синдроме поликистозных яичников, улучшения состояния ооцитов, а также содействия уменьшению оксидативного и воспалительного стресса, снижению уровня общего тестостерона и повышению фертильности. Пациентки контрольной группы получили рекомендации по диетическому питанию и физической нагрузке.

Анализ результатов терапии показал восстановление в основной группе регулярных овуляторных менструальных циклов в 53,33% случаев, снижение частоты андрогенозависимых дерматопатий на 50%, нормализацию массы тела и достоверное снижение уровней андрогенов. Кроме того, отмечено положительное влияние на такие метаболіческие показатели, как индекс НОМА и уровень гомоцистеина.

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать использование курсовой терапии Protalis (D-киро-инозитол и синергисты) для восстановления овуляторных менструальных циклов, а также как средство профилактики метаболіческих нарушений у женщин с синдромом поликистозных яичников и избыточным весом.

**Ключевые слова:** СПКЯ, инсулинорезистентность, гиперандрогения, D-киро-инозитол, DCI.

**NEW POSSIBILITIES OF CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS IN WOMEN WITH PCOS**

L.V. Kalugina, MD, leading researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, chief of the Endocrine Gynecology Department, SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

The aim of the study, the results of which are described in the article, was to study the possibilities of using a polycomponent drug containing D-kiro-inositol in the polycystic ovarian syndrome.

A comparative prospective study was conducted with the participation of 60 patients of reproductive age suffering from polycystic ovarian syndrome (phenotype A). The criteria for participation in the study were: a confirmed diagnosis of polycystic ovarian syndrome with ovarian enlargement and oligo/ovulation and a raised level of ovarian androgens; body mass index from 26 to 30 kg/m<sup>2</sup>. Patients with severe endocrine and somatic pathology were excluded from the study.

Women aged 18–35 years were on out-patient treatment in the Endocrine gynecology department of the SI "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine". By random sampling, the patients were divided into 2 groups of 30 people each. For 6 months, the patients of the main group received twice a day 1 Protalis complex drug containing D-kiro-inositol, which is recommended for normalization of ovarian function and stimulation of spontaneous ovulation in polycystic ovarian syndrome, improvement of oocyte state, and also to promote reduction of oxidative and inflammatory stress, reducing the level of total testosterone and increasing fertility. Patients of the control group received recommendations on dietary nutrition and exercise.

Analysis of the results of therapy showed a recovery in the main group of regular ovulatory menstrual cycles in 53.33% of cases, a decrease in the frequency of androgen-dependent dermatopathy by 50%, normalization of body weight and a reliable decrease in androgen levels. In addition, a positive effect on metabolic parameters such as HOMA index and homocysteine level was noted.

The results of the study allow us to recommend the use of Protalis course therapy (D-kiro-inositol and synergists) to restore ovulatory menstrual cycles, and as a means of preventing metabolic disorders in women with polycystic ovarian syndrome and overweight.

**Keywords:** PCOS, insulin resistance, hyperandrogenia, D-kiro-inositol, DCI.