

©С. В. Хміль, А. А. Калник

Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
Медичний центр «Клініка професора Стефана Хмілья»

ВПЛИВ ІНОЗИТОЛУ НА ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ТА ОЖИРІННЯМ: МЕТАБОЛІЧНІ ТА РЕПРОДУКТИВНІ АСПЕКТИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Мета дослідження – оцінити вплив ожиріння та визначити ефективність застосування прегравідарної підготовки у пацієнок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) у протоколах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Проведено систематичний огляд та порівняльний аналіз 44 наукових публікацій і літературних джерел із бази PubMed за останні 5 років, що стосуються досліджень у галузі репродуктивної медицини щодо впливу синдрому полікістозних яєчників та ожиріння на репродуктивний потенціал жінки та методів патогенетичної корекції на етапі прегравідарної підготовки.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз літературних даних показав, що інозитол сприяє покращенню метаболічного профілю, зменшенню інсулінорезистентності та регулюванню гормонального балансу. Крім того, приймання інозитолу покращує репродуктивні функції, а також сприяє підвищенню якості яйцеклітин у протоколах екстракорпорального запліднення. Отримані результати підтверджують доцільність використання інозитолу як частини комплексного підходу до лікування жінок із СПКЯ та ожирінням, відкриваючи перспективи для подальших досліджень у цьому напрямку.

Висновки. Синдром полікістозних яєчників – складне гетерогенне захворювання, що потребує комплексного підходу до менеджменту. Використання інозитолу в жінок із коморбідною патологією СПКЯ та ожирінням демонструє позитивні ефекти в контексті метаболічного профілю, а також репродуктивного здоров'я цієї групи жінок.

Ключові слова: безпліддя; ожиріння; синдром полікістозних яєчників; інсулінорезистентність; ановуляція; інозитол.

S. V. Khmil, A. A. Kalnyk

I. Horbachesky Ternopil National Medical University
Medical Center "The Clinic of Professor Stefan Khmil"

THE EFFECT OF INOSITOL ON WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND OBESITY: METABOLIC AND REPRODUCTIVE ASPECTS (LITERATURE REVIEW)

The aim of the study - to assess the impact of obesity and determine the effectiveness of pregravid preparation in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) in assisted reproductive technology (ART) protocols.

Materials and Methods. A systematic review and comparative analysis of 44 scientific publications and literature sources from the PubMed database over the past 5 years related to research in the field of reproductive medicine on the impact of polycystic ovary syndrome and obesity on the reproductive potential of women and methods of pathogenetic correction at the stage of pregravid preparation was conducted.

Results and Discussion. The analysis of literature data showed that inositol helps to improve the metabolic profile, reduce insulin resistance and regulate hormonal balance. In addition, inositol intake improves reproductive functions and helps to improve the quality of eggs in in vitro fertilization protocols. The results confirm the feasibility of using inositol as part of a comprehensive approach to the treatment of women with PCOS and obesity, opening up prospects for further research in this area.

Conclusions. Polycystic ovary syndrome is a complex heterogeneous disease that requires an integrated approach to management. The use of inositol in women with comorbid PCOS and obesity demonstrates positive effects in the context of the metabolic profile and reproductive health of this group of women.

Key words: infertility; obesity; polycystic ovary syndrome; insulin resistance; anovulation; inositol.

ВСТУП. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) є одним із найбільш поширених ендокринних захворювань, що, за різними даними, уражає від 5 до 15 % жінок репродуктивного віку та є однією з основних причин ановуляторного безпліддя [1, 2]. Найпоширеніші діагностичні критерії були визначені Європейським товариством репродукції людини і ембріології та Американським товариством репродуктивної медицини на зустрічі в Роттердамі у 2003 році [3]. Згідно з даними критеріями, діагноз СПКЯ треба встановлювати на основі принаймні двох із трьох основних клінічних та метаболічних порушень, включаючи олігоовуляцію або ановуляцію, гіперандрогенію, або гіперандрогенізм, а також типові особливості яєчників при ультразвуковому дослідженні. Вчені також використовують критерії, що визначені Товариством гіперандрогенії та СПКЯ (Androgen Excess-PCOS Society), а також Національним інститутом здоров'я (National Institutes of Health) [4, 5]. Згідно з цими класифікаційними системами, жінки зі СПКЯ повинні демонструвати різні комбінації окремих ознак, пов'язаних із даним синдромом. Основною ознакою критеріїв AES є клінічний або біохімічний гіперандрогенізм, який має бути наявний разом з оліго-/ановуляцією та/або полікістозними яєчниками за даними ультразвукового дослідження. Однак хронічна

немію, або гіперандрогенізм, а також типові особливості яєчників при ультразвуковому дослідженні. Вчені також використовують критерії, що визначені Товариством гіперандрогенії та СПКЯ (Androgen Excess-PCOS Society), а також Національним інститутом здоров'я (National Institutes of Health) [4, 5]. Згідно з цими класифікаційними системами, жінки зі СПКЯ повинні демонструвати різні комбінації окремих ознак, пов'язаних із даним синдромом. Основною ознакою критеріїв AES є клінічний або біохімічний гіперандрогенізм, який має бути наявний разом з оліго-/ановуляцією та/або полікістозними яєчниками за даними ультразвукового дослідження. Однак хронічна

оліго-/ановуляція, на першому місці, в поєднанні з гіперандрогенією, є характерною для класифікації NIH. Проте жодні з діагностичних критеріїв не включають метаболічні порушення (інсулінорезистентність та надмірну масу/ожиріння), які часто спостерігають у пацієнтів із СПКЯ і можуть відігравати ключову роль у патогенезі синдрому. Численні дослідження продемонстрували значну роль терапії інозитолом при СПКЯ. Однак бракує даних щодо конкретного впливу різних форм інозитолу на метаболічні та репродуктивні аспекти синдрому полікістозних яєчників.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – оцінити вплив ожиріння та визначити ефективність застосування прегравідарної підготовки у пацієток із синдромом полікістозних яєчників у протоколах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Проведено систематичний огляд та порівняльний аналіз 41 наукової публікації і літературних джерел із бази PubMed за останні 5 років, що стосуються досліджень у галузі репродуктивної медицини щодо впливу синдрому полікістозних яєчників та ожиріння на репродуктивний потенціал жінки і методів патогенетичної корекції на етапі прегравідарної підготовки.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. СПКЯ – це складне гетерогенне захворювання, яке уражає жінок різних етнічних груп. Це одна з основних причин порушень менструального циклу, гірсутизму та ановуляторного безпліддя [1, 2]. Однак жінки із СПКЯ можуть також мати інші супутні захворювання, включаючи метаболічні розлади (ожиріння, інсулінорезистентність, метаболічний синдром, переддіабет, цукровий діабет 2 типу), серцево-судинні фактори ризику (гіпертензія, дисліпідемія), підвищений ризик нічного апное, різноманітні психологічні порушення (депресія, тривожність), підвищений ризик розвитку гіперпластичних процесів ендометрія, а також ускладнень вагітності, зокрема гестаційного цукрового діабету, преєклампсії, гіпертензивних розладів під час вагітності та ін. Таким чином, СПКЯ чинить негативний вплив не лише на репродуктивну функцію, а й на стан фізичного та ментального здоров'я жінки в цілому [6–9].

Незважаючи на роки досліджень, етіологія СПКЯ досі залишається достеменно невідомою. Певні дослідження вказують на генетичний компонент, проте деякі автори згадують про екологічну основу під впливом ембріональних факторів [10]. Протягом останніх років дослідження генетичної схильності до синдрому полікістозних яєчників значно розширилися завдяки використанню методів GWAS (геномно-широкі асоціативні дослідження). Дослідження виявили 19 генетичних локусів, які однаково поширені серед представників різних популяцій, що пов'язані зі СПКЯ [11]. Також відомо, що у родичів із синдромом полікістозних яєчників спостерігають більшу частоту метаболічних порушень [12]. Крім того, було продемонстровано існування конкретних генів, відповідальних за ознаки СПКЯ, і показано асоціацію скорочення теломер із патогенезом СПКЯ, особливо у пацієнтів із вищим ризиком метаболічних супутніх захворювань [13]. Існують серії досліджень щодо інтранатального впливу різноманітних факторів на плід жіночої статі з подальшим підвищеним ризиком розвитку СПКЯ у таких дівчаток [14].

Слід враховувати, що СПКЯ є результатом комплексу ендокринологічних змін, які взаємодіють між со-

бою [15, 16]. Функція гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної (ГГГ) і гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) залоз має важливе значення у механізмі розвитку СПКЯ, бо будь-які порушення на всіх рівнях гормонів можуть призвести до надлишку андрогенів та/або ановуляції. Згідно з класифікацією розладів овуляції Міжнародної федерації гінекології та акушерства (FIGO) за 2022 рік, СПКЯ виділено в окрему категорію, тип 4. Саме гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову вісь було взято за основу цієї класифікації [17].

Ендокринний профіль пацієток із СПКЯ характеризується підвищеними рівнями андрогенів яєчникового та наднирковозалозного походження, а також естрогенів у плазмі крові. У нормі лютеїнізуючий гормон (ЛГ) стимулює перетворення холестерину в андростендіон – основний попередник синтезу тестостерону та естрогену – текалітинами яєчників. У сітчастій зоні кори надниркових залоз вироблення стероїдів стимулюється адренокортикотропним гормоном (АКТГ) та кортикотропін-рилізинг-гормоном. Андростендіон і тестостерон мають яєчникове походження, а підвищення дегідроепіандростерону сульфату може свідчити про вплив надниркових залоз. Внаслідок порушення роботи гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи у жінок із СПКЯ знижується чутливість гіпофіза до гонадотропін рилізінг-гормонів, які виробляються гіпоталамусом, що, своєю чергою, впливає на вироблення фолікулостимулювального гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону (ЛГ). Дані зміни впливають на фолікулогенез, що призводить до кістозних змін яєчників. Ці гормональні зміни спостерігали разом із підвищеним рівнем інсуліну і часто описували у пацієток з ожирінням та надмірною масою тіла [18–21].

Враховуючи метаболічні особливості пацієток із СПКЯ, зокрема зв'язок інсулінорезистентності та функції яєчників, протоколи контролюваної оваріальної стимуляції у пацієток із безпліддям досі залишаються предметом дискусій. Згідно з даними ретроспективного аналізу китайських дослідників щодо кореляції чутливості яєчників у жінок із інсулінорезистентністю та СПКЯ до гонадотропінів, встановлено, що у жінок із високим рівнем інсулінорезистентності може знадобитися подовжена фаза стимуляції, що, своєю чергою, потребує більшої кількості ампул гонадотропіну, а це може призвести до зниження індексу чутливості яєчників [22,23].

Лікування жінок із синдромом полікістозних яєчників потребує комплексного підходу на всіх етапах, оскільки передбачає модифікацію способу життя та патогенетичну корекцію різноманітних порушень. Щодо модифікації способу життя для жінок із ожирінням, надзвичайно важливе зниження маси тіла, що досягається за допомогою зміни стилю життя та харчування, а також застосування інсулінсенситайзерів [24–26].

Відомо, що саме дефекти в сигнальних шляхах інсулінових рецепторів можуть призводити до інсулінорезистентності, що є одним із основних патогенетичних чинників виникнення синдрому полікістозних яєчників. Важливим аспектом цих сигнальних шляхів є фосфогліканові медіатори, що містять інозитол, які діють як вторинні месенджери у регулюванні гормонів, включаючи інсулін. Саме тому протягом останніх років все більше наукових праць спрямовано на вивчення впливу інозитолу на етапі прегравідарної підготовки у жінок із СПКЯ [27, 28].

Інозити – це група природних поліолів (цукрів), що містять гідроксильні групи, приєднані до циклогексанового кільця, і належать до класу органічних сполук, відомих як циклогексаноли. Їх можна отримати, споживаючи фрукти, боби, зернові та горіхи. В організмі дані речовини виконують такі функції: сигналізацію, осморегуляцію та регулювання іонних каналів [29–32]. Існує дев'ять стереоізомерів інозиту, залежно від розташування гідроксильних груп: п'ять з них (міо-, скілло-, муко-, нео- і d-хіро-інозитол) зустрічаються природним чином, тоді як інші (l-хіро-, алло-, епі- і цис-інозитол) утворюються з міо-інозиту (MI), який активно синтезується живими клітинами [33]. Саме ізомери міо-інозиту та d-хіро-інозиту наявні у великих кількостях у яєчниках і фолікулярній рідині та виконують специфічні функції в сигнальних шляхах інсуліну та розвитку фолікулів [34–37]. Міо-інозитол стимулює сигнальні шляхи ФСГ як вторинний месенджер, тоді як d-хіро-інозитол відповідає за синтез андрогенів, опосередкований інсуліном, і може діяти як інгібітор ароматази [32]. У пацієток із СПКЯ та інсулінорезистентністю гіперінсулінемія індукує підвищене співвідношення DCI до MI через стимульовану активність епімерази, яка перетворює міо-інозитол на d-хіро-інозитол. Вищі співвідношення MI/DCI сприяють активності ароматази в гранульозних клітинах, підвищуючи рівень естрогенів, тоді як нижчі співвідношення MI/DCI стимулюють вироблення андрогенів у текальних клітинах. Це може пояснити, чому добавки d-хіро-інозиту підвищують рівень тестостерону та одночасно знижують рівень естрогенів. Це призводить до гіперандрогенізму та пригнічення сигнальних шляхів ФСГ [38–40]. Механізм дії міо-інозиту пов'язаний із так званим «яєчковим парадоксом», де підвищена активність епімерази в яєчниках пацієток із СПКЯ призводить до локального дефіциту міо-інозиту, що негативно впливає на якість ооцитів. Відповідно до сучасних даних, дефіцит MI у фолікулярній рідині порушує поглинання глюкози та її метаболізм в ооцитах і клітинах гранульози, що, своєю чергою, знижує якість ооцитів. Таке зниження якості пов'язане із порушеннями в процесах клітинного поділу та метаболічного балансу, необхідних для нормального розвитку ооцитів [40]. Цей парадокс додатково підтверджується пізнішими дослідженнями на тваринах і людях, які показують диференційований вплив добавок тільки міо-інозиту та комбінації останнього з d-хіро-інозитолом у різних співвідношеннях, а це доводить, що

відновлення фізіологічних рівнів двох ізомерів інозиту може бути вирішальним для нормальної функції яєчників [32, 41–43].

У 2023 році група авторів провела системний огляд та мета-аналіз доступних клінічних досліджень щодо ефективності інозиту в лікуванні синдрому полікістозних яєчників. Дослідження були проведені з урахуванням найсучасніших методів аналізу та включали як клінічні дослідження, так і рандомізовані контрольовані випробування. Визначали загальні тенденції щодо ефективності, безпеки та оптимальних режимів приймання інозиту для лікування СПКЯ. Було встановлено, що приймання інозиту може бути ефективним у покращенні різних аспектів синдрому полікістозних яєчників, включаючи метаболічні та репродуктивні функції. Рекомендовано використання дози інозиту в межах 2000–4000 мг на добу для досягнення оптимального ефекту. Підкреслено перевагу використання комбінованих препаратів інозиту, зокрема міо-інозиту та d-хіро-інозиту, порівняно з індивідуальними формами, оскільки комбінація цих форм може мати потужніший ефект; рекомендовано також продовження приймання інозиту протягом не менше 3–6 місяців, оскільки це може дозволити досягти максимального клінічного ефекту. Наголошено на необхідності індивідуального підходу до лікування, враховуючи унікальні потреби та характеристики кожної пацієнтки із СПКЯ [32, 44].

ВИСНОВКИ. Вплив інозиту на жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) та ожирінням виявився досить значущим у метаболічних та репродуктивних аспектах, як показують результати огляду літератури. Інозитол, як додатковий препарат, демонструє здатність покращувати гормональний баланс, зменшувати ожиріння, а також покращувати репродуктивні функції у жінок із СПКЯ. Зокрема, виявлено, що приймання інозиту може сприяти зниженню рівня інсулінорезистентності, склерополікістозу яєчників та інших метаболічних порушень, що часто спостерігають у цієї категорії пацієток.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ. У контексті репродуктивного здоров'я інозитол також може мати позитивний вплив на функцію яєчників та шанси на вагітність, сприяючи відновленню овуляції і поліпшенню якості яйцеклітин. Ці висновки свідчать про перспективність використання інозиту як частини комплексного лікування жінок із синдромом полікістозних яєчників та ожирінням і відкривають перспективи для подальших досліджень у цьому напрямку.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Joham A. E. Polycystic ovary syndrome / Joham A. E., Norman R. J., Stener-Victorin E., Legro R. S., Franks S., Moran L. J., Boyle J., Teede H. J. // *The Lancet. Diabetes & endocrinology*. – 2022. – Т. 10, №9. – С. 668–680. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00163-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00163-2).
2. Aversa A. Fundamental Concepts and Novel Aspects of Polycystic Ovarian Syndrome / Aversa A., La Vignera S., Rago R., Gambineri A., Nappi R. E., Calogero A. E., Ferlin A. // *Expert Consensus Resolutions // Frontiers in endocrinology*. – 2020. – Т. 11. – С. 516. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516>.
3. Christ J. P. Current Guidelines for Diagnosing PCOS / Christ J. P., Cedars M. I. // *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Т. 13, №6. – С. 1113. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061113>.
4. Carmina E. Female Pattern Hair Loss and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee / Carmina E., Azziz R., Bergfeld W., Escobar-Morreale H. F., Futterweit W., Huddlestone H., Lobo R., Olsen E. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2019. – Т. 104, №7. – С. 2875–2891. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02548>.
5. Polycystic ovary/ovarian syndrome (PCOS) // NIH. – 2019. – Retrieved from https://orwh.od.nih.gov/sites/orwh/files/docs/PCOS_Booklet_508.pdf.
6. Deswal R. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review / Deswal R., Narwal V., Dang A., Pundir C. S. // *Journal of human reproductive sciences*. – 2020. – Т. 13, №4. – С. 261–271. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_95_18.
7. Johnson J. E. Risk of endometrial cancer in patients with polycystic ovarian syndrome: A meta-analysis / Johnson J. E., Daley D., Tarta C., Stanciu P. I. // *Oncology letters*. – 2023. – Т. 25, №4. – С. 168. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.13754>.
8. Patten R. K. Effectiveness of exercise interventions on mental health and health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review / Patten R. K., Pascoe M. C., Moreno-Asso A., Boyle R. A., Stepto N. K., Parker A. G. // *BMC public health*. – 2021. – Т. 21, №1. – С. 2310. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12280-9>.
9. Khmil Doswald A. S. Epidemiology of polycystic ovary syndrome, endometriosis and their comorbid course / Khmil Doswald A. S., Khmil M. S., Khmil S. V. // *Bulletin of Medical and Biological Research*. – 2021. – Т. 3, №4. – С. 135–145. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12662>.
10. Armanini D. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism / Armanini D., Boscaro M., Bordin L., Sabbadin C. // *International journal of molecular sciences*. – 2022. – Т. 23, №8. – С. 4110. <https://doi.org/10.3390/ijms23084110>.
11. Stener-Victorin E. Polycystic ovary syndrome / Stener-Victorin E., Teede H., Piltonen T. T. // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2024. – Т. 10. – С. 28. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00517-x>.
12. Ajmal N. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article / Ajmal N., Khan S. Z., Shaikh R // *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X*. – 2019. – Т. 3. – С. 100060. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100060>.
13. Velazquez M. E. Telomere Length Differently Associated to Obesity and Hyperandrogenism in Women With Polycystic Ovary Syndrome / Velazquez M. E., Millan A. L., Rojo M., Abruzzese G. A., Cocucci S. E., Iglesias Mollí A. E., Frechtel G. D., Motta A. B., Cerrone G. E. // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Т. 12. – С. 604215. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.604215>.
14. Yang Z. A pilot study on polycystic ovarian syndrome caused by neonatal exposure to tributyltin and bisphenol A in rats / Yang Z., Shi J., Guo Z., Chen M., Wang C., He C., Zuo Z // *Chemosphere*. – 2019. – Т. 231. – С. 151–160. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.129>.
15. Khmil M. Hormone imbalance in women with infertility caused by polycystic ovary syndrome: is there a connection with body mass index? / Khmil M., Khmil S., Marushchak M. // *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. – 2020. – Т. 8, №B. – С. 731–737.
16. Khmil M. S. Polycystic ovary syndrome as a factor in endocrine infertility / Khmil M. S., Khmil Doswald A. S., Khmil S. V. // *Bulletin of Medical and Biological Research*. – 2019. – Т. 2. – С. 77–83.
17. Munro M. G. The FIGO ovulatory disorders classification system / Munro M. G., Balen A. H., Cho S., Critchley H. O., Díaz I., Ferriani R., van der Spuy Z. M. // *Human Reproduction*. – 2022. – Т. 37, №10. – С. 2446–2464. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac180>.
18. Daghestani M. H. Adverse Effects of Selected Markers on the Metabolic and Endocrine Profiles of Obese Women With and Without PCOS / Daghestani M. H., Daghestani M. H., Warsy A., El-Ansary A., Omair M. A., Omair M. A., Hassen L. M., Alhumaidhi E. M., Al Qahtani B., Harrath A. H. // *Frontiers in endocrinology*. – 2021. – Т. 12. – С. 665446. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.665446>.
19. Astapova O. Physiological and Pathological Androgen Actions in the Ovary / Astapova O., Minor B. M. N., Hammes S. R. // *Endocrinology*. – 2019. – Т. 160, №5. – С. 1166–1174. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00101>.
20. Teede H. J. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome / Teede H. J., Misso M. L., Costello M. F., Dokras A., Laven J., Moran L., Piltonen T., Norman R. J. // *Human reproduction (Oxford, England)*. – 2018. – Т. 33, №9. – С. 1602–1618. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>.
21. Li Y. Association between HOMA-IR and ovarian sensitivity index in women with PCOS undergoing ART: A retrospective cohort study / Li Y., Wang Y., Liu H., Zhang S., Zhang C. // *Frontiers in endocrinology*. – 2023. – Т. 14. – С. 1117996. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1117996>.
22. Zheng Y. Ovarian Sensitivity Decreased Significantly in Patients With Insulin Resistance Undergoing in vitro Fertilization and Embryo Transfer / Zheng Y., Pan Y., Li P., Wang Z., Wang Z., Shi Y. // *Frontiers in physiology*. – 2022. – Т. 12. – С. 809419. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.809419>.
23. De Diego M. V. Metabolic impact of current therapeutic strategies in Polycystic Ovary Syndrome: a preliminary study / De Diego M. V., Gómez-Pardo O., Groar J. K., López-Escobar A., Martín-Estal I., Castilla-Cortázar I., Rodríguez-Zambrano M. Á. // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2020. – Т. 302, №5. – С. 1169–1179. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05696-y>.
24. Le Donne M. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome / Le Donne M., Metro D., Alibrandi A., Papa M., Benvenga S. // *European review for medical and pharmacological sciences*. – 2019. – Т. 23, №5. – С. 2293–2301. https://doi.org/10.26355/eurrev_201903_17278.
25. Roseff S. Inositol Treatment for PCOS Should Be Science-Based and Not Arbitrary / Roseff S., Montenegro M. // *International journal of endocrinology*. – 2020. – Т. 2020. – С. 6461254. <https://doi.org/10.1155/2020/6461254>.

26. Herman R. Insulin Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome: Secretion, Signaling, and Clearance / Herman R., Sikonja J., Jensterle M., Janez A., Dolzan V. // *International journal of molecular sciences*. – 2023. – Т. 24, №4. – С. 3140. <https://doi.org/10.3390/ijms24043140>.
27. Unluhizarci K. Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders / Unluhizarci K., Karaca Z., Kelestimur F. // *World journal of diabetes*. – 2021. – Т. 12, №5. – С. 616–629. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i5.616>.
28. Wojciechowska A. Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile in PCOS / Wojciechowska A., Osowski A., Józwick M., Górecki R., Rynkiewicz A., Wojtkiewicz J. // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Т. 20, №22. – С. 5787. <https://doi.org/10.3390/ijms20225787>.
29. Januszewski M. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) / Januszewski M., Is-sat T., Jakimiuk A. A., Santor-Zaczynska M., Jakimiuk A. J. // *Ginekologia polska*. – 2019. – Т. 90, №1. – С. 7–10. <https://doi.org/10.5603/GP.2019.0002>.
30. Kamenov Z. Inositols in PCOS / Kamenov Z., Gateva A. // *Molecules (Basel, Switzerland)*. – 2020. – Т. 25, №23. – С. 5566. <https://doi.org/10.3390/molecules25235566>.
31. Fitz V. Inositol for Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis to Inform the 2023 Update of the International Evidence-based PCOS Guidelines / Fitz V., Graca S., Mahalingaiah S., Liu J., Lai L., Butt A., Armour M., Rao V., Naidoo D., Maunder A., Yang G., Vaddiparthi V., Witchel S. F., Pena A., Spritzer P. M., Li R., Tay C., Mousa A., Teede H., Ee C. // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2024. – Т. 109, №6. – С. 1630–1655. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad762>.
32. Pkhaladze L. Use of myo-inositol in the treatment of PCOS symptoms in adolescents / Pkhaladze L., Unfer V., Dewailly D. // *A Clinical Guide to Inositols*. Academic Press, – 2023. – С. 151-165. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91673-8.00001-7>.
33. Bevilacqua A. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model / Bevilacqua A., Dragotto J., Giuliani A., Bizzarri M. // *Journal of cellular physiology*. – 2019. – Т. 234, №6. – С. 9387–9398. <https://doi.org/10.1002/jcp.27623>.
34. Nordio M. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios / Nordio M., Basciani S., Camajani E. // *European review for medical and pharmacological sciences*. – 2019. – Т. 23, №12. – С. 5512–5521. https://doi.org/10.26355/eurrev_201906_18223.
35. Mendoza N. 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 / Mendoza N., Diaz-Roperio M. P., Aragon M., Maldonado V., Llana P., Lorente J., Mendoza-Tesarik R., Maldonado-Lobon J., Olivares M., Fonolla J. // *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. – 2019. – Т. 35, №8. – С. 695–700. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1576620>.
36. Вплив інозитулу на організм та репродуктивну функцію жінки / С. В. Хміль, О. В. Денефіль, Н. Ю. Терлецька та ін. // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2023. – № 4. – С. 35–41. DOI 10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13495
37. Facchinetti F. Group of 'Inositol in PCOS and Reproduction'. Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances / Facchinetti F., Unfer V., Dewailly D., Kamenov Z. A., Diamanti-Kandarakis E., Laganà A. S., Nestler J. E., Sou-lage C. O. // *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. – 2020. – Т. 31, №6. – С. 435–447. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.02.002>
38. Merviel P. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies / Merviel P., James P., Bouée S., Le Guillou M., Rince C., Nachtergaele C., Kerlan V. // *Reproductive health*. – 2021. – Т. 18, №1. – С. 13. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01073-3>
39. Unfer V. Altered Ovarian Inositol Ratios May Account for Pathological Steroidogenesis in PCOS / Unfer V., Dinicola S., Laganà A. S., Bizzarri M. // *International journal of molecular sciences*. – 2020. – Т. 21, №19. – С. 7157. <https://doi.org/10.3390/ijms21197157>
40. Dason E. S. Diagnosis and management of polycystic ovarian syndrome / Dason E. S., Koshkina O., Chan C., Sobel M. // *CMAJ*. – 2024. – Т. 196, №3. – С. E85-E94. <https://doi.org/10.1503/cmaj.231251>
41. Akbari Sene A. The myo-inositol effect on the oocyte quality and fertilization rate among women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles: a randomized clinical trial / Akbari Sene A., Tabatabaie A., Nikniaz H., Alizadeh A., Sheibani K., Morteza-pour Alisaraie M., Tabatabaie M., Ashrafi M., Amjadi F. // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2019. – Т. 299, №6. – С. 1701–1707. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05111-1>
42. Troisi J. Metabolomic change due to combined treatment with myo-inositol, D-chiro-inositol and glucomannan in polycystic ovarian syndrome patients: a pilot study / Troisi J., Cinque C., Giugliano L., Symes S., Richards S., Adair D., Cavallo P., Sarno L., Scala G., Caiazza M., Guida M. // *Journal of ovarian research*. – 2019. – Т. 12, №1. – С. 25. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0500-x>
43. Роль запалення у патології яєчників, як предиктор розвитку безпліддя, та корекція його препаратами інозитулу / Н. Ю. Терлецька, О. В. Денефіль, С. В. Хміль, С. Б. Крамар // *Буковинський медичний вісник*. – 2023. – Т. 27, № 3 (107). – С. 57–64. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.10>.
44. Jethaliya H. Efficacy of Myo-inositol on Anthropometric, Metabolic, and Endocrine Outcomes in PCOS Patients: a Meta-analysis of Randomized Controlled Trial / Jethaliya H., Gajjar N., Patel V., Deshpande S., Patel R. // *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. – 2022. – Т. 29, №8. – С. 2282–2298. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00933-y>

REFERENCES

1. Joham, A. E., Norman, R. J., Stener-Victorin, E., Legro, R. S., Franks, S., Moran, L. J., Boyle, J., & Teede, H. J. (2022). Polycystic ovary syndrome. *The Lancet. Diabetes & endocrinology*, 10(9), 668–680. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00163-2
2. Aversa, A., La Vignera, S., Rago, R., Gambineri, A., Nappi, R. E., Calogero, A. E., & Ferlin, A. (2020). Fundamental concepts and novel aspects of polycystic ovarian syndrome: expert consensus resolutions. *Frontiers in endocrinology*, 11, 516. DOI: 10.3389/fendo.2020.00516
3. Christ, J. P., & Cedars, M. I. (2023). Current guidelines for diagnosing PCOS. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 13(6), 1113. DOI: 10.3390/diagnostics13061113
4. Carmina, E., Azziz, R., Bergfeld, W., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Huddlestone, H., Lobo, R., & Olsen, E. (2019). Female pattern hair loss and androgen excess: a report from the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 104(7), 2875–2891. DOI: 10.1210/je.2018-02548
5. Polycystic ovary/ovarian syndrome (PCOS) (2019). NIH. Retrieved from https://orwh.od.nih.gov/sites/orwh/files/docs/PCOS_Booklet_508.pdf
6. Deswal, R., Narwal, V., Dang, A., & Pundir, C. S. (2020). The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: a brief systematic review. *Journal of human reproductive sciences*, 13(4), 261–271. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_95_18
7. Johnson, J. E., Daley, D., Tarta, C., & Stanciu, P. I. (2023). Risk of endometrial cancer in patients with polycystic ovarian syndrome: A meta-analysis. *Oncology letters*, 25(4), 168. DOI: 10.3892/ol.2023.13754
8. Patten, R. K., Pascoe, M. C., Moreno-Asso, A., Boyle, R. A., Stepto, N. K., & Parker, A. G. (2021). Effectiveness of exercise interventions on mental health and health-related quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *BMC public health*, 21(1), 2310. DOI: 10.1186/s12889-021-12280-9
9. Khmil Doswald, A.S., Khmil, M.S., & Khmil, S.V. (2021). Epidemiology of polycystic ovary syndrome, endometriosis and their comorbid course. *Bulletin of Medical and Biological Research*, 3(4), 135-145. DOI: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12662
10. Armanini, D., Boscaro, M., Bordin, L., & Sabbadin, C. (2022). Controversies in the pathogenesis, diagnosis and treatment of PCOS: focus on insulin resistance, inflammation, and hyperandrogenism. *International journal of molecular sciences*, 23(8), 4110. DOI: 10.3390/ijms23084110
11. Stener-Victorin, E., Teede, H., & Piltonen, T. T. (2024). Polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 10, 28. DOI: 10.1038/s41572-024-00517-x
12. Ajmal, N., Khan, S. Z., & Shaikh, R. (2019). Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X*, 3, 100060. DOI: 10.1016/j.eurox.2019.100060
13. Velazquez, M. E., Millan, A. L., Rojo, M., Abruzzese, G. A., Cocucci, S. E., Iglesias Mollí, A. E., Frechtel, G. D., Motta, A. B., & Cerrone, G. E. (2021). Telomere length differently associated to obesity and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in endocrinology*, 12, 604215. DOI: 10.3389/fendo.2021.604215
14. Yang, Z., Shi, J., Guo, Z., Chen, M., Wang, C., He, C., & Zuo, Z. (2019). A pilot study on polycystic ovarian syndrome caused by neonatal exposure to tributyltin and bisphenol A in rats. *Chemosphere*, 231, 151–160. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2019.05.129
15. Khmil, M., Khmil, S., & Marushchak, M. (2020). Hormone imbalance in women with infertility caused by polycystic ovary syndrome: is there a connection with body mass index?. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8(B), 731-737.
16. Khmil, M.S., Khmil Doswald, A.S., & Khmil, S.V. (2019). Polycystic ovary syndrome as a factor in endocrine infertility. *Bulletin of Medical and Biological Research*, (2), 77-83.
17. Munro, M. G., Balen, A. H., Cho, S., Critchley, H. O., Díaz, I., Ferriani, R., ... & van der Spuy, Z. M. (2022). The FIGO ovulatory disorders classification system. *Human Reproduction*, 37(10), 2446-2464. DOI: 10.1093/humrep/deac180
18. Daghestani, M. H., Daghestani, M. H., Warsy, A., El-Ansary, A., Omair, M. A., Omair, M. A., Hassen, L. M., Alhumaidhi, E. M., Al Qahtani, B., & Harrath, A. H. (2021). Adverse effects of selected markers on the metabolic and endocrine profiles of obese women with and without PCOS. *Frontiers in endocrinology*, 12, 665446. DOI: 10.3389/fendo.2021.665446
19. Astapova, O., Minor, B. M. N., & Hammes, S. R. (2019). Physiological and Pathological Androgen Actions in the Ovary. *Endocrinology*, 160(5), 1166–1174. DOI: 10.1210/en.2019-00101
20. Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., Norman, R. J., & International PCOS Network (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human reproduction (Oxford, England)*, 33(9), 1602–1618. DOI: 10.1093/humrep/dey256
21. Li, Y., Wang, Y., Liu, H., Zhang, S., & Zhang, C. (2023). Association between HOMA-IR and ovarian sensitivity index in women with PCOS undergoing ART: A retrospective cohort study. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1117996. DOI: 10.3389/fendo.2023.1117996
22. Zheng, Y., Pan, Y., Li, P., Wang, Z., Wang, Z., & Shi, Y. (2022). Ovarian sensitivity decreased significantly in patients with insulin resistance undergoing *in vitro* fertilization and embryo transfer. *Frontiers in physiology*, 12, 809419. DOI: 10.3389/fphys.2021.809419
23. De Diego, M. V., Gómez-Pardo, O., Groar, J. K., López-Escobar, A., Martín-Estal, I., Castilla-Cortázar, I., & Rodríguez-Zambrano, M. Á. (2020). Metabolic impact of current therapeutic strategies in Polycystic Ovary Syndrome: a preliminary study. *Archives of gynecology and obstetrics*, 302(5), 1169–1179. DOI: 10.1007/s00404-020-05696-y
24. Le Donne, M., Metro, D., Alibrandi, A., Papa, M., & Benvega, S. (2019). Effects of three treatment modalities (diet, myo-inositol or myo-inositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *European review for medical and pharmacological sciences*, 23(5), 2293–2301. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17278
25. Roseff, S., & Montenegro, M. (2020). Inositol treatment for PCOS should be science-based and not arbitrary. *International journal of endocrinology*, 2020, 6461254. DOI: 10.1155/2020/6461254
26. Herman, R., Sikonja, J., Jensterle, M., Janez, A., & Dolzan, V. (2023). Insulin metabolism in polycystic ovary syndrome: secretion, signaling, and clearance. *International journal of molecular sciences*, 24(4), 3140. DOI: 10.3390/ijms24043140
27. Unluhuzarci, K., Karaca, Z., & Kelestimur, F. (2021). Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World journal of diabetes*, 12(5), 616–629. DOI: 10.4239/wjdv12.i5.616
28. Wojciechowska, A., Osowski, A., Jóźwik, M., Górecki, R., Rynkiewicz, A., & Wojtkiewicz, J. (2019). Inositols' importance in the improvement of the endocrine-metabolic profile in PCOS.

- International journal of molecular sciences*, 20(22), 5787. DOI: 10.3390/ijms20225787
29. Januszewski, M., Issat, T., Jakimiuk, A. A., Santor-Zaczynska, M., & Jakimiuk, A. J. (2019). Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekologia polska*, 90(1), 7–10. DOI: 10.5603/GP.2019.0002
30. Kamenov, Z., & Gateva, A. (2020). Inositols in PCOS. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(23), 5566. DOI: 10.3390/molecules25235566
31. Fitz, V., Graca, S., Mahalingaiah, S., Liu, J., Lai, L., Butt, A., Armour, M., Rao, V., Naidoo, D., Maunder, A., Yang, G., Vaddiparthi, V., Witchel, S. F., Pena, A., Spritzer, P. M., Li, R., Tay, C., Mousa, A., Teede, H., & Ee, C. (2024). Inositol for Polycystic Ovary Syndrome: a systematic review and meta-analysis to inform the 2023 Update of the international evidence-based PCOS Guidelines. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 109(6), 1630–1655. DOI: 10.1210/clinem/dgad762
32. Pkhaladze, L., Unfer, V., & Dewailly, D. (2023). Use of myo-inositol in the treatment of PCOS symptoms in adolescents. In *A Clinical Guide to Inositols* (pp. 151-165). Academic Press. DOI: 10.1016/B978-0-323-91673-8.00001-7
33. Bevilacqua, A., Dragotto, J., Giuliani, A., & Bizzarri, M. (2019). Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 9387–9398. DOI: 10.1002/jcp.27623
34. Nordio, M., Basciani, S., & Camajani, E. (2019). The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *European review for medical and pharmacological sciences*, 23(12), 5512–5521. DOI: 10.26355/eurrev_201906_18223
35. Mendoza, N., Diaz-Roperero, M. P., Aragon, M., Maldonado, V., Llana, P., Lorente, J., Mendoza-Tesarik, R., Maldonado-Lobon, J., Olivares, M., & Fonolla, J. (2019). 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. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 35(8), 695–700. DOI: 10.1080/09513590.2019.1576620
36. Khmil, S. V., Deneff, O. V., Terletska, N. Y., Khmil, M. S., & Petryshyn, N. Y. (2023). Influence of inositol on the body and reproductive function of a woman. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, (4), 35–41. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13495
37. Facchinetti, F., Unfer, V., Dewailly, D., Kamenov, Z. A., Diamanti-Kandarakis, E., Laganà, A. S., Nestler, J. E., Soulage, C. O., & Group of 'Inositol in PCOS and Reproduction' (2020). Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: an overview on the advances. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 31(6), 435–447. DOI: 10.1016/j.tem.2020.02.002
38. Merviel, P., James, P., Bouée, S., Le Guillou, M., Rince, C., Nachtergaele, C., & Kerlan, V. (2021). Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reproductive health*, 18(1), 13. DOI: 10.1186/s12978-021-01073-3
39. Unfer, V., Dinicola, S., Laganà, A. S., & Bizzarri, M. (2020). Altered ovarian inositol ratios may account for pathological steroidogenesis in PCOS. *International journal of molecular sciences*, 21(19), 7157. DOI: 10.3390/ijms21197157
40. Dason, E. S., Koshkina, O., Chan, C., & Sobel, M. (2024). Diagnosis and management of polycystic ovarian syndrome. *CMAJ*, 196(3), E85-E94. DOI: 10.1503/cmaj.231251
41. Akbari Sene, A., Tabatabaie, A., Nikniaz, H., Alizadeh, A., Sheibani, K., Mortezaipoor Alisaraie, M., Tabatabaie, M., Ashrafi, M., & Amjadi, F. (2019). The myo-inositol effect on the oocyte quality and fertilization rate among women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles: a randomized clinical trial. *Archives of gynecology and obstetrics*, 299(6), 1701–1707. DOI: 10.1007/s00404-019-05111-1
42. Troisi, J., Cinque, C., Giugliano, L., Symes, S., Richards, S., Adair, D., Cavallo, P., Sarno, L., Scala, G., Caiazza, M., & Guida, M. (2019). Metabolomic change due to combined treatment with myo-inositol, D-chiro-inositol and glucomannan in polycystic ovarian syndrome patients: a pilot study. *Journal of ovarian research*, 12(1), 25. DOI: 10.1186/s13048-019-0500-x
43. Terletska, N. Yu., Deneff, O. V., Khmil, S. V., & Kramar, S. B. (2023). The role of inflammation in ovarian pathology as a predictor of the development of sterility and its correction by inositol medications. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 27(3 (107)), 57-64. DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.10 [In Ukrainian]
44. Jethaliya, H., Gajjar, N., Patel, V., Deshpande, S., & Patel, R. (2022). Efficacy of myo-inositol on anthropometric, metabolic, and endocrine outcomes in pcos patients: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, 29(8), 2282–2298. DOI: 10.1007/s43032-022-00933-y

Отримано 28.02.2024

Прийнято до друку 20.03.2024

Електронна адреса для листування: kalnyk_aa@tdmu.edu.ua