

ОПТИМІЗАЦІЯ ФУНКЦІЇ ЯЄЧНИКІВ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.52.18-22>



Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора за наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділом репродуктивного здоров'я ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-5498-4143

Н.В. КОСЕЙ

д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», провідний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0003-3085-3285

Т.М. ТУТЧЕНКО

к. мед. н., ст. науковий співробітник ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3003-3650

М.І. ГЛАМАЗДА

к. мед. н., аспірант очної форми навчання ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-3653-4659

Контакти:

Татарчук Тетяна Феоданівна
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», відділення ендокринної гінекології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (044) 483 80 87;
+38 (044) 272 10 72
email: prof.tatarchuk@gmail.com

ВСТУП

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – найбільш розповсюджена комплексна ендокринопатія жінок репродуктивного віку (до 15% в популяції) [1]. Цей синдром може бути діагностований за наявності двох із трьох критеріїв: ановуляція, клінічна та/або біохімічна гіперандрогенія (ГА), полікістозний морфотип при УЗД (Роттердамські критерії 2004 р.) [2]. Поєднання діагностичних критеріїв утворюють фенотипові форми: класичну – за наявності всіх трьох, неповну класичну – поєднання ГА і хронічної ановуляції, овуляторну – при поєднанні ГА і полікістозного морфотипу яєчників, нормоандрогенну – при поєднанні ановуляції і полікістозного морфотипу яєчників [2].

Незважаючи на численні дослідження, етіологія СПКЯ досі невідома [1, 2]. Провідними теоріями на сьогоднішній день є: реалізація ефектів груп генних поліморфізмів, які відповідають за регуляцію фолікулогенезу, яєчниковий і наднирниковий стероїдогенез та метаболічні процеси під дією пренатальних факторів, факторів довкілля й особливостей способу життя [3]. Саме така патогенетична теорія пояснює поліморфність клінічних проявів СПКЯ і дає можливість припускати різну питому вагу певних патогенетичних складових при різних фенотипових формах СПКЯ, з чого, відповідно, випливає необхідність диференційованого підходу до лікування.

В чинних Міжнародних доказових рекомендаціях із діагностики і менеджменту СПКЯ від 2018 р. представлені такі фармакологічні агенти для менеджменту клінічних проявів синдрому та попередження його кардіометаболічних наслідків (для випадків, коли вагітність не є метою лікування):

- комбіновані гормональні контрацептиви;
- метформін;
- антиандрогени як монотерапія або в поєднанні з комбінованими гормональними контрацептивами;
- препарати, які сприяють зменшенню ваги при ожирінні;
- інозит [2].

Щодо останнього засобу в рекомендаціях 2018 р. зазначається наступне: «інозитол в будь-якій формі в даний час має розглядатись як експериментальна терапія СПКЯ, дані щодо ефективності якої швидко накопичуються і є підставою для подальших досліджень». Такий висновок був пов'язаний з неоднорідністю

результатів наявних на той час досліджень, обумовленою, в першу чергу, залученням пацієнток без диференціації за фенотиповою формою СПКЯ, а також застосуванням різних доз та поєднань ізомерів інозитулу [4]. Слід зазначити, що від моменту виходу згаданих доказових рекомендацій у 2018 р. були опубліковані дані багатьох нових досліджень щодо ефективності та безпеки застосування препаратів інозитулу в менеджменті СПКЯ. Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration) США внесло міо-інозитол (MI) до переліку речовин, загальноновизнаних безпечними (generally recognized as safe, GRAS) [5]. Безпечність MI була продемонстрована в експериментальних дослідженнях і клінічних випробуваннях [6, 7]. Мета-аналіз даних 965 вагітних із гестаційним діабетом, які брали участь у дослідженнях із застосуванням інозитулу, не виявив побічних ефектів у пацієнток та народжених ними дітей, а також тератогенних ефектів [8]. Це збігається з даними мета-аналізу Кокранівської бібліотеки від 2015 р. [9].

MI та D-хіро-інозитол (DXI) є найбільш значущими стереоізомерами інозитулу. MI може трансформуватись в DXI за участю специфічної епімерази під контролем інсуліну. Концентрація кожного ізомеру залежить від потреб тканин [10]. Однією з основних функцій і MI, і DXI є участь в реалізації ефектів інсуліну, але їхні шляхи є різними: MI відповідає за проникнення глюкози в клітину, тоді як DXI – за синтез глікогену. Окрім цього, MI і DXI беруть участь в яєчковому стероїдогенезі: DXI дозозалежно впливає на експресію гену ароматази (CYP19A1), діючи таким чином на конверсію тестостерону в естрадіол, MI виконує роль вторинного месенджера фолікулостимулюючого гормону [10, 11]. Експериментально встановлено, що в яєчнику MI і DXI можуть мати протилежні ефекти: високі концентрації DXI у фолікулярній рідині негативно впливають на якість бластоцисти, тоді як ефект MI є сприятливим [12, 13]. Таким чином було встановлено оптимальне співвідношення MI/DXI в крові, яке складає 40:1; в яєчнику відповідне співвідношення має становити 100:1 [13, 14].

Результати мета-аналізу 2018 р. показали наявність позитивного впливу саплементу інозитолів на рівні глюкози та інсуліну натще; ці ефекти не залежали від динаміки індексу

маси тіла. Серйозні і помірні побічні явища були відсутніми, проте їх фіксували не в усіх дослідженнях [15].

Мета-аналіз F. Facchinetti включав 6 досліджень за участю 355 пацієнок, присвячених порівнянню ефектів метформіну й інозитулу в жінок із СПКЯ. Результати показали зіставний ефект метформіну і добавок інозитулу на рівень інсуліну натще, індекс НОМА, рівень тестостерону, глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, та індекс маси тіла. При цьому прийом метформіну значно частіше супроводжувався побічними ефектами (відносний ризик склав 5,17, 95% довірчий інтервал 2,91–9,17, $p < 0,001$) [16].

Таким чином, зважаючи на вищевикладені дані, які демонструють ефективність препаратів інозитулу для патогенетичного лікування СПКЯ, існує потреба в дослідженнях, спрямованих на визначення найефективніших комбінацій ізомерів інозитулу та співвідношення їх доз для кожної фенотипової форми СПКЯ.

Мета дослідження: оцінити вплив комплексу Квінофолік (MI 500 мг, DXI 12,5 мг, метилтетрагідрофолат 250 мкг) на функцію яєчників, метаболічний статус та біохімічну ГА в жінок із класичною фенотиповою формою СПКЯ та інсулінорезистентністю (IP).

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Було проведено відкрите порівняльне дослідження за участю 60 жінок раннього/активного репродуктивного віку (від 19 до 35 років) зі встановленим за діагностичними критеріями 2003 р. діагнозом СПКЯ (класична фенотипова форма) і лабораторно підтвердженою IP.

Обстеження та ведення пацієнок здійснювалось в амбулаторних умовах клінік ДНУ «ЦІМТ НАН України» та ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України». Всі пацієнтки підписали інформаційну згоду на участь у дослідженні і застосування бар'єрної контрацепції протягом усього його часу.

В межах діагностики СПКЯ в усіх пацієнок оцінювалась наявність біохімічної ГА (визначали індекс вільного тестостерону), виключались інші причини ГА (некласичні форми вродженої гіперплазії кори наднирників, гормонопродуруючі пухлини) та хронічної ановуляції (гіперпролактинемія, тиреоїдна дисфункція та ін.). Наявність IP визначали за показником індексу НОМА.

Жінки, в яких від менархе до моменту початку дослідження пройшло менше 8 років, не брали в ньому участі. Також критеріями виключення були: прийом комбінованих оральних контрацептивів на момент дослідження та протягом трьох місяців перед ним, цукровий діабет II типу або переддіабет, наявність інших джерел ГА, крім СПКЯ, важкі соматичні захворювання, онкологічні захворювання, в тому числі в анамнезі, патологія матки й ендометрія або лікування, яке може завадити оцінці менструального циклу.

Всі учасниці дослідження надали інформацію про характеристики їхнього природного менструального циклу протягом останнього року (тривалість міжменструальних проміжків, особливості менструальних кровотеч, необхідність індукції кровотеч відміни).

Із застосуванням таблиці випадкових чисел жінки були розподілені на 2 групи. 30 учасниць основної групи отримали рекомендації з модифікації способу життя відповідно

до клінічних настанов 2018 р. [2], їм також був призначений препарат Квінофолік (містить MI 500 мг, DXI 12,5 мг, метилтетрагідрофолат 250 мкг) в дозі 2 капсули на добу. 30 учасниць групи контролю отримали аналогічні рекомендації з модифікації способу життя, їм був призначений препарат фолієвої кислоти, аналогічний компоненту комплексного препарату групи дослідження.

Лікування і спостереження дослідних груп здійснювалось протягом 6 місяців. Кінцевими точками дослідження були:

- для оцінки функції яєчників – тривалість міжменструальних проміжків (пацієнтки відмічали менструації на виданому бланку) та наявність УЗ ознак овуляції, що відбулась (індивідуально сплановані візити для проведення трансвагінального УЗД у другій половині циклу протягом п'ятого місяця лікування; при візуалізації домінантного фолікула проводився повторний візит для підтвердження овуляції);
- для оцінки метаболічного статусу – показники індексу НОМА і співвідношення окружності талії/стегон наприкінці третього та шостого місяців лікування;
- для оцінки ГА – індекс вільного тестостерону наприкінці третього та шостого місяців лікування.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалась за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft Excel. Для порівняння середніх значень величин у двох незалежних вибірках використовували параметричний критерій Ст'юдента. Для статистичної обробки різниці між відсотковим відображенням частоти певної ознаки серед двох статистичних вибірок використовували критерій Фішера. Як статистично значущі розглядали відмінності за рівня достовірності $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані щодо характеристик менструального циклу, надані пацієнтками на момент включення в дослідження, показали наявність олігоменореї (за критеріями клінічних настанов 2018 р.) у 100% досліджуваних. В основній групі середня тривалість міжменструальних проміжків складала $68,9 \pm 8,2$ днів, в групі контролю – $70,1 \pm 8,6$ днів. 30,3% пацієнок групи дослідження (10 жінок) і 26,7% пацієнок групи контролю (8 жінок) повідомляли про необхідність індукції кровотечі відміни гестагеними препаратами. На момент включення в дослідження в жодній із пацієнок обох груп на УЗД не було ознак овуляторного циклу.

Наприкінці третього місяця лікування в основній групі було зареєстровано статистично значуще скорочення міжменструальних проміжків: $45,6 \pm 3,2$ дня проти $68,9 \pm 8,2$ днів до лікування. Наприкінці шостого місяця лікування середня тривалість міжменструальних проміжків в основній групі склала $32,6 \pm 2,8$ дня. Також середній показник міжменструальних проміжків в основній групі статистично значуще відрізнявся від групи контролю: $45,6 \pm 3,2$ дня проти $68,2 \pm 5,6$ днів наприкінці 3-го місяця і $32,6 \pm 2,8$ дня проти $56,6 \pm 4,8$ дня наприкінці шостого (рис. 1). В контрольній групі середня тривалість міжменструальних проміжків наприкінці третього місяця лікування не показала статистично значущої динаміки.

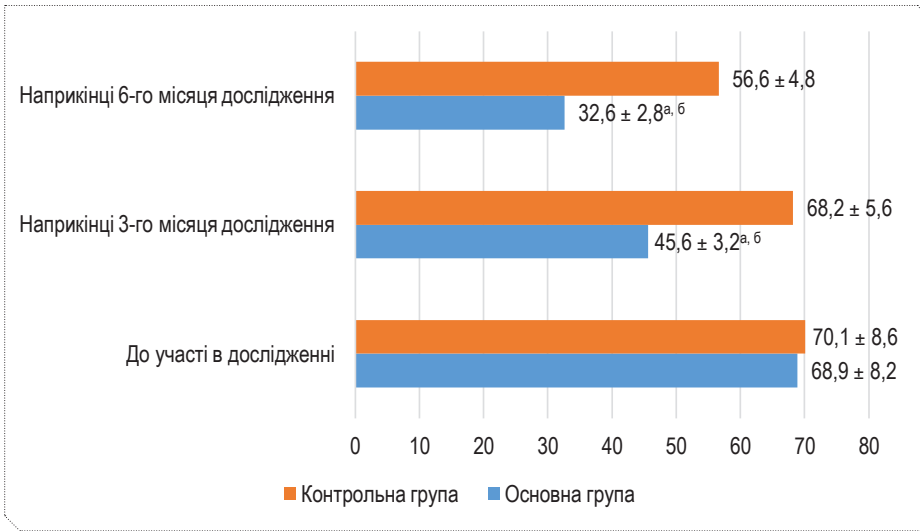


Рисунок 1. Динаміка середньої тривалості міжменструальних проміжків в обстежених жінок, дні

^a різниця достовірна в порівнянні з групою контролю;

^б різниця достовірна в порівнянні з показником до лікування, $p < 0,05$

У випадку СПКЯ динаміка скорочення міжменструальних проміжків є наочним для пацієнтки і лікаря показником процесу нормалізації фолікулогенезу, що було підтверджено серіями трансвагінального УЗД наприкінці п'ятого місяця дослідження. Достовірні ознаки овуляції, що відбулася, були наявні у 83,3% (25 жінок) основної групи і лише у 16,7% (5 жінок) контрольної (рис. 2).

Більшість обстежених жінок мали надлишкову вагу – середній показник індексу маси тіла склав $28,6 \pm 5,6$ кг/м². Показник співвідношення окружності талії/стегон ($> 0,85$) свідчить про наявність абдомінального ожиріння, яке є суттєвим фактором ризику кардіометаболічної захворюваності. Як видно з даних, представлених на рисунку 3, динаміка зменшення співвідношення окружності талії/стегон в основній і контрольній групах була зіставною, а зміни при порівнянні показників до та наприкінці дослідження не були статистично значущими.

Водночас в основній групі було зареєстровано синхронне статистично значуще зниження показників індексу НОМА та індексу вільного тестостерону (рис. 4, 5). В групі контролю, незважаючи на значний ефект модифікації способу життя в окремих учасниць, середні показники індексу НОМА та рівня загального тестостерону не продемонстрували статистично значущих змін. Отже, зміни середніх показників індексу НОМА та загального тестосте-

рону в основній групі були статистично значущими в порівнянні як із показниками до лікування, так і з відповідними показниками контрольної групи.

Досі невідомо, яка з патогенетичних ланок – ГА чи ІР – є первинною в патогенезі СПКЯ. Наразі очевидно, що при класичних фенотипових формах СПКЯ

ці патологічні процеси взаємопов'язані і формують своєрідне хибне коло. За даними клінічних досліджень із застосуванням сурогатних маркерів, ІР має місце в 70% випадків СПКЯ з ожирінням і в 30% – без ожиріння. Водночас, за даними досліджень із застосуванням еуглікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту (золотий стандарт діагностики ІР), ІР була зареєстрована в 95% жінок із СПКЯ та ожирінням і в 75% жінок із СПКЯ без ожиріння [17]. ІР є сприятливим підґрунтям розвитку ГА: підвищені рівні інсуліну пригнічують синтез гепатоцитами глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, збільшуючи таким чином фракцію біологічно активного (вільного) тестостерону [18, 19]. Окрім цього, за набуття ІР м'язами та жировою тканиною яєчника зберігають чутливість до інсуліну [20]. Діючи на свої рецептори в яєчниках, інсулін та інсуліноподібний фактор росту-1 інгібують ароматизацію андрогенів в естрогени, тоді як підвищений внаслідок ІР рівень лютеїнізуючого гормону стимулює гіперплазовані тека-гранульозні клітини, сприяючи подальшому розвитку яєчничкової ГА [21, 22]. В свою чергу,

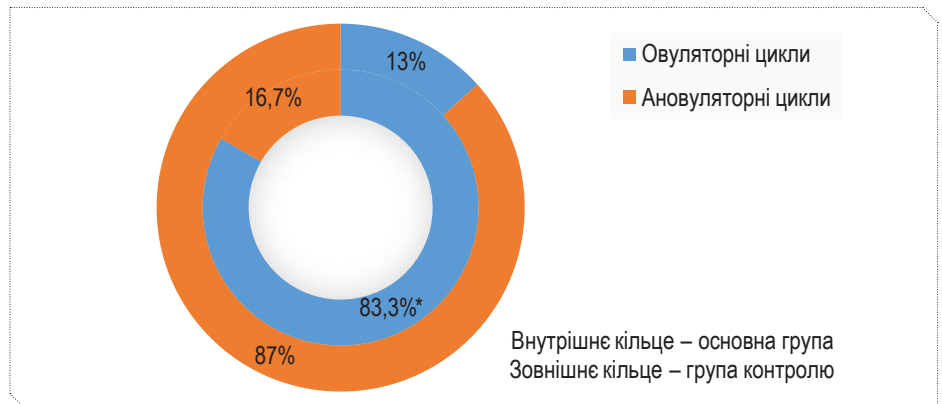


Рисунок 2. Частота овуляторних циклів у обстежених жінок за даними УЗД наприкінці п'ятого місяця дослідження

* різниця достовірна в порівнянні з групою контролю, $p < 0,05$

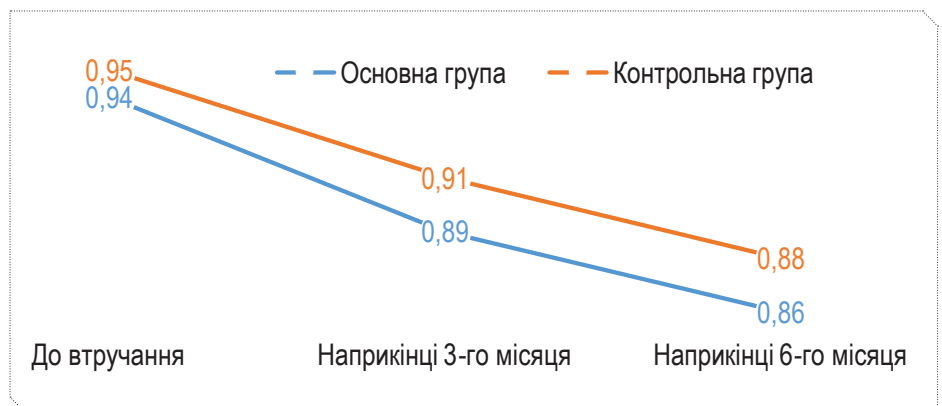


Рисунок 3. Динаміка середнього показника співвідношення окружності талія/стегна в обстежених жінок

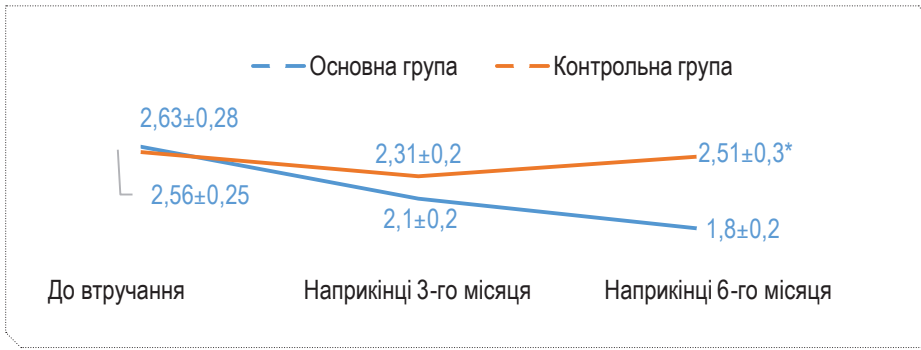


Рисунок 4. Динаміка середнього показника індексу НОМА в обстежених жінок
* різниця достовірна в порівнянні з групою контролю, $p < 0,05$

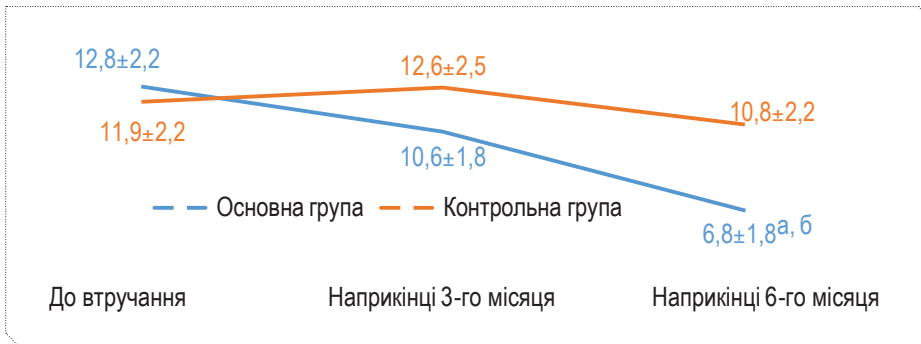


Рисунок 4. Динаміка середнього показника індексу вільного тестостерону в обстежених жінок
^a різниця достовірна в порівнянні з показником контрольної групи;
^б різниця достовірна в порівнянні з показником до лікування, $p < 0,05$

підвищені рівні андрогенів посилюють ліполіз, що призводить до збільшення рівня вільних жирних кислот в системному кровотоку. Останні порушують утилізацію глюкози м'язами і посилюють IP, а також з часом чинять ліпотоксичний вплив на β -клітини підшлункові залози [23, 24]. Таким чином, участь IP в розвитку ановуляції, а також транспортної та яєчничкової ГА при СПКЯ можна розглядати як відправну точку розвитку СПКЯ, яка є доступнішою для фармакологічної корекції порівняно з ГА. Проте досвід використання препаратів, які підвищують чутливість тканин для інсуліну, показав, що зменшення IP на системному

рівні не є достатнім для повноцінного відновлення нормального фолікулогенезу й овуляторних циклів: зокрема застосування метформіну призводить до корекції симптомів СПКЯ лише у 50% випадків [25]. У зв'язку з цим важливою є відносно нова інформація про існування при СПКЯ пострецепторного дефекту дії інсуліну, пов'язаного зі вторинним месенджером інозитолфосфогліканом [26]. Внутрішньоклітинний компонент дії інсуліну представлений переважно MI (> 99%) і значно меншою мірою DXI [16, 27, 28].

В нашому дослідженні значне зниження біохімічної ГА і IP відбувалося на

фоні менш виражених змін маси і композиції тіла, що збігається з даними попередньо проведених досліджень.

Як було зазначено раніше, роль інозитолів при СПКЯ не обмежується реалізацією ефектів інсуліну, зокрема дисбаланс MI і DXI робить суттєвий внесок в блокування росту і дозрівання фолікулів і, відповідно, яєчничкової ГА [19]. Зважаючи на дані попередньо проведених досліджень стосовно диференційованих функцій MI і DXI в яєчнику, можна стверджувати, що зареєстроване в нашій роботі відновлення овуляторних циклів відбулося завдяки оптимальному співвідношенню цих форм інозитолу в застосовуваному комплексному препараті. Схожі результати були отримані закордонними колегами [29, 30].

Таким чином, результати проведеного дослідження демонструють ефективність комплексу Квінофолік (MI 500 мг, DXI 12,5 мг, метилтетрагідрофолат 250 мкг) для нормалізації фолікулогенезу, зменшення ГА та IP у жінок із класичною фенотиповою формою СПКЯ. Основними перевагами даного дослідження є однорідність клінічних характеристик учасниць та встановлення факту овуляції за допомогою трансвагінального УЗД, а недоліком – відсутність плацебо-контролю.

ВИСНОВОК

Результати проведеного дослідження, об'єднані з наявним пулом даних про ефективність комбінованого застосування ізомерів інозитолу в співвідношенні MI/DXI 40:1 для покращення фолікулогенезу, зниження ГА та IP у жінок із СПКЯ, підтверджують доцільність такої практики.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rocha, A.L., et al. "Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome." *F1000Research* 8 (2019): 565.
2. Teede, H.J., et al. "Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome." *Hum Reprod* 33.9 (2018): 1602–18.
3. Barber, T.M., Franks, S. "Genetic and Environmental Factors in the Etiology of Polycystic Ovary Syndrome." In: *The Ovary*. Elsevier (2019): 437–59.
4. Pundir, J., et al. "Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials." *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 125.3 (2018): 299–308.
5. Food and Drug Administration. Food Ingredients & Packaging. Available from: [https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging], last accessed Apr 14, 2020.

6. Carlomagno, G., Unfer, V. "Inositol safety: Clinical evidences." *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 15.8 (2011): 931–6.
7. Nehra, J., et al. "A comparative study of efficacy and safety of myo-inositol versus metformin in polycystic ovarian syndrome in women." *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 5.5 (2016): 884–896.
8. Vitagliano, A., et al. "Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials Omega-3 and fish oil supplementation in pregnancy." *Artic Arch Gynecol Obstet* 299.1 (2018): 55–68.
9. Haesler, E. "Buprenorphine for the management of opioid withdrawal." In: *Public Health Concern: Smoking, Alcohol and Substance Use*. Nova Science Publishers, Inc. (2013): 189–93.
10. Shears, S.B. "Intimate connections: Inositol pyrophosphates at the interface of metabolic regulation and cell signaling." *Journal of Cellular Physiology* 233.3 (2018): 1897–912.

11. Bizzarri, M., Fuso, A., Dinicola, S., et al. "Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease." *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology* 12.10 (2016): 1181–96.
12. Laganà, A.S., Garzon, S., Casarin, J., et al. "Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach." *Trends in Endocrinology and Metabolism* 29.11 (2018): 768–80.
13. Monasta, G., Unfer, V., Harrath, A.H., Bizzarri, M. "Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients." *Gynecological Endocrinology* 33.1 (2017): 1–9.
14. Bevilacqua, A., Dragotto, J., Giuliani, A., Bizzarri, M. "Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model." *J Cell Physiol* 234.6 (2019): 9387–98.
15. Minambres, I., Cuixart, G., Goncalves, A., Corcoy, R. "Effects of inositol on glucose homeostasis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Clin Nutr* 38.3 (2019): 1146–52.

16. Facchinetti, F., Orrù, B., Grandi, G., Unfer, V. "Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials." *Gynecological Endocrinology* 35.3 (2019): 198–206.

17. Stepto, N.K., et al. "Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp." *Hum Reprod* 28.3 (2013): 777–84.

18. Shorakae, S., et al. "Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS." *Clin Endocrinol (Oxf)* 89.5 (2018): 628–33.

19. Azziz, R., et al. "Polycystic ovary syndrome." *Nature Reviews Disease Primers* 2.1 (2016): 1–18.

20. Ibáñez, L., et al. "An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence." *Hormone Research in Paediatrics* 88.6 (2017): 371–95.

21. Cassar, S., Misso, M.L., Hopkins, W.G., et al. "Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies." *Hum Reprod* 31.11 (2016): 2619–31.

22. Wang, Z.V., Scherer, P.E. "Adiponectin, the past two decades." *J Mol Cell Biol* 8.2 (2016): 93–100.

23. Condorelli, R.A., et al. "Androgen excess and metabolic disorders in women with PCOS: beyond the body mass index." *Journal of Endocrinological Investigation* 41.4 (2018): 383–8.

24. Luhrs, A.R., et al. "Determining changes in bone metabolism after bariatric surgery in postmenopausal women." *Surg Endosc* (2019).


25. Fruzzetti, F., Perini, D., Russo, M., et al. "Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS)." *Gynecol Endocrinol* 33.1 (2017): 39–42.

26. Lerner, J. "D-chiro-inositol—its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance." *Int J Exp Diabetes Res* 3.1 (2002): 47–60.

27. Baillargeon, J.P., Diamanti-Kandarakis, E., Ostlund, R.E., et al. "Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome." *Diabetes Care* 29.2 (2006): 300–5.

28. 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* 13.2 (2009): 105–10.

29. Januszewski, M., Issat, T., Jakimiuk, A.A., et al. "Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and D-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS)." *Ginekol Pol* 90.1 (2019): 7–10.

30. Nordio, N., Basciani, S., Camajani, E. "The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: Comparison with other ratios." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 23.12 (2019): 5512–21. 

ОПТИМІЗАЦІЯ ФУНКЦІЙ ЯЄЧНИКІВ ТА МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора з наукової роботи, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділом репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

Н.В. Косей, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», провідний науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

Т.М. Тутченко, к. мед. н., ст. науковий співробітник ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», ДНУ «ЦІМТ НАН України», м. Київ

М.І. Гламазда, к. мед. н., аспірант очної форми навчання ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: оцінити вплив комплексу Квінофолік (міо-інозитол 500 мг, D-хіро-інозитол 12,5 мг, метилтетрагідрофолат 250 мкг) на функцію яєчників, метаболічний статус та біохімічну гіперандрогенію в жінок із класичною фенотиповою формою синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та інсулінорезистентністю.

Матеріали і методи. Проведено відкрите порівняльне дослідження за участю 60 жінок раннього/активного репродуктивного віку з діагнозом СПКЯ (класична фенотипова форма) і лабораторно підтвердженою інсулінорезистентністю, розподілених на 2 групи: основна отримала рекомендації з модифікації способу життя відповідно до клінічних настанов 2018 р., а також препарат Квінофолік в дозі 2 капсули на добу; група контролю отримала аналогічні рекомендації з модифікації способу життя і препарат фолієвої кислоти, аналогічний компоненту комплексного препарату групи дослідження, протягом 6 місяців. Кінцевими точками дослідження були: тривалість міжменструальних проміжків та наявність УЗ ознак овуляції, що відбулася; динаміка індексу НОМА, співвідношення окружності талії/стегон, індексу вільного тестостерону.

Результати. Наприкінці третього місяця лікування в основній групі було зареєстровано статистично значуще скорочення міжменструальних проміжків: $45,6 \pm 3,2$ днів проти $68,9 \pm 8,2$ днів до лікування. Наприкінці шостого місяця лікування середня тривалість міжменструальних проміжків в основній групі склала $32,6 \pm 2,8$ днів. Середній показник міжменструальних проміжків в основній групі статистично значуще відрізнявся від групи контролю: $45,6 \pm 3,2$ проти $68,2 \pm 5,6$ днів наприкінці 3-го місяця і $32,6 \pm 2,8$ проти $56,6 \pm 4,8$ днів наприкінці шостого місяця. В контрольній групі середня тривалість міжменструальних проміжків наприкінці третього місяця не показала статистично значущої динаміки. Динаміка зменшення окружності талії/стегон в основній групі була зіставною, але зміни при порівнянні показників до та наприкінці дослідження не були статистично значущими в обох групах. Водночас в основній групі було зареєстровано синхронне зі зменшенням співвідношення окружності талії/стегон статистично значуще зниження показників індексу НОМА та індексу вільного тестостерону. В групі контролю, незважаючи на значний ефект модифікації способу життя в окремих учасницях, середні значення цих показників не продемонстрували статистично значущих змін.

Висновки. Результати дослідження, об'єднані з наявним пулом даних про ефективність комбінованого застосування ізомерів інозитолу в співвідношенні міо-інозитол/D-хіро-інозитол = 40:1, підтверджують доцільність їх використання для покращення фолікулогенезу, зниження гіперандрогенії та інсулінорезистентності в жінок із СПКЯ.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, інсулінорезистентність, ановуляція, інозитол.

ОПТИМІЗАЦІЯ ФУНКЦІЙ ЯЄЧНИКІВ І МЕТАБОЛІЧНОГО СТАТУСУ ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, заступник директора по науковій роботі, завідувачка відділенням ендокринної гінекології ГУ «ІПАГ ім. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», завідувачка відділом репродуктивного здоров'я ГНУ «ЦІМТ НАН України», г. Киев

Н.В. Косей, д. мед. н., професор, головний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ГУ «ІПАГ ім. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», ведучий науковий співробітник відділу репродуктивного здоров'я ГНУ «ЦІМТ НАН України», г. Киев

Т.Н. Тутченко, к. мед. н., ст. науковий співробітник ГУ «ІПАГ ім. акад. Е.М. Лук'янової НАМН України», ГНУ «ЦІМТ НАН України», г. Киев

М.І. Гламазда, к. мед. н., аспірант очної форми навчання ГУ «ІПАГ ім. Е.М. Лук'янової НАМН України», г. Киев

Цель исследования: оценить влияние комплекса Квинофолік (мио-інозитол 500 мг, D-хіро-інозитол 12,5 мг, метилтетрагідрофолат 250 мкг) на функцию яичников, метаболіческий статус и биохимическую гиперандрогенію у женщин с классической фенотипической формой синдрома поликістозных яичников (СПКЯ) и инсулинорезистентностью.

Материалы и методы. Проведено открытое сравнительное исследование с участием 60 женщин раннего/активного репродуктивного возраста с диагнозом СПКЯ (классическая фенотипическая форма) и лабораторно подтвержденной инсулинорезистентностью, распределенных на 2 группы: основная получила рекомендации по модификации образа жизни в соответствии с клиническими руководствами 2018 г., а также препарат Квинофолік в дозе 2 капсулы в сутки; группа контроля получила аналогичные рекомендации по модификации образа жизни и препарат фолієвої кислоти, аналогічний компоненту комплексного препарату группы исследования, в течение 6 месяцев. Конечными точками исследования были: продолжительность межменструальных промежутков и наличие УЗ признаков состоявшейся овуляции; динамика индекса НОМА, соотношение окружности талии/бедер, индекса свободного тестостерона.

Результаты. В конце третьего месяца лечения в основной группе было зарегистрировано статистически значимое сокращение межменструальных промежутков: $45,6 \pm 3,2$ против $68,9 \pm 8,2$ дней до лечения. В конце шестого месяца лечения средняя продолжительность межменструальных промежутков в основной группе составила $32,6 \pm 2,8$ дня. Средний показатель межменструальных промежутков в основной группе статистически значимо отличался от группы контроля: $45,6 \pm 3,2$ дня против $68,2 \pm 5,6$ дней в конце 3-го месяца и $32,6 \pm 2,8$ дня в конце шестого месяца. В контрольной группе средняя продолжительность межменструальных промежутков в конце третьего месяца не показала статистически значимой динамики. Динамика уменьшения окружности талии/бедер в основной и контрольной группах была сопоставимой, но изменения при сравнении показателей до и в конце исследования не были статистически значимыми в обеих группах. В то же время в основной группе было зарегистрировано синхронное с уменьшением соотношения окружности талии/бедер статистически значимое снижение показателей индекса НОМА и индекса свободного тестостерона. В группе контроля, несмотря на значительный эффект модификации образа жизни у отдельных участниц, средние значения этих показателей не продемонстрировали статистически значимых изменений.

Выводы. Результаты исследования, объединенные с существующим пулом данных об эффективности комбинированного применения изомеров инозитолу в соотношении мио-інозитол/D-хіро-інозитол = 40:1, подтверждают целесообразность их использования для улучшения фолікулогенеза, снижения гиперандрогеніи и инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликістозных яичников, инсулинорезистентность, ановуляция, инозитол.

OPTIMIZATION OF OVARIAN FUNCTION AND METABOLIC STATUS IN SYNDROME OF POLYCYSTIC OVARIES

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the NAMS of Ukraine, deputy director for research work, head of the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", head of the the Department of Reproductive Health of SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv

N.V. Kosei, MD, professor, chief researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", leading researcher at the Department of Reproductive Health of SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv

T.N. Tutchenko, PhD, senior researcher, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", SSI "CIMT of the NAS of Ukraine", Kyiv

M.I. Hlamazda, PhD, graduate student, SI "O.M. Lukyanova IPOG of the NAMS of Ukraine", Kyiv

Objective: to evaluate the effect of the Quinofolic complex (myo-inositol 500 mg, D-chiro-inositol 12.5 mg, methyltetrahydrofolate 250 mcg) on ovarian function, metabolic status and biochemical hyperandrogenism in women with classic phenotypic phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) and insulin resistance.

Materials and methods. An open comparative study was conducted in 60 women of early/active reproductive age diagnosed with PCOS (classic phenotypic form) and laboratory confirmed insulin resistance, divided into 2 groups: study group received recommendations for lifestyle modification in accordance with clinical guidelines 2018, as well as Quinofolic in a dose of 2 capsules per day; control group received similar recommendations for lifestyle modification and folic acid, similar to the one in Quinofolic for 6 months. End points of the study were: duration of intermenstrual intervals and ultrasonographic signs of ovulation; dynamics of HOMA index, waist/hip ratio, free testosterone index.

Results. At the end of the third month of treatment statistically significant reduction of intermenstrual intervals was recorded in the study group: $45,6 \pm 3,2$ vs $68,9 \pm 8,2$ days before treatment. At the end of the sixth month of treatment, the average duration of intermenstrual intervals in the study group was $32,6 \pm 2,8$ days. Also, the average duration of intermenstrual intervals in the study group differed statistically significantly from the control group: $45,6 \pm 3,2$ vs $68,2 \pm 5,6$ days at the end of the 3rd month and $32,6 \pm 2,8$ vs $56,6 \pm 4,8$ days at the end of the sixth month. Average duration of intermenstrual intervals in the control group at the end of the third month did not show statistically significant dynamics. The dynamics of waist/hip ratio decrease in the study and control groups was comparable, but these changes were not statistically significant compares to values before the intervention in both groups. At the same time in the study group, a statistically significant decrease of HOMA index and free testosterone index were recorded synchronously with a decrease in waist/hip ratio. Despite the significant effect of lifestyle modification in individual participants in the control group, the average HOMA index and level of free testosterone index did not show statistically significant changes.

Conclusions. Results of the study combined with data on the effectiveness of the combined use of inositol isomers myo-inositol/D-chiro-inositol ratio = 40:1 confirm the feasibility of their use to improve folliculogenesis, reduce hyperandrogenism and insulin resistance in women with PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, anovulation, inositol.