



Эффективность применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением

Н.И. Тапильская^{✉1,2}, И.Н. Сажина³, М.Д. Андреева⁴, О.В. Сорокина⁵

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

³Многопрофильная клиника здоровья семьи и репродукции «Ника Спринг», Нижний Новгород, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет», Краснодар, Россия;

⁵ФГБУ «Консультативно-диагностический центр с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Цель. Оценка влияния комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой (Дикироген®) на восстановление регулярного менструального цикла, наступление овуляции и беременности, а также оценка переносимости и удовлетворенности участниц исследования.

Материалы и методы. Проведено проспективное (n=60) многоцентровое (n=4) наблюдательное исследование по оценке эффективности комплекса Дикироген® в качестве прегравидарной подготовки у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением. Режим применения препарата Дикироген® – по 1 саше 2 раза в сутки на протяжении 180 (±3) дней. Исследовалась динамика индекса массы тела, окружности талии (ОТ), выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза и яичников, проводилась оценка гирсутизма, выраженности акне (по опроснику Кука), депрессивных симптомов (по шкале Гамильтона), качества жизни (по опроснику SF36).

Результаты. В исследование были включены 60 пациенток в возрасте от 23 до 37 лет, средний возраст которых составил 30,93±3,79 года. Частота наступления беременности на фоне терапии составила 31,7%. За период наблюдения достоверно уменьшилась ОТ, снизились выраженность акне, а также количество баллов по шкале Гамильтона, увеличилось количество баллов по опроснику SF36.

Заключение. Дикироген® представляет собой крайне перспективную композицию веществ в оптимальных дозах, которые подобраны с учетом синергизма компонентов, суточной потребности, особенностей кишечного всасывания, характера питания. Его применение у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением способствует снижению массы тела, восстановлению овуляторного менструального цикла и повышению качества жизни.

Ключевые слова: нерегулярный менструальный цикл, синдром поликистозных яичников, ановуляторное бесплодие, миоинозитол, D-хиро-инозитол, Дикироген

Для цитирования: Тапильская Н.И., Сажина И.Н., Андреева М.Д., Сорокина О.В. Эффективность применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением. Гинекология. 2022;24(2):101–107. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201393

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) относят к категории эндокринно-метаболических нарушений, характерных для женщин репродуктивного возраста. Частота данного заболевания составляет не менее 6–10%, а с учетом субклинических вариантов – до 20% [1]. СПЯ проявляется олиго- и аменореей, ановуляцией, гиперандрогенией, морфологическими изменениями яичников, определяемыми

при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ). В результате встречи и обмена мнениями, проведенных в Роттердаме (2003), Европейское общество по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) пришли к совместному заключению, что для постановки диагноза СПЯ требуется наличие по крайней мере 2 из 3 вышеперечисленных признаков [2].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Тапильская Наталья Игоревна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «СПбГПМУ», вед. науч. сотр. отд-ния вспомогательных репродуктивных технологий ФГБНУ «НИИ АИР им. Д.О. Отта». E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Сажина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог многопрофильной клиники здоровья семьи и репродукции «Ника Спринг». E-mail: irina-sazhina@yandex.ru

Андреева Маргарита Дарчовна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «КубГМУ». E-mail: andreeva_md@mail.ru; ORCID 0000-0002-6524-3965

Сорокина Ольга Вячеславовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог ФГБУ «КДЦ с поликлиникой». E-mail: ov.sorok@yandex.ru

✉ **Natalya I. Tapilskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Paediatric Medical University, Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology. E-mail: tapnatalia@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5309-0087

Irina N. Sazhina – Cand. Sci. (Med.), Multidisciplinary Clinic for Family Health and Reproduction “Nika Spring”. E-mail: irina-sazhina@yandex.ru

Margarita D. Andreeva – D. Sci. (Med.), Prof., Kuban State Medical University. E-mail: andreeva_md@mail.ru; ORCID 0000-0002-6524-3965

Olga V. Sorokina – Cand. Sci. (Med.), Consulting and diagnostic center with a polyclinic. E-mail: ov.sorok@yandex.ru

Clinical effect of the combination of myoinositol and D-chiroinositol in the ratio 5:1 with manganese and folic acid on female reproductive function in patients with anovulatory infertility in patients with abnormal menstrual cycles and obesity

Natalya I. Tapilskaya^{1,2}, Irina N. Sazhina³, Margarita D. Andreeva⁴, Olga V. Sorokina⁵

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

³Multidisciplinary clinic for family health and reproduction "Nika Spring", Nizhnij Novgorod, Russia

⁴Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁵Consulting and diagnostic center with a polyclinic, St. Petersburg, Russia

Abstract

Aim. Effect of daily use of the combination of myoinositol and D-chiroinositol with manganese and folic acid (Dikirogen®) on the onset of a regular menstrual cycle, ovulation, pregnancy, tolerance and satisfaction of the study participants.

Materials and methods. The study involved 60 women aged 40 years and younger, the average age was 30,93±3,79 years. Duration of taking Dikirogen was 170±3 days, participants observation was 180±3 days. Body mass index, waist circumference (WC), ultrasound of the pelvic organs and ovaries, assessment of hirsutism (Ferryman-Gallway scale), acne severity (Cook questionnaire), depressive symptoms (Hamilton scale), quality of life (SF36 questionnaire) were performed during the study.

Results. The pregnancy rate at the end of the study was 31.7%. During the daily using of the Dikirogen®, there was a decrease in WC ($p=0,007$), the severity of acne ($p=0,002$) and the number of points on the Hamilton scale ($p=0,04$). Also there was an increase in the number of points on the SF36 questionnaire ($p=0,0001$). 93.33% of the woman has been reported that the Dikirogen® was well tolerated.

Conclusion. Dikirogen® is an optimal doses chemical composition, selected taking into account the synergism of the components and the daily requirement, and it is effective in treatment for women with anovulatory infertility.

Keywords: polycystic ovary syndrome, anovulatory infertility, myoInositol, D-chiroinositol, Dikirogen®

For citation: Tapilskaya NI, Sazhina IN, Andreeva MD, Sorokina OV. Clinical effect of the combination of myoinositol and D-chiroinositol in the ratio 5:1 with manganese and folic acid on female reproductive function in patients with anovulatory infertility in patients with abnormal menstrual cycles and obesity. Gynecology. 2022;24(2):101–107. DOI: 10.26442/20795696.2022.2.201393

Портрет пациентки с СПЯ, относящейся к наиболее часто встречающимся фенотипам – классическому (фенотип А), ановуляторному (фенотип В), имеет клинические маркеры инсулинорезистентности, абдоминального ожирения и гиперандрогении [3].

Нарушение действия инсулина при СПЯ обусловлено пост-рецепторными внутриклеточными нарушениями, например расстройством сигнальной трансдукции за счет дефекта фосфатидилинозитола (ФИ) [4]. Также звеном патогенеза является избыточное фосфорилирование серинового основания в структуре инсулинового рецептора (IR) и рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR), что приводит к повышению активности основного фермента биосинтеза андрогенов – 17 α -гидроксилазы (цитохрома P450c17), а также 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и ароматазы [5].

Активность инсулина зависит, в том числе, и от инозитол-фосфатной системы, в частности, инсулинорезистентность сопряжена с недостаточностью D-хироинозитола (ДХИ) [6]. Выявление нарушений в передаче инсулинового сигнала, связанных с дефектом в проводящем пути, с участием вторичного посредника – инозитолфосфогликана (IPG), открыло новые горизонты лечения СПЯ [7]. Известно, что IPG играет роль в активации ферментов, контролирующих метаболизм глюкозы [8]. Резистентность к инсулину при СПЯ может быть связана с нарушениями метаболизма миоинозитола (МИ) или медиаторов IPG [9]. Основной функцией МИ и его производных является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования целого ряда рецепторов (к инсулину, репродуктивным гормонам, факторам роста, катехоламинам и др.). МИ выступает в качестве передатчика сигнала регуляции уровня

внутриклеточного кальция, сигнала от IR, участвует в расщеплении жиров и регуляции уровня холестерина в крови, модуляции активности нейротрансмиттеров [10].

МИ и ДХИ необходимы для поддержания физиологического функционирования яичников, и их применение перспективно для снижения инсулинорезистентности как основного звена патогенеза СПЯ [11]. Клиническое применение данных предшественников инозитолтрифосфатов имеет значение для регуляции ритма менструаций, лечения овуляторной дисфункции, восстановления фертильности и снижения метаболических рисков у пациенток с СПЯ [12].

Материалы и методы

Общий дизайн исследования. С августа 2020 по октябрь 2021 г. включительно проведено проспективное (n=60) многоцентровое (n=4) наблюдательное исследование по оценке эффективности комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой (Дикироген®) в качестве прегравидарной подготовки у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением. Режим применения Дикироген® – по 1 саше 2 раза в сутки.

Длительность наблюдения за участницами исследования составила 180 (±3) дней, количество визитов с момента включения в исследование – 7. Первый визит проводился в момент включения в исследование, второй и последующие – 1 раз в 30 (±3) дней.

Цель исследования – оценить влияние комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1, марганца и фолиевой кислоты (Дикироген®) на наступление регулярного менструального цикла, овуляции и беременности, а также его переносимость и удовлетворенность участниц исследования.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 38 лет в момент включения в протокол;
- нерегулярный менструальный цикл;
- индекс массы тела (ИМТ) по Кетле от 30,0 до 39,0 кг/м² в момент включения в исследование;
- диагноз СПЯ, установленный на основании Роттердамских критериев;
- нарушение толерантности к глюкозе, установленное на основании глюкозотолерантного теста, выполненного в течение 12 мес до включения в исследование;
- планирование беременности в момент включения в исследование;
- отсутствие противопоказаний к назначению средства Дикироген®;
- подписание письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- возраст <18 и >38 лет;
- регулярный менструальный цикл;
- беременность, лактация в период исследования или менее 6 мес после родов, аборта, завершение лактации в момент начала прохождения скрининга;
- прием комбинированных оральных контрацептивов или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормонов позднее чем за 8 и 12 нед соответственно до момента включения в исследование;
- наличие любого значимого гинекологического заболевания, требующего лечения;
- наличие аменореи, вызванной любым значимым гинекологическим или эндокринным заболеванием, выявленной до скрининга или при скрининге;
- острое или хроническое атипичное кровотечение из половых органов;
- патологические изменения по результатам исследования мазка из шейки матки, требующие хирургического лечения;
- наличие хронического болевого синдрома;
- наличие злокачественных новообразований любой локализации, в том числе и в анамнезе;
- наличие сахарного диабета или любых других эндокринных заболеваний, за исключением аутоиммунного тиреоидита, требующих назначения системной терапии и/или хирургического лечения;
- наличие вирусных гепатитов В, С, ВИЧ-1/2, в том числе в анамнезе;
- наличие психиатрических заболеваний, избыточное потребление алкоголя или психотропных веществ в анамнезе;
- применение лекарственных препаратов, которые могут значительно влиять на фармакокинетику исследуемого средства;
- наличие любых значимых соматических заболеваний, которые могут повлиять на течение беременности, родов и послеродового периода;
- зарегистрированная в анамнезе реакция гиперчувствительности или непереносимость действующего вещества, или любого вспомогательного вещества в составе исследуемого средства;
- любое состояние организма, которое, по заключению исследователя, может повлиять на прохождение процедур протокола и других мероприятий в рамках исследования.

Критерии исключения:

- наступление беременности или вступление в протокол вспомогательных репродуктивных технологий в процессе приема средства Дикироген®;

- наличие любого значимого клинического события, включая острое респираторное заболевание средней и тяжелой степени тяжести, которое, по мнению исследователей, способно отразиться на данных исследования и повлиять на течение беременности.

Первичные конечные точки:

- оценка влияния длительного режима применения комплекса Дикироген® на наступление регулярного менструального цикла;
- оценка влияния длительного режима применения комплекса Дикироген® на наступление овуляции.

Вторичные конечные точки:

- наступление беременности на фоне приема комплекса Дикироген®;
- оценка переносимости комплекса Дикироген®.

Объем обследования. До включения в исследование проводились сбор анамнеза, уточнение длительности менструального цикла, соответствие пациенток критериям включения/невключения, назначение дообследования пациентки. Объем обследования пациенток в зависимости от ранее установленных диагнозов соответствовал требованиям руководящих документов Минздрава России: клинических рекомендаций, Порядков и Стандартов оказания медицинской помощи.

На каждом визите выполняли общий и гинекологический осмотр, взвешивание пациенток с определением ИМТ (по Кетле, кг/м²), измерение окружности талии (ОТ, см), УЗИ органов малого таза и яичников с подсчетом количества и размеров фолликулов. Оценку гирсутизма проводили по шкале Ферримана–Голлвея, оценку выраженности акне – по шкале Кука. Также проводили анкетирование с использованием шкалы депрессии Гамильтона (HDRS) и оценку качества жизни по шкале SF36. На первом визите всем пациенткам выдавались менструальный календарь и дневник пациента для фиксации выраженности симптомов дерматопатии (акне, сальность кожи, волос), при этом на втором и последующих визитах контролировались полнота и правильность их заполнения.

Также в процессе выполнения клинического протокола проводилось анкетирование пациенток, содержащее вопросы относительно жалоб и особенностей применения исследуемого средства.

Статистический анализ результатов исследования

Описание качественных признаков представлено в виде абсолютных (количество) и относительных (удельный вес, %) данных, количественных признаков в зависимости от варианта распределения признака: по одновыборочному критерию Колмогорова–Смирнова представлено в виде средних значений ± стандартное отклонение (нормальное распределение) или в виде медианы с границами 25 и 75%-го перцентилей (ненормальное распределение). С учетом небольшого размера выборки внутрigrупповое сравнение количественных данных в зависимости от вида распределения проводили с помощью параметрических или непараметрических методов: t-теста Стьюдента или U-критерия Манна–Уитни. Во всех случаях критический уровень значимости принимался за $p < 0,05$.

Этические правила и нормы

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека», действующими Порядками и Стандартами оказания медицинской помощи и другими

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование
Table 1. Clinical characteristics of the patients included in the study

Показатель	Значение		
	всего	беременность, наступившая в ходе исследования	
		да	нет
<i>Емкость исследования</i>			
Количество пациенток, включенных в исследование	60	19	41
<i>Социальный возраст субъектов исследования</i>			
Средний возраст, лет	30,93±3,79	29,89±4,11	31,41±3,58
Медиана [25%, 75% перцентиль]*, лет	31,5 [28; 34,75]	31 [25; 32]	32 [28,5; 35]
[минимальный; максимальный]*, лет	23; 37	23; 36	24; 37
От 23 до 25, n (%)	8 (13,33)	5 (26,32)	3 (7,32)
От 26 до 30, n (%)	19 (31,67)	4 (21,1)	15 (36,59)
От 31 до 35, n (%)	29 (48,33)	8 (42,11)	21 (51,22)
От 36 до 37, n (%)	4 (6,67)	2 (10,53)	2 (4,88)
<i>Акушерско-гинекологический анамнез</i>			
Беременность в анамнезе, n (%)			
Не было	53 (88,3)	15 (78,9)	38 (92,7)
1	7 (11,7)	4 (21,1)	3 (7,3)
Роды в анамнезе, n (%)			
Не было	58 (96,7)	18 (94,7)	40 (97,6)
1	2 (3,3)	1 (5,3)	1 (2,4)
Артифициальные аборты в анамнезе, n (%)			
Не было	56 (93,33)	18 (94,7)	38 (92,7)
1	4 (6,67)	1 (5,3)	3 (7,3)

применимыми регуляторными требованиями к проведению клинических исследований и наблюдательных программ в Российской Федерации.

Результаты

В исследование были включены 60 пациенток в возрасте от 23 до 37 лет, средний возраст составил 30,93±3,79 года. У 96,7% женщин до включения в исследование был выставлен диагноз ановуляторного бесплодия, средняя длительность бесплодия составила 27,46±19,5 мес (табл. 1).

За период скрининга с помощью дневника менструации было установлено, что средняя длительность менструального цикла составила 53,4±23,78 дня. Средние показатели ИМТ и ОТ на визите включения в исследование составили 32,76±3,396 кг/см² и 99,43±10,08 см соответственно. На старте исследования среднее количество баллов по шкале Ферримана-Голлвея составило 8 [4,5; 10,5] балла, выраженности акне по шкале Кука – 3,5 [2,0; 4,0] балла. При анкетировании с использованием шкалы HDRS получено 8,00 [7,25; 9,75] балла, при оценке качества жизни по шкале SF36 среднее количество баллов составило 43,76±16,88 балла.

Завершили исследование 68,3% пациенток, 31,7% женщин были исключены из исследования по причине наступления беременности, при этом у 3 пациенток беременность была зарегистрирована на 3, 4 и 5-м визитах соответственно, у 4 пациенток беременность наступила к 6-му, у 12 – к 7-му визиту. Среднее время до наступления беременности в исследовании – 159,4±43,09 дня.

За время наблюдения при выполнении УЗИ признаки овуляции были зафиксированы у 23 пациенток. При этом среднее количество дней до наступления овуляции составило 112,74±58,66. В среднем на 4,13±1,94 цикла у пациенток происходила овуляция.

За период наблюдения за пациентками к концу исследования (на 7-м визите) было зарегистрировано уменьшение окружности талии с 99,43±10,08 см в начале исследования до 92,44±12,11 см. С 4-го визита и до конца исследования зафиксировано достоверное снижение количества баллов по шкале Кука с 3,5 [2,0; 4,0] до 1,14±1,46, характеризующей выраженность акне. Начиная с 3-го визита достоверно увеличилось количество баллов по опроснику SF36 с 43,76±16,88 до 53,16±14,63 и снизилось количество баллов по шкале Га-

Таблица 2. Динамика ИМТ, ОТ, размера яичников, гирсутизма, акне, SF36, шкалы Гамильтона у пациенток на протяжении исследования
Table 2. Dynamics of BMI, OT, ovarian size, hirsutism, acne, SF36, Hamilton Scale in the patients during the study

	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6	Визит 7
Количество пациенток	60	60	59	58	57	53	41
ИМТ, кг/м ²	32,76±3,396	29,65±4,87	29,59±5,06	31,54±3,31	28,55±4,56	28,63±4,37	30,18±2,9
Изменение		0,625	0,145	0,531	0,095	0,111	0,407
ОТ, см	99,43±10,08	93,83±14,106	93,33±15,36	94,95±10,7	93,40±17,27	93,60±16,88	92,44±12,11
Изменение		0,889	0,657	0,056	0,055	0,067	0,007
Длительность менструального цикла, дни	53,4±23,78	42,0 [33; 54]	45,82±22,6	41,25±23,36	38,5 [32; 49,75]	38 [34; 50]	44,29±28,63
Изменение		0,078	0,095	0,007	0,004	0,001	0,13
Размер правого яичника, мм	15,16±3,51	14,99±3,31	15,59±3,87	16,30±6,15	14,98±4,54	16,76±4,42	15,01±4,89
Изменение		0,367	0,299	0,45	0,128	0,402	0,46
Размер левого яичника, мм	13,94±2,81	13,57±2,52	12,89±2,21	13,97±5,93	12,33±2,62	11,52±1,37	11,61±1,38
Изменение		0,56	0,13	0,66	0,176	0,09	0,12
Выраженность гирсутизма по шкале Ферримана-Голлвея, баллы	8,0 [4,5; 10,5]	6,86±4,06	6,57±4,32	6,67±4,37	6,83±4,17	6,67±4,46	6,20±4,2
Изменение		0,34	0,29	0,3	0,26	0,21	0,17
Выраженность акне по шкале Кука, баллы	3,5 [2,0; 4,0]	2,9±1,6	2,04±1,56	1,14±1,46	1,17±1,60	1,22±1,03	1,33±1,51
Изменение		0,724	0,07	0,005	0,0001	0,0001	0,002
Кол-во баллов по опроснику SF36	43,76±16,88	47,56±16,8	53,16±14,63	60,5±15,2	66,33±23,11	78,0 [41,25; 80,25]	64,33±21,75
Изменение		0,298	0,04	0,006	0,0001	0,0001	0,0001
Кол-во баллов по шкале Гамильтона	13,29±9,91	13,00±10,36	8,0 [7,25; 8,75]	9,17±4,31	8,17±4,31	8,00 [6,0; 9,0]	9,83±4,491
Изменение		0,82	0,02	0,03	0,017	0,001	0,04

Таблица 3. Состав и свойства препарата Дикироген®		
Table 3. Composition and properties of Dikirogen®		
Вещество	Кол-во в 1 таблетке	Основное действие компонента
МИ	1000,0 мг	Снижение выраженности инсулинорезистентности
ДХИ	200,0 мг	Активация углеводного и липидного обмена. Гепатопротекторный эффект
Марганец	5 мг	Стимуляция секреции гонадотропинов. Усиление биологических эффектов прогестагенов и железа. Антиоксидантное действие
Фолиевая кислота	200 мкг	Метаболизм гомоцистеина и метионина. Донор метильной группы в процессах эпигенетической модификации генома

милльтона – с $13,29 \pm 9,91$ до $8,0$ [7,25; 8,75]. Данная тенденция также сохранялась до завершения исследования. Достоверных различий при сравнении определенных с помощью УЗИ размеров яичников, а также среднего количества баллов, отражающих выраженность гирсутизма по шкале Ферримана–Голлвея, на протяжении исследования не получено (табл. 2).

При ретроспективном внутрigrупповом анализе между пациентками, у которых была диагностирована беременность (1-я группа), и остальными женщинами (2-я группа) не было существенных различий по сравниваемым параметрам, определенным в начале исследования. Группы не отличались между собой по возрасту: средний возраст в 1-й группе составил $29,89 \pm 4,11$ года, а во 2-й – $31,41 \pm 3,58$ года ($p=0,229$). Средняя длительность менструального цикла в 1-й группе составила $50,33 \pm 14,25$ дня, а во 2-й – $47,5 \pm 27,69$ дня. Средний ИМТ в 1-й группе составил $32,08 \pm 3,64$ кг/см², а во 2-й – $34,07 \pm 2,28$ кг/см². Средний размер ОТ в 1-й группе составил $97,93 \pm 10,72$ см, а во 2-й – $102,32 \pm 8,28$ см.

Отметили хорошую переносимость комплекса Дикироген® и не испытывали никаких побочных эффектов и нежелательных явлений при его использовании 56 (93,33%) респонденток исследования. Наличие нежелательных реакций в виде учащения стула отметили 4 (6,67%) пациентки. После завершения исследования положительный эффект от длительного использования комплекса Дикироген® отметили 91,7% участниц.

Обсуждение

МИ и ДХИ являются предшественниками фосфоинозитидов, способных влиять на внутриклеточные метаболические процессы, активируя ключевые ферменты окислительного и неокислительного метаболизма глюкозы [13]. В клеточных мембранах МИ находится в виде фосфатидил-миоинозитола, является предшественником инозитолтрифосфата, выступает как вторичный мессенджер, регулирующий деятельность ряда гормонов, таких как инсулин и фолликулостимулирующий гормон. МИ является важным компонентом структур липидов, таких как фосфатидил-инозитол и другие фосфолипиды, в том числе фосфатидил-инозитол фосфаты) [4]. МИ является синергистом витаминов (B₅, PP), минералов (кальция, магния) и фолатов [14].

МИ и ДХИ синергично участвуют в метаболизме, транспорте и расщеплении глюкозы и ее превращении в гликоген [15]. ДХИ задействован в передаче сигнала от рецепторов инсулина и стимуляции ферментов, участвующих в регуляции метаболизма глюкозы (например, пируватдегидрогеназы, протеинфосфатазы 2С, инозитолфосфатглицана) [6]. МИ усиливает поглощение глюкозы клетками, так как индуцирует транслокацию транспортера глюкозы в клеточную мембрану [7]. ДХИ стимулирует пируватдегидрогеназу и поддерживает выработку аденозинтрифосфата через цикл Кребса [9]. МИ открывает, а ДХИ закрывает так называемое

инсулиновое окно. Более того, некоторые данные указывают на то, что ДХИ-гликаны специфически стимулируют секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы [11].

В процессе созревания ооцитов первостепенная роль производных МИ состоит в формировании кальций-опосредованных сигналов от рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона [16], а также подготовке к успешной активации яйцеклетки в момент оплодотворения [5]. Также инозитолы действуют синергично с фолатами, регулируя процессы метилирования ДНК клеток [3].

Ионы марганца стимулируют секрецию гонадотропинов, способствуют сохранению нормофизиологического цикла, поддерживая антиоксидантный ресурс организма [17] и активность Cu/Zn-супероксиддисмутазы, которая волнообразно изменяется, имея максимум в середине менструального цикла.

Использование комбинации МИ+ДХИ в соотношении 5:1, марганца и фолиевой кислоты позволяет достичь хорошей динамики в снижении избыточной массы тела, нормализации уровней липидов, глюкозы и инсулина в крови, восстановлении овуляторного менструального цикла, повышении качества ооцитов, профилактике гестационного сахарного диабета у беременных и макросомии у плода, при этом ДХИ более эффективен, чем МИ, в снижении риска фолатрезистентных дефектов нервной трубки (табл. 3). Дополнение комбинации МИ+ДХИ в соотношении 5:1 фолиевой кислотой и марганцем повышает эффективность воздействия на инсулинорезистентность и профилактики пороков развития плода [5]. Ионы марганца необходимы для поддержания менструального цикла, структуры соединительной ткани, системы антиоксидантной защиты и биологических эффектов железа у беременной и плода [17].

Заключение

Дикироген® представляет собой крайне перспективную композицию веществ в оптимальных дозах, которые подобраны с учетом синергизма компонентов, суточной потребности, особенностей кишечного всасывания. Его применение у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением способствует снижению массы тела, восстановлению овуляторного менструального цикла и повышению качества жизни.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Статья публикуется при финансовой поддержке компании ООО «Инвар».

Funding source. This study was supported by Invar Ltd.

Литература/References

- Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1):6-15. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
- Чернуха Г.Е., Найдуклова А.А., Удовиченко М.А., и др. Андрогенный профиль пациенток с синдромом поликистозных яичников и его взаимосвязь с метаболической дисфункцией. *Акушерство и гинекология*. 2019;11:122-8 [Chernukha GE, Naidukova AA, Udovichenko MA, et al. Androgen profile in patients with polycystic ovary syndrome and its association with metabolic dysfunction. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and gynecology)*. 2019;11:122-8 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.11.122-128
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Перспективы использования миоинозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;51:12-23 [Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA. Perspectives of using myoinositol in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance as a part of pregravid preparation for in vitro fertilization. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;51:12-23 (in Russian)].
- Moggetti P, Tosi F. Insulin resistance and PCOS: chicken or egg? *J Endocrinol Invest*. 2021;44(2):233-44. DOI:10.1007/s40618-020-01351-0
- Kiani AK, Paolacci S, Calogero AE, et al. From Myoinositol to D-chiroinositol molecular pathways. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(5):2390-402. DOI:10.26355/eurrev_202103_25279
- Dang NT, Mukai R, Yoshida K, Ashida H. D-pinitol and myoinositol stimulate translocation of glucose transporter 4 in skeletal muscle of C57BL/6 mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(5):1062-7. DOI:10.1271/bbb.90963
- Cignarella A, Mioni R, Sabbadin C, et al. Pharmacological approaches to controlling cardiometabolic risk in women with PCOS. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9554. DOI:10.3390/ijms21249554
- Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:156-68 [Torshin IYu, Gromova OA, Tetruashvili NK, et al. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual disorders, and micronutrient provision in screening reproductive-aged women. *Akusherstvo i Ginekologiya (Obstetrics and gynecology)*. 2019;5:156-68 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2019.5.156-168
- Yap A, Nishiumi S, Yoshida K, Ashida H. Rat L6 myotubes as an in vitro model system to study GLUT4-dependent glucose uptake stimulated by inositol derivatives. *Cytotechnology*. 2007;55(2-3):103-8. DOI:10.1007/s10616-007-9107-y
- Торшин И.Ю., Майорова Л.А., Уварова Е.В., и др. Хемореактивный анализ стереоизомеров инозитола: различные профили фармакологического действия миоинозитола и D-хироинозитола при нарушениях женской репродуктивной системы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(5):57-69 [Torshin IYu, Mayorova LA, Uvarova EV, et al. Chemoreactomic analysis of inositol stereoisomers: different profiles of pharmacological activity of myoinositol and D-chiroinositol in females with reproductive system disorders. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(5):57-69 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-5-57-69
- Lepore E, Lauretta R, Bianchini M, et al. Inositols Depletion and Resistance: Principal Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6796. DOI:10.3390/ijms22136796
- Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(6):770-80. DOI:10.1016/j.rbmo.2016.08.024
- Gateva A, Unfer V, Kamenov Z. The use of inositol(s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a

- comprehensive review. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(7):545-50. DOI:10.1080/09513590.2017.1421632
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Уварова Е.В., и др. Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола. *Гинекология.* 2020;22(3):21-8 [Gromova OA, Torshin IYu, Uvarova EV, et al. Systematic analysis of the biological roles and pharmacological properties of D-chiroinositol. *Gynecology.* 2020;22(3):21-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.3.200210
15. Sun TH, Heimark DB, Nguyen T, et al. Both myoinositol to chiroinositol epimerase activities and chiroinositol to myoinositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;293(3):1092-8. DOI:10.1016/S0006-291X(02)00313-3
16. Gambioli R, Montanino Oliva M, Nordio M, et al. New Insights into the activities of D-ChiroInositol: A Narrative Review. *Biomedicines.* 2021;9(10):1378. DOI:10.3390/biomedicines910137816
17. Громова О.А., Андреева Е.Н., Торшин И.Ю., и др. Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(1):103-13 [Gromova OA, Andreeva EN, Torshin IYu, et al. A systemic biological analysis of the role of manganese in obstetrics and gynaecology: women's reproductive health, menstrual cycle regulation and prevention of fetal malformations. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2020;19(1):103-13 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-1-103-113

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.03.2022



OMNIDOCTOR.RU