

## Результаты применения комбинация миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 у женщин с синдромом поликистозных яичников

Т.А. Обоскалова<sup>1,2</sup>, А.В. Воронцова<sup>1,2</sup>, М.А. Звычайный<sup>1,2</sup>, К.Г. Гущина<sup>2</sup>, М.М. Майтесян<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup>МАУЗ «Городская клиническая больница №40», Екатеринбург, Россия;

Корреспонденцию направлять по адресу: [oboskalova.tat@yandex.ru](mailto:oboskalova.tat@yandex.ru)

DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200548

### Аннотация

Нами проведено наблюдательное описательное исследование оценки эффективности терапевтической модификации образа жизни с включением для нутритивной поддержки комбинации 1000 мг миоинозитола и 200 мг D-хироинозитола (соотношение 5:1) у 104 женщин репродуктивного возраста с СПЯ (классическая фенотип и неклассические фенотипы при наличии гиперандрогении) на протяжении 6 месяцев. Выявленные изменения антропометрических параметров (снижение ИМТ на 0,89 кг/м<sup>2</sup> (p<0,05) и ОТ на 3,0 см (p<0,05)), состояния кожных покровов (уменьшение частоты встречаемости акне с 96,2% до 58,6% (p<0,05) и себореи с 34,6% до 5,8% (p<0,05)), гормонального фона (статистически значимое изменение всех исследуемых параметров (p<0,05) – снижение общего тестостерона (до 1,27 нмоль/л) и ИСА (до 4,12%) на фоне повышения ГСПГ), углеводного обмена (нормализация толерантности к глюкозе без развития гипогликемии) и восстановление параметров менструального цикла (регулярный менструальный цикл у 76,9% (p<0,05), длительность менструального цикла 33,4 дня (p<0,05)) свидетельствуют о значительной роли первого этапа терапии пациенток с СПЯ и возможных преимуществах комбинации 1000 мг мио- и 200 мг D-хироинозитола в качестве нутритивной поддержки.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, миоинозитол, D-хироинозитол, Дикироген

### Введение

Развитие синдрома поликистозных яичников (СПЯ) связано с периферической инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, а существующее ожирение увеличивает взаимовлияние обоих нарушений. Инсулинорезистентность при СПЯ, возникающая в 70%, может быть вторичной по отношению к постсвязывающему дефекту в сигнальных путях инсулинового рецептора, а повышенный уровень инсулина может провоцировать стимулирующее влияние ЛГ на функцию яичников. Гиперинсулинемия также может

способствовать снижению синтеза глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в печени, что, в свою очередь, повышает андрогенизацию женщины [1]

В связи с этим одним из методов коррекции углеводного обмена в соответствии с международными рекомендациями является применение метформина [2], [3]. Однако, недавно было выяснено, что комбинация инозитолов (миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ)) по сравнению с метформином показала значительно лучшие результаты в отношении снижения массы тела, частоты овуляции и наступления беременности [4].

Инозиты (инозитолы), такие как мио- (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ), относятся к группе витаминоподобных веществ (ранее относились к витаминам группы В) и являются простыми сахарами [5]. Инозитолы содержатся в пищевых продуктах – фруктах, бобах, зерне и орехах, а также синтезируются и внутри нашего организма [6].

МИ и ДХИ работают как вторичные мессенджеры, передающие сигналы от рецепторов ФСГ, ЛГ, ГнРГ и инсулина, таким образом участвуют в регуляции синтеза и действия половых гормонов и влияния инсулина [7], [8] и, соответственно, могут быть крайне полезны у пациенток с СПЯ. Кроме того, известно, что у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) отмечается избыточная потеря ДХИ с мочой [9], что способствует развитию инсулинорезистентности.

Последние исследования эффектов инозитола показали, что каждый из изомеров инозитола (МИ и ДХИ) отвечает за регуляцию разных аспектов углеводного обмена и поддержания гормонального баланса; поэтому, по сравнению с применением одного МИ на фоне комбинации МИ и ДХИ инозитолов женщины с СПЯ могут иметь больше преимуществ, связанных с метаболическими параметрами (снижение инсулина, холестерина и маркеров воспаления) [8], [10], [11], [12].

Дополнительным преимуществом инозитолов является их влияние на синтез грелина, что способствует в том числе и снижению аппетита [8]. Кроме того, при пероральном приеме инозитолы хорошо переносятся [3], [13].

С целью изучения влияния нутритивной коррекции на углеводный обмен, гиперандрогению и регуляцию менструального цикла у женщин с СПЯ на базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и Городского эндокринологического центра МАУ ГКБ №40 г. Екатеринбурга на протяжении 2019 – 2020 гг. было проведено наблюдательное описательное исследование. Под наблюдением находилось 104 женщины в возрасте 19-38 лет (28,7 лет (4,61)) с диагнозом СПЯ: классический фенотип - 44 женщины (42,3%); неклассический вариант (сочетание гиперандрогении и поликистозной морфологии яичников по УЗИ) – 28 женщин (26,9%);

неклассический вариант (сочетание гиперандрогении и олигоановуляции) – 32 женщины (30,8%); длительность заболевания (от момента постановки диагноза СПЯ) составила 6,4 (5,46) года. Диагноз СПЯ ставился в соответствии с российскими клиническими рекомендациями «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном периоде (современные подходы к диагностике и лечению)» (2015 г.) [14].

Критерии включения – наличие классической фенотипа, или сочетание гиперандрогении с поликистозной морфологией яичников при УЗИ, или сочетание гиперандрогении с олиго-ановуляцией; отсутствие систематического приема каких-либо препаратов; отсутствие патологии, требующей систематического приема лекарственных препаратов; отсутствие приема гормональных препаратов (гормональных контрацептивов, препаратов с антиандрогенным влиянием) в течение 3 месяцев до включения в исследование; отсутствие патологии, требующей хирургического вмешательства, отсутствие опухолевых образований.

Первичные критерии эффективности – регулярность менструального цикла, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), частота встречаемости андрогенной дерматии; вторичные критерии – уровень глюкозы в сыворотке крови, уровень общего тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) и индекса свободных андрогенов (ИСА).

Всем женщинам в качестве первой линии терапии СПЯ в соответствии с действующими российскими Клиническими рекомендациями была рекомендована терапевтическая модификация образа жизни – исключение вредных привычек, физические упражнения и правильное питание (на основании представленных дневников питания). В качестве нутритивной поддержки была рекомендована комбинация миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 (Дикироген, пр-во Pizeta Pharma, № свидетельства о гос. регистрации RU.77.99.88.003.R.003252.09.19), содержащий 1000 мг миоинозитола и 200 мг D-хироинозитола) по схеме 2 пакетика в день, предварительно разбавляя пакетик в 1/2 стакане воды на протяжении 6 месяцев. В состав Дикирогена так же входят 200 мкг фолиевой кислоты и 5 мг марганца в форме органической соли - марганца пидолата (в связи с тем, что фолиевая кислота и марганец являются синергистами инозитолов) [8]. Прием средства начинался не зависимо от дня менструального цикла.

При первичном обследовании и на протяжении приема комбинации миоинозитола и D-хироинозитола у женщины оценивались следующие параметры: масса тела, рост, ИМТ, ОТ, состояние кожных покровов (наличие андрогенной дерматии – акне, гирсутизм, себорея волосистой части головы, андрогенная алопеция); биохимические показатели – уровень глюкозы (референсные значения для 14-60 лет – 4,1-5,9 ммоль/л), АСТ

(референсные значения для людей старше 17 лет – <31 Ед/л), АЛТ (референсные значения для людей старше 17 лет – <31 Ед/л), щелочная фосфатаза (референсные значения для женщин старше 15 лет – 40-150 Ед/л) [15]; пероральный глюкозо-толерантный тест с 75 г сухой глюкозы (уровень глюкозы исходно и через 2 часа после нагрузки глюкозой, в норме менее 7,8 ммоль/л) [15]; андрогенный статус – тестостерон общий (референсные значения для женщин 19-50 лет – 0,52-1,72 нмоль/л), ГСПГ (референсные значения для женщин 19-50 лет – 14,7-122,5 нмоль/л), ИСА (референсные значения для женщин в первую фазу менструального цикла – 0,8-9,3%) [15]. Исследование биохимических показателей и гормонального фона проводилось в лаборатории INVITRO. Гормональное исследование проводилась на 2-5 день естественного или индуцированного приемом прогестагена менструального цикла. Схема наблюдения представлена в Таблице 1.

Таблица 1.

Параметры	Визиты			
	1 – первичное исследование	2 – явка через 1 месяц	3 – явка через 3 месяца	4 – явка через 6 месяцев
Ведение менструального календаря	×	×	×	×
Оценка ИМТ, ОТ	×	×	×	×
Признаки андрогенной дермопатии	×			×
Биохимический анализ крови	×	×		×
Пероральный глюкозотолерантный тест	×			×
Исследование гормонального статуса	×			×

Статический анализ полученных результатов проводился в программе Статистика 13 (версия 3) на компьютере ASUS, операционная система Windows XP. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Сравнение связанных групп проводилось с использованием Wilcoxon Matched Pairs Test.

## Результаты исследования и их обсуждение

### Параметры исходного состояния женщин на начало исследования

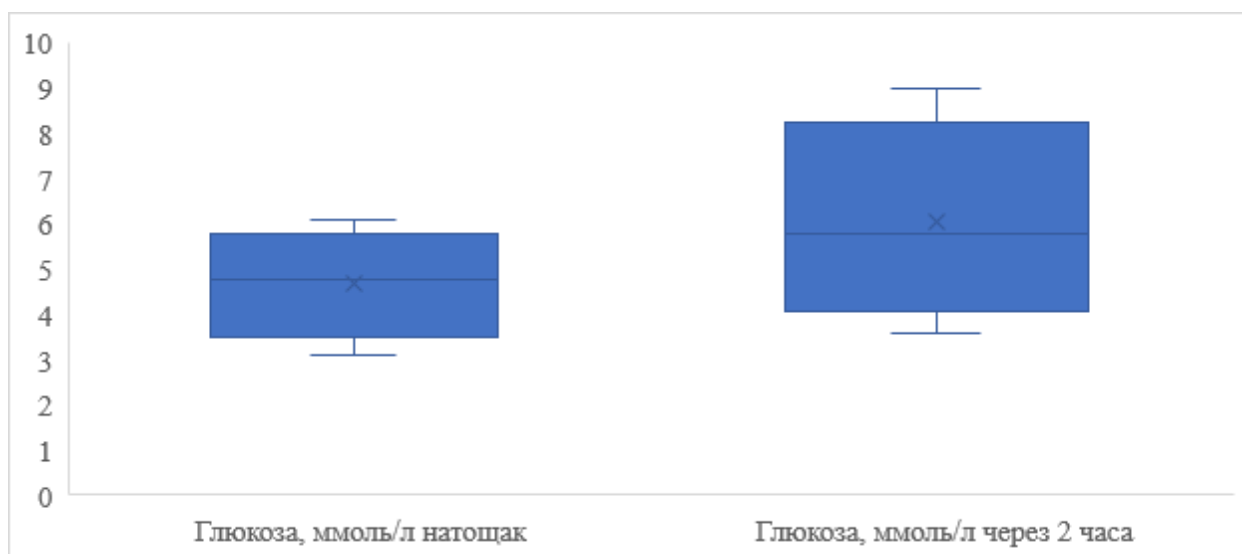
При анализе антропометрических параметров установлено, что масса тела женщин в среднем составила 73,5 ( $\pm 9,88$ ) кг при минимальной массе 54 кг и максимальной массе 97 кг; ИМТ находился в пределах 20,2-35,3 кг/м<sup>2</sup> и в среднем был 26,5 ( $\pm 3,63$ ) кг/м<sup>2</sup>; средний ОТ оказался 80,8 ( $\pm 13,08$ ) см. Избыточную массу тела имели 44,2% (46 женщин), ожирение I степени – 23,1% (24 женщины); а по результатам измерения ОТ абдоминально-висцеральное ожирение (ОТ>80 см) выявлено у 64,4% (67 женщин).

Наличие гирсутизма было обнаружено у 25% (n=26) обследованных, акне – у 96,2% (n=100), себорея волосистой части головы – у 34,6% (n=36), андрогензависимая алопеция – у 2,9% (n=3) женщин.

На момент первичного осмотра регулярный менструальный цикл был у 36,3%, а средняя длительность менструального цикла составила 52,7 ( $\pm 20,85$ ) дня.

При проведении перорального глюкозотолерантного теста (Рисунок 1) установлено, что уровень глюкозы натощак в среднем составил 4,75 (0,99) ммоль/л, при этом минимальное значение составило 3,1 ммоль/л, а максимальное – 6,1 ммоль/л. Средний уровень глюкозы через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы увеличился до 6,04 ( $\pm 1,43$ ) ммоль (в пределах нормы), однако максимальный уровень глюкозы оказался 9,0 ммоль/л, что свидетельствовало о наличии нарушения толерантности к глюкозе (7,8-11,1 ммоль/л) у 20 женщин (19,2%). Биохимические показатели, используемые для оценки функционального состояния печени и желчевыводящих путей (АЛТ, АСТ и щелочная фосфатаза) находились в пределах референсных значений (среднее значение, минимально и максимальное значение).

**Рисунок 1. Уровень глюкозы при проведении перорального глюкозо-толерантного теста**



При первичном обследовании андрогенного статуса установлено, что средний уровень тестостерона был равен 3,1 ( $\pm 1,00$ ) нмоль/л, что почти в 2 раза превысило верхний уровень референсных значений. Уровень ГСПГ и ИСА в среднем составили 62,2 ( $\pm 46,18$ ) нмоль/л и 7,99 ( $\pm 6,42$ ) % соответственно (в пределах референсных значений). Однако, у 39 женщин (37,5%) ИСА был выше 9,3%, т.е., превысил максимальное допустимое значение для первой фазы менструального цикла.

### **Динамика изменений состояния женщин на фоне приема комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1**

На фоне применения комбинации МИ и ДХИ нами были выявлены изменения антропометрических данных, биохимических и гормональных показателей.

Уже на втором визите (через 1 месяц от начала наблюдения) было зафиксировано изменение ИМТ – статистически не значимое увеличение параметра на 0,18 кг/м<sup>2</sup>. Однако, на третьем визите ИМТ в среднем составил 25,66 кг/м<sup>2</sup>, что было статистически значимо ниже исходного показателя на 0,89 кг/м<sup>2</sup> и было ( $p=0,0020$ ). Снижение ИМТ сохранилось и на 4-ом визите (6-ой месяц от начала наблюдения) (Таблица 2).

**Таблица 2. Результаты сравнительного изменения ИМТ по отношению к исходному**

Визит, кг/м <sup>2</sup>				Изменение параметра, кг/м <sup>2</sup>	Wilcoxon Matched Pairs Test (p)
1	2	3	4		
26,55	26,73			-0,18	0,343576
26,55		25,66		0,89	0,002020*
26,55			25,66	0,89	0,000000*

При проведении дисперсионного анализа не было выявлено корреляции между ИМТ и фенотипом СПЯ; снижение ИМТ происходило у женщин на протяжении периода наблюдения также вне зависимости от фенотипа СПЯ.

Следует отметить, что все выявленные изменения ОТ (Таблица 3) в течение нашего наблюдения были статически значимы: и увеличение ОТ через 1 месяц наблюдения, и уменьшение ОТ на 3,03 см через 3 и 6 месяцев наблюдения (с 80,8 см до 77,8 см).

**Таблица 3. Результаты сравнительного изменения ОТ по отношению к исходному**

Визит, см				Изменение параметра, см	Wilcoxon Matched Pairs Test (p)
1	2	3	43		
80,81	81,08			-0,27	0,000009

Визит, см				Изменение параметра, см	Wilcoxon Matched Pairs Test (p)
1	2	3	43		
80,81		77,78		3,03	0,000000
80,81			77,78	3,03	0,000000

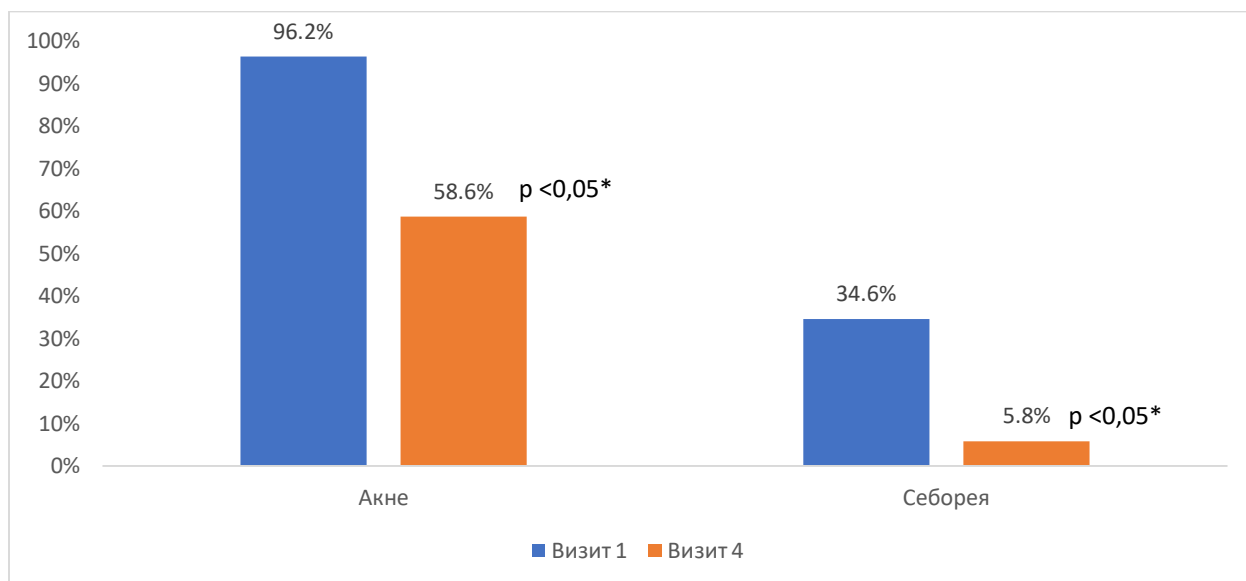
В результате, избыточная масса тела через 6 месяцев наблюдения была лишь у 29,8% (31 женщина), ожирение – всего 0,9% (1 женщина); а по результатам измерения ОТ абдоминально-висцеральное ожирение (ОТ>80 см) выявлено только у 8,7% (9 женщин).

Таким образом, у женщин, при терапевтической модификации образа жизни с использованием нутритивной поддержки в виде применения комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 отмечено статистически значимое снижение ИМТ и ОТ, что является первостепенным и крайне важным шагом в терапии женщин с СПЯ.

Как представлено на Рисунке 2, через 6 месяцев наблюдения выявлены следующие статистически значимые изменения в состоянии кожных покровов: снижение частоты встречаемости акне с 96,2% до 68,6% ( $p < 0,05$ ) и себореи с 34,6% до 5,8% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у женщин, находящихся под нашим наблюдением отмечено статически значимое улучшение состояния кожных покровов в отношении акне и себореи. Относительно гирсутизма и андрогенной алопеции статистически значимых изменений выявлено не было.

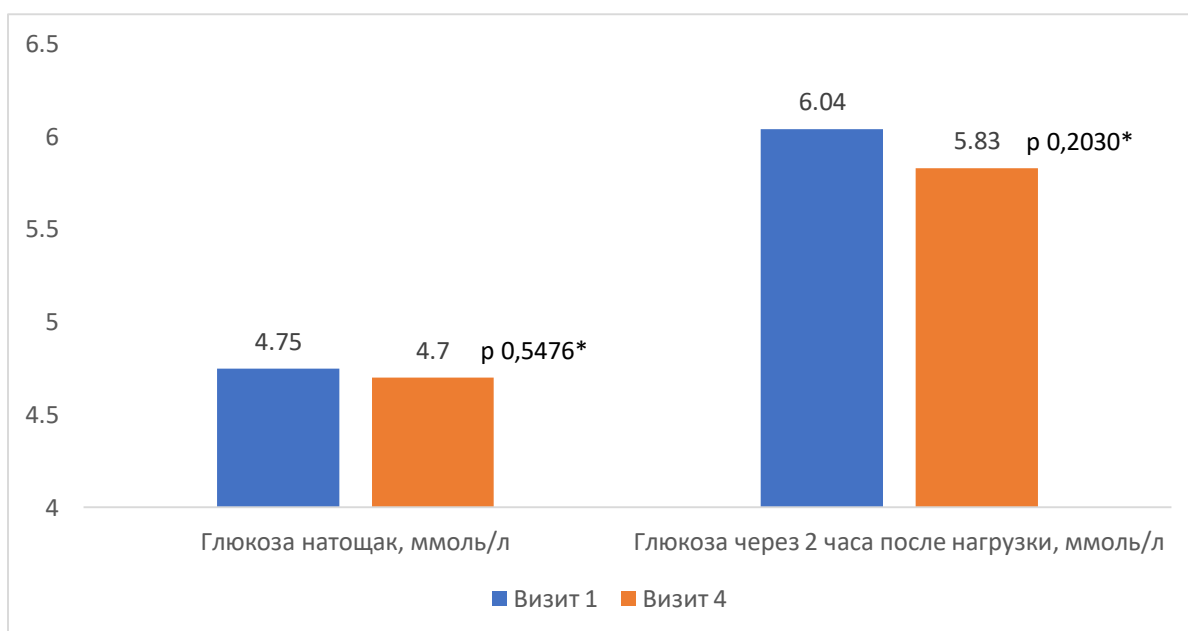
**Рисунок 2. Динамика частоты обнаружения признаков андрогензависимой дерматии (акне и себорея) по отношению к исходному**



Примечание: \* - значимость различий между первым и четвертым визитом (Wilcoxon Matched Pairs Test)

При анализе результатов оценки углеводного обмена на протяжении приема комбинации МИ и ДХИ отмечены незначительные колебания среднего уровня глюкозы натощак в пределах референсных значений (Рисунок 3). Средний уровень глюкозы через 2 часа после углеводной нагрузки снизился статистически незначимо с 6,0 до 5,8 ммоль/л, что также находилось в пределах референсных значений; однако, количество женщин, имевших нарушение толерантности к глюкозе, уменьшилось с 19,2% до 0% ( $p=0,0000$ ).

**Рисунок 3. Изменение параметров перорального глюкозотолерантного теста по отношению к исходному**



Примечание: \* - значимость различий между первым и четвертым визитом (Wilcoxon Matched Pairs Test)

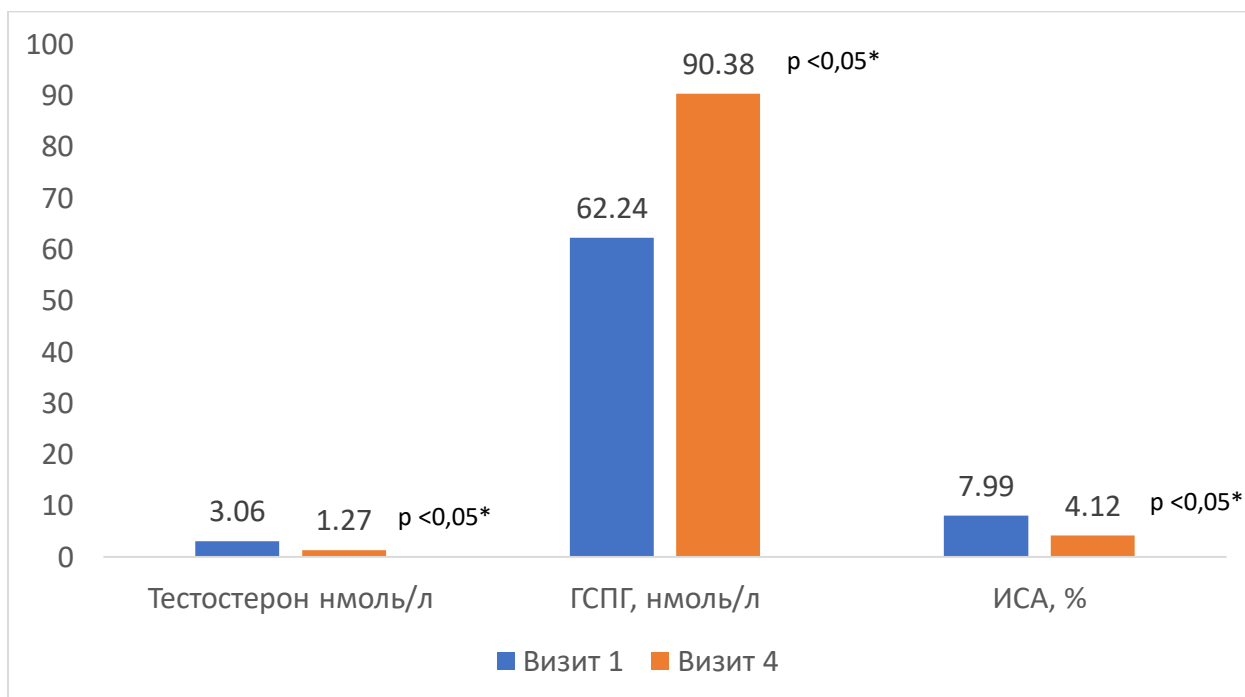
Таким образом, выявленная нами нормализация уровня глюкозы при наличии исходного нарушения толерантности к глюкозе и отсутствие снижения уровня глюкоза при ее исходном нормальном уровне свидетельствует о наличии благоприятного метаболического эффекта на углеводный обмен, столь значимого для пациенток с СПЯ.

В качестве оценки безопасности используемого средства оценивались в динамике уровни ферментов печени АЛТ, АСТ и ЩФ. По результатам исследования, применение МИ и ДХИ в соотношении 5:1 не оказывает отрицательного влияния на печеночные ферменты, что крайне важно у пациенток с СПЯ, особенно учитывая повышенный риск развития при данной патологии неалкогольной жировой болезни печени и желчекаменной болезни [16], [17].



Все оцениваемые нами показатели андрогенного статуса (общий тестостерон и ИСА) через 6 недель оказались статистически значимо ниже исходного уровня и находились в пределах референсных значений (Рисунок 4).

**Рисунок 4. Результаты сравнительного анализа показателей андрогенного статуса у участников по отношению к исходному**



Примечание: \* - значимость различий между первым и четвертым визитом (Wilcoxon Matched Pairs Test)

Снижение уровня общего тестостерона и ИСА на фоне повышения ГСПГ было обнаружено вне зависимости от фенотипа СПЯ. .

Таким образом, у женщин, находившихся под нашим наблюдением, была выявлена нормализация андрогенного статуса вне зависимости от исследуемого фенотипа СПЯ, что является преимуществом терапевтической модификации образа жизни с включением комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1, позволяющим без использования гормональных препаратов снизить уровень андрогенов при СПЯ.

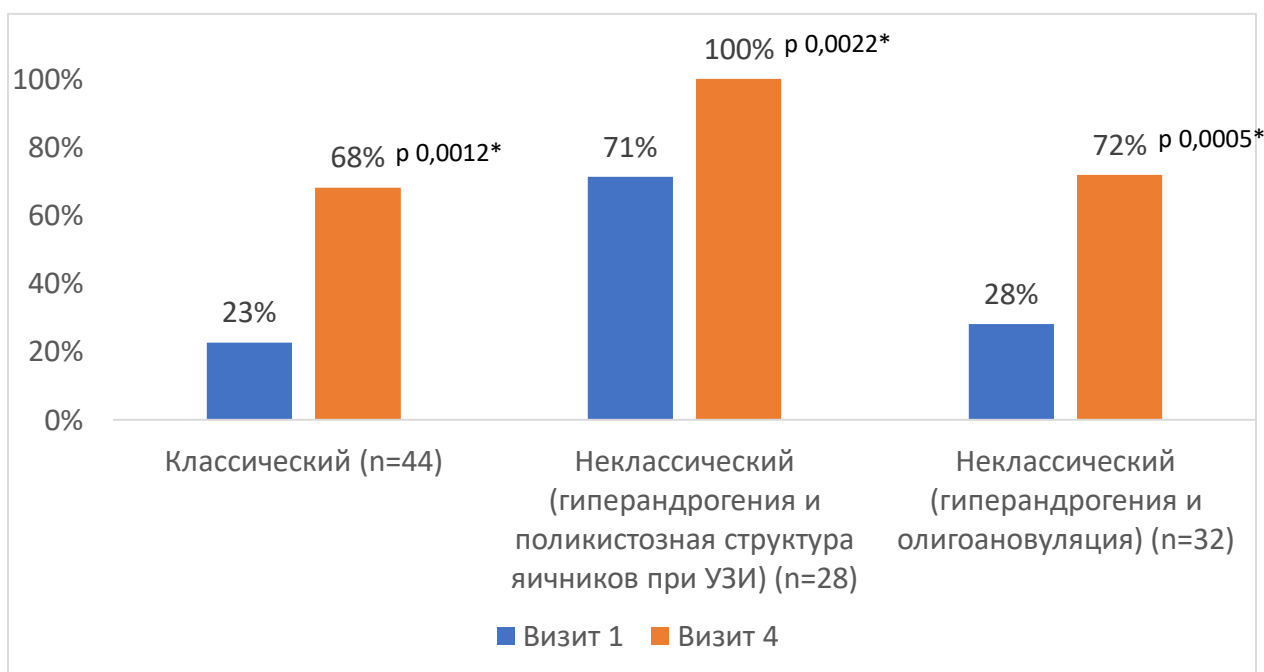
При оценке изменений параметров менструального цикла у обследованных нами пациенток оказалось, что через 6 месяцев наблюдения нерегулярный менструальный цикл отмечался у 23,1% (статистически значимо реже по сравнению с 63,5% при первичном обследовании;  $p < 0,05$ ). Более того, статистически значимое уменьшение продолжительности менструального цикла отмечено уже через месяц (Таблица 4).

**Таблица 4. Результаты сравнительного анализа изменения длительности МЦ по отношению к исходному**

Визит				Изменение длительности МЦ, дни	Wilcoxon Matched Pairs Test (p)
1	2	3	4		
52,71	44,71			8,0	0,000000
52,71		37,40		15,3	0,002020
52,71			33,40	19,3	0,000000

Восстановление регулярности менструального цикла происходило вне зависимости от фенотипа СПЯ (Рисунок 5).

**Рисунок 5. Динамика восстановления регулярности менструального цикла при различных фенотипах СПЯ**



Примечание: \* - значимость различий между первым и четвертым визитом (Wilcoxon Matched Pairs Test)

Таким образом, у женщин на фоне 6 месяцев терапевтической модификации образа жизни с применением комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 отмечено восстановление регулярности и снижение длительности менструального цикла вне зависимости от фенотипа СПЯ.

### Обсуждение

Возможность применения инозитола при СПЯ была отмечена в Международном научно-обоснованном руководстве по диагностике и ведению женщин с СПЯ [3], хотя оставался открытым вопрос о проведении детальных исследований влияния различных доз

и комбинаций инозитолов. Более того, за последние годы были обнаружены различия по влиянию стереоизомеров инозитола на состояние углеводного, жирового обмена и гормональный статус. Так, найдены достоверные отличия влияния МИ и ДХИ для 127 ферментов [8], что объясняет тот факт, что различные комбинации в разных соотношениях могут оказывать и различные клинические эффекты, особенно это важно при СПЯ, где необходимо восстанавливать метаболические процессы не только в яичниках, но и в периферических тканях. Например, обнаружены различия между МИ и ДХИ в активации белков-рецепторов, вовлеченных в процессы поддержания концентрации глюкозы в крови - МИ и ДХИ в одинаковой степени активировали передачу сигнала от рецептора инсулина (INSR) и рецептора пролифераторов пероксисом, но при этом были отличия в константе активации рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (ДХИ в 2.4 оказался более активен, чем МИ по отношению к рецептору IGF1R) [18], [19].

В последнее время было создано несколько различных комбинаций МИ и ДХИ как с дополнительными соединениями, такими как микро- и макроэлементы, витамины, так и без них; а это несколько усложняет сравнение и выбор различных комбинаций МИ и ДХИ. Так, сравнивались эффекты 2 комбинаций МИ и ДХИ у 60 женщин с СПЯ, готовящихся к проведению экстракорпорального оплодотворения – на протяжении 3 месяцев пациентки получали 1100 мг/день МИ и 300 мг/день ДХИ (комбинация в соотношении 3:1) или 1100 мг/день МИ и 28 мг/день ДХИ (комбинация в соотношении 40:1); оказалось, что показатели наступления беременности были почти в 2 раза выше в группе получавших комбинацию МИ и ДХИ 3:1 (65%;  $p=0,003$ ) и число живорожденных детей также было больше в группе комбинации соотношения 3:1 (55%;  $p=0,002$ ) [20].

Суммируя результаты, полученные при применении комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 в качестве нутритивной поддержки при СПЯ нами было обнаружено: позитивные изменения антропометрических параметров (снижение ИМТ на  $0,89 \text{ кг/м}^2$  ( $p < 0,05$ ) и ОТ на 3,0 см ( $p < 0,05$ )), улучшение состояния кожных покровов (уменьшение частоты встречаемости акне с 96,2% до 58,6% ( $p < 0,05$ ) и себореи с 34,6% до 5,8% ( $p < 0,05$ )), нормализация гормонального фона (статистически значимое изменение всех исследуемых параметров ( $p < 0,05$ ) – снижение общего тестостерона (до  $1,27 \text{ нмоль/л}$ ) и ИСА (до 4,12%) на фоне повышения ГСПГ) и углеводного обмена (нормализация толерантности к глюкозе без развития гипогликемии), восстановление параметров менструального цикла (регулярный менструальный цикл у 76,9% ( $p < 0,05$ ), длительность менструального цикла 33,4 дня ( $p < 0,05$ )).

Безусловно, ограничением проведенной программы является отсутствие группы сравнения, в которой предполагалось применение терапевтической модификации образа

жизни без использования нутритивной поддержки, либо прием только МИ, либо плацебо. Поэтому, существует необходимость в дальнейшем проведении более детальных исследований.

#### Заключение

Полученные нами результаты наблюдательного исследования в отношении восстановления менструального цикла, нормализации метаболических процессов и снижения гиперандрогении согласуются с зарубежными данными [11], [12], [13], [21]. Обнаруженные нами увеличение частоты женщин с регулярным менструальным циклом, снижение частоты акне и себореи, снижение ИМТ и ОТ, нормализация углеводного обмена (снижение частоты встречаемости нарушения толерантности к глюкозе) и уменьшение уровня общего тестостерона и ИСА на фоне нутритивной поддержки комбинацией МИ и ДХИ в соотношении 5:1 при терапевтической модификации образа жизни у пациенток с СПЯ подчеркивают возможность включения данной комбинации на первом этапе ведения женщин с СПЯ.

#### Список литературы

1. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Aug. 65(2):137-45.
2. Otta CF, Wior M, Iraci GS, et al. Clinical, metabolic, and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, and placebo control trial. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Mar. 26(3):173-8
3. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018 Aug. 110 (3):364-379
4. Wojciechowska A, Osowski A, Jóźwik M, Górecki R, Rynkiewicz A, Wojtkiewicz J. Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile in PCOS. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):5787. doi:10.3390/ijms20225787
5. Dinicola S, Minini M, Unfer V, Verna R, Cucina A, Bizzarri M. Nutritional and Acquired Deficiencies in Inositol Bioavailability. Correlations with Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2187. Published 2017 Oct 20. doi:10.3390/ijms18102187
6. Brown L.D., Cheung A., Harwood J.E., Battaglia F.C. Inositol and mannose utilization rates in term and late-preterm infants exceed nutritional intakes. *J. Nutr*. 2009;139:1648–1652
7. Larner J, Brautigan DL, Thorner MO. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med*. 2010;16(11-12):543–552. doi:10.2119/molmed.2010.00107

8. Торшин И.Ю., Майорова Л.А., Уварова Е.В., Тапильская Н.И., Громова О.А., Хемореактомный анализ стереоизомеров инозитола: различные профили фармакологического действия миоинозитола и D-хироинозитола при нарушениях женской репродуктивной системы. Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. 2020; 5 (19): . doi: 10.20953/1726-1678-2020-5-
9. Baillargeon, Jean-Patrice & Diamanti-Kandarakis, Evanthia & Ostlund, Richard & Apridonidze, Teimuraz & Iuorno, Maria & Nestler, John. (2006). Altered D-Chiro-Inositol Urinary Clearance in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes care*. 29. 300-5. 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1070
10. Nordio M, Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(5):575-81
11. Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014 Jul;18(13):1896-903. PMID: 25010620
12. Laganà AS, Garzon S, Casarin J, Franchi M, Ghezzi F. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. *Trends Endocrinol Metab*. 2018 Nov;29(11):768-780. doi: 10.1016/j.tem.2018.09.001. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30270194
13. Pintaudi B, Di Vieste G, Bonomo M. The Effectiveness of Myo-Inositol and D-Chiro Inositol Treatment in Type 2 Diabetes. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:9132052. doi:10.1155/2016/9132052
14. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)». Москва, 2015. 20 с
15. Лабораторная диагностика/Под ред. Е.А.Кондрашевой, А.Ю.Островского.-4-е изд., перераб. и доп. – М.:Медиздат, 2018.-720 с., ил.
16. Chalasani N, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67(1):328–357; Sarkar M, Terrault N, Chan W, et al. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Is Associated With NASH Severity and Advanced Fibrosis. *Liver International*. 2020;40(2):355-359
17. Успенская Ю.Б., Кузнецова И.В. Желчнокаменная болезнь как коморбидное синдрому поликистозных яичников заболевание. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 45–48
18. Sie KK, Li J, Ly A, Sohn KJ, Croxford R, Kim YI. Effect of maternal and postweaning folic acid supplementation on global and gene-specific DNA methylation in the liver of the rat

offspring. *Mol Nutr Food Res*. 2013;57(4):677-685. doi:10.1002/mnfr.201200186 PMID: 23463647

19. Bian A, Ma Y, Zhou X, et al. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):214. Published 2020 Apr 7. doi:10.1186/s12891-020-03236-y. PMID: 32264885
20. Mendoza N, Diaz-Ropero MP, Aragon M et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35 (8): 695–700. DOI: 10.1080/09513590.2019.1576620
21. La Marca A, Grisendi V, Dondi G, Sighinolfi G, Cianci A. The menstrual cycle regularization following D-chiro-inositol treatment in PCOS women: A retrospective study. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:52-6

#### **Информация об авторах:**

Статья поступила 02.12