ОСОБЛИВОСТІ ВІДНОВЛЕННЯ ОВУЛЯТОРНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК

DOI: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2021.60.96-100

О.В. БУЛАВЕНКО
д. мед. н., професор,
завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова,
керівниця клініки репродуктивної медицини «Ремедівін», м. Вінниця
ORCID: 0000-0003-1207-9046

О.В. ФУРМАН
к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0001-6874-3271

О.Л. ОЧЕРЕТНА
к. мед. н., доцент кафедри нормальної фізіології Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0001-7895-2931

В.В. КЕЛЬМАН
аспірант кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0003-0927-0851

Контакти
Булавенко Ольга Василівна
Вінницький НМУ ім. М.І. Пирогова, кафедра акушерства та гінекології № 2
21000, Вінниця, Пирогова, 56
Тел.: +38 (0432) 55 39 10;
+38 (067) 623 16 71
Email: admission@vsmu.vinnica.ua, remedivin@gmail.com

ВСТУП

Найвагоміший внесок у розуміння активності яєчників протягом життя жінки зробив Джеймс Браун у своїй праці «Типи діяльності яєчників у жінок та їхнє значення: безперервний процес», яка була опублікована 2011 р. [6]. Цей безперервний процес починається із запліднення. За 2 місяці по тому первинні статеві клітини полишають ембріон, щоб уникнути диференціації, і мігрують до жовткового мішка, де залишаються протягом чотирьох тижнів, після цього вони виявляються в гонадному хребті, в оточенні соматичних клітин. Власне, у такий спосіб починають формуватися первинні фолікули яєчників і утворюється близько 7 млн первинних фолікулів, але лише 1–2 млн залишаються в дівчинки при народженні [10, 12]. Решта первинних фолікулів дегенерує за допомогою апоптотичного процесу, що називається «фолікулярна атрезія». Пізніше, протягом репродуктивного життя, у жінки відбувається овуляція близько 500 ооцитів [10, 12].

Лікарі переважно зосереджуються на регулярності менструальних кровотеч, не звертаючи уваги на овуляцію в жінок репродуктивного віку. На підставі наявних у жінок біомаркерів, що дозволяють розпізнавати овуляцію та визначати стадію яєчникового резерву, можна оцінювати репродуктивне здоров'я. Відповідно нормальну овуляційну активність у репродуктивні роки можна вважати ознакою здоров'я, оскільки вона передбачає адекватну ендокринну регуляцію та функцію статевих залоз [20].

Першою ознакою основної проблеми з репродуктивним здоров'ям, з якою може зіткнутися жінка, зазвичай є порушення овуляції, що призводить до нерегулярних менструальних циклів (МЦ) чи аменореї. Порушення овуляторного циклу можуть бути пов'язані зі способом життя, стресом, ендокринопатіями, гінекологічними захворюваннями, аутоімунними, харчовими, генетичними та ятрогенними розладами [20]. Важливо, що хоча регулярні МЦ вважаються показником овуляції, вони також можуть бути ановуляторними [11, 20]. Отже, не наявність регулярних менструацій, а регулярна овуляція допомагає контролювати жіноче здоров'я.

Схематично регуляцію овуляторного циклу можна представити так. Підвищення рівня фолікулостимулювального гормона (ФСГ) призводить до розвитку групи фолікулів у яєчниках, ці фолікули викликають зростання рівня естрадіолу, який разом із інгібіном чинить негативний зворотний вплив на гіпоталамо-гіпофізарну вісь, тим самим знижуючи рівень ФСГ. Естрадіол також чинить негативний зворотний вплив через кісспептинергічні нейрони [16–18, 20]. Далі один із цієї групи фолікулів яєчника стає домінантним. Підвищення до високого рівня естрадіолу змінює негативний зворотний зв'язок щодо гіпоталамуса та гіпофіза на позитивний, що спричиняє сплеск рівня гонадотропіну [15]. Починається сплеск лютеїнізувального гормона (ЛГ), що викликає фолікулярну лютеїнізацію та початкове підвищення концентрації прогестерону. Прогестерон підтримує пік ЛГ, необхідний для розриву фолікула й адекватної овуляції. Вивільнення ЛГ і прогестерону допомагає у формуванні та підтримці жовтого тіла. Жовте тіло виділяє прогестерон та естрогени. Якщо запліднення не відбувається, жовте тіло почне регресувати за 6–7 днів. Концентрації естрадіолу та прогестерону падають, що виключає негативний зворотний гіпоталамо-гіпофізарний зв'язок. Починається новий МЦ [19, 20].

Порушенням МЦ вважають три або більше патологічних МЦ протягом року або два атипових МЦ поспіль.

Найчастіші причини порушення МЦ, які пов'язані з порушенням овуляції, – це гормональні розлади: порушення діяльності гіпоталамуса, гіпофіза, щитоподібної залози, надниркових залоз, яєчників і обміну речовин [20].

Порушення обміну речовин посідає перші позиції серед розладів репродуктивної функції. Згідно з даними ВООЗ (2014 р.), більш ніж 1,9 млрд людей віком понад 18 років мають надлишкову вагу, з них 600 млн – ожиріння.

Основними медіаторами метаболізму, що впливають на регуляцію репродуктивної функції, є лептин та інсулін. Гіперлептинемія, яка спостерігається в жінок із надмірною масою тіла, призводить до репродуктивних порушень. Відбувається це так. Резистентність гіпоталамуса до лептину спричиняє блокування вивільнення гонадотропного рилізинг-гормона (ГнРГ), внаслідок чого знижується рівень гонадотропінів. Наступною ланкою є зменшення ароматизації естрогенів із тестостерону гранулоцитами фолікула. Це порушення підсилює низький рівень вітаміну D, який

спостерігається в пацієнток із надмірною масою жирової тканини через його секвестрацію в адипоцитах. Відповідно послаблення процесу ароматизації естрогенів підвищує рівень циркуляції тестостерону, а гіпоестрогенемія пригнічує овуляцію. Одночасно спостерігається зростання рівня вільних естрогенів через периферичну ароматизацію андрогенів в адипоцитах. Високий рівень вільного естрогену інгібує нейрони гіпоталамуса, що блокує вивільнення ГнРГ та гонадотропіни гіпофізом, підриваючи механізми зворотного зв'язку, необхідні для овуляції [19, 20].

Подібний вплив, але дещо іншими шляхами, чинить такий метаболічний медіатор, як інсулін. Інсулінорезистентність (ІР) на гіпоталамічному рівні характеризується зниженням активності нейронів гіпоталамічних структур та відповідно пригніченням викиду ГнРГ і зменшенням вивільнення ЛГ, ФСГ. Зростання рівня інсуліну корелює зі зменшенням вироблення глобуліну, який зв'язує статеві гормони (ГЗСТ) у печінці, що спричиняє збільшення циркуляції вільної фракції тестостерону й естрогенів. На рівні яєчників підвищений рівень інсуліну зумовлює збільшення вироблення андрогенів тека-клітинами й інгібує ароматизацію в естрогени, що зі свого боку призводить до зростання рівня плазмового та внутрішньофолікулярного тестостерону [4]. Постійно підвищений рівень вільних естрогенів, пов'язаний із гіперінсулінемічними умовами, пригнічує гіпоталамус, зменшуючи секрецію ГнРГ і гонадотропінів [19, 20].

Порушення рівнів як лептину, так і інсуліну клінічно може виявлятися розладами МЦ у вигляді олігоменореї, аменореї, кровотечами прориву, метрорагіями, тобто аномальними матковими кровотечами.

Вищенаведені порушення метаболічної регуляції здатні призвести до утворення надмірної кількості жирової тканини й до формування ІР.

Найчастіше цей стан розвивається в осіб із надлишковою масою тіла. Остаточно механізм виникнення ІР не вивчено [7–9]. Патології, що призводять до ІР, можуть розвиватися на таких рівнях:

- пререцепторному (аномальний інсулін);
- рецепторному (зменшення кількості або афінності рецепторів);
- транспорту глюкози (зменшення кількості молекул транспортера глюкози 4-го типу);
- пострецепторному (порушення передавання сигналу й фосфорилювання).

Сьогодні вважають, що основною причиною розвитку цього патологічного стану є порушення на пострецепторному рівні [14, 21, 23].

ІР частіше розвивається при ожирінні. Через те що жирова тканина має досить високу метаболічну активність, при перевищенні ідеальної маси тіла на 35–40% чутливість тканин до інсуліну знижується на 40%. У жінок ІР виявляється синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) [1, 2].

Головною клінічною ознакою ІР є ожиріння, при якому надлишок жирової тканини відкладається переважно в ділянці живота та верхньої частини тулуба, – абдомінальне ожиріння. Зменшення кількості жирової тканини є основою лікування СПКЯ та сприяє поверненню чутливості клітин організму до дії інсуліну.

Пошук нових підходів до корекції ІР стає дедалі актуальнішим. Останніми роками клініцисти все ширше застосовують для розв'язання цієї проблеми міо-інозитол (вітамін B_8) [2, 3, 22].

Міо-інозитол (МІ) – ендогенний метаболіт, необхідний для синтезу більш як 50 інозитолфосфатних похідних, що беруть участь у передаванні внутрішньоклітинного сигналу від рецепторів ГнРГ, ФСГ, ЛГ, інсуліну та ін. [2]. Важливою умовою синтезу достатньої кількості МІ (2–3 г/добу) є здоров'я нирок.

МІ та його похідні необхідні для реалізації ефектів гонадотропінів, що відіграє важливу роль у роботі репродуктивної системи та збереженні фертильності (функція яєчників, якість ооцитів, інвазія трофобласта при закріпленні бластоцисти, функціонування плаценти). Слід також зазначити, що МІ, діючи на сполучну тканину, не тільки впливає на стан кісток, шкіри та загоєння ран, але й має принципове значення для фізіологічного розвитку ембріона [1, 5].

МІ наразі розглядають як додаткову чутливу до інсуліну добавку, яка може бути корисною жінкам зі СПКЯ. Корекція ІР та зниження рівня циркулювального інсуліну є ключовими терапевтичними шляхами в лікуванні СПКЯ [13], що зі свого боку підвищує фертильність і зменшує ризик цукрового діабету 2-го типу й ранніх серцево-судинних захворювань [21, 22].

Мета дослідження: визначення ефективності застосування препарату Міофолік британської компанії Amaxa LTD для відновлення овуляторної функції в жінок із СПКЯ фенотипу А (овуляторна дисфункція + гіперандрогенія + полікістозна структура яєчників).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 60 пацієнток на базі клініки жіночого здоров'я «Ремедівін» м. Вінниця.

Критерії включення до дослідження: жінки репродуктивного віку, встановлений діагноз «синдром полікістозних яєчників, фенотип А», без цукрового діабету типу 1 чи 2. Діагноз СПКЯ встановлено згідно з Роттердамськими критеріями. Середній вік жінок – 25,2 року.

Пацієнток, які увійшли до дослідження, було розподілено на дві клінічні групи відповідно до індексу маси тіла (ІМТ):

- І група – 31 жінка з нормальним ІМТ;
- ІІ група – 29 жінок із надлишковою масою тіла.

Пацієнтки обох груп отримували однакову терапію препаратом Міофолік (містить 2000 мг МІ, 200 мкг 5-метилтетрагідрофолату, 2,5 мкг вітаміну B_{12}) по 2 саше упродовж 6 місяців. Також жінкам була рекомендована модифікація способу життя та дієта з обмеженим уживанням вуглеводів.

Комплексне оцінювання ефективності терапії проводили через 3 і 6 місяців лікування. Критерієм ефективності слугувало підтвердження овуляції кожного МЦ за даними ультразвукової фолікулометрії та за рівнем прогестерону в середині лютеїнової фази кожні 3 і 6 місяців.

У встановлений термін (через 3 і 6 місяців лікування) пацієнткам вимірювали ІМТ, проводили лабораторну діагностику з визначенням індексу вільного тестостерону, глюкозотолерантний тест із навантаженням глюкозою

75 г, оцінювали рівень прогестерону в середині лютеїнової фази МЦ (або на 23-й день МЦ), виконували ультразвукову фолікулометрію.

Усі лабораторні дослідження було проведено уніфіковано в одній лабораторії.

Статистичний аналіз виконано з використанням програми Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати лікування оцінювали в пацієнток обох груп.

На початку дослідження середній показник ІМТ у І групі становив 24,3 кг/м^2, у ІІ групі – 28,65 кг/м^2. Середнє значення індексу вільного тестостерону в І групі було 1,82% (загальний тестостерон – 0,99 ннмоль/л, ГЗСГ – 62,7 ннмоль/л), у ІІ групі – 2,2% (загальний тестостерон – 1,2 ннмоль/л, ГЗСГ – 60,3 ннмоль/л). Результати глюкозотолерантного тесту з навантаженням 75 г глюкози в І групі: глюкоза натще – 4,4 ммоль/л, інсулін – 5,3 мМО/мл; через 2 год після навантаження глюкозою середнє значення глюкози в крові – 4,6 ммоль/л, рівень інсуліну – 7,7 мМО/мл. У ІІ групі рівень глюкози натще – 4,6 ммоль/л, інсуліну – 7,7 мМО/мл; через 2 год після навантаження глюкозою вміст глюкози у крові дорівнював 4,8 ммоль/л, інсуліну – 36,2 мМО/мл.

Прогестерон, який визначали на 7-й день від моменту овуляції або на 23-й день МЦ за відсутності овуляції, у пацієнток І групи становив 7,54 нг/мл, ІІ групи – 3,08 нг/мл.

За **3 місяці** від початку застосування препарату Міофолік середнє значення ІМТ у І групі сягало 23,9 кг/м^2, а в ІІ групі – 26,2 кг/м^2. Середнє значення індексу вільного тестостерону в І групі дорівнювало 1,01% (загальний тестостерон – 0,74 ннмоль/л, ГЗСГ – 61,9 ннмоль/л), у ІІ групі – 2,02% (загальний тестостерон – 0,92 ннмоль/л, ГЗСГ – 61,4 ннмоль/л). Результати глюкозотолерантного тесту з навантаженням 75 г глюкози в І групі: глюкоза натще – 4,3 ннмоль/л, інсулін – 5,03 мМО/мл; через 2 год після навантаження глюкозою рівень глюкози в крові становив 4,53 ннмоль/л, інсуліну – 7,3 мМО/мл. У групі ІІ вміст глюкози натще – 4,4 ннмоль/л, інсуліну – 7,6 мМО/мл; через 2 год після навантаження глюкозою 75 г середнє значення глюкози в крові становило 4,7 ннмоль/л, інсуліну – 27,4 мМО/мл. Середній рівень прогестерону в групі І – 14,2 нг/мл, у групі ІІ – 8,4 нг/мл.

УЗД проводили кожного МЦ. На третій цикл лікування овуляція відновилась у 12 (38,7%) пацієнток І групи та у 7 (34,4%) жінок ІІ групи.

За **6 місяців** від початку лікування препаратом Міофолік середній показник ІМТ у групі І становив 23,2 кг/м^2, а в групі ІІ – 25,7 кг/м^2. Середнє значення індексу вільного тестостерону в І групі було 1,01% (загальний тестостерон – 0,62 ннмоль/л, ГЗСГ – 61,4 ннмоль/л), у ІІ групі – 1,76% (загальний тестостерон – 0,73 ннмоль/л, ГЗСГ – 62,2 ннмоль/л). Результати глюкозотолерантного тесту з навантаженням 75 г глюкози в І групі: глюкоза натще – 4,29 ннмоль/л, інсулін – 5,12 мМО/мл; через 2 год після навантаження глюкозою рівень глюкози в крові – 4,50 ннмоль/л, інсуліну – 7,12 мМО/мл. У групі ІІ глюкоза натще становила 4,4 ннмоль/л, інсулін – 7,7 мМО/мл; через 2 год після навантаження глюкозою 75 г середній рівень глюкози в крові дорівнював 4,6 ннмоль/л, інсуліну – 10,4 мМО/мл.

Середнє значення прогестерону в І групі було 18, 2 нг/мл, у ІІ групі – 10,4 нг/мл.

На шостий цикл лікування за даними УЗД овуляція відновилась у 18 (58,06%) пацієнток І групи та у 12 (41,3%) жінок ІІ групи.

Результати проведеного дослідження в динаміці протягом 6 місяців показали відновлення овуляторної функції в жінок І групи вже за 3 місяці лікування – 38,7% пацієнток ($p < 0,05$), а за 6 місяців – у 58,06% ($p < 0,01$). У групі ІІ овуляторні цикли відновилися за 3 місяці в 34,4% пацієнток ($p > 0,05$), а за 6 місяців – у 41,3% ($p < 0,05$).

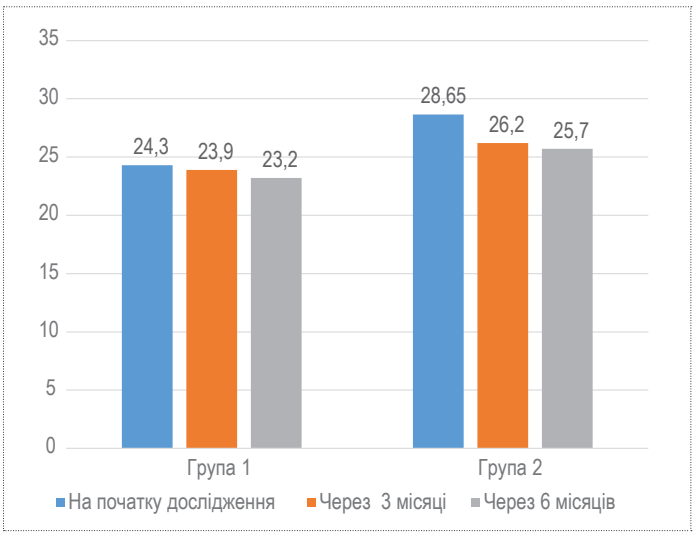

Рисунок 1. ІМТ через 3 і 6 місяців лікування, кг/м^2

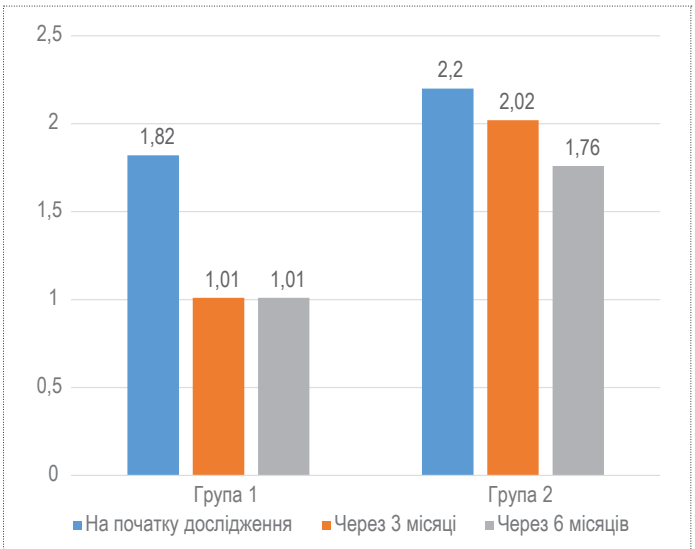

Рисунок 2. Індекс вільного тестостерону через 3 і 6 місяців лікування, %

ІМТ у пацієнток І групи після 3 місяців терапії зменшився на 1,65% ($p > 0,05$), а після 6 місяців – на 4,53% ($p > 0,05$). У пацієнток ІІ групи через 3 місяці терапії ІМТ зменшився на 8,56% ($p > 0,05$), а через 6 місяців – на 10,3% ($p < 0,05$) (рис. 1).

Індекс вільного тестостерону в пацієнток І групи через 3 місяці знизився на 4,17% ($p > 0,05$), через 6 місяців – на 6,6% ($p < 0,05$) (рис. 2).

При аналізі результатів глюкозотолерантного тесту з навантаженням 75 г глюкози встановлено статистично значущі зміни в пацієнток ІІ групи рівня інсуліну через

2 год після навантаження. Так, через 3 місяці рівень інсуліну після навантаження знизився на 2,4% (p > 0,05), а через 6 місяців – на 7,1% (p < 0,05).

Рівень прогестерону в пацієнток I групи через 3 місяці зріс на 8,3% (p < 0,05), що пов'язано з відновленням овуляції, через 6 місяців – на 9,6% (p < 0,05). У пацієнток II групи рівень прогестерону мав статистично вагомий приріст через 6 місяців – 22,5% (p < 0,01), що пояснюється відновленням овуляторних циклів. При цьому в пацієнток II групи через 3 місяці рівень прогестерону зріс на 5,7% (p > 0,05) (рис. 3).

ВИСНОВКИ

Застосування препарату Міофолік британської компанії Amaxa LTD протягом 3 місяців у групі жінок із надлишковою масою тіла достовірно знижувало ІМТ, а при пролонгуванні лікування до 6 місяців – нормалізувало вагу (при дотриманні поведінкових стратегій і загальних принципів здорового харчування).

У жінок обох досліджуваних груп відбулося відновлення овуляторної функції починаючи із 3–4 місяця застосування препарату Міофолік.

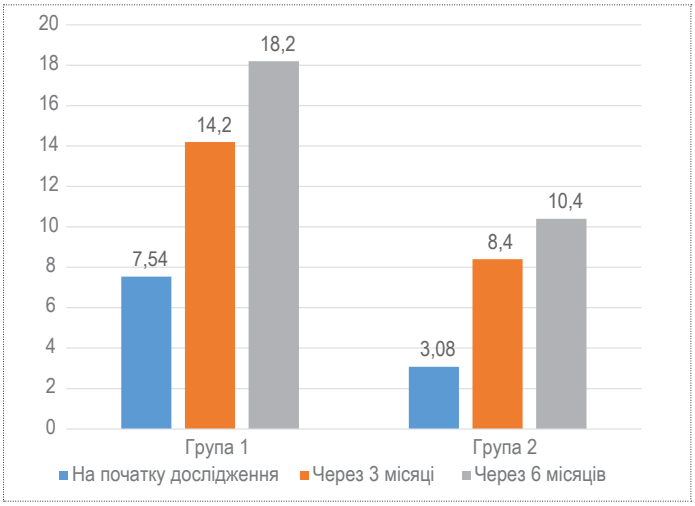

Рисунок 3. Рівень прогестерону через 3 і 6 місяців лікування, нг/мл

Отже, результати проведеного дослідження свідчать, що Міофолік можна застосовувати як основний метод індукції овуляції в жінок із СПКЯ як із нормальним ІМТ, так і з надлишковою масою тіла. Оптимальний термін лікування при цьому становить 3–6 місяців.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ісламова, Г.О.
Прегравідарна підготовка жінок із синдромом полікістозних яєчників // Репродуктивна ендокринологія. – 2020. – №. 53. – С. 30–34.
Islamova, H.O.
"Pregravid preparation of women with polycystic ovary syndrome." Reproductive Endocrinology 53 (2020): 30–4. DOI: 10.18370/2309-4117.2020.53.30-34
2. Калугіна, Л.В.
Міо-інозитол: терапевтичні можливості та попередня підготовка до синдрому полікістозних яєчників / Л.В. Калугіна, Т.І. Юсько // Репродуктивна ендокринологія. – 2018. – № 4 (42). – С. 40–45.
Kalugina, L.V., Yusko, T.I.
"Myo-inositol therapeutic possibilities and pregnancy preparation for polycystic ovary syndrome (literature review)." Reproductive endocrinology 4.42 (2018): 40–5. DOI: 10.18370/2309-4117.2018.42.40-45
3. Капшук, І.М.
Особливості лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з метаболічним синдромом / І.М. Капшук, Г.О. Ісламова // Слово про здоров'я. – 2018. – № 1 (13). – С. 32–36.
Kapshuk, I.M., Islamova, H.O.
"Features of treatment of polycystic ovary syndrome in women with metabolic syndrome." A word about health 13.1 (2018): 32–6.
4. Камінський, В.В.
Національний консенсус щодо ведення пацієнтів з гіперандрогенією / В.В. Камінський, Т.Ф. Татарчук, Ю.О. Дубоссарська // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 4 (30). – С. 19–31.
Kaminsky, V.V., Tatarchuk, T.F., Dubossarska, Y.O.
"National consensus on the management of patients with hyperandrogenism." Reproductive endocrinology 4.30 (2016): 19–31.
5. Носенко, О.М.
Інозитоли в репродуктивній медицині / О.В. Новікова, О.М. Носенко // Репродуктивна ендокринологія. – 2020. – № 6 (56). – С. 23–34.
Nosenko, O.M., Novikova, O.V.
"Inositols in reproductive medicine." Reproductive Endocrinology 6.56 (2020): 23–34. DOI: 10.18370/2309-4117.2020.56.23-34
6. Brown, J. B.
"Types of ovarian activity in women and their significance: the continuum (a reinterpretation of early findings)." Human Reproduction Update 17.2 (2011): 141-158. DOI: 10.1093/humupd/dmq040
7. Contreras, P. H., Vigil, P.
"Letter to the Editor:"Long-term testosterone administration on insulin sensitivity in older men with low or low-normal testosterone levels"." The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 104.3 (2019): 678–679. DOI: 10.1210/jc.2018-01598
8. Contreras, P.H., Salgado, A.M., Bernal, Y.A., Vigil, P.H.
"A simple and improved predictor of insulin resistance extracted from the oral glucose tolerance test: the I0* G60." Journal of the Endocrine Society 3.6 (2019): 1154–1166. DOI: 10.1210/js.2018-00342
9. Contreras, P.H., Serrano, F.G., Salgado, A.M., Vigil, P.
"Insulin sensitivity and testicular function in a cohort of adult males suspected of being insulin-resistant." Frontiers in medicine 5 (2018): 190. DOI: 10.3389/fmed.2018.00190
10. Lunenfeld, B., Insler, V.
"Follicular development and its control." Gynecology and Endocrinology 7 (1993): 285–291. DOI: 10.3109/09513599309152514
11. Malcolm, C.E., Cumming, D.C.
"Does anovulation exist in eumenorrheic women?" Obstetrics & Gynecology 102.2 (2003): 317–318. DOI: 10.1016/S0029-7844(03)00527-1
12. Motta, P.M., Sayoko, M., Notttola, S.A.
"The ultrastructure of human reproduction. The natural history of the female germ cell: origin, migration and differentiation inside the developing ovary." Human reproduction update 3.3 (1997): 281–297. DOI: 10.1093/humupd/3.3.281
13. Ozay, A.C., Emekci Ozay, O., Okyay, R.E., et al.
"Different effects of myoinositol plus folic acid versus combined oral treatment on androgen levels in PCOS women." International Journal of Endocrinology (2016): 1–8. DOI: 10.1155/2016/3206872
14. Pollak, F., Araya, V., Lanas, A., Sapunar, J.
"II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina." Rev Med Chile 143 (2015): 637–650.
15. Prague, J.K., Dhillo, W.S.
"Treating hot flushes with a neurokinin 3 receptor antagonist." Oncotarget 2017; 8: 106153–106154. DOI: 10.18632/oncotarget.22383
16. Priyanka, B., Kumari, G.A., Raju, J., Shankaraiah, P.
"Role of kisspeptin in livestock reproduction." Pharm Innov J 7 (2018): 728–731.
17. Rance, N.E., Dacks, P.A., Mittelman-Smith, M.A., et al.
"Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes." Frontiers in neuroendocrinology 34.3 (2013): 211–227. DOI: 10.1016/j.yfrne.2013.07.003
18. Uenoyama, Y., Inoue, N., Nakamura, S., Tsukamura, H.
"Central mechanism controlling pubertal onset in mammals: A triggering role of kisspeptin." Frontiers in endocrinology 10 (2019): 312. DOI: 10.3389/fendo.2019.00312
19. Vigil, P., del Río, J.P., Carrera, B., et al.
"Influence of sex steroid hormones on the adolescent brain and behavior: an update." Linacre Q 83 (2016): 308–329. DOI: 10.1080/00243639.2016.1211863
20. Vigil, P., Lyon, C., Flores, B., et al.
"Ovulation, a sign of health." Linacre Q 84 (2017): 343–355. DOI: 10.1080/00243639.2017.1394053
21. Vitagliano, A., Saccone, G., Cosmi, E., et al.
"Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Archives of gynecology and obstetrics 299.1 (2019): 55–68.
22. Vucenik, I.
"Anticancer properties of inositol hexaphosphate and inositol: An overview." Journal of nutritional science and vitaminology 65 (2019): 18–22. DOI: 10.3177/jnsv.65.S18
23. Wojciechowska, A., Osowski, A., Jóźwik, M., et al.
"Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile in PCOS." International journal of molecular sciences 20.22 (2019): 5787. DOI: 10.3390/ijms20225787

ОСОБЛИВОСТІ ВІДНОВЛЕННЯ ОВУЛЯТОРНОЇ ФУНКЦІЇ У ЖІНОК

О.В. Булавенко, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, керівниця клініки репродуктивної медицини «Ремедівін», м. Вінниця
О.В. Фурман, к. мед. н., доцент кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
О.Л. Очеретна, к. мед. н., доцент кафедри нормальної фізіології Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця
В.В. Кельман, аспірант кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Міо-інозитол розглядають як додаткову чутливу до інсуліну добавку, яка може бути корисною жінкам із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ). Корекція інсулінорезистентності та зниження рівня циркулювального інсуліну є ключовими терапевтичними шляхами в лікуванні СПКЯ, що зі свого боку підвищує фертильність і зменшує ризик цукрового діабету 2-го типу й ранніх серцево-судинних захворювань.
Мета дослідження: визначення ефективності застосування препарату Міофолік британської компанії Amaxa LTD (містить 2000 мг міо-інозитолу, 200 мкг 5-метилтетрагідрофолату, 2,5 мкг вітаміну B_{12}) для відновлення овуляторної функції в жінок із СПКЯ фенотипу А (овуляторна дисфункція + гіперандрогенія + полікістозна структура яєчників).
Матеріали та методи. До дослідження увійшли 60 жінок репродуктивного віку із СПКЯ фенотипу А. Із них 31 пацієнтка (I група) мала нормальну масу тіла, а 29 пацієнток (II група) – надлишкову. Учасниці обох клінічних груп отримували терапію препаратом Міофолік по 2 саше впродовж 6 місяців. Також жінки обох груп отримали рекомендації щодо модифікації способу життя та дієти з обмеженим вмістом вуглеводів.
Контроль ефективності терапії проводили через 3 і 6 місяців лікування шляхом визначення індексу маси тіла, індексу вільного тестостерону, оцінювання результатів глюкозотолерантного тесту із навантаженням 75 г глюкози, рівня прогестерону в другій фазі менструального циклу та даних ультразвукової фолікулометрії.
Результати. Встановлено, що в першій групі відновлення овуляторної функції відбулось у 38,7% пацієнток ($p < 0,05$) через 3 місяці лікування, а через 6 місяців – у 58,06% ($p < 0,01$). У другій групі овуляторні цикли відновилися через 3 місяці у 34,4% жінок ($p > 0,05$), а через 6 місяців – у 41,3% ($p < 0,05$).
Висновки. Результати дослідження дозволяють рекомендувати препарат Міофолік як основний метод індукції овуляції в жінок із СПКЯ з надлишковою масою тіла й без такої, період застосування препарату – від 3 до 6 місяців. Більш стійке відновлення овуляторної функції відбувається через 6 місяців терапії.

Ключові слова: овуляторна дисфункція, інсулінорезистентність, синдром полікістозних яєчників, глюкозотолерантний тест, індекс вільного тестостерону, міо-інозитол.

FEATURES OF THE OVULATORY FUNCTION RESTORATION IN WOMEN

O.V. Bulavenko, MD, professor, head of Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, head of the Reproductive Medicine Clinic "Remedyvin", Vinnytsia
O.V. Furman, PhD, associate professor at the Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia
O.L. Ocheretna, PhD, associate professor, Department of Normal Physiology, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia
V.V. Kelman, postgraduate student, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Myo-inositol is considered an additional insulin-sensitive supplement that may benefit women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Correcting insulin resistance and lowering circulating insulin levels are key therapeutic options in the PCOS treatment, which in turn increase fertility and reduce the risk of type 2 diabetes and early cardiovascular diseases.
Research objective: to determine the effectiveness of the Miofolic drug (contains myo-inositol 2000 mg, 5-methyltetrahydrofolate 200 μg, vitamin B_{12} 2,5 μg) for the restoration of ovulatory dysfunction in women with PCOS phenotype A (ovulatory dysfunction + hyperandrogenism + polycystic ovarian structure).
Materials and methods. The study included 60 women of reproductive age with PCOS phenotype A. 31 patients (group I) had normal weight, 29 patients (group II) were overweight. Patients of both clinical groups received therapy with Miofolic 2 sachets for 6 months. Also, women in both groups were given recommendations for lifestyle modifications and a diet with limited carbohydrate content.
Treatment efficacy was monitored after 3 and 6 months by determining body mass index, free testosterone index, 75 g glucose tolerance test, progesterone levels in the second phase of the menstrual cycle and ultrasound folliculometry.
Results. In the first group, ovulatory cycles resumed after 3 months in 38.7% of patients ($p < 0.05$), and after 6 months in 58.06% ($p < 0.01$). In the second group, ovulatory cycles resumed after 3 months in 34.4% of women ($p < 0.05$), and after 6 months in 41.3% ($p < 0.05$).
Conclusions. The results of this study allow us to recommend the Miofolic drug as the main method of inducing ovulation in women with PCOS with and without overweight, the period of the drug use is from 3 to 6 months. A more stable restoration of ovulatory function occurs after 6 months of therapy.

Keywords: ovulatory dysfunction, insulin resistance, polycystic ovary syndrome, glucose tolerance test, free testosterone index, myo-inositol.

ОСОБЕННОСТИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОВУЛЯТОРНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН

О.В. Булавенко, д. мед. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, руководитель клиники репродуктивной медицины «Ремедивин», г. Винница
О.В. Фурман, к. мед. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница
О.Л. Очеретная, к. мед. н., доцент кафедры нормальной физиологии Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница
В.В. Кельман, аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2 Винницкого НМУ им. Н.И. Пирогова, г. Винница

Мио-инозитол рассматривается как дополнительная чувствительная к инсулину добавка, которая может принести пользу женщинам с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Коррекция инсулинорезистентности и снижение уровня циркулирующего инсулина являются ключевыми терапевтическими способами в лечении СПКЯ, что, в свою очередь, повышает фертильность и уменьшает риск сахарного диабета 2-го типа и ранних сердечно-сосудистых заболеваний.
Цель исследования: определение эффективности применения препарата Миофолик британской компании Amaxa LTD (содержит 2000 мг мио-инозитола, 200 мкг 5-метилтетрагидрофолата, 2,5 мкг витамина B_{12}) для восстановления овуляторной функции у женщин с СПКЯ фенотипа А (овуляторная дисфункция + гиперандрогения + поликистозная структура яичников).
Материалы и методы. В исследование вошли 60 женщин репродуктивного возраста с СПКЯ фенотипа А. Из них у 31 пациентки (группа I) была нормальная масса тела, а у 29 пациенток (группа II) – избыточная. Участницы обеих клинических групп получали терапию препаратом Миофолик по 2 саше в течение 6 месяцев. Также женщинам обеих групп были даны рекомендации по модификации образа жизни и диете с ограниченным содержанием углеводов.
Контроль эффективности лечения проводили через 3 и 6 месяцев лечения путем определения индекса массы тела, индекса свободного тестостерона, оценивания результатов глюкозотолерантного теста с нагрузкой 75 г глюкозы, уровня прогестерона во второй фазе менструального цикла и данных ультразвуковой фолликулометрии.
Результаты. Установлено, что в первой группе восстановление овуляторной функции происходило у 38,7% пациенток ($p < 0,05$) через 3 месяца лечения, а через 6 месяцев – у 58,06% ($p < 0,01$). Во второй группе овуляторные циклы возобновились через 3 месяца у 34,4% женщин ($p < 0,05$), а через 6 месяцев – у 41,3% ($p < 0,05$).
Выводы. Результаты исследования позволяют рекомендовать препарат Миофолик как основной метод индукции овуляции у женщин с СПКЯ с избыточной массой тела и без таковой, период применения препарата – от 3 до 6 месяцев. Более устойчивое восстановление овуляторной функции происходит через 6 месяцев терапии.

Ключевые слова: овуляторная дисфункция, инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников, глюкозотолерантный тест, индекс свободного тестостерона, мио-инозитол.