

# Обсуждение нового подхода к менеджменту синдрома поликистозных яичников

**З.М. Дубоссарская**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

**Цель исследования:** критическая оценка современных методов лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) в зависимости от репродуктивных планов – необходимости терапии при бесплодии или устранения косметических проблем с включением в комплексную программу лечения Проталиса. **Материалы и методы.** Обследовано 40 женщин в возрасте от 20 до 37 лет, которым был подтвержден диагноз СПКЯ на основе критериев Роттердамского Консенсуса. Пациенты были распределены на две группы: 1-я группа (n=30) получала традиционную терапию в индивидуальном режиме: лапароскопический дрелинг яичников, метформин, модификация образа жизни и Проталис; 2-я группа (n=10) получала лечение без применения Проталиса. Контроль клинических, гормональных проявлений СПКЯ проводили через 3, 6, 9, 12 мес.

**Результаты.** Использование комплексной терапии СПКЯ с включением Проталиса способствовало статистически достоверному снижению ИМТ, однако количество женщин с регулярным менструальным циклом увеличилось в 3,4 раза, а восстановление репродуктивной функции было достигнуто в 26,6% случаев (против 10% случаев – без применения Проталиса). Данная терапия способствовала уменьшению косметических проблем, что сопровождалось улучшением состояния кожи, уменьшением акне, снижением гирсутного числа, а при комплексном подходе к репродуктивному здоровью – улучшением качества жизни.

**Заключение.** Практикующие акушеры-гинекологи, изучая ряд гипотез по поводу этиологии СПКЯ, его генетического и эпигенетического происхождения, установили, что синдром представляет собой результат дефектов не одного гена, а является полигенным, что, в свою очередь, объясняет фенотип пациентки и вариабельность СПКЯ в зависимости от метаболических расстройств. Изменение образа жизни, в том числе диета и физические упражнения, является краеугольным камнем менеджмента пациенток с СПКЯ, страдающих избыточной массой тела или ожирением, в частности абдоминального типа, и может уменьшать многие проявления СПКЯ. Учитывая эффективность использования Проталиса в данном исследовании и документированных зарубежных исследованиях в комплексной терапии синдрома поликистозных яичников, его можно рекомендовать для применения в клинической практике.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, хроническая ановуляция, гиперандрогения, Проталис.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – наиболее распространенная эндокринопатия среди женщин репродуктивного возраста. СПКЯ представляет собой сложное эндокринное состояние из-за его гетерогенности и неопределенности этиологии. Различная природа СПКЯ была видна еще в первом описании синдрома Штейном и Левенталем [12], которые первыми сообщили о семи женщинах с разными клиническими характеристиками (ожирением, гирсутизмом, акне и аменореей), связанными с двусторонне увеличенными поликистозными яичниками. На инициированном в 1990 году Национальным институтом здоровья США (US National Institute of

Health, NIH) международном собрании были рекомендованы следующие диагностические критерии СПКЯ: наличие овуляции и доказанная (биохимически, клинически (гирсутизм/акне) или с помощью обоих методов) гиперандрогения, не связанная с изменением структуры яичников [9].

В 2003 году на совместном заседании Европейского общества репродукции, эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) в Роттердаме было предложено использовать для диагноза СПКЯ два из трех критериев: хроническая ановуляция, гиперандрогения и поликистоз яичников по данным УЗИ [4]. Вместе с тем исследование 2005 года продемонстрировало разногласия между экспертами, установив, что большинство гинекологов считает важным критерием для диагностики СПКЯ наличие поликистоза яичников по данным УЗИ, в то время как эндокринологи больше внимания обращают на гирсутизм и ановуляцию. В 2006 году Общество изучения избытка андрогенов и СПКЯ (Androgen Excess and PCOS Society, AEPCOS) предложило компромисс между двумя наборами диагностических критериев, утверждая, что СПКЯ является преимущественно гиперандрогенным расстройством, а наличие гирсутизма/акне и/или гиперандрогении представляет собой неперенное условие для диагностики этого синдрома [8].

В 2011 году в Амстердаме на Третьем консенсусе Рабочей группы по СПКЯ, организованном ESHRE/ASRM, были определены различные фенотипы СПКЯ, и среди характеризующихся дисфункцией и поликистозом яичников был выделен наиболее классический фенотип, отличающийся наличием гиперандрогении и хронической ановуляции [8]. Было также предложено при определении фенотипа СПКЯ исследовать основные нарушения метаболизма у каждой пациентки.

Используя возможные комбинации этих критериев, на сегодня определены четыре различных фенотипа СПКЯ:

I фенотип – гиперандрогения (клиническая и биохимическая) и хроническая ановуляция (H-CA);

II фенотип – гиперандрогения и поликистоз яичников по данным УЗИ (PCOm), но с овуляторными циклами (H-PCOm);

III фенотип – хроническая ановуляция и поликистоз яичников без гиперандрогении (CA-PCOm);

IV фенотип – гиперандрогения, хроническая ановуляция и поликистоз яичников (H-CA-PCOm) [4,10].

Неблагоприятные метаболические/гормональные проблемы связаны с несколькими факторами сердечно-сосудистого риска, такими, как окислительный стресс, дислипидемия, субклиническое воспаление и нарушение фибринолиза, что повышает частоту кардиоваскулярных событий у этих женщин по сравнению с лицами аналогичного возраста, контролирующими свой индекс массы тела (ИМТ).

Одной из основных проблем с определением СПКЯ на основе Роттердамских критериев являлось отсутствие естественного анамнеза синдрома. Так, не существует единого мнения о том, как определить данное состояние в начале и в конце под-

росткового периода, а также во время и после менопаузы [14]. Кроме того, неизвестно, переходят ли женщины из одного фенотипа в другой, в частности, от овulatoryного к ановulatoryному СПКЯ, и как это влияет на состояние их здоровья в долгосрочной перспективе. Если ответ на предыдущий вопрос утвердительный, то у женщин с изначально «мягким» фенотипом с возрастом может развиться более «тяжелый» фенотип с неблагоприятными последствиями. В отсутствие отвечающих на этот вопрос данных, с точки зрения патофизиологии, была выдвинута гипотеза о том, что женщины могут переходить из одного фенотипа в другой в зависимости от воздействия на них ряда факторов, таких, как увеличение массы тела, диета и физические упражнения [1].

Среди экспертов отсутствует единое мнение по поводу этиологии СПКЯ [3], в то же время сформулирован ряд гипотез о его генетическом и экологическом происхождении. Как оказалось, фенотип СПКЯ можно выявить, начиная с младенчества и до половой зрелости, исходя из предрасполагающих воздействий окружающей среды и генетических факторов. Существует ряд доказательств, что СПКЯ может частично зависеть от генов. Вместе с тем маловероятно, что синдром представляет собой результат дефекта лишь одного гена; скорее всего, он является полигенным [8]. С другой стороны, низкая масса тела при рождении и воздействие на плод андрогенов может способствовать развитию фенотипа СПКЯ.

Национальный консенсус по гиперандрогении, который был принят в Украине в 2016 году как аналитический труд ведущих зарубежных и отечественных специалистов, ответил на многие вопросы патогенеза, диагностики, клиники СПКЯ, однако окончательно эта нозологическая единица эндокринопатий осталась загадкой для клиницистов. Остановимся на некоторых вопросах, которые позволяют улучшить реабилитацию этого контингента пациенток.

На сегодня точно установлено следующее: СПКЯ и ожирение тесно связаны, а ожирение, особенно абдоминальное (висцеральный фенотип) ухудшает метаболизм и репродуктивные возможности при СПКЯ. Кроме того, не исключено, что избыток андрогенов способствует абдоминальному ожирению, начиная с раннего возраста, а оно, в свою очередь, влияет на инсулинорезистентность [13].

Изменение питания и образа жизни остается основным выбором в менеджменте репродуктивных, метаболических и кардиоваскулярных осложнений при избыточной массе тела и ожирении у женщин с СПКЯ. Метформин является основным препаратом группы сенситизаторов инсулина, который следует использовать в качестве вспомогательной терапии к общему изменению образа жизни у пациенток с нарушенной толерантностью к глюкозе и, конечно, с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Кроме того, накоплены доказательства, что лечение метформином может быть эффективным для улучшения репродуктивной функции женщин с СПКЯ независимо от инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе [11].

КОК занимают важное место в менеджменте как нарушений менструального цикла, так и проявлений избытка андрогенов. Прогестины, которые обычно принимают циклично, также играют определенную роль в менеджменте менструальной функции.

При лечении женщин с СПКЯ следует учитывать неоднородность фенотипов синдрома. Поэтому при наблюдении за такими пациентками необходим тщательный индивидуальный подход на протяжении всей их жизни.

Снижение массы тела само по себе может привести к спонтанной овуляции у женщин с СПКЯ и избыточной массой тела или ожирением, поэтому первым выбором в лечении таких пациенток должны быть диета и изменение образа жизни, в том числе увеличение ежедневной физической активности. Даже для женщин, у которых после снижения массы тела и измене-

ния образа жизни спонтанное восстановление овуляции не произошло, эти мероприятия позволят улучшить ответ на ее индукцию (имеются сообщения о случаях беременности после девяти и более месяцев лечения). Избыточная масса тела и ожирение замедляют скорость овуляции; при этом как повышенный уровень андрогенов, так и высокая концентрация ЛГ негативно влияют на ответ пациентки на лечение [8].

В научном мире считается, что гиперинсулинемия может вызывать овulatoryные нарушения у лиц, у которых наблюдается СПКЯ. Регуляция стероидогенеза в яичниках происходит при участии инсулиноподобных факторов роста, что является основанием для определения роли инсулинорезистентности в патогенезе СПКЯ.

Низкое содержание D-хиро-инозитола в клетках может привести к дефициту вторичного медиатора инсулина, который активирует его работу в клетке. Это приводит к повышенному накоплению глюкозы в крови [7,13].

В свою очередь, повышение концентрации D-хиро-инозитола может способствовать образованию большего количества вторичных инсулиновых медиаторов, стимулировать активность инсулина и, таким образом, способствовать нормализации концентрации глюкозы в крови и уровня липидов.

Инозит – шестиатомный циклогексановый спирт (С6 Н12 О6), имеющий девять изомеров, два из которых – D-хиро-инозитол и мио-инозитол могут усиливать действие инсулина на разные ткани и таким образом улучшать функцию яичников и ингибировать или уменьшать производство тестостерона.

Инозитолы обладают витаминной активностью, и раньше были отнесены к витаминам группы В (В8). Их синтез обнаружен в почках, половых железах, головном мозге. Поскольку раньше инозит-авитаминоз у человека не был описан, особенного внимания изучению этого вещества длительное время не уделяли. В последние десятилетия в связи с определением роли инозитолов во многих метаболических процессах, а также наличием состояний, при которых синтез его в организме недостаточный, внимание к его изомерам значительно возросло [5]. Достаточно сказать, что состоянием на конец 2014 года количество публикаций по вопросам исследования биологических, метаболических, фармакологических эффектов инозитола и опыта его клинического использования в разных отраслях медицины в рецензированных журналах приближалось к 40 000. Учитывая роль инозитола в реализации эффектов ЛГ и ФСГ, созревании яйцеклеток, способности влиять на функциональное состояние ооцитов, процесс инвазии трофобласта при закреплении бластоцисты, в литературе представлено достаточно большое количество исследований касательно оценки возможности и эффективности использования инозитола при СПКЯ, который диагностируют у 6–10% женщин репродуктивного возраста. Еще в 2007–2009 гг. итальянские исследователи обратили внимание на общность гормональных и метаболических эффектов инозитола и основных патогенетических звеньев СПКЯ, влияние на которые, по мнению авторов, позволило бы повысить эффективность лечения бесплодия у таких пациенток. Прежде всего шла речь об улучшении функции яичников путем не только возобновления их спонтанной активности и увеличения частоты овуляций, но и улучшения созревания фолликулов. Важной является способность инозитола улучшать состояние жирового и холестеринового обменов, нарушения которых часто являются причиной снижения продукции ключевых гормонов, которые регулируют процессы фолликуло- и оогенеза, ЛГ и ФСГ [14].

Один из изомеров инозитола – D-хиро-инозитол способствует нормализации овуляции и стимуляции спонтанной овуляции при СПКЯ благодаря содействию в снижении уровня циркулирующего инсулина и в уменьшении концентрации сывороточных андрогенов. Это способствует улучшению состояния ооцитов благодаря снижению оксидативного и воспалительного стресса и

снижению уровня общего тестостерона в крови, что повышает фертильность.

Витамин В<sub>12</sub> – важный компонент, входящий в комплекс Проталиса, который может применяться для профилактики невынашивания и преждевременных родов, патологии плаценты, задержки внутриутробного развития плода, развития дефектов нервной трубки.

Роль фолиевой кислоты подробно изложена в национальных консенсусах и зарубежных гайдлайнах. Этим объясняется наш интерес к диетической добавке – D-хиро-инозитолу для осуществления оптимальных диетологических условий функционирования организма женщин [2, 10].

**Цель исследования:** критическая оценка современных методов лечения СПКЯ в зависимости от репродуктивных планов – необходимости терапии при бесплодии или устранения косметических проблем с включением в комплексную программу лечения Проталиса.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 40 пациенток с СПКЯ от 20 до 37 лет (средний возраст – 27,2±2,9 года), которым был подтвержден диагноз СПКЯ на основании критериев Роттердамского Консенсуса. С учетом Национального Консенсуса по гиперандрогении (2016) были исключены у тематических пациенток заболевания, которые также могут сопровождаться гиперандрогенией: андрогенпродуцирующие опухоли, синдром и болезнь Иценко–Кушинга, врожденная форма андрогенитального синдрома и другие. Критерием отбора пациенток была обязательная отмена гормональной терапии за три месяца до взятия их в исследование и наличие у них первичного бесплодия от 1 до 5 лет.

Пациентки были распределены на две группы в зависимости от назначенной терапии: 1-я группа (n=30) – пациентки с СПКЯ, которые принимали разработанную нами стратегию лечения, включающую Проталис (D-хиро-инозитол, фолиевая кислота, витамин В<sub>12</sub>, магний) – диетическую добавку для содействия нормализации овуляции и повышению фертильности при СПКЯ, по 1 капсуле 1 раз в день в течение трех месяцев подряд на фоне стандартной программы лечения (гипокалорийной диеты, дозированных физических упражнений, при необходимости – дринлинга яичников лапароскопическим доступом, метформин); 2-я группа (n=10) – женщины с СПКЯ, которые получали стандартную терапию без Проталиса.

Клинико-лабораторные исследования проводили через 3 и 6 мес терапии, оценку восстановления репродуктивной функции – через 9–12 мес. В стандартную терапию у 15 (50%) женщин с бесплодием вводили прием Кломифена 50 мг 1 раз в день с 3–5-го дня менструального цикла, в случае выявления инсулинорезистентности – Метформин по 500 мг 2 раза в день утром и вечером перед едой.

Тщательно изучали анамнез, уточняли жалобы, оценивали наличие клинических симптомов гиперандрогении, а также нарушений менструального цикла. Для оценки антропометрических данных использовали индекс массы тела (ИМТ), который вычисляли как отношение массы тела (в кг) к росту (в м<sup>2</sup>). Для определения содержания жировой ткани, которая является гормональным органом с наличием рецепторных систем к стероидным гормонам, использовали метод биоимпедансного анализа.

Базальные уровни гормонов: ФСГ, ЛГ, пролактин, эстрадиол, дегидроэпандростерона сульфата (ДГЭАС), кортизола, антимюллерова гормона (АМГ) определяли на 3-й день цикла, а уровень прогестерона – на 21–24-й дни менструального цикла методом иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку материала осуществляли с использованием методов вариационной статистики с помощью пакета программы Microsoft Office Excel 2003. Разницу между сравниваемыми величинами считали достоверной при P<0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На начало исследования все пациентки имели избыточную массу тела и не было установлено статистически значимой разницы между показателями ИМТ в группах наблюдения. Через 3 мес лечения фиксировали снижение ИМТ в обеих группах, однако это было статистически недостоверно. Через 6 мес лечения ИМТ снизился в 1-й группе на 6,9±0,8% и на 5,2±0,6% – во 2-й группе.

Одним из проявлений СПКЯ у тематических больных были олиго- и хроническая ановуляция в чередовании с недостаточностью лютеиновой фазы (НЛФ). Уже через 3 мес число женщин с регулярным менструальным циклом увеличилось в 3,4 раза. Анализ гормональных показателей выявил, что в процессе лечения концентрация ЛГ снизилась в 1-й группе через 3 мес до 8,64±1,06 мМЕ/л (p<0,05), через 6 мес – до 4,83±1,2 мМЕ/л. Соотношение ЛГ/ФСГ у больных достоверно снизилось в обеих группах. Статистически значимых изменений концентрации эстрадиола в процессе лечения не отмечено (Е<sub>2</sub> – 0,39±0,05 нмоль/л до лечения, в 1-й группе через 3 мес – 0,4±0,04 нмоль/л, во 2-й группе – 0,39±0,06 нмоль/л).

Уровень прогестерона до лечения между группами статистически не отличался. Через 3 мес после лечения в 1-й группе он повысился достоверно, во 2-й группе была установлена только его тенденция к повышению (6,94±1,2 нг/мл).

Статистически значимой разницы в показателях средних концентраций АМГ ни между группами, ни между их значениями в динамике отмечено не было.

Через 6 мес после лечения наблюдалось достоверно значимое снижение уровня ДГЭАС у женщин 1-й группы – 2,16±0,72 мг/мл, у женщин 2-й группы концентрация указанного гормона не изменилась.

Совокупность компонентов диетической добавки Проталис, состоящей из D-хиро-инозитола, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub> и марганца, позволила клинически уменьшить количество косметических проблем у контингента больных с СПКЯ: улучшилось состояние кожи, уменьшилось акне, снизилось гирсутное число.

После проведенного лечения через 9–12 мес беременность наступила у 8 пациенток 1-й группы (26,6%), во 2-й группе беременность диагностировали в 10% случаев.

### ВЫВОДЫ

Проведенные исследования показали, что прием Проталиса в комплексной терапии женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) позволяет добиться более эффективно результата как в клинических проявлениях и нормализации гормональных показателей, так и в реабилитации репродуктивной функции.

Учитывая необходимость нормализации овуляции и снижения уровня андрогенов, что повышает фертильность при СПКЯ, который является одной из распространенных форм эндокринопатий, можно рекомендовать включить D-хиро-инозитол (Проталис) в гинекологическую и репродуктивную практику, в состав комплексной терапии СПКЯ и женского бесплодия, являющегося частым осложнением этого заболевания.

Беря во внимание научные исследования, проведенные в ряде клиник и посвященные доказательной базе того, что сигнальные молекулы, которые синтезируются с или при помощи инозитола (Проталис), принимают участие в обеспечении функционирования центральной нервной системы, репродукции, метаболизма углеводов, можно предположить о возможности использования этого метода в гинекологической практике. Однако данное утверждение нуждается в продолжении исследований применения Проталиса при СПКЯ без использования метформина.

**Обговорення нового підходу до менеджменту синдрому полікістозних яєчників**  
**З.М. Дубоссарська**

**Мета дослідження:** критичне оцінювання сучасних методів лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) залежно від репродуктивних планів – необхідності терапії при безплідності або усунення косметичних проблем з включенням у комплексну програму лікування Проталісом.

**Матеріали та методи.** Обстежено 40 жінок у віці від 20 до 37 років, яким було підтверджено діагноз СПКЯ на підставі критеріїв Роттердамського Консенсусу. Пацієнтки були розподілені на дві групи: 1-а група (n=30) отримувала традиційну терапію в індивідуальному режимі: лапароскопічний дрільінг яєчників, метформін, модифікація способу життя і Проталіс; 2-а група (n=10) отримувала лікування без застосування Проталісу. Контроль клінічних, гормональних проявів СПКЯ проводили через 3, 6, 9, 12 міс.

**Результати.** Використання комплексної терапії СПКЯ з включенням Проталісу сприяло статистично недостовірному зниженню ІМТ, проте кількість жінок з регулярним менструальним циклом збільшилася в 3,4 разу, а відновлення репродуктивної функції було досягнуто у 26,6% випадків (проти 10% випадків – без застосування Проталісу). Дана терапія сприяла зменшенню косметичних проблем, що супроводжувалося поліпшенням стану шкіри, зменшенням акне, зниженням гірсутного числа, а при комплексному підході до репродуктивного здоров'я – поліпшенням якості життя.

**Заключення.** Практикуючі акушери-гінекологи, вивчаючи низку гіпотез з приводу етіології СПКЯ, його генетичного і епігенетичного походження, встановили, що синдром є результатом дефектів не одного гена, а багатьох генів, що, у свою чергу, пояснює фенотип пацієнтки і варіабельність СПКЯ залежно від метаболічних розладів. Зміна способу життя, у тому числі дієта і фізичні вправи, є наріжним каменем менеджменту пацієнток з СПКЯ, які мають надмірну масу тіла або ожиріння, зокрема абдомінального типу, і можуть зменшувати деякі прояви СПКЯ. З огляду на ефективність використання Проталісу в нашому дослідженні і документованих зарубіжних дослідженнях у комплексній терапії СПКЯ його можна рекомендувати для застосування у клінічній практиці.

**Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників, хронічна ановуляція, гіперандрогенія, Проталіс.

**Discussion of new approach to the management of polycystic ovary syndrome**  
**Z.M. Doubossarskaya**

**The objective:** Critical evaluation of modern therapeutic methods for polycystic ovary syndrome (POS); depending of reproductive plans for infertility therapy needed or removing of cosmetic issues by including Protalis to complex therapy program.

**Patients and methods.** 40 women in the age from 27 to 37; with confirmed diagnosis of POS according to criteria of Rotterdam consensus were examined. They were divided to 2 subgroups; first (30) got traditional therapy with individual variations: laparoscopic drilling of ovaries, Metphormin, lifestyle modification and Protalis. Second group got their therapy without Protalis. Every 3, 6, 9, 12 months clinical, hormonal manifestations of POS were controlled.

**Results.** Usage of complex therapy of POS with Protalis facilitated statistically unreliable lowering of BMI; but number of women with irregular menstrual periods increased in 3,4 times; restoration of reproductive function were happened in 26,6 % cases (10% without Protalis). This therapy facilitated diminishing of cosmetic issues, better skin conditions. Diminishing of acne, lowering of hirsute number and with complex approach to reproductive health they got better life quality.

**Conclusions.** Practicing gynecologists after the studies of several etiological hypotheses about POS, realized that syndrome is a defect of not only one gene but it is polygenic and it is explain phenotype of patients and all variations depending of a type of metabolic disorders. Life style changes (diet and exercises) are cornerstone of management of patients with POS with high body mass and obesity (particularly abdominal) and they can lower many symptoms of POS? considering effectiveness of usage of Protalis in the complex therapy of POS in our study and in documented foreign studies it can be recommended in usage in clinical practice.

**Key words:** polycystic ovary syndrome, chronic anovulation, hyperandrogeny, Protalis.

**Сведения об авторе**

Дубоссарская Зинаида Михайловна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. Владимира Вернадского, 9; тел.: (0562) 68-53-07

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Долл И., Долл Р., Булинг К., Дис К. Диагностика и терапия синдрома поликистозных яичников: результаты опроса немецких гинекологов и обзор литературы. // Акуш. и гинек. – 2013. – № 2 (2) – С. 37–44.
2. Дубоссарская З.М. Гиперандрогенія и ожирение у женщин // З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская // Репродуктивная эндокринология (перинатальные, акушерские и гинекологические аспекты). – 2008. – С. 229–280.
3. Рыкова О.В. Синдром поликистозных яичников: лабораторная диагностика гиперандрогенного статуса женщины // Consilium Medicum Ukraina. Спецвыпуск лаборатории «Синево». – 2015. – С. 8–10.
4. Національний консенсус щодо ведення пацієнток із гіперандрогенією // Камінський В.В., Татарчук Т.Ф., Дубоссарська Ю.О., Дубоссарська З.М. та ін. // Репродуктивна ендокринологія. – 2016. – № 4 (30) – С. 19–31.
5. Ципкун А.Г. Фармакологічна характеристика та використання міо-інозитолу в гінекологічній практиці // Репродуктивна ендокринологія. – 2015. – № 5 (25) – С. 28–30.
6. Berridge M., Irvine R. Inositol phosphate and cell signaling // Nature. – 1989. – № 36: 197–205.
7. Ciotta L., Straccadano M., Pagano I. и соавт. Effekt of myo-inositol supplementation oocytes quality on PCOS patients: a double blind trial. // Eur Rev Med Pharmacol. – 2011. – № 15: 509–514.
8. Dumesic O., Richards J. Ontogeny of the ovary in polycystic ovary syndrome. // Fertility and Sterility. – 2013. – №100: 23–38.
9. Синдром поликистозных яичников. Официальное заявление Европейского общества эндокринологии. ESE. / Jerard C., Digver D., Diamantikandarakis E. и соавт. // Eur. J. of Endocrin. – 2014. – №171: 1–29.
10. Farguhar C., Litford R.J., Marjoribanks J. Laparoscopic “drilling” by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrom. – 2005. – CD 001122.
11. Pasquali R., Gambineri A. Glucose intolerance states in women with polycystic ovary syndrome // Journal of Endocrinological Investigation. – 2013. – № 36: 648–653.
12. Stein I., Levental M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. // Am. J. Obstet Gynecol. – 1935. – № 29: 181–191.
13. Stumpf W., Sar M., Reid F. и соавт. Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. // Science. – 1979. – № 206: 1188–1190.
14. Welt C., Carmina E. Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2013. – № 98: 4629–4638.

Статья поступила в редакцию 21.07.17