

Резервы улучшения качества ооцитов при синдроме поликистозных яичников

Д.м.н. Э.В. ВАРТАНЯН^{1,2}, к.м.н. К.А. ЦАТУРОВА¹, к.м.н. Е.А. ДЕВЯТОВА^{1*}, А.С. МИХАЙЛЮКОВА¹, В.А. ЛЕВИН¹, Н.Л. ПЕТУХОВА¹, А.В. МАРКИН¹, Е.М. СТЕПЦОВА¹

¹ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки», Москва, Россия, 123182; ²кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов, Москва, Россия, 117198

Цель исследования — оценить эффективность инозита у пациенток с СПКЯ в отношении улучшения качества ооцитов; качество эмбрионов после применения инозита при СПКЯ; исходы циклов ЭКО после терапии инозитом при СПКЯ.

Материал и методы. Наблюдательное сравнительное многоцентровое исследование. Критерии включения: возраст <45 лет, перенос эмбрионов (ПЭ) в цикле стимуляции суперовуляции. Критерии исключения: возраст ≥ 45 лет и старше, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, генетических синдромов, сцепленных с X-хромосомой. Пациентки 1-й группы (n=133) получали инозит 1000 мг + фолиевая кислота 100 мкг (Иноферт, «Humana Pharma International S.p.A.», Nutrilinea S.r.L. для Italfarmaco S.p.A., Италия) на этапе подготовки к ЭКО. 2-ю группу составили 137 пациенток с сохраненным овариальным резервом без СПКЯ, не получавшие инозит до наступления беременности в протоколе ЭКО. Критерии эффективности терапии: количество зрелых ооцитов и эмбрионов хорошего качества, частота наступления беременности на ПЭ, показатель «take home baby», частота невынашивания беременности.

Результаты. Количество зрелых ооцитов у женщин 1-й группы было статистически значимо выше, чем во 2-й (p<0,001). Частота наступления беременности на ПЭ (87,0% против 87,4%), показатель «take home baby» (79,6% против 89,4%), частота невынашивания беременности (14,3% против 10,6%) в группах сопоставимы.

Выводы. Применение инозита (иноферт, «Humana Pharma International S.p.A.», Nutrilinea S.r.L. для Italfarmaco S.p.A., Италия) у пациенток с СПКЯ в составе прегравидарной подготовки — эффективный метод, позволяющий улучшить качество ооцитов и положительно влияющий на прогноз цикла ЭКО. После лечения отмечаются высокие показатели частоты наступления беременности на ПЭ и «take home baby», что обосновывает целесообразность применения инозита у пациенток с СПКЯ и бесплодием.

Ключевые слова: СПКЯ, бесплодие, инозит, миоинозитол, ЭКО, беременность.

The reserves for improvement of quality of oocytes in polycystic ovarian syndrome

MD E.V. VARTANYAN^{1,2}, PhD K.A. TSATUROVA¹, PhD E.A. DEVYATOVA¹, A.S. MIKHAYLYUKOVA¹, V.A. LEVIN¹, N.L. PETUHOVA¹, A.V. MARKIN¹, E.M. STEPTSOVA¹

¹Clinic for Assisted Reproductive Technologies «Test-tube babies», Moscow, Russia, 123182; ²Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia, 117198

Objective: — to evaluate the efficacy of inosit donation (Inofert, «Humana Pharma International SpA», Nutrilinea S.r.L. for Italfarmaco SpA, Italy) for improvement of quality of oocytes in PCOS patients; to assess quality of embryos after inosit donation; secondary outcomes of IVF cycles after inosit donation in PCOS women.

Design — observational comparative multicenter research.

Material and methods. Inclusion criteria: age <45, embryo transfer (ET) at IVF cycle. Exclusion criteria: age ≥45, severe extragenital disease, genetic (X-linked) syndromes. The patients of 1st group (n=133) were administered inosit 1000 mg + folic acid 100 mkg (Inofert, «Humana Pharma International S.p.A.», Nutrilinea S.r.L. for Italfarmaco S.p.A., Italy), during preconception care. The 137 patients of 2nd group were not administered inosit before pregnancy. Criteria of efficacy: pregnancy rates per ET, «take home baby», miscarriage rates.

Results. The number of mature oocytes was significant higher in 1st group (p<0.001). Pregnancy rates per ET (87.0% versus 87.4%), «take home baby» (79.6% versus 89.4%), miscarriage rates (14.3% versus 10.6%) did not differ significantly.

Conclusion. Inosit donation (Inofert, «Humana Pharma International S.p.A.», Nutrilinea S.r.L. for Italfarmaco S.p.A.) in PCOS women as a step of preconception care is the effective means improving quality of oocytes and influences prognosis of the IVF cycle positively. After inosit donation high pregnancy rates per ET and high index of «take home baby» can be seen. That substantiates inosit donation in PCOS infertile women prior to IVF.

Keywords: polycystic ovarian syndrome (PCOS), infertility, inosit, myo-inositol, in vitro fertilization (IVF), pregnancy.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — широко распространенное эндокринное заболевание, встречающееся у 20% женщин репродуктивного возраста [1]. СПКЯ характеризуется не только гиперандрогенией и нарушениями менструального цикла, но и бесплодием, связанным с отсутствием овуляции, а также метаболическим синдромом. Ожирение — один из значимых факторов в развитии СПКЯ. С одной стороны, от 30 до 70% женщин с СПКЯ имеют избыточную массу тела, а с другой — СПКЯ часто возникает при увеличении индекса массы тела более 28,0 кг/м² [1]. На эпигенетическом уровне в период внутриутробного развития, младенчества и отрочества избыток андрогенов приводит к формированию ожирения по абдоминальному и висцеральному типу, а в более позднем возрасте — к инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [2], что впоследствии замкнет порочный круг резистентности к инсулину: «гиперинсулинизм — гиперандрогения — СПКЯ». По данным разных авторов [3], резистентность к инсулину встречается у женщин с СПКЯ, независимо от индекса массы тела.

Существуют два пути гиперпродукции андрогенов при СПКЯ. Первый связан с высоким уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) и может присутствовать у больных без ожирения и инсулинорезистентности, второй — наоборот, характерен для пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и нормальным уровнем ЛГ [4]. Инсулин действует синергически с ЛГ, стимулируя синтез тестостерона текаклетками яичника. Таким образом, он оказывает когонотропное действие на яичник, увеличивая ЛГ-индуцированный синтез и секрецию андрогенов яичниками [5]. Кроме того, гиперинсулинемия может стимулировать развитие антральных фолликулов, повышая чувствительность зернистых клеток к фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), тем самым увеличивая количество одновременно растущих антральных фолликулов. Еще в конце XX века было показано, что этот процесс сопровождается увеличением объема яичника с формированием мелкокистозных изменений в нем [6]. О важности инсулинорезистентности при СПКЯ косвенно свидетельствует тот факт, что инсулин-сенситайзеры предложены в качестве альтернативы для терапии дисфункции яичников индуцированной гиперинсулинемией [7].

Для постановки диагноза СПКЯ наиболее часто используют Роттердамские критерии Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (ASRM): 1) олиго- или ановуляция; 2) клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении; 3) поликистозная морфология яичников по данным сонографии [8]. Диагноз устанавливается при наличии двух из трех вышеперечисленных критериев.

Инозит (витамин В₈) участвует в сигнальном каскаде инсулина и оказывает специфическое воздей-

ствие на многие органы и системы. Более половины инозитзависимых белков вовлечены в поддержку жизнедеятельности сердечно-сосудистой, центральной нервной и иммунной систем. Инозитзависимые пептиды также принимают участие в работе репродуктивной системы. Исследования показали [11], что применение этого микронутриента снижает риск нарушения обмена веществ при СПКЯ у пациенток с избыточной массой тела, оказывая благотворное влияние на метаболические процессы и гормональную регуляцию функции яичников. По данным рандомизированных контролируемых исследований [9], инозит — высокоэффективное патогенетическое средство в составе комплексной терапии бесплодия у пациенток с СПКЯ.

В 2015 г. консенсусом ведущих мировых специалистов в области акушерства и гинекологии [10] установлено, что применение инозита необходимо для восполнения недостаточности этого микронутриента при СПКЯ, что клинически ориентировано на нормализацию уровня андрогенов, ФСГ, ЛГ и восстановление овуляторного менструального цикла. Кроме того, прием инозита способствует нормализации липидного профиля. Целенаправленное воздействие инозита на такие проявления СПКЯ, как резистентность к инсулину, избыточная масса тела, гиперандрогения, олиго- и аменорея, повышенный уровень ЛГ, а также антиоксидантное действие, сделали его препаратом выбора, включенным в программы лечения СПКЯ (достижение овуляции и вызревание одного качественного ооцита) и подготовки к терапии бесплодия методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в странах Европы, США, Японии, Южной Кореи и др.

Использование инозита на этапе подготовки к лечению бесплодия методом ЭКО — перспективный метод, направленный на улучшение качества ооцитов, позволяющий ускорить наступление овуляции и улучшить результаты циклов ЭКО у пациенток с СПКЯ [11].

Цель исследования — оценить эффективность инозита у пациенток с СПКЯ в отношении улучшения качества ооцитов; качество эмбрионов после применения инозита при СПКЯ; исходы циклов ЭКО после терапии инозитом при СПКЯ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено при участии клиник вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), входящих в состав саморегулируемой организации «Ассоциация клиник ВРТ» (президент — д.м.н. Э.В. Вартамян) [12], в том числе в ООО «Клиника вспомогательных репродуктивных технологий «Дети из пробирки» (дир. клиники — д.м.н. Э.В. Вартамян) на клинической базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины (зав. — член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский) факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов. В наблюдательное

сравнительное многоцентровое исследование ообраны 270 пациенток с первичным и вторичным сочетанным бесплодием, обратившиеся в клиники ВРТ Российской Федерации в период с 01.07.15 по 31.12.16. 1-ю группу составили 133 женщины с СПКЯ, 2-ю группу — 137 пациенток с сохраненным овариальным резервом без СПКЯ.

Критерии включения: возраст моложе 45 лет, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии, перенос эмбрионов (ПЭ) в цикле стимуляции супероуляции. Критерии исключения: возраст 45 лет и старше, наличие тяжелой экстрагенитальной патологии, генетических синдромов, сцепленных с X-хромосомой, обуславливающих ооцитарный фактор бесплодия, ПЭ в криопротоколе ЭКО. Измеряемые критерии эффективности терапии — исходы циклов ЭКО: количество зрелых ооцитов, количество эмбрионов хорошего качества, частота наступления беременности на ПЭ, показатель «take home baby», частота невынашивания беременности.

Перед вступлением в протокол ЭКО — на 2—3-й день менструального цикла выполняли трансвагинальное ультразвуковое исследование (ТВУЗИ). Последовательно получали изображения матки и яичников в сагитальной и поперечной плоскости. Мониторинг роста фолликулов в цикле контролируемой стимуляции супероуляции проводили путем фолликулометрии (с помощью ТВУЗИ), также оценивали концентрацию ФСГ, ЛГ, эстрадиола в сыворотке крови микроиммунофлуоресцентным методом. Нормативные значения для первой фазы менструального цикла составили: ФСГ — 3,5—13 мМЕд/мл, ЛГ — 1,7—13,3 мМЕд/мл, эстрадиол — 23—179 пг/мл.

На этапе прегравидарной подготовки все пациентки 1-й группы получали инозит 1000 мг + фолиевая кислота 100 мкг, 1 саше в сутки (Иноферт, «Humana Pharma International S.p.A.», Nutrilinea S.r.l. для Italfarmaco S.p.A., Италия) перорально в течение 3 мес и во время стимуляции супероуляции. Пациентки 2-й группы получали только фолиевую кислоту 400 мкг + цианокобаламин 2 мкг, 1 таблетка в сутки (Фолибер, «Italfarmaco S.p.A.» Италия) перорально в течение 3 мес, во время протокола стимуляции супероуляции и далее до 12 нед гестации).

Контролируемую индукцию супероуляции проводили по двум схемам:

1) протокол с применением препарата, содержащего ФСГ (фоллитропин альфа 150 МЕ/сут, подкожно, по схеме), назначая его с 3—5-го дня менструального цикла. Продолжительность введения препарата ФСГ составила от 9 до 12 дней и зависела от размеров доминантного фолликула, по данным фолликулометрии. С 5-го по 12-й день на фоне продолжающейся стимуляции супероуляции применяли также препарат антагониста гонадотропин-рилизинг-гормона — ант-ГнРГ (цетрореликс 0,25 мг, 1 шприц в сутки, подкожно, по схеме);

2) в протоколе с десенситизацией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы таковую проводили с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГнРГ) (трипторелина ацетат 0,1 мг/сут подкожно с 21-го дня предыдущего цикла и в течение 18 дней) с непосредственным переходом к контролируемой индукции супероуляции препаратом, содержащим ФСГ (фоллитропин альфа 150 МЕ/сут внутримышечно по схеме).

В качестве триггера овуляции назначали рекомбинантный человеческий хорионический гонадотропин (чХГ) хориогонадотропин альфа 250 мкг (6500 МЕ) (Овитрель, «Merk Serono, S.p.A.», Италия) подкожно однократно.

Для поддержки лютеиновой фазы цикла использовали микроиндурованный прогестерон 200—600 мг/сут, интравагинально (Ипрожин, «Catalent France Beineheim SA, Capsugel Ploermel SAS», Франция, «Laboratorios Effik» для Italfarmaco SpA., Италия) в течение всего периода прегравидарной подготовки с 15-го по 25-й день каждого менструального цикла, в том числе в протоколе ЭКО до определения уровня β -чХГ и далее до 12 нед гестации [13]. У всех пациенток определяли уровень β -чХГ в периферической крови через 14 дней после ПЭ. При уровне β -чХГ более 50 МЕ/л тест на наличие беременности считали положительным.

Математическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов описательной статистики на персональном компьютере с помощью программ IBM SPSS Statistics v 20 и Microsoft Excel 2007. Описательная статистика количественных переменных представлена медианами, межквартильным размахом (L—H), где L — 25-й (нижний) квартиль, H — 75-й (верхний) квартиль. Доверительный интервал (ДИ) указан как $Me \pm m$, где Me — медиана, а m — 2σ (2 стандартных отклонения). Для сравнения количественных переменных использованы непараметрические тесты (критерий Манна—Уитни) в двух независимых выборках. Сравнительный анализ категориальных переменных проведен с помощью критерия χ^2 . При анализе таблиц сопряженности 2×2 использована поправка Йетса/точный критерий Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Показатель «take home baby» рассчитывали как отношение числа детей, проживших более 27 дней после родов, к числу процедур переноса эмбрионов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст и средний индекс массы тела в группах были сопоставимы: $30,2 \pm 6,3$ года и $26,5 \pm 11,4$ кг/м² соответственно.

Ведущие причины бесплодия в группах распределились следующим образом: в 1-й группе преобладал эндокринный фактор — у 104 (78,2%) из 133 про-

Таблица 1. Концентрации половых гормонов у обследованных женщин, Ме (L—H)

Концентрация гормонов	1-я группа (n=133)	2-я группа (n=137)	p
АМГ, нг/мл	7,1 (0,6—22,0)	2,6 (0,3—35,0)	<0,001
ЛГ, мМЕд/мл	8,4 (0,3—21,0)	4,9 (1,4—39,0)	<0,001
ФСГ, мМЕд/мл	5,4 (0,1—40,0)	6,2 (1,7—19,6)	0,002
Эстрадиол, пг/мл	93,0 (0,26—680,0)	87,0 (0,8—510,0)	0,902
Прогестерон, нмоль/л	1,2 (0—63,3)	1,2 (0—130)	0,603

Примечание. АМГ — антимюллеров гормон.

Таблица 2. Показатели циклов ЭКО у обследованных женщин, Ме (L—H)

Показатель	1-я группа (n=133)	2-я группа (n=137)	p
Количество зрелых ооцитов	12 (1—37)	8 (0—24)	<0,001
Количество эмбрионов хорошего качества	4 (0—11)	3 (0—10)	0,336

тив 8 (5,8%) из 137 ($p=0,001$), тогда как во 2-й группе преобладал трубный и/или маточный фактор — у 15 (11,3%) против 67 (48,9%) ($p=0,001$) и мужской фактор — у 9 (6,8%) против 48 (35,0%) ($p=0,001$).

Уровень ЛГ у пациенток 1-й группы был статистически значимо выше ($p<0,05$), тогда как уровень ФСГ статистически значимо ниже ($p<0,05$), чем во 2-й (табл. 1).

В 1-й группе чаще использовали протокол контролируемой стимуляции суперовуляции с анти-ГнРГ (93,2% против 81,8%; $p=0,002$). Первичные исходы для оценки эффективности применения инозита у женщин с СПКЯ анализировали по показателям циклов ЭКО (табл. 2).

Общее количество зрелых ооцитов в 1-й группе было статистически значимо выше, чем во 2-й ($p<0,001$).

Данные об исходе цикла ЭКО удалось получить от 108 (81,2%) пациенток из 1-й группы и от 119 (86,9%) — из 2-й. Данные об исходе беременностей после ЭКО и ПЭ известны у 49 (36,8%) пациенток из 1-й группы и у 47 (34,3%) — из 2-й. Исходы циклов ЭКО, оцененные по частоте наступления беременности на ПЭ — у 94 (87,0%) из 108 женщин 1-й группы против 104 (87,4%) из 119 женщин 2-й группы, показателю «take home baby» — у 39 (79,6%) из 49 женщин 1-й группы против 42 (89,4%) из 47 женщин 2-й группы и частоте невынашивания беременности — 7 (14,3%) из 49 против 5 (10,6%) из 47 в группах достоверно не различались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Не вызывает сомнений, что эндокринный фактор — ведущая причина бесплодия у женщин с СПКЯ. В нашем исследовании по результатам обследования гормонального статуса установлено преобладание соотношения ЛГ/ФСГ наряду с высокими значениями антимюллерова гормона. Эти особенности гормонального профиля женщин с СПКЯ и нарушением фертильности вполне согласуются с данными литературы [15].

По результатам исследования А. Genazzani и соавт. [14], у пациенток с СПКЯ отмечается увеличение индекса массы тела. В нашем исследовании эти данные не подтвердились, значения индекса массы тела в группах оказались сопоставимы.

По данным литературы [4], при СПКЯ с учетом высокой степени риска развития синдрома гиперстимуляции яичников и современной тенденции к индивидуализации стимуляции суперовуляции в рамках протокола ЭКО специалисты чаще отдают предпочтение схемам с применением анти-ГнРГ. Что касается выбора оптимального протокола индукции суперовуляции в программах ЭКО, то чаще всего в нашем исследовании применяли именно такие схемы стимуляции суперовуляции, с использованием низких доз гонадотропинов и рекомбинантного чХГ в качестве триггера овуляции.

V. Unfer и соавт. [9] и F. Facchinetti и соавт. [10], основываясь на результатах выполненного ими систематического обзора большого массива статистических данных показали, что применение инозита однозначно ассоциировано с улучшением качества ооцитов, в том числе у женщин с СПКЯ и ановуляторным бесплодием. Анализ результатов нашего исследования продемонстрировал, что количество зрелых ооцитов у пациенток 1-й группы было статистически значимо выше, чем во 2-й ($p<0,001$), что бесспорно согласуется с результатами последних зарубежных исследований. Отсутствие статистически значимых различий по количеству эмбрионов хорошего качества между группами, на наш взгляд, косвенно подтверждает, что применение инозита у женщин с СПКЯ в рамках подготовки к реализации фертильности методами ВРТ позволяет потенциально улучшить исходы протоколов ЭКО.

Известно, что наличие СПКЯ — значимый фактор риска акушерских осложнений (невынашивание беременности, преэклампсия и др.). Так, если в общей популяции частота невынашивания составляет до 15%, то среди беременных с СПКЯ этот показатель может достигать 30—50% [16]. На данном этапе

нам не удалось полностью собрать информацию о всех исходах циклов ЭКО. Однако на основании более чем трети известных нам исходов беременности после ЭКО и ПЭ в данном наблюдательном исследовании (36,8% в 1-й группе и 34,4% — во 2-й) представляется возможным предположить, что отсутствие статистически значимых различий между группами по таким показателям, как частота наступления беременности на ПЭ (87,0% против 87,4%), «take home baby» (79,6% против 89,4%) и невысокая частота невынашивания беременности (14,3% против 10,6%), сопоставимая с популяционными показателями, вероятно, может, с одной стороны, объясняться рациональностью выбора инозита для проведения прегравидарной подготовки при СПКЯ, с другой — устранением недостаточности лютеиновой фазы цикла в ходе прегравидарной подготовки и обеспечением полноценной поддержки лютеиновой фазы в циклах ЭКО препаратом прогестерона. Такая тактика позволяет приблизить исходы ЭКО у пациенток с исходно сниженным качеством ооцитов при СПКЯ к результатам ЭКО у женщин без СПКЯ с сохраненным овариальным резервом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов нашего исследования продемонстрировал, что применение инозита (Иноферт, «Humana Pharma International S.p.A.», Nutrilinea S.r.l. для Italfarmaco S.p.A., Италия) в составе комплексной прекоцепционной подготовки позволяет улучшить качество ооцитов у пациенток с СПКЯ и, таким образом, потенциально повысить эффективность ЭКО. Результаты циклов ЭКО на фоне прегравидарной подготовки с применением инозита у женщин с СПКЯ обнадеживают. Такие критерии эффективности, как частота наступления беременности на ПЭ, показатель «take home baby» и частота невынашивания беременности, сопоставимы с таковыми у пациенток без СПКЯ. Однако необходимость дальнейшего проведения крупных рандомизированных исследований в этом направлении не вызывает сомнений.

Финансовая поддержка осуществлена учреждением, проводившим данное исследование.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vrbikova J, Hainer V. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obesity Facts*. 2009;2(1):26-35. <https://doi.org/10.1159/000194971>
- Xita N, Tsatsoulis A. Fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1660-1666. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2757>
- Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:295-308.
- Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников: современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. М.: МЕДпресс-информ. 2008;2:208. [Nazarenko TA. *Sindrom polikistoznyh yaichnikov: sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju besplodija*. М.: MEDpress-inform. 2008;2:208. (In Russ.)].
- Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2000;15(6):1266-1274.
- Fulghesu AM, Villa P, Pavone V, et al. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:644-648.
- Метаболический синдром*. Под ред. Фонсеки В. Пер. с англ. М.: Практика. 2011;272. [Metabolicheskij sindrom. Pod red. Fonseki V. Per. s angl. М.: Praktika. 2011;272. (In Russ.)].
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
- Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(7):509-515. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.650660>
- Facchinetti F, Bizzarri M, Benvenega S, D'Anna R. et al. Results from the International Consensus Conference on Myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. *Eur J Obstet Gynecol*. 2015;195:72-76. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.09.024>
- 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. Акушерство и Гинекология*. 2013;5(51):12-20. [Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA Perspectives of using myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance as a part of pregravid preparation for in vitro fertilization. *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2013;5(51):12-20. (In Russ.)].
- Реестр клиник Саморегулируемой организации «Ассоциация клиник ВРТ» <http://ekohealth.ru/clinics1/> (дата обращения 11.05.17). (In Russ.)].
- Радзинский В.Е., и др. *Прегравидарная подготовка: клинический протокол*. М.: StatusPraesens. 2016;80. [Radzinskij VE, et al. *Pregravidarnaja podgotovka: klinicheskij protokol*. М.: StatusPraesens. 2016;80. (In Russ.)].
- Genazzani AD, Prati A, Santagni S, Ricchieri F, et al. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(12):969-973. <https://doi.org/10.3109/09513590.2012.685205>
- Heffner L, Schust D. *The Reproductive System at a Glance*. 4th Ed. 2014;112.
- Kamalanathan S, Sahoo JP, Sathyapalan T. Pregnancy in polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(1):37-43. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.107830>