

СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ: ОСТАННІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ



Продовження. Початок у № 6 (19) 2024 р.

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольук

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

Терапія має бути індивідуалізована до потреб пацієнток і спрямована на запобігання довгостроковим ускладненням. Жінкам з надмірною масою тіла й ожирінням рекомендується дотримуватися здорових харчових звичок, гіпокалорійної дієти та фізичної активності, адаптованої до можливостей, оскільки втрата навіть 2-5% початкової маси тіла є корисною для здоров'я. Зменшення ІР позитивно впливає на нормалізацію рівня андрогенів, що може зумовити спонтанну регуляцію менструальних циклів. Це найбільш економічно ефективні та прості немедикаментозні методи лікування.

Міжнародні настанови щодо СПКЯ рекомендують лікувати такі симптоми, як нерегулярний менструальний цикл, гірсутизм і відсутність овуляції. Першою лінією лікування є модифікація способу життя (МСЖ) – правильна дієта, фізична активність, сон і зниження стресу для нормалізації гіперінсулінемії. Гормональна терапія розглядається лише тоді, коли МСЖ не забезпечує бажаного ефекту. Ефективним методом фармакотерапії нерегулярних циклів, гірсутизму й акне виявилися комбіновані оральні контрацептиви (КОК) порівняно з прогестагеномісними препаратами. Вибір КОК ґрунтується на вподобаннях жінки та мінімізації побічних ефектів, оскільки доказів щодо переваги певної комбінації естроген-прогестаген немає. Варто зазначити, що Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує використовувати комбінацію естрогену та ципротерону ацетату як терапію II лінії лише в тяжких випадках акне й гірсутизму через підвищений ризик тромбоемболічних подій. Контрацептиви не підходять жінкам з метаболічним синдромом або тяжкою ІР.

Для регуляції менструального циклу застосовують контрацептиви, що містять естроген-прогестин, які діють на вісь гіпоталамус – гіпофіз – яєчник, підвищуючи рівень ГЗСГ. Деякі засоби містять

речовини, котрі блокують дію андрогенів шляхом пригнічення рецепторів органів-мішеней, тим самим зменшуючи вільну фракцію андрогенів.

Терапія метформіном сприяє легкому-помірному покращенню регулярності менструального циклу, але менш ефективна, ніж КОК. Прямі докази вказують на мінімальне покращення регуляції менструального циклу за умов застосування метформіну та МСЖ порівняно з МСЖ. Однак оновлені настанови заохочують поєднання метформіну з КОК, особливо в жінок з СПКЯ й надмірною масою тіла чи ожирінням. Поєднання метформіну та гормональної терапії дає задовільні результати незалежно від віку. Дані щодо антиандрогенних препаратів обмежені через відсутність високоякісних досліджень; наявні докази не вказують на суттєві переваги поєднання антиандрогенних засобів з КОК. Зокрема, результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження продемонстрували лише мінімальні додаткові переваги від поєднання антагоніста андрогенних рецепторів бікалутаміду з КОК упродовж 12 місяців.

Метформін знижує рівні інсуліну й андрогенів, нормалізуючи рівні гонадотропінів, а також послаблює секрецію в яєчниках антимюллерового гормону (АМГ), що сприяє регуляції метаболізму андрогенів. У пацієнток з СПКЯ метформін знижує утворення андрогенів у надниркових та яєчниках, а також збільшує продукцію ГЗСГ. Метформін має легкі-помірні впливи на ІР і покращення ліпідного профілю. Майбутні дослідження мають зосереджуватися на оцінюванні ефективності комбінованої терапії, зокрема метформіну й агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), а також на прогнозуванні доступності препаратів проти ожиріння в регіонах з низьким рівнем доходу.

Фармацевтичне лікування

Запропоновано різні методи фармакотерапії СПКЯ. Проте вони мають певні недоліки: побічні

ефекти, низька ефективність, погана прихильність до тривалого лікування та протипоказання. Альтернативою може бути додаткове лікування.

Поки що оральні контрацептиви є найпоширенішим варіантом лікування СПКЯ. Їхня дія полягає в зниженні рівня вільних андрогенів у крові та пригніченні секреції гонадотропінів. Для індукції овуляції широко використовують кломіфену цитрат (нестероїдний селективний модулятор естрогенових рецепторів) і летрозол (інгібітор ароматази). Кломіфену цитрат є терапією першої лінії, хоча нові дані свідчать про те, що летрозол може мати вищу ефективність і безпеку як для матері, так і для плода.

Гестагенний компонент може складатися з похідних 17- α -гідроксипрогестерону або 19-нортестостерону, включаючи багато 13-етилгонанів і 13-метилгонанів. Структура молекули прогестерону визначає його про- або антиандрогенну активність, спорідненість до рецепторів і взаємодію з ГЗСГ. За вказаними характеристиками розрізняють різні «покоління» прогестагенів.

До похідних 17- α -гідроксипрогестерону відносять ципротерону ацетат – прямий антагоніст андрогенного рецептора, що має антиандрогенний вплив. Хлормадиону ацетат – галогенований похідний 17-гідроксипрогестерону, конкурентний інгібітор тестостерону та дигідротестостерону з антиандрогенними властивостями, зумовленими пригніченням активності 5- α -редуктази. Проте вищі дози хлормадиону ацетату можуть спричинити андрогенні ефекти.

Похідні 19-нортестостерону (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден і норгестимат) є 13-етилгонанами з андрогенною активністю. Серед похідних 19-нортестостерону лише дієногест має антиандрогенну активність. Номегестролу ацетат, похідне 17- α -гідрокси-19-норпрогестерону, має високу спорідненість і селективність до рецепторів прогестерону за відсутності агоністичної активності щодо інших стероїдних рецепторів.

Якщо пацієнтка з СПКЯ планує завагітніти, корисно визначити рівень АМГ для оцінювання стану «оваріального резерву», що дає змогу непрямо визначити кількість яйцеклітин у «вільних резервах» жінки, тобто приблизно оцінює час, який є в жінки, щоб стати матір'ю.

● Нові можливості фармакотерапії

На особливу увагу заслуговує семаглутид. Установлено, що 3 місяці терапії семаглутидом значно знизили ІМТ, масу тіла, глікемію натще, показники інсуліну та НОМА-ІР ($p < 0,01$). Майже 80% пацієнток з СПКЯ й ожирінням, які не відреагували на МСЖ, досягли принаймні 5% втрати маси тіла зі значущим покращенням базального рівня глікемії та ІР

за показником НОМА-ІР. Середня втрата маси тіла після терапії семаглутидом виявилася більшою порівняно з терапією метформіном або ліраглутидом з мінімальними побічними ефектами.

Іншим засобом є нещодавно схвалений Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) тирзепатид, який значно знижує масу тіла й покращує чутливість до інсуліну в пацієнтів з діабетом і без нього. Препарат може спричинити певні шлунково-кишкові побічні ефекти, але через подвійний механізм дії їхня тяжкість нижча, ніж у разі застосування арГПП-1. Тирзепатид може становити нову терапевтичну стратегію в лікуванні СПКЯ, особливо в контексті контролю маси тіла та чутливості до інсуліну, але для цього потрібні надійні клінічні випробування в когорті пацієнток з СПКЯ.

● Фармакотерапія метформіном

Метформін використовується для лікування ІР у пацієнток з СПКЯ. Загалом усунення ІР і надмірної андрогенізації покращує гормональні, метаболічні та репродуктивні функції. Механізм дії метформіну полягає в зниженні печінкового утворення глюкози, її всмоктування в кишківнику та підвищенні чутливості до інсуліну. Небажаними ефектами є діарея, нудота, блювання, метеоризм, слабкість, розлади травлення, дискомфорт у животі, головний біль. Протипоказання включають гіперчутливість, тяжку ниркову недостатність, гострий або хронічний метаболічний ацидоз, у тому числі діабетичний кетоацидоз.

● Фармакотерапія антиандрогенами

Контрацептиви не рекомендовані жінкам з ІР або метаболічним синдромом. Набагато безпечнішим рішенням є використання антиандрогенів, які ефективно зменшують рівень андрогенів і полегшують асоційовані клінічні симптоми, а також знижують ІР.

Для лікування СПКЯ запропоновано два типи антиандрогенів: антагоністи рецепторів андрогенів (спіронолактон і флутамід) та інгібітори 5- α -редуктази (фінастерид). Проте дані щодо клінічних ефектів антиандрогенної та комбінованої терапії в підлітків з СПКЯ обмежені. Антиандроцени ефективніше зменшують симптоми СПКЯ та захищають ендометрій, аніж метформін. У поєднанні з метформіном можна досягти зниження ІМТ у разі ожиріння, а також покращити толерантність до глюкози.

Спіронолактон є антиандрогеном, який використовується для лікування гірсутизму й акне. Препарат має конкурентну антагоністичну дію на рецептори альдостерону, що сприяє затримці калію, виведенню натрію та води. Побічним ефектом

спіронолактону є гінекомастія, протипоказаннями – гіперкаліємія, хвороба Аддісона та застосування еплеренону. Спіронолактон впливає на всі ланки патогенезу СПКЯ: блокада рецепторів андрогенів; пряма дія на яєчники й наднирковики на рівні 17-гідроксистероїддегідрогенази, що знижує синтез андрогенів; периферична трансформація андростендіону до тестостерону; сильна протизапальна й антиальдостеронова дія.

Іншим антиандрогеном є фінастерид, який також часто використовують для лікування гірсутизму й акне. Проте його ефекти дещо інші: це інгібітор 5- α -редуктази 2-го типу – ферменту, який перетворює андроген тестостерон на дигідротестостерон. Побічні ефекти фінастериду включають зниження лібідо, еректильну дисфункцію та розлади еякуляції; протипоказання включають вагітність або підвищену чутливість до будь-якого з компонентів препарату. При застосуванні варто враховувати ризик фульмінантного гепатиту.

ДІЄТА



Важливими дієтичними рекомендаціями для жінок з СПКЯ є дотримання раціону з низьким глікемічним індексом (ГІ) та контроль споживання вуглеводів. Зменшення споживання енергії

зумовлює втрату маси тіла, що, своєю чергою, має сприятливі впливи на регуляцію менструального циклу, відновлення овуляції, зменшення хронічного запалення, зниження ризику раку та ССЗ. Окрім дієти, важливе значення в процесі схуднення має регулярна фізична активність. Дослідження показали, що особи, які дотримувалися дієти з низьким ГІ, зазнали більшої втрати маси тіла та значнішого зменшення жирової тканини порівняно з групою контролю, що не дотримувалася таких рекомендацій. Навіть незначна втрата маси тіла (на 5% від початкової) покращує показники ліпідів, вуглеводного обміну й інсулінового профілю.

Основні принципи дієтології для жінок з СПКЯ включають зменшення споживання простих вуглеводів і насичених жирних кислот, контроль ліпідного профілю та збільшення споживання клітковини. Харчування має підтримувати достатній баланс рідини та бути збалансованим за вмістом білків, жирів і вуглеводів. Дослідження дієти в пацієнток з СПКЯ показало, що надмірне споживання насичених жирних кислот, холестерину та простих цукрів, особливо сахарози, негативно впливає на серцево-судинну систему й може спричиняти виникнення діабету. У цьому самому дослідженні більшість учасниць мали недостатній рівень

харчових волокон і не споживали потрібної кількості кобаламіну, кальцію, цинку та магнію.

Варто зазначити, що кетогенна дієта з високим вмістом жиру не рекомендована для схуднення в разі СПКЯ. Доказів щодо ефективності дієт з високим вмістом жиру як засобів боротьби з ожирінням немає, як і доказів, що кетогенна дієта ефективніша для схуднення, ніж інші низькокалорійні дієти. Кетогенна дієта дуже обмежувальна, потребує ретельного контролю та прийому добавок, що не всім підходить і може негативно впливати на психічний добробут. Хоча деякі дослідження вказують на потенціал короткострокових кетогенних дієт з обмеженням калорій у лікуванні СПКЯ, для вивчення цієї теми потрібні подальші дослідження.

Отже, жінкам з СПКЯ рекомендована дієта з низьким ГІ та контрольованим споживанням вуглеводів у поєднанні з регулярною фізичною активністю. Важливо зменшити споживання простих вуглеводів, контролювати ліпідний профіль і збільшити споживання клітковини. Кетогенна дієта спеціально не рекомендована для схуднення жінкам з СПКЯ, її слід розглядати обережно та скептично.

КИШКОВА МІКРОБІОТА

Декілька асоційованих з СПКЯ генів пов'язані з метаболізмом вуглеводів і синтезом стероїдів, що свідчить про значну кореляцію між метаболічними чинниками та патологічними механізмами СПКЯ. Кишкова мікробіота бере участь у різних метаболічних функціях, а отже, тісно пов'язана з патогенезом і клінічними симптомами СПКЯ. Встановлено, що порівняно зі звичайними жінками пацієнтки з СПКЯ мали менше типів кишкової мікробіоти, що асоціювалося з підвищенням рівнів андрогенів. Щоб дослідити вплив кишкової мікробіоти на фенотип СПКЯ, зразки фекалій здорових жінок і жінок з СПКЯ трансплантували двом групам мишей. Порівняно з групою контролю в мишей, яким трансплантували зразки фекалій від жінок з СПКЯ, спостерігалися виникнення ІР, вищі рівні тестостерону та ЛГ, більша кількість кістоподібних фолікулів у яєчниках і зменшення жовтих тіл. У тесті на плодючість підраховували кількість потомства в перших виводках після спарювання. Миші, яким трансплантували зразки фекалій від жінок з СПКЯ, мали менше потомства, ніж здорові миші групи контролю.

Отже, жінки з СПКЯ мають меншу різноманітність кишкового мікріобіому. В іншому дослідженні (модель СПКЯ в мишей, спровокована летрозолом) спостерігали зменшення різноманітності кишкової мікробіоти з одночасним збільшенням кількості грампозитивних бактерій фірмікутів, пов'язаних

з ожирінням і метаболічним синдромом. На підставі цих експериментів можна зробити висновок, що кишкова мікробіота здатна відігравати певну роль у виникненні та розвитку СПКЯ, що може відкривати нові терапевтичні перспективи. Звісно, точний механізм дії кишкової мікробіоти потребує подальших досліджень і наукових доказів.

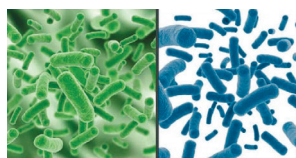
О Зміни кишкової мікробіоти в жінок з СПКЯ

Кишкова мікробіота людини складається з величезної кількості різних видів і штамів мікроорганізмів, включаючи бактерії, віруси, найпростіші, археї та гриби. Кишкова мікробіота відіграє вирішальну роль у фізіології, метаболізмі, харчуванні й імунних функціях. Дослідження, котрі вивчали зв'язок між СПКЯ та змінами кишкової мікробіоти, виявили значні відмінності у складі кишкової мікробіоти в жінок з СПКЯ та здорових жінок. У жінок з СПКЯ змінені α - та β -різноманітність мікробіому. Для запобігання хворобам потрібен збалансований кишковий мікробіом. У разі СПКЯ спостерігався дисбаланс бактерій *Bacteroidetes* і *Firmicutes*, здатних впливати на утворення коротколанцюгових жирних кислот, цілісність кишкового бар'єра й імунну відповідь. У жінок з СПКЯ виявлено більшу кількість патогенних бактерій *Escherichia*, *Shigella*, *Bacteroides vulgatus* і *Prevotella*, проте нижчий уміст корисних лактобацил і біфідобактерій, які підтримують імунітет і засвоєння поживних речовин. Модифікації кишкового мікробіому при СПКЯ різноманітні, іноді суперечливі та не цілком зрозумілі.

О Кишкова мікробіота та резистентність до інсуліну

Дослідження, проведені в людей і тварин, продемонстрували тісні зв'язки кишкового мікробіому з ІР. Трансплантація здорової кишкової флори вільним від мікробів мишам спричиняла ріст жирової тканини й індукувала ІР. Існує гіпотеза, що трансплантація здорової мікробіоти хворим особам може покращити клінічні параметри. Наприклад, через 6 тижнів після трансплантації кишкової мікробіоти від здорових осіб пацієнтам з метаболічним синдромом у реципієнтів спостерігалися підвищення чутливості до інсуліну та зниження ІМТ. Механізми, що пов'язують ІР, кишковий мікробіом і СПКЯ, різноманітні. Дисбаланс у кишковій флорі, що призводить до підвищення проникності кишківника, може спричиняти хронічне запалення низького ступеня через активацію імунної системи. Прозапальні цитокіни здатні порушити функцію інсулінових рецепторів, що призводить до ІР.

О Пробіотики, пребіотики та симбіотики



За визначенням ВООЗ, пробіотики – це живі мікроорганізми, які при споживанні в належних кількостях приносять користь

для здоров'я господаря. Корисні мікроорганізми природно містяться у ферментованих продуктах і мають антиоксидантні, протимікробні та проти-запальні властивості, покращують метаболічні параметри, регулюють кишкову флору й модулюють імунну систему. Використання пробіотиків як форми терапії передбачає належне додавання вказаних мікроорганізмів для лікування хвороб.

Хоча точні механізми не з'ясовані, пробіотична терапія показала позитивний вплив на метаболічний профіль жінок з СПКЯ. Зокрема, в дослідженні, де жінки з СПКЯ отримували пробіотики (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* та *Bifidobacterium bifidum*) протягом 12 тижнів, виявлено значне зниження маси тіла й ІМТ порівняно з групою плацебо, поліпшення глікемічного контролю, рівнів ТГ та ХС ЛПДНЩ. Подібні результати продемонструвало дослідження, де жінки з СПКЯ отримували *L. casei*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* і *Streptococcus thermophiles* упродовж 8 тижнів, що сприяло зниженню рівнів глікемії й інсуліну в сироватці крові. Інше дослідження продемонструвало значне зниження показників НОМА-ІР і покращення ліпідних профілів після прийому пробіотичних добавок *Lactobacillus delbrueckii* та *Lactobacillus fermentum* упродовж 12 тижнів. Пробіотична терапія з використанням *L. acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *L. fermentum* і *Lactobacillus gasseri* впродовж 12 тижнів може відігравати певну роль у модулюванні запальних процесів у жінок з СПКЯ. Метааналіз семи рандомізованих контрольованих досліджень не виявив істотного впливу пробіотичних добавок на масу тіла, ІМТ, окружність талії, НОМА-ІР і рівень ХС ЛПНЩ у пацієнток з СПКЯ порівняно з плацебо; проте виявлено значний вплив на глікемічний контроль, рівень інсуліну та зниження сироваткових концентрацій ТГ і ХС ЛПВЩ (Heshmati J. et al., 2019). Отже, пробіотичні добавки можуть використовуватися як допоміжна терапія СПКЯ.

Менш дослідженим є вплив пробіотиків на гормональний профіль жінок з СПКЯ. Метааналіз виявив значне зниження рівнів вільних андрогенів і малонового діальдегіду (МДА), підвищення ГЗСГ та зв'язування оксиду азоту (Shamasbi et al., 2019). Інше дослідження показало, що прийом пробіотиків протягом 12 тижнів сприятливо впливав на загальний рівень тестостерону, ГЗСГ та МДА

без істотного впливу на інші метаболічні показники. Важливо відзначити значні варіації у складі та дозуванні пробіотиків, які використовуються в дослідженнях, що підкреслює потребу встановлення стандартизованих рекомендацій щодо застосування пробіотиків.

Серед пребіотиків найвідомішими є фруктоолігосахариди, інулін, галактоолігосахариди та лактулоза, які змінюють склад кишкового мікробіому, що позитивно впливає на здоров'я. Декілька досліджень показали позитивний вплив пребіотиків на метаболічні маркери й імунomodulatory властивості внаслідок впливу на ріст корисних бактерій (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*). Як наслідок, значно знижується рівень глікемії натще, сироваткові рівні ТГ, загального холестерину та ХС ЛПНЩ, підвищується рівень ХС ЛПВЩ. Певні пребіотики безпосередньо сприяють контролю гіперглікемії й ІР. Отже, поєднання пребіотиків із пробіотиками може підвищити ефективність зниження ХС ЛПНЩ. Пробиотики (або симбіотики) також здатні знижувати рівень ТГ.

Тривале споживання декстрину жінками з СПКЯ продемонструвало здатність покращувати рівні андрогенів, гірсутизму та порушень менструального циклу. Проте для з'ясування й порівняння ефективності різних пробіотичних штамів і доз, визначення оптимальної тривалості лікування та встановлення переваг пробіотиків, пребіотиків і симбіотиків щодо клінічних результатів у жінок з СПКЯ потрібні подальші дослідження.

ДОБАВКИ

Тривале застосування вітамінних добавок у високих дозах може становити потенційну загрозу через токсичні впливи.

Вітамін D



Молекулярні механізми, які пов'язують вітамін D з СПКЯ, не зрозумілі, що зумовлює потребу подальшого вивчення. У жінок з ожирінням і СПКЯ виявлено значне зниження рівня 25-гідроксिवітаміну D.

В іншому дослідженні спостерігалось покращення біохімічних параметрів у жінок з СПКЯ після прийому добавок вітаміну D₃ внаслідок впливу на запалення; проте істотних відмінностей у профілях андрогенів, за винятком покращення частоти менструацій, не виявлено. Метааналіз семи рандомізованих контрольованих досліджень виявив, що додавання вітаміну D жінкам з СПКЯ сприяло покращенню рівнів високочутливого СРБ, МДА та загальної антиоксидантної здатності, але не мало

впливу на рівні оксиду азоту й загального глутатіону (Akbari M. et al., 2018). Інше дослідження виявило, що нижчі рівні вітаміну D у жінок з СПКЯ асоціювалися з ІР. Вивчення впливу добавок вітаміну D та кальцію показали тенденцію до зниження ЛГ за відсутності значного впливу на рівні пролактину, ФСГ, 17-ОН-прогестерону, маркерів запалення й загального глутатіону.

Вітамін D позитивно впливає на окисний стрес. Установлено, що комбінація вітаміну D₃ та MitoQ₁₀ значно знижує маркери окислення (супероксиддисмутаза та МДА), а також гормональні маркери (естрадіол, прогестерон, ФСГ, ЛГ і ЛГ/ФСГ); після одночасного призначення спостерігалось також покращення гістоморфологічних характеристик яєчників з кількома здоровими фолікулами й атретичними фолікулами.

Фолієва кислота, вітамін E, ω₃-жирні кислоти

Прийом фолієвої кислоти в дозі 5 мг/добу сприяв зниженню індексу НОМА, сироваткових рівнів гомоцистеїну, високочутливого СРБ та МДА, а також підвищенню загальної антиоксидантної здатності й рівнів глутатіону порівняно з групою плацебо.



Функція вітаміну E полягає в поглинанні вільних радикалів, що відновлює баланс окислювачів і антиоксидантів. Завдяки антитромботичним і антиоксидантним властивостям вітамін E може сприятливо впливати на слизову оболонку ендометрію в безплідних жінок. Одночасне застосування вітаміну E й ω₃-жирних кислот жінками з СПКЯ сприяло зниженню експресії генів ліпопротеїну (а), мРНК та мРНК окислених ЛПНЩ, істотному зниженню сироваткових рівнів ТГ, ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та співвідношення загального холестерину до ХС ЛПВЩ.

У дослідженні тривалістю 12 тижнів досліджували добавки лляної олії, багатой на ω₃-жирні кислоти. Порівняно з групою плацебо спостерігалось значне зниження рівня інсуліну, індексу НОМА-IR, сироваткових рівнів ТГ, ХС ЛПДНЩ та високочутливого СРБ; значного впливу на гормональний профіль, інші показники ліпідів і рівні оксиду азоту не виявлено. Споживання ω₃-жирних кислот сприяє значному зниженню сироваткового рівня інсуліну, НОМА-IR, рівня тестостерону та гірсутизму, підвищенню кількісного індексу чутливості до інсуліну (QUICKI). Крім того, порівняно з плацебо

добавки ω_3 -жирних кислот знижують рівні СРБ та МДА й підвищують сироватковий рівень загального глутатіону.

● Інозитол

Міоінозитол (MI) присутній у ссавців та інших тварин. Він міститься у фруктах, бобових, зернових і горіхах.

Між метаболізмом глюкози й інозитолом існують складні зв'язки. Інозитол пригнічує всмоктування глюкози у дванадцятипалій кишці та знижує рівень глікемії. З іншого боку, глюкоза може обмежувати поглинання інозитулу клітинами та виснажувати MI через активацію шляху глюкоза – сорбіт. Пригнічення альдозоредуктази відновлює рівень інозитулу в культивованих клітинах, протидіючи виснажливому ефекту сорбітолу. Інгібітори натрієзалежного транспортера глюкози перешкоджають поглинанню глюкози й інозитулу, тому вважається, що обидві молекули використовують єдину транспортну систему. Крім того, гіперглікемія й IP впливають на пропорції різних ізомерів інозитулу, які присутні в тканинах.

Відомо, що MI стимулює передачу сигналів ФСГ, тоді як d-хіроінозитол (DCI) бере участь у синтезі андрогенів і діє як інгібітор ароматази. У нормі баланс між двома ізомерами підтримує правильну секрецію гормонів і функцію яєчників. У фізіологічних умовах співвідношення MI/DCI у фолікулярній рідині становить 100:1. У пацієток з IP і СПКЯ гіперінсулінемія порушує це співвідношення. Вплив MI на активність ароматази протилежний до DCI. Вищі співвідношення MI/DCI сприяють активності ароматази в гранульозному шарі, підвищуючи рівень естрогену, тоді як нижчі співвідношення MI/DCI стимулюють продукцію андрогенів. Це може пояснити, чому добавки DCI підвищують рівень тестостерону та знижують рівень естрогену. Як наслідок, виникають гіперандрогенія та пригнічення передачі сигналів ФСГ. Цей механізм пояснює так званий парадокс яєчників: підвищення активності епімерази в яєчниках пацієток з СПКЯ призводить до локального дефіциту MI та порушує якість ооцитів. У цих умовах порушуються поглинання глюкози й метаболізм в ооцитах і фолікулярних клітинах.

Сприятливі ефекти інозитулу на розвиток фолікулів, гормональну регуляцію та гомеостаз глюкози вказують на можливість його застосування для лікування СПКЯ. Є дослідження, котрі підтверджують позитивний вплив інозитулу на метаболічні, гормональні та репродуктивні розлади при СПКЯ, як у режимі монотерапії, так і в комбінації з іншими речовинами, що посилюють його терапевтичні ефекти.

● Флавоноїди й ізофлавоони

Флавоноїди й ізофлавоони складаються з поліфенолів, які мають антиоксидантні, протидіабетичні та протизапальні властивості. Вживання флавонолу ефективно лікує метаболічний синдром, покращує ліпідний профіль і рівень загального холестерину, знижує рівень ЛПНЩ.

НЕТРАДИЦІЙНА МЕДИЦИНА

● Фітотерапія

За даними досліджень, для зменшення симптомів СПКЯ та покращення різних аспектів життя можна використовувати широкий асортимент трав. Рослини, як природні ліки, здатні сприятливо впливати на жінок з СПКЯ, але для розуміння механізмів дії та безпеки потрібні подальші дослідження.



На особливу увагу заслуговує кориця зелена (*Cinnamomum verum*). Кориця в поєднанні з *Glycyrrhiza spp.*, *Paeonia lactiflora* Pall. і *Hypericum perforatum* L. знижує IMT та рівень інсуліну без істотного впливу на рівень глікемії натще. Призначення *Cinnamomum zeylanicum* Blume та *Nigella sativa* L. сприяло значному зниженню IP, рівнів інсуліну, холестерину, ТГ, ХС ЛПНЩ та ЛГ за відсутності впливу на рівні ФСГ і тестостерону. Використання *Lagerstroemia speciosa* L. і *Cinnamomum burmannii* протягом 6 місяців значно знизило IMT.

Схоже, що всі форми кориці (екстракт, порошок, добавка) впливають на гормональний статус, вуглеводний обмін і менструальний цикл. Слід зазначити, що покращення досліджуваних параметрів відбулося після вживання різних форм *Cinnamomum cassia*, включаючи порошкоподібні добавки й екстракти.

Terminalia chebula давно використовується у фітотерапії та традиційній медицині, має антиоксидантні, антипроліферативні, протимікробні, проапопто-тичні, протидіабетичні, антивікові, гепатозахисні, епілептичні та протиепілептичні властивості. У разі СПКЯ *Terminalia chebula* продемонструвала сприятливий вплив на метаболізм глюкози та ліпідів, запобігаючи атерогенезу й ендотеліальній дисфункції. Плоди, насіння та кора містять біологічно активні сполуки: хебулову, хебулінову й хебулагінову кислоти, які продемонстрували цінні фармакологічні властивості – антиоксидантну, протизапальну, протидіабетичну, кардіозахисну дію та запобігання старінню. Гістопатологічне дослідження тканини

підшлункової залози в мишей показало, що екстракт має захисну дію проти пошкоджень, спричинених гіперглікемією. Імуногістохімія тканини підшлункової залози продемонструвала підвищену експресію SIRT1 у хворих на діабет тварин, які отримували екстракт. Отже, екстракт *Terminalia chebula* сприятливо впливає на ІР і має значний ефект у лікуванні ЦД 2-го типу.

Іншими травами з підтвердженою терапевтичною цінністю є такі: *Trigonella foenum-graecum* L.; *Danzhi xiaoyao* (суміш, що часто використовується в традиційній китайській медицині, містить китайський дягель, білу півонію та ласкавець); порошок насіння льону (*Linum usitatissimum* L.); *Grifola frondosa* (вид грибів з родини *Polyocracies*); ункей-то (японська трава); настій майоран; *Vitex agnus-castus* (переваги щодо регуляції менструального циклу подібні до таких за використання оральних контрацептивів зі значно меншою кількістю побічних ефектів). Вони можуть сприяти регулюванню менструального циклу, гормонального статусу та покращенню фертильності.

Інші трави можуть впливати на фертильність у поєднанні з ліками. Зокрема, *Cimicifuga racemosa* в поєднанні з кломіфеном може збільшити потенціал фертильності в жінок з СПКЯ. Тривале використання фітоестрогену *Cimicifuga racemosa* може бути альтернативою кломіфену. З іншого боку, комбінація берберину (з кореневища *Coptidis*) з летрозолом не виявила значного позитивного впливу на фертильність, тоді як застосування берберину в комбінації з метформіном дало багатонадійні результати.

Дослідження щодо антиандрогенної дії трав та їхнього впливу на гірсутизм обмежені. Встановлено, що чай з *Anethum graveolens* L., *Asparagus racemosus* Willd. і *Matricaria chamomilla* L. може знизити рівень тестостерону та тяжкість гірсутизму.

Експериментальні дослідження на тваринах показали, що *Nigella sativa* (чорний кмин) має потенційну активність проти СПКЯ. Зокрема, дослідження на щурах з СПКЯ продемонструвало, що пероральний прийом водно-спиртового екстракту *Nigella sativa* впродовж 63 днів значно покращив загальний рівень антиоксидантів і знизив концентрації МДА в тканині яєчників. Уведення тимохінону (активного інгредієнта чорного кмину) покращило морфологію та функцію яєчників і подібно до метформіну індукувало овуляцію в щурів з СПКЯ.

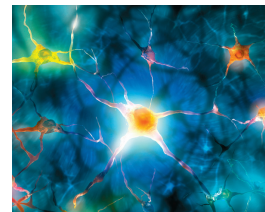
Вивчення ефектів олії *Nigella sativa*, яку застосовували протягом 7 тижнів у самок щурів з індукованим летрозолом СПКЯ, показало збільшення кількості щурів з регулярними менструальними циклами, появою жовтого тіла та зменшенням кількості фолікулярних кіст; спостерігалися також

зниження рівнів ЛГ, ФСГ, тестостерону, глюкози, ТГ, ХС ЛПНЩ та МДА, підвищення рівнів ХС ЛПВЩ та супероксиддисмутази. Інші дослідження показали, що призначення екстракту *Nigella sativa* чи екстракту насіння чорного кмину з медом щурам з СПКЯ забезпечувало нормалізацію рівнів статевих гормонів (ЛГ, ФСГ, естрогенів, тестостерону, прогестерону), зниження ІР, концентрації глюкози та покращення антиоксидантного захисту. Отже, терапевтичний потенціал чорного кмину в лікуванні СПКЯ полягає в покращенні морфології та функції яєчників, регуляції рівнів статевих гормонів, протизапальній і антиоксидантній діях.

Солодка (*Glycyrrhiza glabra* L.) належить до сімейства *Fabaceae* та використовується в традиційній медицині завдяки властивостям загоювати рани, лікувати гастрит, полегшувати біль і кашель. Цінність рослини зумовлена наявністю в коренях флавоноїдів, стеролів, камеді, крохмалю й ефірних олій. Стероли, або фітоестрогени, що містяться в солодці, здатні знижувати рівні ТГ і холестерину. Гліцерин – основний активний компонент кореня солодки, має в 50 разів вищий рівень солодкості, ніж сахароза. Дослідження показали мінералокортикоїдну дію гліцерину внаслідок пригнічення ферменту 11-β-гидроксистероїддегідрогенази 2-го типу, що підвищує рівень глюкокортикоїдів у крові. Глюкокортикоїди стимулюють секрецію інсуліну, сприяючи зниженню рівня глікемії.

● Акупунктура

Лікування СПКЯ може включати стимуляцію блукливого нерва методом акупунктури. Крім ефективності в лікуванні епілепсії й аутоімунних розладів, стимуляція блукливого нерва відіграє важливу роль у передачі інформації про периферичні прозапальні цитокіни до мозку, який є чутливим до інтерлейкінів і простагландинів. Інформація передається на різні рівні, включаючи гіпоталамус, лімбічну систему та гіпофіз, що призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі з вивільненням кортизолу з кори надниркових. Протизапальний вплив блукливого нерва реалізується через вагусний рефлекс, який пригнічує вивільнення макрофагами цитокінів, зокрема ФНП-α; зазвичай цей вплив називають холінергічним протизапальним шляхом. Протизапальні властивості стимуляції блукливого нерва використовуються в лікуванні запальних захворювань кишківника, ревматоїдного артриту, сепсису, ССЗ, хвороби Альцгеймера, асоційованого з СПКЯ діабету.



Жінки з СПКЯ часто мають депресію. У 2005 р. стимуляцію блукливого нерва схвалено для терапії резистентної до лікування депресії згідно з результатами кількох досліджень, які продемонстрували покращення стандартизованої оцінки настрою після застосування цього методу.

Черезшкірна вушна стимуляція блукливого нерва – неінвазивний метод впливу на вушну гілку блукливого нерва за допомогою акупунктури в певних вушних точках. Продemonстровано ефективність, безпеку та рентабельність цього методу з широким потенціалом у лікуванні пацієнтів з розладами свідомості, позитивним впливом на емоції та когнітивні функції. Проте точні механізми впливу на збудження кори докладно не вивчені.

ВИСНОВКИ

Лікування СПКЯ зосереджується на досягненні конкретних цілей для кожної пацієнтки. Перебіг СПКЯ різний, що потребує ефективних терапевтичних підходів, адаптованих до індивідуальних потреб. Ідеальним було би причинно-наслідкове лікування, але патогенез СПКЯ детально не вивчений і потребує подальших досліджень. Знання в цій галузі постійно поповнюються, відкриваючи нові терапевтичні варіанти. Комплексний підхід



до лікування СПКЯ включає регулярні огляди, зміну способу життя (здорове харчування, фізичну активність, зниження стресу), традиційну терапію (гормональне лікування, метформін, дієтичні добавки) й альтернативні методи (фітотерапія, акупунктура). Щоб отримати максимальну терапевтичну користь, варто ефективно поєднувати вказані методи. Важливою є також профілактика потенційних ускладнень СПКЯ, як-от метаболічний синдром, діабет і ССЗ.

Література

Stańczak N.A., Grywalska E., Dudzińska E. The latest reports and treatment methods on polycystic ovary syndrome. *Ann. Med.* 2024 Dec; 56 (1): 2357737. doi: 10.1080/07853890.2024.2357737.