



Клинические перспективы дозозависимой дотации D-хироинозитола при эстрогензависимых гиперпролиферативных заболеваниях женской репродуктивной системы

О.А. Громова, И.Ю. Торшин

ФГУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление" Российской академии наук»;
Россия, 119333 Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Резюме

D-хироинозитол (D-ХИ) представляет собой эндогенную молекулу, играющую ключевую роль в инсулиновом каскаде. Инсулин способствует высвобождению сигнальных молекул – инозитолфосфолипидов, в состав которых входит D-ХИ, поэтому дефицит D-ХИ в клетках и тканях напрямую ассоциирован с инсулинорезистентностью, а механизм действия всех инсулиносенситайзеров связан с повышением концентрации свободного D-ХИ. Однако роль D-ХИ в организме не ограничивается только участием в передаче сигналов инсулина, так как он дозозависимо участвует в регуляции и ряда других важных физиологических процессов. Это позволяет управлять различными физиологическими процессами в зависимости от концентрации D-ХИ. D-ХИ дозозависимо модулирует активность ключевых ферментов стероидогенеза, таких как 17α -гидроксилаза, 3β -гидроксистероиддегидрогеназа и ароматаза. Также он демонстрирует противовоспалительные и противоопухолевые свойства, снижая уровень фактора некроза опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor-alpha, TNF- α), ядерного фактора каппа В (англ. nuclear factor kappa B, NF- κ B) и экспрессию гена интегрина $\beta 3$ (*ITGB3*; бета-субъединица рецептора фибриногена тромбоцитов, тромбоцитарный гликопротеин IIIa). Данные эффекты лежат в основе потенциальной терапевтической эффективности D-ХИ для коррекции различного спектра патологий репродуктивной системы. Комплексное влияние D-ХИ на инсулинорезистентность, регуляцию стероидогенеза и его противовоспалительные свойства делают эту молекулу перспективным фармаконутриентом для коррекции широкого спектра состояний: от синдрома инсулинорезистентности с гиперандрогенией при синдроме поликистозных яичников до гиперпролиферативных эстрогензависимых заболеваний, таких как эндометриоз, фибромиома матки, гиперплазия эндометрия и фиброзно-кистозная мастопатия. Подбор адекватной суточной дозировки D-ХИ является ключевым фактором для реализации всех его клинических эффектов.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников, эндометриоз, миома матки, полипы эндометрия, мастопатия, гиперплазия, эстрогены, андрогены, ароматаза, гиперпролиферативные эстрогензависимые заболевания, D-хироинозитол

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю. Клинические перспективы дозозависимой дотации D-хироинозитола при эстрогензависимых гиперпролиферативных заболеваниях женской репродуктивной системы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2026;20(2):xxx–xxx. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.724>.

Clinical perspectives for D-chiroinositol dose-dependent supplementation in estrogen-dependent hyperproliferative gynecological diseases

Olga A. Gromova, Ivan Yu. Torshin

Federal Research Center «Computer Science and Control», Russian Academy of Sciences;
44 bldg. 2, Vavilova Str., Moscow 119333, Russia

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

Abstract

D-chiroinositol (D-CI) is an endogenous molecule that plays a key role in the insulin signaling cascade. Insulin promotes the release of inositolphosphoglycans, which contain D-CI so that D-CI deficiency in cells and tissues is directly related to insulin resistance. The mechanism of action of all insulin sensitizers is linked to increasing free D-CI concentration. However, the role of D-CI *in vivo* is not limited to mediating insulin signal transduction, as it is also involved in the dose-dependent regulation of various other essential physiological processes. This enables D-CI-level-based modulation of distinct physiological functions. D-CI dose-dependently modulates the activity of key steroidogenic enzymes, including 17α -hydroxylase, 3β -hydroxysteroid dehydrogenase, and aromatase. It also exhibits anti-inflammatory and anti-tumor properties by downmodulating levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and nuclear factor kappa B (NF- κ B), as well as suppressing integrin β 3 (protein that in humans is encoded by the *ITGB3* gene) gene expression. These effects underpin potential D-CI therapeutic efficacy in managing a broad spectrum of reproductive system disorders. D-CI-related multifaceted effects on insulin resistance, steroidogenesis regulation, and inflammation position this molecule as a promising pharmacconutrient for correcting a wide range of conditions – spanning from insulin resistance syndrome with hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome to hyperproliferative, estrogen-dependent diseases such as endometriosis, uterine fibroids, endometrial hyperplasia, and fibrocystic breast disease. The selection of appropriate D-CI daily dosage is a critical determinant underlying its full clinical efficacy.

Keywords: insulin resistance, polycystic ovary syndrome, endometriosis, uterine fibroids, endometrial polyps, mastopathy, hyperplasia, estrogens, androgens, aromatase, hyperproliferative estrogen-dependent diseases, D-chiroinositol

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu. Clinical perspectives for D-chiroinositol dose-dependent supplementation in estrogen-dependent hyperproliferative gynecological diseases. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2026;20(2):xxx–xxx. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2026.724>.

Введение / Introduction

В многочисленных клинических и экспериментальных исследованиях выявлена прямая взаимосвязь между инсулинорезистентностью и гиперпролиферативными эстрогензависимыми гинекологическими заболеваниями. В этой связи актуален поиск молекул, которые могли бы оказать дополнительное влияние на данное патогенетическое звено, тем самым улучшив контроль этих заболеваний.

Одним из таких перспективных природных соединений является D-хироинозитол (D-ХИ) за счет своей способности влиять как на обмен инсулина, так и регулировать экспрессию фермента ароматазы в эстрогензависимых органах и тканях [1].

Инозитолы – это циклогексановые полиолы, отличающиеся друг от друга в зависимости от ориентации их 6 гидроксильных групп. Существуют 9 стереоизомеров иноzitola, но только 2 из них – миоинозитол (МИ)

и D-ХИ имеют биологическое значение для нашего организма [2].

D-ХИ играет ключевую роль в различных физиологических процессах в организме, входя в состав сигнальных молекул инсулина. Однако его роль не ограничивается только лишь участием в сигнальных каскадах инсулина, так как он дозозависимо регулирует стероидогенез и участвует в работе антиоксидантной и противовоспалительной систем организма.

D-ХИ может быть усвоен организмом либо через пищу (содержится в плодах рожкового дерева, гречке, нуте), либо он синтезируется эндогенно из МИ с помощью фермента – эпимеразы. Так как эпимераза является инсулиночувствительным ферментом, то при инсулинорезистентности конвертация МИ в D-ХИ нарушается, что способствует формированию дефицита D-ХИ в периферических тканях и дальнейшему снижению чувствительности тканей к сигналам инсулина.

Основные моменты**Что уже известно об этой теме?**

- ▶ Инозитолы – фактор регуляции обмена инсулина, андрогенов (тестостерона) и эстрогенов. D-хироинозитол (D-ХИ) необходим для функционирования сигнальных путей, вовлеченных в реализацию биологических эффектов рецепторов инсулина, репродуктивных гормонов, регуляцию активности ароматазы.
- ▶ Повышение внегонадной экспрессии ароматазы на фоне гиперандрогении у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) снижается при применении инозитолов – вторичных мессенджеров инсулина: миоинозитола (МИ) и D-ХИ.
- ▶ Анализ стереоизомеров инозитола указал на существенное различие фармакологического действия МИ и D-ХИ. Установлена дозозависимость между D-ХИ и активностью ароматазы (CYP19A1) при эстрогензависимых гиперпролиферативных заболеваниях.

Что нового дает статья?

- ▶ Индукторами гормонозависимой пролиферации служат особые активные метаболиты эстрогена – 2-гидроксиэстрон (2-OHE1) и 16 α -гидроксиэстрон (16 α -OHE1), соотношение которых с тестостероном регулирует пролиферативные процессы.
- ▶ D-ХИ эффективно противодействует патофизиологии эндометриоза, миомы, нарушений менструального цикла, СПКЯ.
- ▶ Монотерапия высокой дозировкой D-ХИ и сочетанная терапия с диеногестом (ДГ) в меньших дозировках достоверно уменьшали количество, размер и васкуляризацию эндометриальных поражений по сравнению с контролем.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Монотерапия D-ХИ значительно снижает экспрессию гена *SIRT1* (сиртуин-1, маркер старения), повышает уровень E-кадгерина (маркер замедления развития очагов эндометриоза, в том числе внематочных).
- ▶ Прием D-ХИ снижал пролиферацию клеток (по гистологическому маркеру PCNA) и образование сети мелких кровеносных сосудов (по маркеру CD34), снижал экспрессию ароматазы (CYP19A1).
- ▶ У пациенток, прошедших лечение D-ХИ и гестагеном, отмечена регуляция/нормализация индекса пролиферации Ki-67: ($9,8 \pm 4,5$ %; норма < 10 %) и экспрессии VEGF ($1,83 \pm 0,53$ у.е.; норма < 2,0 у.е.). D-ХИ в рамках комплексной терапии снижает индекс инсулинорезистентности HOMA-IR ($2,44 \pm 0,56$ vs. $3,23 \pm 0,52$; $p < 0,001$), улучшает липидный профиль (снижение общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов в 1,2–1,4 раза; повышение липопротеинов высокой плотности в 1,3 раза).

Помимо передачи сигналов инсулина, D-ХИ играет ключевую роль в ряде других эндокринных процессов. Интересно, что D-ХИ участвует в выработке гонадотропинов и может действовать как сенсibilизатор лютеинизирующего гормона (ЛГ), улучшая передачу сигналов ЛГ и восстанавливая физиологическое соотношение между ЛГ и фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) на фоне инсулинорезистентности у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Еще одним доказательством важности D-ХИ в гормональной регуляции является его дозозависимая модуля-

Highlights**What is already known about this subject?**

- ▶ Inositols are involved in regulating insulin, androgen (testosterone), and estrogen metabolism. D-chiroinositol (D-CI) is essential for functioning of signaling pathways underlying biological effects coupled to insulin receptors, reproductive hormones, and regulation of aromatase activity.
- ▶ Increased extragonadal aromatase expression along with hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) is reduced by using inositols – myoinositol (MI) and D-CI as insulin secondary messengers.
- ▶ Analyzing inositol stereoisomers revealed significant differences in the pharmacological effects mediated by MI and D-CI. A dose-dependent relationship was established between D-CI and aromatase (CYP19A1) activity in estrogen-dependent hyperproliferative disorders.

What are the new findings?

- ▶ Hormone-dependent proliferation is induced by special active estrogen metabolites 2-hydroxyestrone (2-OHE1) and 16 α -hydroxyestrone (16 α -OHE1), the ratio of which with testosterone regulates proliferative processes.
- ▶ D-CI effectively counteracts the pathophysiology of endometriosis, uterine fibroids, menstrual cycle disorders, and PCOS.
- ▶ Monotherapy with high dose D-CI and combination therapy with dienogest (DG) at lower doses significantly reduced the quantity, size and vascularization of endometriotic lesions compared to the control.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ D-CI monotherapy significantly downregulates *SIRT1* gene (sirtuin-1, a marker of aging) expression and increases the level of E-cadherin (a marker of slowed development of endometriosis as well as ectopic foci).
- ▶ Intake of D-CI reduced cell proliferation (assessed by histological marker PCNA) and developing small blood vessel network (assessed by marker CD34), as well as downregulated aromatase (CYP19A1) expression.
- ▶ In patients treated with D-CI and DG, regulation/normalization of the Ki-67 proliferation index (9.8 ± 4.5 %, normal: < 10 %) and VEGF expression (1.83 ± 0.53 units, normal: < 2.0 units) was observed. D-CI as part of combination therapy reduces the HOMA-IR index (2.44 ± 0.56 vs. 3.23 ± 0.52 ; $p < 0.001$), improves the lipid profile (decreased total cholesterol, low-density lipoproteins, triglycerides – by 1.2–1.4-fold; high-density lipoproteins increased by 1.3-fold).

ция экспрессии ароматазы – фермента, катализирующего ароматизацию А-кольца андрогенов для образования эстрогенов, и это единственный фермент, контролирующий синтез как гонадных эстрогенов в яичниках, так и внегонадных эстрогенов в жировой ткани, эндометрии, молочных железах и других эстрогензависимых органах и тканях [3].

Экспрессия ароматазы наблюдается при всех эстрогензависимых гиперпролиферативных гинекологических заболеваниях – эндометриозе, миомах матки, железистой гиперплазии эндометрия и полипах, а также при фиброзно-кистозной мастопатии [4–6].

Инсулин, также как и эстрогены, является гиперпролиферативным гормоном, поэтому локальная гиперинсулинемия на фоне инсулинорезистентности способствует усугублению гиперпролиферативных эстрогензависимых процессов, в том числе и за счет дополнительного синтеза ароматазы в жировой ткани. Также в исследованиях было показано, что инсулин и инсулиноподобные факторы роста участвуют в пролиферации и децидуализации эндометрия во время менструального цикла, опосредованно влияют на инвазию эндометрия при ретроградной менструации и формирование болевого синдрома при эндометриозе [7].

Также отмечается гиперстимулирующее взаимодействие между эстрогенами, прогестероном и инсулиноподобным фактором роста (англ. insulin-like growth factor, IGF) при росте миоматозных узлов. Добавление *in vitro* прогестерона к обработанным эстрадиолом клеткам миомы и миометрия вызывает значительное увеличение экспрессии IGF, дополнительно стимулирующего пролиферацию клеток миомы [8, 9].

При железистой гиперплазии эндометрия также отмечается тесная корреляционная связь с инсулинорезистентностью, которая способствует повышению частоты рецидивов этого эстрогензависимого процесса, несмотря на хирургическое или гормональное лечение [10].

В этой связи молекула D-ХИ представляет важное терапевтическое и патогенетическое звено в нормализации обмена эстрогенов и инсулина для дополнительного контроля гиперпролиферативных эстрогензависимых заболеваний в практике врача-гинеколога.

Роль D-хироинозитола в преодолении инсулинорезистентности / D-chiroinositol role in overcoming insulin resistance

Миоинозитол и D-ХИ находятся во внутриклеточном пространстве либо в виде инозитолфосфатов (англ. inositol phosphates, IP) – свободных молекул в водном растворе, либо в виде фосфатидинозитолфосфата (англ. phosphatidylinositol phosphate, PIP) – гидрофильного компонента фосфолипидного бислоя клеток [11].

В неактивных формах МИ и D-ХИ в основном существуют в виде фосфатидинозитол-4,5-бисфосфата (англ. phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PIP₂), который под действием внеклеточных сигналов может фосфорилироваться под действием фосфатидинозитол-3-киназы (англ. phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) с образованием фосфатидинозитол-3,4,5-трисфосфата (англ. phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP₃); либо фосфолипаза C (англ. phospholipase C, PLC) может катализировать высвобождение инозитола из клеточных мембран, продуцируя инозитол-1,4,5-трисфосфаты (англ. inositol-1,4,5-trisphosphate, IP₃) из некоњурированного PIP₂.

Примечательно, что из клеточных мембран может высвободиться не только IP₃, но и инозитолфосфо-

гликаны (англ. inositolphosphoglycan, IPG), которые участвуют в сигналах инсулина, а также через митохондриальную пируватдегидрогеназу способствуют включению глюкозы в цикл Кребса с образованием аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ).

D-ХИ считается ключевой молекулой в сигнальном каскаде инсулина (**рис. 1**). Инозитолфосфоглики (IPG) на основе D-ХИ (англ. D-chiroinositol-containing inositolphosphoglycan, DCI-IPG) участвуют в передаче сигнала рецептором инсулина. В частности, действие инсулина способствует опосредованному фосфолипазой высвобождению медиатора DCI-IPG – псевдодисахарида, состоящего из галактозамина и пинитола, который является 3-О-метилловым эфиром D-ХИ.

Сразу в нескольких клинических исследованиях было показано, что выделение DCI-IPG тесно связано с чувствительностью к инсулину [12–14].

Фактически, нарушение выделения DCI-IPG из клеточных мембран характерно для инсулинорезистентных пациентов, а дотация D-ХИ повышает чувствительность к инсулину и снижает уровень инсулина [15, 16].

Роль D-хироинозитола в регуляции стероидогенеза / D-chiroinositol role in steroidogenesis regulation

Помимо передачи сигналов инсулина, D-ХИ также участвует в выработке гонадотропинов. Он может действовать как сенсibilизатор ЛГ, улучшая передачу сигналов ЛГ. Вероятно, это связано с участием D-ХИ в сигнальном пути ЛГ [17, 18].

Также D-ХИ играет важную роль в экспрессии гена ароматазы – фермента, который катализирует ароматизацию А-кольца андрогенов с образованием эстрогенов; это единственный фермент, который контролирует образование эстрогенов в различных органах и тканях [19].

Ароматизации подвергаются андростендион, тестостерон и реже их 16-гидроксипроизводные. Андростендион превращается в эстрон, тестостерон – в эстрадиол, а их 16-гидроксипроизводные – в 16-оксиэстрон и эстриол соответственно. Несмотря на то что в яичниках каталитическому действию ароматазы подвергается главным образом тестостерон, основным субстратом для ароматазы в организме в целом является андростендион. Это обуславливает преимущественное экстрагонадное образование эстрогена, который затем может быть восстановлен в более мощный эстроген – эстрадиол при участии 17-гидроксистероиддегидрогеназы [20–22].

С другой стороны, эстрадиол и ФСГ индуцируют экспрессию ароматазы [23–25]. Поскольку D-ХИ способствует снижению избыточной экспрессии ароматазы, вполне вероятно, что эстрадиол и ФСГ блокируют сигналы D-ХИ в пользу МИ, что приводит к повышению экспрессии ароматазы.

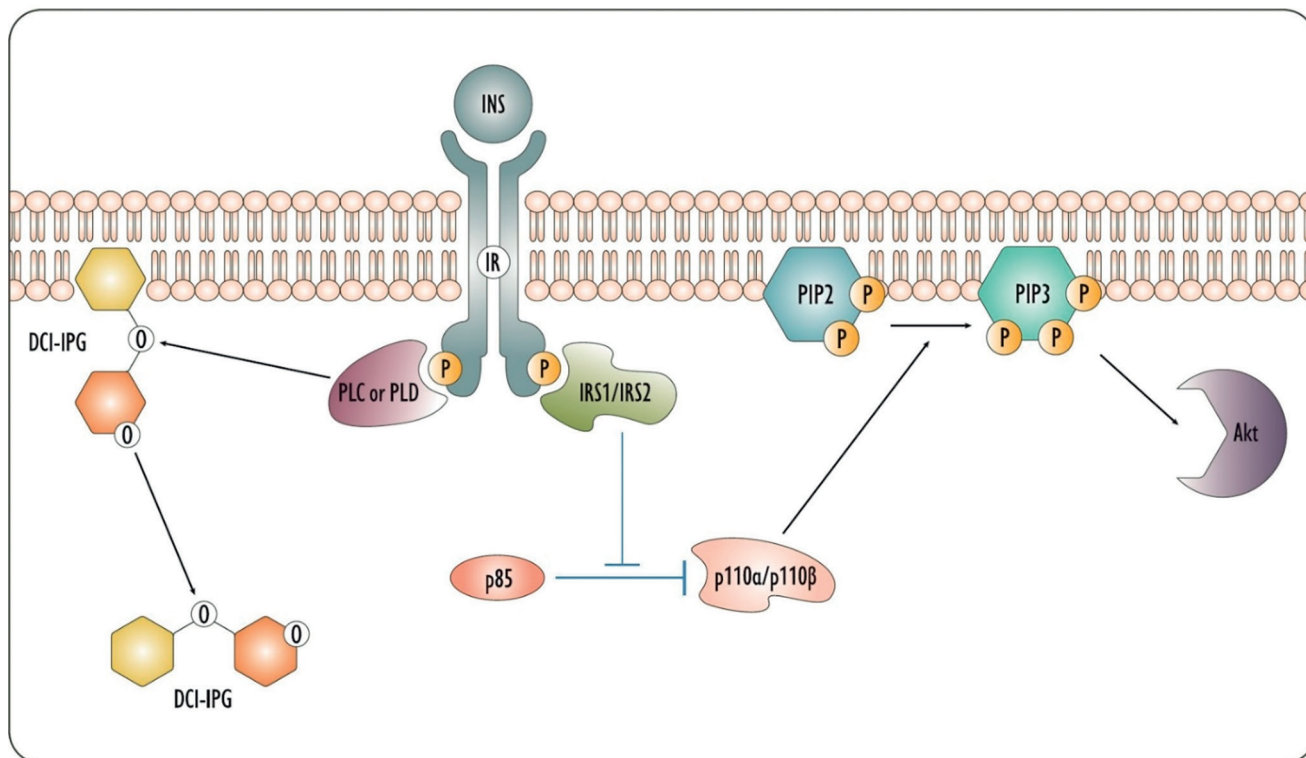


Рисунок 1. Реализация сигнальных каскадов инсулина с помощью D-хироинозитола (DCI), входящего в состав инозитолфосфогликанов на основе DCI (DCI-IPG) [3].

Примечание: INS – инсулин; IRS1/IRS2 – субстрат рецептора инсулина 1/субстрат рецептора инсулина 2; PIP2 – фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат; PIP3 – фосфатидилинозитол-3,4,5-трисфосфат; PLC – фосфолипаза C; PLD – фосфолипаза D; p85 и p110 – регуляторная и каталитическая субъединицы фосфотидилинозитол-3-киназы (PI3K); p110α/p110β – каталитические субъединицы фосфотидилинозитол-3-киназы (PI3K); IR – инсулиновый рецептор; Akt – семейство протеинкиназ B, включающее в себя три внутриклеточных белка, кодируемых генами AKT1, AKT2, AKT3; O – реакция отделения от мембраны; P – фосфатные группы.

Figure 1. D-chiroinositol (DCI), a component of inositol phosphoglycans (DCI-IPG) in enabling insulin signaling cascades [3].

Note: INS – insulin; IRS1/IRS2 – insulin receptor substrate 1/insulin receptor substrate 2; PIP2 – phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate; PIP3 – phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate; PLC – phospholipase C; PLD – phospholipase D; p85 and p110 – regulatory and catalytic subunits of phosphatidylinositol 3-kinase PI3K; p110α/p110β – catalytic subunits of phosphatidylinositol 3-kinase PI3K; IR – insulin receptor; Akt – protein kinase B family includes three intracellular proteins encoded by AKT1, AKT2, and AKT3 genes; O – membrane detachment reaction; P – phosphate.

Таким образом, D-ХИ и МИ действуют разнонаправлено в отношении ароматазной активности, поэтому при наличии у женщин эстрогензависимых гиперпролиферативных заболеваний предпочтение следует отдавать инозитоловым комплексам, содержащим в своем составе только D-ХИ для дозозависимой регуляции избыточной ароматазной активности (рис. 2).

Оптимальные суточные дозировки D-ХИ очень важны для регуляции стероидогенеза в яичниках. Ткань яичников сама по себе не является инсулинорезистентной, поэтому при гиперинсулинемии в яичниках продолжает работать эпимераза, которая отвечает за необратимую конверсию МИ в D-ХИ, но одновременно с этим активность эпимеразы в инсулинозависимых органах и тканях (эндометрий, мышцы, жировая ткань и др.) снижена, что способствует формированию в них дефицита D-ХИ, усугубляя как инсулинорезистентность, так и повышение активности ароматазы [26, 27].

В этой связи на основании клинических исследований были определены оптимальные дотации D-ХИ для жен-

щин в количестве 600–1200 мг в сутки; такие дозировки не угнетают гонадную ароматазу, нормальный стероидогенез и конвертацию тестостерона в эстрадиол в яичниках, в том числе и на фоне СПКЯ, но при этом улучшают чувствительность клеток к инсулину в инсулинозависимых органах и тканях, нормализуя в них экспрессию внегонадной ароматазы и способствуя дополнительному контролю эстрогензависимых гиперпролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы.

Избыточная экспрессия ароматазы наблюдается в очагах эндометриоза, в участках железистой гиперплазии эндометрия, в клетках миомы и в сосудах, которые ее кровоснабжают. Также высокая экспрессия ароматазы отмечается в тех областях молочных желез, где чаще всего формируются новообразования, в то время как в неизмененном эндометрии экспрессия ароматазы не возрастает. Сочетание или последовательное развитие эндометриоза, миом и мастопатии отмечается почти в 85 % случаев, что говорит об общем механизме их развития [4–6].

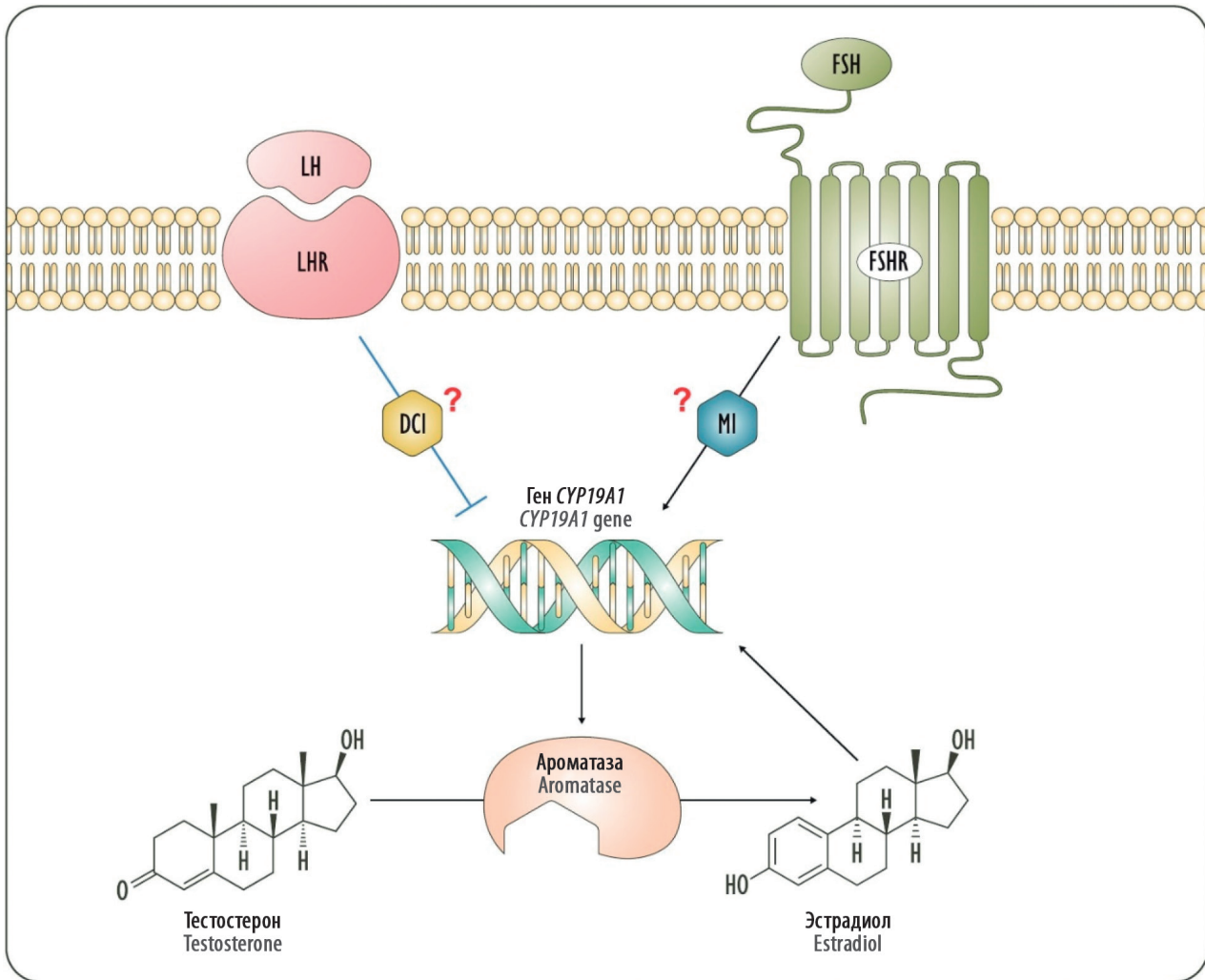


Рисунок 2. На рисунке показана регуляция экспрессии ароматазы с помощью лютеинизирующего гормона (LH) и фолликулостимулирующего гормона (FSH). Гонадотропины участвуют в стероидогенезе яичников через свои внутриклеточные медиаторы, которые, как предполагается, являются инозитолами [3].

Примечание: DCI – D-хироинозитол; MI – миоинозитол; LHR – рецептор лютеинизирующего гормона; FSHR – рецептор фолликулостимулирующего гормона.

Figure 2. Aromatase expression regulated by luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). Gonadotropins participate in ovarian steroidogenesis through downstream intracellular mediators, supposed to be inositols [3].

Note: DCI – D-chiroinositol; MI – myoinositol; LHR – luteinizing hormone receptor; FSHR – follicle-stimulating hormone receptor.

Роль D-хироинозитола в регуляции противоопухолевых и противовоспалительных процессов / D-chiroinositol role in the regulation of antitumor and anti-inflammatory processes

Помимо регуляции экспрессии гена ароматазы, у D-ХИ было обнаружено влияние и на экспрессию других генов. В научных работах было показано, что D-ХИ снижает экспрессию интегрин $\beta 3$ *in vitro*. Фактически, интегрин $\beta 3$ считается проопухолевым интегрином, поскольку его повышение связано с метастатическими и инвазивными процессами, а его подавление останавливает эти явления. D-ХИ снижает экспрессию интегрин $\beta 3$, а также факторы воспаления – фактор некроза

опухоли альфа (англ. tumor necrosis factor- α , TNF- α) и интерлейкин-6 (англ. interleukin-6, IL-6) [22, 28, 29].

Дополнительные доказательства способности D-ХИ предотвращать появление среды, благоприятной злокачественным опухолям, основаны на его воздействии на окислительный стресс. В частности, D-ХИ ингибирует экспрессию оксидазы NOX4 (англ. NADPH oxidase 4) и индуцирует активность транскрипционного фактора NRF2 (англ. nuclear factor erythroid 2-related factor 2). NOX4 – это митохондриальный фермент, который производит свободные кислородные радикалы, усиливающие окислительный стресс и воспалительный ответ клетки. NRF2 является ключевым регулятором гомеостаза окислительного стресса и метаболизма, что влияет на ряд других сигнальных каскадов. В последние

годы исследователи сосредоточили усилия на поиске фармацевтических препаратов, способных повысить активность NRF2. В этом отношении D-ХИ, вероятно, может представлять собой безопасное адьювантное лечение, снижающее воспалительный статус и устраняющее проопухольевый стимул интегрин $\beta 3$ [30, 31].

D-хироинозитол: от понимания механизмов действия к применению в клинической практике / D-chiroinositol: from understanding the mechanisms of action to application in clinical practice

Коморбидные гиперпролиферативные заболевания на фоне синдрома поликистозных яичников и избыточной массы тела / Comorbid hyperproliferative diseases associated with polycystic ovary syndrome and overweight

Избыточная масса тела у женщин с СПКЯ (диагноз группы E28.2 и E66.0 по МКБ-10) способствует дополнительному ухудшению инсулинорезистентности, поэтому применение D-ХИ позволяет быстро нормализовать метаболический профиль и функциональную активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, поддерживая функциональные соотношения между ЛГ/ФСГ и тем самым снижая инсулинозависимую и ЛГ-стимулированную гиперандрогению [17–19]. Гиперандрогения у женщин с избыточной массой тела на фоне СПКЯ может приводить к росту локального синтеза эстрогенов на фоне повышения внегонадной экспрессии ароматазы в жировой ткани, что повышает риск развития различных гиперпролиферативных заболеваний эндометрия.

В данной ситуации D-ХИ обладает целым рядом клинических преимуществ. С одной стороны, его применение будет способствовать более быстрому восстановлению ритмичности овуляции и соответственно возобновлению прогестероновой фазы цикла, контролирующей пролиферативные процессы в эндометрии и молочных железах; с другой стороны, будет снижаться опосредованная гиперинсулинемией избыточная продукция андрогенов и модулироваться экспрессия ароматазы, что будет способствовать комплексной нормализации внегонадного синтеза эстрогенов как в клетках эндометрия, так и в адипоцитах, дополнительно снижая риски формирования гиперпролиферативных процессов на фоне СПКЯ.

Железистая гиперплазия и полипы эндометрия / Glandular hyperplasia and endometrial polyps

Железистая гиперплазия и полипы эндометрия (диагнозы группы N84-N85 по МКБ-10) встречаются у женщин разного репродуктивного возраста, но их частота значительно возрастает на фоне СПКЯ в результате нерегулярных прогестероновых фаз цикла, а также в пременопаузальном периоде на фоне компенсаторного

повышения уровня ФСГ, что приводит к избыточной стимуляции ароматазной активности.

Инсулинорезистентность и ожирение являются дополнительными факторами риска развития различных злокачественных процессов, включая рак эндометрия. В популяционных исследованиях было обнаружено, что среди пациенток с раком эндометрия 41 % женщин имеет ожирение. Также в исследованиях была выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между инсулинорезистентностью и развитием полипов эндометрия [10, 32, 33].

Учитывая тот факт, что риск рецидивов железистой гиперплазии и полипов эндометрия после гормонального или хирургического лечения очень высок и по разным оценкам составляет 44,1–64,7 %, а риск малигнизации на фоне сопутствующего метаболического синдрома возрастает в 2–3 раза, включение молекулы D-ХИ в схему лечения таких женщин представляется патогенетически целесообразным [34–36].

В клиническом исследовании G. Porcuro с соавт. было проанализировано применение D-ХИ в количестве 600 мг в сутки у женщин в пременопаузе с простой железистой гиперплазией без атипии [37]. Продолжительность исследования составила 6 месяцев. В ходе исследования изучали толщину эндометрия и объем менструальных кровотоков с точками контроля через 3 и 6 месяцев. Статистически значимое улучшение толщины эндометрия было отмечено уже через 3 месяца терапии по сравнению с исходными показателями. Через 6 месяцев терапии было установлено дальнейшее статистическое улучшение толщины эндометрия против 3 месяцев терапии ($p < 0,001$). На фоне терапии D-ХИ также нормализовался объем менструальных кровотоков и продолжительность менструации (**рис. 3**).

В российском проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании была проведена оценка эффективности и безопасности биологически активного комплекса Инокирол, содержащего в 1 таблетке 600 мг D-ХИ + 2,5 мг глюконата марганца (производство Erbozeta, Республика Сан-Марино), в комплексной терапии пациенток с гистологически подтвержденной гиперплазией эндометрия без атипии ($n = 60$). Пациентки были рандомизированы на 2 группы [38].

Первая группа ($n = 30$) получала Инокирол по 2 таблетки в день (1200 мг/сут D-ХИ) + норэтистерона ацетат в непрерывном режиме согласно действующей инструкции. Вторая группа ($n = 30$) получала норэтистерона ацетат в аналогичном режиме + плацебо. Длительность терапии составила 6 месяцев с последующим наблюдением за динамикой рецидивов в течение еще 6 месяцев. После 6 месяцев терапии полный морфологический регресс гиперплазии эндометрия был достигнут у 26 из 30 (86,7 %) пациенток первой группы, получавших 1200 мг D-ХИ + гестаген, что в 1,4 раза выше по сравнению с 18 из 30 (60 %) женщинами второй группы, принимавши-

ми гестаген + плацебо ($p = 0,02$). Рецидивы гиперплазии эндометрия без атипии через 6 месяцев после окончания лечения выявлялись в 3,7 раза реже у пациенток после терапии с добавлением D-ХИ к гестагену по сравнению с терапией в группе гестаген + плацебо (10,0 % vs. 36,7 %; $p = 0,015$) (рис. 4, 5).

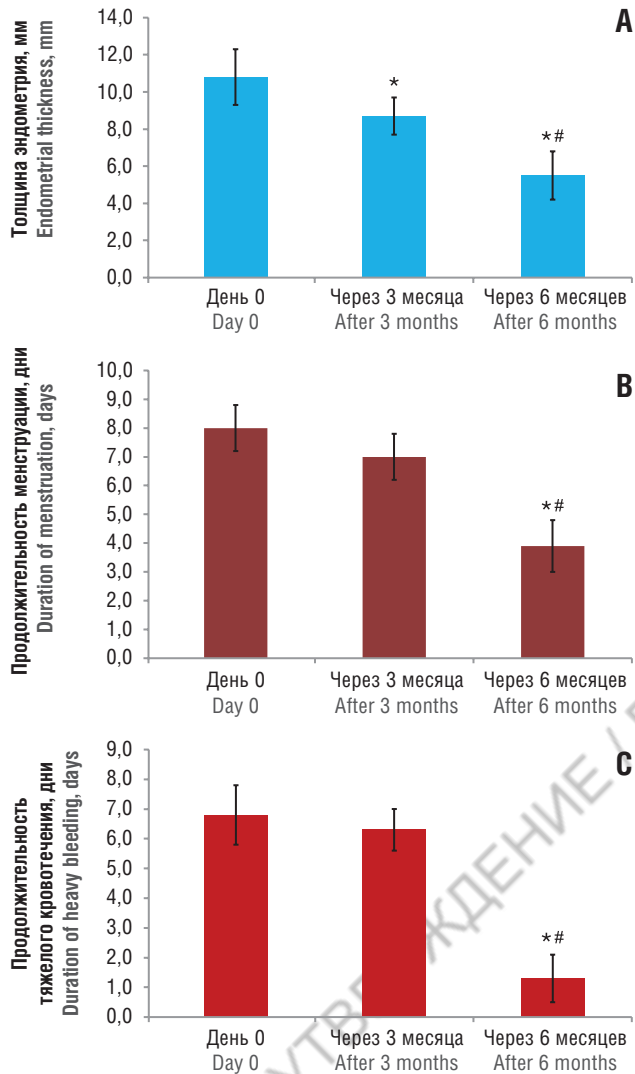


Рисунок 3. Эффекты терапии D-хироинозитолом (600 мг/сут) пациенток с гиперплазией эндометрия, измеренные на исходном уровне (День 0) и через 3 и 6 месяцев лечения: **А** – значения толщины эндометрия; **В** – продолжительность менструации; **С** – продолжительность сильного менструального кровотечения [37].

Примечание: * $p < 0,001$ – различия статистически значимы по сравнению с исходным значением (День 0); # $p < 0,001$ – различия статистически значимы по сравнению со значением через 3 месяца лечения; результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение.

Figure 3. Effects of D-chiroinositol therapy (600 mg/day) in patients with endometrial hyperplasia measured at baseline (Day 0) and following 3- and 6-month-long treatment: **A** – endometrial thickness values; **B** – duration of menstruation; **C** – duration of heavy menstrual bleeding [37].

Note: * $p < 0,001$ – significant differences compared to baseline value (Day 0); # $p < 0,001$ – significant differences compared to the value following 3-month-long treatment; results are presented as mean \pm standard deviation.

Сонографическая оценка толщины эндометрия через 6 месяцев после прекращения терапии (табл. 1) составила $8,5 \pm 2,6$ мм у принимавших D-ХИ + гестаген и $11,4 \pm 2,9$ мм в группе гестаген + плацебо ($p < 0,001$).

В группе пациенток, прошедших лечение D-ХИ и гестагеном, отмечена нормализация индекса пролиферации Ki-67 ($9,8 \pm 4,5\%$; норма $< 10\%$) и экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF) ($1,83 \pm 0,53$ у.е.; норма:

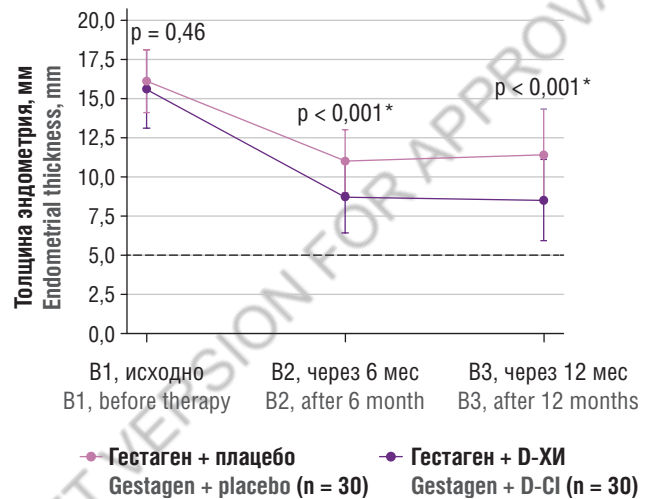


Рисунок 4. Динамика толщины эндометрия (мм) по данным ультразвукового исследования [38].

Примечание: * $p < 0,001$ – различия статистически значимы по сравнению с исходным значением; В – визит.

Figure 4. Temporal change in endometrial thickness (mm) according to ultrasound examination data [38].

Note: * $p < 0,001$ – significant differences compared to baseline value; B – visit.

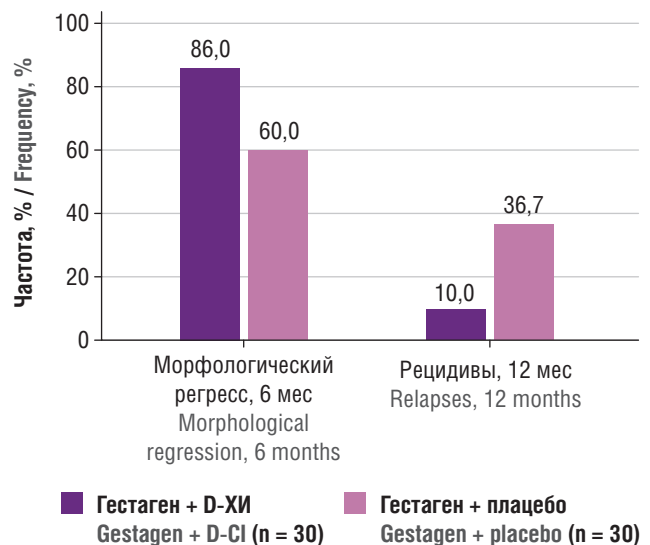


Рисунок 5. Морфологический регресс гиперплазии эндометрия через 6 месяцев терапии и частота рецидивов через 6 месяцев после окончания терапии [38].

Figure 5. Morphological regression of endometrial hyperplasia following 6-month-long therapy and the frequency of relapses 6 months after therapy cessation [38].

Таблица 1. Динамика М-эхо (мм) по данным ультразвукового исследования после 6-месячной активной терапии и через 6 месяцев после ее завершения [38].

Table 1. Temporal M-echo (mm) changes according to ultrasound examination data following 6-month-long active therapy and 6 months after its completion [38].

Визит Visit	Группа гестаген + D-хиринозитол Gestagen + D-chiroinositol group n = 30	Группа гестаген + плацебо Gestagen + placebo group n = 30	p
B1, исходно B1, before therapy	15,6 ± 2,5	16,1 ± 2,0	0,46
B2, через 6 мес после начала терапии B2, 6 months after therapy onset	8,7 ± 2,3	11,0 ± 2,0	< 0,001
B3, через 6 мес после завершения терапии B3, 6 months following therapy cessation	8,5 ± 2,6	11,4 ± 2,9	< 0,001

< 2,0 у.е.). D-ХИ в составе комплексной терапии снизил индекс инсулинорезистентности (англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR) ($2,44 \pm 0,56$ vs. $3,23 \pm 0,52$; $p < 0,001$), улучшил липидный профиль (снижение общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов в 1,2–1,4 раза; повышение липопротеинов высокой плотности в 1,3 раза) и снизил уровень С-реактивного белка в 2,0 раза ($p < 0,001$) и провоспалительных цитокинов. Индекс массы тела в группе D-ХИ + гестаген снизился с $30,4 \pm 2,3$ до $28,9 \pm 2,4$ кг/м², в то время как в группе гестаген + плацебо он остался без изменений ($30,6 \pm 1,6 \rightarrow 30,8 \pm 2,1$ кг/м²; $p = 0,002$).

Таким образом, добавление D-ХИ в дозировке 1200 мг/сут (Инокирол 2 таб/день) к терапии гестагеном привело к достоверно лучшему достижению морфологического регресса гиперплазии эндометрия, снижению риска рецидивов, улучшению иммуногистохимической картины, а также благоприятно влияло на метаболические параметры углеводного обмена и снижало выраженность системного воспаления [38].

Эндометриоз / Endometriosis

Эндометриоз (диагнозы группы N80 по МКБ-10) – распространенное заболевание, поражающее 5–10 % женщин репродуктивного возраста, представляет собой разрастание эндометриальной ткани за пределами матки и характеризуется хронической тазовой болью, диспареунией, дисменореей и бесплодием.

Патофизиология эндометриоза тесно связана с нарушениями обмена эстрогенов и повышенной экспрессией ароматазы. В частности, у женщин с эндометриозом концентрация гидроксипроизводного эстрогена 2-гидроксиэстрогена (англ. 2-hydroxyestrone, 2-OHE1) в моче значимо выше [39].

Если гиперплазия эндометрия и полипы являются пролиферативными патологиями, то эндометриоз и аденомиоз характеризуются инвазией эндометриальных клеток в другие ткани. В ранней стадии эндометриоза очаги формируются из гистологически доброкачественных клеток эндометрия. При агрессивном течении забо-

левание инвазивные характеристики процесса меняются: развивается процесс эпителиально-мезенхимального перехода, при котором утратившие межклеточную коммуникацию эпителиальные клетки приобретают новые мезенхимальные свойства и активно мигрируют и адгезируются в новых участках тканей. Формирующиеся атипичные очаги гиперпролиферации эндометрия являются источником воспалительных медиаторов, приводя к тазовой боли и формированию спаек [40, 41].

Помимо воспаления, ангиогенез внутри очагов эндометриоза является дополнительным фактором прогрессирования заболевания, поскольку эндометриальная ткань развивает собственную сосудистую систему внутри и вокруг себя, что позволяет ей быть автономной и самоподдерживающейся системой, в том числе развивая устойчивость к действию прогестерона. Интересно, что VEGF, самый мощный и специфический ангиогенный фактор, увеличивается в брюшной жидкости женщин с эндометриозом под действием эстрогенов [42, 43].

Лечение эндометриоза, в основном, включает гормональную терапию и хирургическое удаление очагов. Например, рекомендации Европейского общества по репродукции и эмбриологии человека (англ. European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) по лечению пациентов с эндометриозом рекомендуют одновременное использование ингибиторов фермента ароматазы, отвечающего за превращение андрогенов в эстрогены, а также пероральных контрацептивов, прогестинов или агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона.

Однако такое агрессивное снижение уровня эстрогенов сопряжено с развитием многочисленных побочных эффектов, в том числе снижению плотности костной ткани и обычно назначается не более чем на 6 месяцев. Альтернативой является хирургическое удаление очагов. Но в обоих случаях показатели рецидивов остаются достаточно высокими, поэтому продолжается поиск новых молекул, способных улучшить контроль эндометриоза, и D-ХИ является хорошим кандидатом на эту роль в связи с его способностью модулировать экспрессию

ароматазы, а не блокировать ее активность полностью, в отличие от ингибиторов ароматазы. Кроме того, D-ХИ является природной молекулой, которая имеет высокий профиль безопасности и переносимости, что как раз необходимо для долгосрочного контроля эндометриоза и профилактики его рецидивов.

Эффективность D-ХИ была подробно изучена на экспериментальной модели эндометриоза, где он показал свою высокую эффективность [44]. У мышей-доноров линии CD-1 рога матки были удалены, разрезаны на фрагменты и трансплантированы мышам-реципиентам путем внутривентриальной инъекции. Преимуществами данной модели эндометриоза являются отсутствие отторжения, что позволяет проводить долгосрочные исследования и изучать механизмы адгезии эктопической эндометриальной ткани, иммунологические аспекты патологии, влияние эндометриоза на гистологические и физиологические особенности яичников, оценивать эффективность потенциального терапевтического лечения на морфометрическом, гистологическом, клеточном и молекулярном уровнях.

Прогрессирование эндометриоза оценивали на 15-й, 21-й и 28-й день после трансплантации. Затем мышей случайным образом распределили на 4 экспериментальные группы, которые в течение 28 дней получали: (1) воду (плацебо-контроль); (2) D-ХИ 0,4 мг/сут; (3) D-ХИ 0,2 мг/сут + диеногест (ДГ) 0,33 нг/сут (D-ХИ + ДГ); (4) диеногест (ДГ) 0,67 нг/сут.

Монотерапия с более высокой дозировкой D-ХИ, как и сочетанная терапия с диеногестом (D-ХИ + ДГ) в мень-

ших дозировках достоверно уменьшали количество, размер и васкуляризацию эндометриальных поражений по сравнению с контрольной группой. Гистологический анализ подтвердил уменьшение эндометриальных очагов во всех группах активного лечения, но наиболее выраженный эффект наблюдался в группе монотерапии D-ХИ в более высокой дозировке. Монотерапия D-ХИ в более высокой дозировке также привела к значительному снижению экспрессии гена *SIRT1* (сиртуин-1, маркер старения) и к повышению уровня белка E-кадгерина, что указывает на замедление развития очагов эндометриоза, в том числе внематочных. Именно экспрессия *SIRT1* вовлечена в модуляцию генов, способствующим активации эпителиально-мезенхимального перехода, описанному выше и играющему ключевую роль в прогрессировании эндометриоза, а снижение экспрессии E-кадгерина способствует повышению инвазивности очагов эндометриоза.

В группе D-ХИ отмечалось снижение пролиферации клеток, оцениваемое по гистологическому маркеру пролиферации PCNA (англ. proliferating cell nuclear antigen; ядерный антиген пролиферирующих клеток), и образование сети мелких кровеносных сосудов (оцениваемое по гистологическому маркеру CD34), а также уменьшалась экспрессия ароматазы (*CYP19A1*) и увеличивалось количество примордиальных и антральных фолликулов. Гистологический анализ показал уменьшение размера эндометриальных очагов после окрашивания гематоксилином и эозином в группе монотерапии D-ХИ (рис. 6). Кроме того, в группе, получавшей

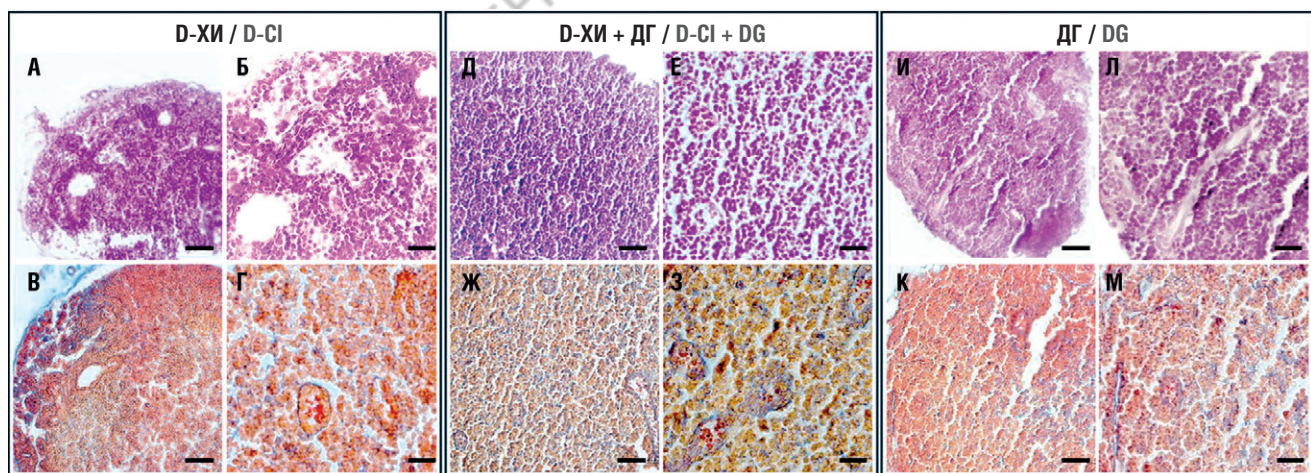


Рисунок 6. Гистологическая картина в группах активного лечения эндометриоза [адаптировано из 44].

Примечание: А, Г – увеличение $\times 10$; полоса: 100 мкм. Б, Д – увеличение $\times 20$; полоса: 50 мкм. В, Е – увеличение $\times 40$; полоса: 20 мкм. Окрашивание гематоксилином и эозином (Д, Е) и трихромом азаном (Ж, З) репрезентативных пяти эндометриальных поражений у мышей, получавших D-ХИ + DG, через 28 дней после лечения. Д, Ж – увеличение $\times 20$; полоса: 50 мкм. Е, З – увеличение $\times 40$; полоса: 20 мкм. Окрашивание гематоксилином и эозином (И, Л) и трихромом азаном (К, М) типичных эндометриальных поражений у мышей, получавших DG, через 28 дней после лечения. И, К – увеличение $20\times$; полоса: 50 мкм. Л, М – увеличение $\times 40$; полоса: 20 мкм].

Figure 6. Histological picture in groups of endometriosis active treatment [adapted from 44].

Note: А, Г – $\times 10$ magnification; bar: 100 μm . Б, Д – $\times 20$ magnification; bar: 50 μm . В, Е – $\times 40$ magnification; bar: 20 μm . Hematoxylin and eosin (Д, Е) staining and trichrome azan (Ж, З) staining of representative five endometriotic lesions in D-Cl + DG-treated mice 28 days after treatment. Д, Ж – $\times 20$ magnification; bar: 50 μm . Е, З – $\times 40$ magnification; Bar: 20 μm . Hematoxylin and eosin (И, Л) and trichrome azan (К, М) staining of typical endometrioid lesions in DG-treated mice 28 days after LM treatment. И, К – $\times 20$ magnification; bar: 50 μm . Л, М – $\times 40$ magnification; bar: 20 μm .

D-ХИ, было установлено значительно меньшее количество очагов эндометриоза ($3,86 \pm 0,69$; $p < 0,0001$), чем в группе, получавших меньшую дозировку D-ХИ в сочетании ДГ ($5,29 \pm 0,76$; $p < 0,0001$) или только ДГ ($4,71 \pm 0,76$; $p < 0,0001$).

Монотерапия D-ХИ в более высокой дозировке была значительно эффективнее группы D-ХИ в меньшей дозировке + ДГ в снижении количества поражений. У мышей, получавших D-ХИ и/или ДГ после индукции эндометриоза, анализ поражений показал уменьшение размера очагов эндометрия после окрашивания гематоксилином и эозином. Кроме того, окрашивание трихромом азаном выявило уменьшение очагов эндометрия, содержащих кровь.

D-ХИ в этой работе продемонстрировал многообещающие результаты в лечении эндометриоза, открывая путь к более активному внедрению этого соединения в клиническую практику.

Миома матки / Uterine fibroids

Миома матки (диагнозы группы D25 по МКБ-10) – гормонозависимая опухоль, состоящая из мышечных и соединительнотканых элементов. Ее распространенность составляет 10–20 % среди всей гинекологической патологии и диагностируется у 20–40 % женщин репродуктивного возраста. Примерно у 50 % женщин субмукозная миома клинически проявляется развитием аномальных маточных кровотечений, тазовой болью, снижением фертильности [45–47].

Хорошо известно, что миома матки чувствительна к половым стероидным гормонам, ткань миомы матки имеет более высокие концентрации рецепторов эстрадиола, ароматазы, рецепторов прогестерона и рецепторов эстрогена- α . Миоматозные узлы обладают повышенной чувствительностью к половым стероидным гормонам в отличие от ответа нормального миометрия на эстроген и прогестерон. В то время как нормальный миометрий имеет ограниченный ответ на эстроген и становится интактным в лютеиновой фазе, в ткани миомы установлено увеличение эстрогенрегулируемых генов в лютеиновой фазе [48, 49].

Система внутриклеточной сигнализации – одно из важнейших открытий последних десятилетий – состоит из межклеточных сигнальных молекул (гормонов, нейромедиаторов, цитокинов), рецепторов на клеточной поверхности, цитоплазматических сигнальных каскадов, факторов транскрипции, управляющих экспрессией генов, и исполнительных белков, определяющих клеточный ответ. Многочисленные взаимодействующие сигнальные пути ведут от рецепторов на плазматической мембране в цитоплазму, далее в ядро, где регулируется работа генетического аппарата, затем назад в цитоплазму, к клеточной поверхности и внеклеточной среде. Одни компоненты этой системы поддерживают выживаемость клеток, другие участвуют в их апоптозе.

Путь PI3K/АКТ-mTOR – внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), серин/треонинкиназа АКТ и mTOR (мишень рапамицина млекопитающих). Этот путь был идентифицирован как один из наиболее важных сигнальных путей в миоме, что основано на доказательствах протонного и транскрипционного профилирования лейомиомы матки человека, а также в модели животных [50], соответственно роль D-ХИ в модуляции этого сигнального пути может иметь важное значение, как было ранее показано на рисунке 1.

С другой стороны, в исследованиях была обнаружена более высокая экспрессия ароматазы в клетках миомы, причем ее активность возрастает с ростом размеров миоматозных узлов [51]; в этой связи добавление D-ХИ также представляется обоснованным за счет возможности дозозависимой регуляции ароматазной активности в клетках.

Проведенные клинические исследования и наблюдения подтверждают предположение о потенциально важной роли D-ХИ в лечении миомы. Так, были опубликованы клинические случаи [52], когда добавление D-ХИ в схему консервативного негормонального лечения миом в течение 3 месяцев позволило избежать нежелательного хирургического вмешательства перед проведением экстракорпорального оплодотворения. В первом случае размер миомы снизился на 71 % с 164 см^3 до $47,7 \text{ см}^3$, а во втором случае – на 66 % с $77,9 \text{ см}^3$ до $26,5 \text{ см}^3$. На этом фоне произошла нормализация объема менструальных кровотечений. Данные клинические случаи легли в основу дальнейших исследований [53], которые подтвердили положительную роль D-ХИ в том числе и для снижения объема хирургического вмешательства.

Фиброзно-кистозная мастопатия / Fibrocystic mastopathy

Процессы, происходящие в молочной железе, находятся в тесной взаимосвязи с функцией репродуктивной системы. Оказалось, что пациентки с доброкачественными заболеваниями молочных желез в 85 % случаев страдают такими гинекологическими заболеваниями, как лейомиома, аденомиоз и гиперпластические процессы эндометрия [54].

Молочная железа является частью репродуктивной системы женщины, органом-мишенью для половых гормонов и местом их локального биосинтеза и метаболизма. Попадая в клетку, эстрогены взаимодействуют с эстрогеновыми рецепторами (англ. estrogen receptors, ER), которые по локализации относятся к ядерным или мембранным рецепторам. Попадая в ядро, комплекс эстроген стимулирует экспрессию так называемых эстрогензависимых генов. К ним прежде всего относятся рецептор эпидермального фактора роста (англ. epidermal growth factor receptor, EGFR) и IGF, а также ряд

других белков, которые повышают чувствительность клеток молочной железы к факторам, индуцирующим гиперпластические процессы [55, 56].

Исследования показывают, что нарушение жирового обмена существенно повышает вероятность гиперпролиферативных процессов в молочной железе благодаря формированию длительной и постоянной гиперэстрогении за счет активной продукции и метаболизма стероидов, обеспечиваемой наличием и активностью ароматазы в жировой ткани, конвертирующих фракции циркулирующих андрогенов в эстрогены. Помимо этого, при ожирении уменьшается продукция в печени глобулина, связывающего половые стероиды, что также способствует повышению уровня активных свободных фракций эстрона и эстрадиола. А имеющаяся при ожирении гиперинсулинемия и, как следствие, повышение концентрации IGF также являются факторами роста для железистого эпителия молочной железы, стимулируя пролиферацию и неопластическую трансформацию клеток [57].

Уже проведены первые экспериментальные работы по использованию D-ХИ в этой области, которые показали его ингибирующую роль в отношении развития опухолей в молочных железах и профилактики рецидивов [58].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован биологически активный комплекс Инокирол (производство Erbozeta, Республика Сан-Марино), содержащий 600 мг D-ХИ и 2,5 мг глюконата марганца в 1 таблетке [59], что позволяет удобно подбирать необ-

ходимые суточные дозировки D-ХИ у женщин с гиперпролиферативными эстрогензависимыми заболеваниями. Глюконат марганца обладает дополнительным синергетическим действием, потенцируя антиоксидантные и метаболические эффекты D-ХИ [60, 61].

Заключение / Conclusion

D-хироинозитол является одной из наиболее перспективных молекул, участвующей в регуляции обмена инсулина, стероидных гормонов и реализации различных сигнальных путей в клетках. Дополнительным преимуществом этой молекулы является дозозависимая регуляция экспрессии ароматазы, что может помочь врачу-клиницисту более эффективно контролировать различные эстрогензависимые заболевания в гинекологической сфере, особенно учитывая их частую коморбидность.

Являясь натуральной молекулой, D-ХИ обладает высоким профилем безопасности, помогая физиологично и дозозависимо настраивать экспрессию ароматазы в эстрогензависимых органах и тканях при наличии гиперпролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы, не приводя к гипоестрогенным эффектам, характерным для ингибиторов ароматазы.

Согласно имеющимся в настоящее время клиническим исследованиям, эффективные дозировки D-ХИ для регуляции экспрессии ароматазы при эстрогензависимых гиперпролиферативных заболеваниях обычно составляют 600 мг/сут и при необходимости могут быть увеличены до 1200 мг/сут.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 06.02.2026. В доработанном виде: 10.04.2026. Принята к печати: 13.04.2026. Опубликована: 30.04.2026.	Received: 06.02.2026. Revision received: 10.04.2026. Accepted: 13.04.2026 Published: 30.04.2026.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

- Gambioli R., Forte G., Aragona C. et al. The use of D-chiro-Inositol in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(1):438–46. https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24412.
- Bizzarri M., Fuso A., Dinicola S. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(10):1181–96. <https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1206887>.
- Gambioli R., Oliva M.M., Nordio M. et al. New insights into the activities of D-chiro-inositol: a narrative review. *Biomedicines.* 2021;9(10):1378. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101378>.
- Адамян Л.В., Сонова М.М., Логинова О.Н., Арсланян К.Н. Роль ароматазы в развитии генитального эндометриоза. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2016;10(4):39–48. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.4.039-048>.
- Madej P., Plewka A., Plewka D. et al. The aromatase expression in myomas and myometriums of women in reproduction and perimenopausal age. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47(3):497–504. <https://doi.org/10.2478/v10042-009-0105-0>.
- Zhao P.L., Zhang Q.F., Yan L.Y. et al. Functional investigation on aromatase in endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome cases. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(20):8975–9. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.20.8975>.
- Флорова М.С., Ярмолинская М.И., Ткаченко Н.Н. и др. Роль системы инсулин/инсулиноподобный фактор роста в патогенезе генитального эндометриоза. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2021;70(3):65–74. <https://doi.org/10.17816/JOWD58194>.
- Доброхотова Ю.Э., Хачатрян А.С., Ибрагимова Д.М. Миома матки. Современные вопросы патогенеза и медикаментозной редукционной терапии. *Доктор.Ру.* 2013;(7–1):29–32.
- Штох Е.А., Цхай В.Б. Миома матки. Современное представление о патогенезе и факторах риска. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015;(1):22–7.
- Рымашевский А.Н., Воробьев С.В., Андрищенко Ю.А. Гормональные и метаболические особенности у женщин с полипами эндометрия и ожирением в постменопаузе. *Фундаментальные исследования.* 2011;(9–3):496–500.
- Kayali A.G., Eichhorn J., Haruta T. et al. Association of the insulin receptor with phospholipase C-γ (PLCγ) in 3T3-L1 adipocytes suggests a role for PLCγ in metabolic signaling by insulin. *J Biol Chem.* 1998;273(22):13808–18. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.22.13808>.
- Eichhorn J., Kayali A.G., Austin D.A., Webster N.J. Insulin activates phospholipase C-gamma1 via a PI-3 kinase dependent mechanism in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;282(2):615–20. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4616>.
- Larner J., Brautigan D.L., Thorner M.O. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med.* 2010;16(11–12):543–52. <https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00107>.
- Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P. et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-Inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1314–20. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904293401703>.
- Baillargeon J.-P., Luorno M.J., Jakubowicz D.J. et al. Metformin therapy increases insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):242–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030437>.
- Cheang K.I., Baillargeon J.-P., Essah P.A. et al. Insulin-stimulated release of d-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2008;57(10):1390–7. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.05.008>.
- Genazzani A.D., Santagni S., Rattighieri E. et al. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(6):438–43. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.897321>.
- Casarini L., Santi D., Brigante G., Simoni M. Two hormones for one receptor: evolution, biochemistry, actions, and pathophysiology of LH and hCG. *Endocr Rev.* 2018;39(5):549–92. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00065>.
- Stocco C. Aromatase expression in the ovary: hormonal and molecular regulation. *Steroids.* 2008;73(5):473–87. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2008.01.017>.
- Fuhrmeister I.P., Branchini G., Pimental A.M. et al. Human granulosa cells: insulin and insulin-like growth factor-1 receptors and aromatase expression modulation by metformin. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(3):156–62. <https://doi.org/10.1159/000358829>.
- Monastra G., Vazquez-Levin M., Espinola M.S.B. et al. D-chiro-inositol, an aromatase down-modulator, increases androgens and reduces estrogens in male volunteers: a pilot study. *Basic Clin Androl.* 2021;31(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12610-021-00131-x>.
- Sacchi S., Marinaro F., Tondelli D. et al. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):52. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0189-2>.
- Nestler J.E., Romero G., Huang L.C. et al. Insulin mediators are the signal transduction system responsible for insulin's actions on human placental steroidogenesis. *Endocrinology.* 1991;129(6):2951–6. <https://doi.org/10.1210/endo-129-6-2951>.
- Hoffmann R., Niiyama S., Huth A. et al. 17α-estradiol induces aromatase activity in intact human anagen hair follicles ex vivo. *Exp Dermatol.* 2002;11(4):376–80. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2002.110413.x>.
- Cisternas C., Zapata L.E.C., Arevalo M.-A. et al. Regulation of aromatase expression in the anterior amygdala of the developing mouse brain depends on ERβ and sex chromosome complement. *Sci Rep.* 2017;7(1):5320. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05658-6>.
- Cloix L., Reverchon M., Cornuau M. et al. Expression and regulation of INTELECTIN1 in human granulosa-lutein cells: role in IGF-1-induced steroidogenesis through NAMPT. *Biol Reprod.* 2014;91(2):50. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.120410>.
- Nordio M., Basciani S., Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(12):5512–21. https://doi.org/10.26355/eurrev_201906_18223.
- Lin T.-H., Tan T.-W., Tsai T.-H. et al. D-pinitol inhibits prostate cancer metastasis through inhibition of αVβ3 integrin by modulating FAK, c-Src and NF-κB pathways. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):9790–802. <https://doi.org/10.3390/ijms14059790>.
- Cooper J., Giancotti F.G. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance. *Cancer Cell.* 2019;35(3):347–67. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.01.007>.
- Shi L., Yu X.T., Li H. et al. D-chiro-inositol increases antioxidant capacity and longevity of Caenorhabditis elegans via activating Nrf-2/SKN-1 and FOXO/DAF-16. *Exp Gerontol.* 2023;175:112145. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112145>.
- Miller P.G., Al-Shahrouf F., Hartwell K.A. et al. In vivo RNAi screening identifies a leukemia-specific dependence on integrin beta 3 signaling. *Cancer Cell.* 2013;24(1):45–58. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.05.004>.
- Özkan N.T., Tokmak A., Güzel A.İ. et al. The association between endometrial polyps and metabolic syndrome: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(3):274–8. <https://doi.org/10.1111/ajo.12339>.
- Serhat E., Cogendez E., Selcuk S. et al. Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(5):937–41. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3279-4>.
- Zhang B., Guo X., Li Y. et al. d-Chiro inositol ameliorates endothelial dysfunction via inhibition of oxidative stress and mitochondrial fission. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(8):1600710. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600710>.
- Liu H., Radisky D.C., Yang D. et al. MYC suppresses cancer metastasis by direct transcriptional silencing of αv and β3 integrin subunits. *Nat Cell Biol.* 2012;14(6):567–74. <https://doi.org/10.1038/ncb2491>.
- Wong C.L.H., So P.L. Prevalence and risk factors for malignancy in hysteroscopy-resected endometrial polyps. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155(3):433–41. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13656>.
- Porcaro G., Bilotta G., Capoccia E. et al. D-chiro-inositol in endometrial hyperplasia: a pilot study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):10080. <https://doi.org/10.33029/ijms241210080>.

38. Радзинский В.Е., Михалёва Л.М., Хамошина М.Б. и др. Эффективность и безопасность D-хиро-инозитола в комплексной терапии гиперплазии эндометрия без атипии: результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2026;14(спецвыпуск):83–96. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2026-14-suppl-83-96>.
39. Прохорова М.В., Манухин И.Б., Геворкян М.А., Манухина Е.И. Метаболиты эстрогенов у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Проблемы репродукции*. 2013;(5):81–4.
40. Wang M., Wu Y., He Y. et al. SIRT1 upregulation promotes epithelial-mesenchymal transition by inducing senescence escape in endometriosis. *Sci Rep*. 2022;12(1):12302. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16629-x>.
41. Nisolle M., Casanas-Roux F., Anaf V. et al. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 1993;59(3):681–4.
42. McLaren J., Prentice A., Charnock-Jones D.S. et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest*. 1996;98(2):482–9. <https://doi.org/10.1172/JCI118815>.
43. Shifren J.L., Tseng J.F., Zaludek C.J. et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(8):3112–8. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768883>.
44. Placidi M., Casoli G., Vergara T. et al. D-chiro-inositol effectively counteracts endometriosis in a mouse model. *Mol Med*. 2025;31(1):134. <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01178-6>.
45. De La Cruz M.S., Buchanan E.M. Uterine fibroids: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):100–7.
46. Zepiridis L.I., Grimbizis G.F., Tarlatzis B.C. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:66–73. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001>.
47. McWilliams M.M., Chennathukuzhi V.M. Recent advances in uterine fibroid etiology. *Semin Reprod Med*. 2017;35(2):181–9. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599090>.
48. Ящук А.Г., Мусин И.И., Гумерова И.А. Современные аспекты в изучении этиологии миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019;19(3):49–56. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903149>.
49. Ren Y., Yin H., Tian R. et al. Different effects of epidermal growth factor on smooth muscle cells derived from human myometrium and from leiomyoma. *Fertil Steril*. 2011;96(4):1015–20. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.004>.
50. Wang C., Sun Y., Cong S., Zhang F. Insulin-like growth factor-1 promotes human uterine leiomyoma Ccell proliferation via PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cells Tissues Organs*. 2023;212(2):194–202. <https://doi.org/10.1159/000525186>.
51. Ishikawa H., Reierstad S., Demura M. et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1752–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2327>.
52. Montanino O.M. D-chiro-inositol, vitamin D, and epigallocatechin gallate avoid surgery in females with uterine fibroids: two case reports. *EMJ Repro Health*. 2021;7(1):95–101. <https://doi.org/10.33590/emjreprohealth/20-00261>.
53. Tinelli A., Panese G., Licchelli M. et al. The impact of epigallocatechin gallate, vitamin D, and D-chiro-inositol on early surgical outcomes of laparoscopic myomectomy: a pilot study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2024;309(4):1–6. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07324-x>.
54. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Зубкин В.И. и др. Нераковые заболевания молочных желез и гинекологические заболевания. *Журнал Российского общества акушеров-гинекологов*. 2006;(2):65–8.
55. Clemons M., Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2001;344(4):276–85. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101253440407>.
56. Jones J.I., Clemmons D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev*. 1995;16(1):3–34. <https://doi.org/10.1210/edrv-16-1-3>.
57. Subik K., Lee J.-F., Baxter L. et al. The Expression patterns of ER, PR, HER2, CK5/6, EGFR, Ki-67 and AR by immunohistochemical analysis in breast cancer cell lines. *Breast Cancer (Auckl)*. 2010;4:35–41. Erratum in: *Breast Cancer (Auckl)*. 2018;12:1178223418806626. <https://doi.org/10.1177/1178223418806626>.
58. Kim Y.-s., Park J.-s., Kim M. et al. Inhibitory effect of D-pinitol on both growth and recurrence of breast tumor from MDA-MB-231 cancer cells. *Nat Prod Sci*. 2017;23(1):35–9. <https://doi.org/10.20307/nps.2017.23.1.35>.
59. Инокрол. Инструкция по применению. РЛС. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/baa/inokiro190222?ysclid=mnuj06x7mz945777604>. [Дата обращения: 12.01.2026].
60. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И., Уварова Е.В. Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода: методические разработки. М.: Издательство «Династия», 2020. 28 с.
61. Fonteles M.C., Almeida M.Q., Larner J. Antihyperglycemic effects of 3-O-methyl-D-chiro-inositol and D-chiro-inositol associated with manganese in streptozotocin diabetic rats. *Horm Metab Res*. 2000;32(4):129–32. <https://doi.org/10.1055/s-2007-978606>.

References:

1. Gambioli R., Forte G., Aragona C. et al. The use of D-chiro-Inositol in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(1):438–46. https://doi.org/10.26355/eurrev_202101_24412.
2. Bizzarri M., Fuso A., Dinicola S. et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(10):1181–96. <https://doi.org/10.1080/17425255.2016.1206887>.
3. Gambioli R., Oliva M.M., Nordio M. et al. New insights into the activities of D-chiro-inositol: a narrative review. *Biomedicines*. 2021;9(10):1378. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101378>.
4. Adamyan L.V., Sonova M.M., Loginova O.N., Arslanyan K.N. The role of aromatase in the development of genital endometriosis. [Rol' aromatazy v razvitiy genital'nogo endometrioza]. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016;10(4):39–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2016.10.4.039-048>.
5. Madej P., Plewka A., Plewka D. et al. The aromatase expression in myomas and myometriums of women in reproduction and perimenopausal age. *Folia Histochem Cytobiol*. 2009;47(3):497–504. <https://doi.org/10.2478/v10042-009-0105-0>.
6. Zhao P.L., Zhang Q.F., Yan L.Y. et al. Functional investigation on aromatase in endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome cases. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(20):8975–9. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.20.8975>.
7. Florova M.S., Yarmolinskaya M.I., Tkachenko N.N. et al. Role of insulin and insulin-like growth factor 1 receptor expression in the pathogenesis of genital endometriosis. [Rol' sistemy insulin/insulinopodobnyy faktor rosta v patogeneze genital'nogo endometrioza]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2021;70(3):65–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/JOWD58194>.
8. Dobrokhotova Yu.E., Khachatryan A.S., Ibragimova D.M. Uterine leiomyoma: current insights into pathogenesis and use of medication tumor-reduction therapy. [Mioma matki. Sovremennyye voprosy patogeneza i medikamentoznoy redukcionnoy terapii]. *Doktor.Ru*. 2013;(7–1):29–32. (In Russ.).
9. Shtokh E.A., Tskhai V.B. Uterine myoma. Modern views of pathogenesis and risk factors. [Mioma matki. Sovremennoe predstavlenie o patogeneze i faktorah risk]. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2015;(1):22–7. (In Russ.).
10. Rymashevsky A.N., Vorobyov S.V., Andryushchenko Yu.A. Hormonal and metabolic characteristics in patients with endometrial polyps and adiposity in postmenopausal period. [Gormonal' nye i metabolicheskie osobennosti u zhenshchin s polipami endometriya i ozhireniem v postmenopauze]. *Fundamental' nye issledovaniya*. 2011;(9–3):496–500. (In Russ.).
11. Kayali A.G., Eichhorn J., Haruta T. et al. Association of the insulin receptor with phospholipase C-γ (PLCγ) in 3T3-L1 adipocytes suggests a role for

- PLCy in metabolic signaling by insulin. *J Biol Chem.* 1998;273(22):13808–18. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.22.13808>.
12. Eichhorn J., Kayali A.G., Austin D.A., Webster N.J. Insulin activates phospholipase C-gamma1 via a PI-3 kinase dependent mechanism in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;282(2):615–20. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.4616>.
 13. Larner J., Brautigan D.L., Thorner M.O. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med.* 2010;16(11–12):543–52. <https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00107>.
 14. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P. et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1314–20. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904293401703>.
 15. Baillargeon J.-P., Luorno M.J., Jakubowicz D.J. et al. Metformin therapy increases insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(1):242–9. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030437>.
 16. Cheang K.L., Baillargeon J.-P., Essah P.A. et al. Insulin-stimulated release of d-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2008;57(10):1390–7. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.05.008>.
 17. Genazzani A.D., Santagni S., Rattighieri E. et al. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(6):438–43. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.897321>.
 18. Casarini L., Santi D., Brigante G., Simoni M. Two hormones for one receptor: evolution, biochemistry, actions, and pathophysiology of LH and hCG. *Endocr Rev.* 2018;39(5):549–92. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00065>.
 19. Stocco C. Aromatase expression in the ovary: hormonal and molecular regulation. *Steroids.* 2008;73(5):473–87. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2008.01.017>.
 20. Fuhrmeister I.P., Branchini G., Pimentel A.M. et al. Human granulosa cells: insulin and insulin-like growth factor-1 receptors and aromatase expression modulation by metformin. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(3):156–62. <https://doi.org/10.1159/000358829>.
 21. Monasta G., Vazquez-Levin M., Espinola M.S.B. et al. D-chiro-inositol, an aromatase down-modulator, increases androgens and reduces estrogens in male volunteers: a pilot study. *Basic Clin Androl.* 2021;31(1):13. <https://doi.org/10.1186/s12610-021-00131-x>.
 22. Sacchi S., Marinaro F., Tondelli D. et al. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):52. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0189-2>.
 23. Nestler J.E., Romero G., Huang L.C. et al. Insulin mediators are the signal transduction system responsible for insulin's actions on human placental steroidogenesis. *Endocrinology.* 1991;129(6):2951–6. <https://doi.org/10.1210/endo-129-6-2951>.
 24. Hoffmann R., Niiyama S., Huth A. et al. 17 α -estradiol induces aromatase activity in intact human anagen hair follicles ex vivo. *Exp Dermatol.* 2002;11(4):376–80. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2002.110413.x>.
 25. Cisternas C., Zapata L.E.C., Arevalo M.-A. et al. Regulation of aromatase expression in the anterior amygdala of the developing mouse brain depends on ER β and sex chromosome complement. *Sci Rep.* 2017;7(1):5320. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05658-6>.
 26. Cloix L., Reverchon M., Cornuau M. et al. Expression and regulation of INTELLECTIN1 in human granulosa-lutein cells: role in IGF-1-induced steroidogenesis through NAMPT. *Biol Reprod.* 2014;91(2):50. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.120410>.
 27. Nordio M., Basciani S., Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(12):5512–21. https://doi.org/10.26355/eurrev_201906_18223.
 28. Lin T.-H., Tan T.-W., Tsai T.-H. et al. D-pinitol inhibits prostate cancer metastasis through inhibition of α V β 3 integrin by modulating FAK, c-Src and NF- κ B pathways. *Int J Mol Sci.* 2013;14(5):9790–802. <https://doi.org/10.3390/ijms14059790>.
 29. Cooper J., Giancotti F.G. Integrin signaling in cancer: mechanotransduction, stemness, epithelial plasticity, and therapeutic resistance. *Cancer Cell.* 2019;35(3):347–67. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2019.01.007>.
 30. Shi L., Yu X.T., Li H. et al. D-chiro-inositol increases antioxidant capacity and longevity of *Caenorhabditis elegans* via activating Nrf-2/SKN-1 and FOXO/DAF-16. *Exp Gerontol.* 2023;175:112145. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2023.112145>.
 31. Miller P.G., Al-Shahrouf F., Hartwell K.A. et al. In vivo RNAi screening identifies a leukemia-specific dependence on integrin beta 3 signaling. *Cancer Cell.* 2013;24(1):45–58. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2013.05.004>.
 32. Özkan N.T., Tokmak A., Güzel A.İ. et al. The association between endometrial polyps and metabolic syndrome: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(3):274–8. <https://doi.org/10.1111/ajo.12339>.
 33. Serhat E., Cogendez E., Selcuk S. et al. Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(5):937–41. <https://doi.org/10.1007/s00404-014-3279-4>.
 34. Zhang B., Guo X., Li Y. et al. d-Chiro inositol ameliorates endothelial dysfunction via inhibition of oxidative stress and mitochondrial fission. *Mol Nutr Food Res.* 2017;61(8):1600710. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600710>.
 35. Liu H., Radisky D.C., Yang D. et al. MYC suppresses cancer metastasis by direct transcriptional silencing of α v and β 3 integrin subunits. *Nat Cell Biol.* 2012;14(6):567–74. <https://doi.org/10.1038/ncb2491>.
 36. Wong C.L.H., So P.L. Prevalence and risk factors for malignancy in hysteroscopy-resected endometrial polyps. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155(3):433–41. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13656>.
 37. Porcaro G., Bilotta G., Capoccia E. et al. D-chiro-inositol in endometrial hyperplasia: a pilot study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(12):10080. <https://doi.org/10.33029/ijms241210080>.
 38. Radzinsky V.E., Mikhaleva L.M., Khamoshina M.B. et al. Effectiveness and safety of D-chiro-inositol in combination therapy of endometrial hyperplasia without atypia: results of a randomized placebo-controlled study. [Effektivnost' i bezopasnost' D-hiro-inozitolu v kompleksnoj terapii giperplazii endometriya bez atipii: rezul'taty randomizirovannogo placebo-kontroliruemogo issledovaniya]. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2026;14(suppl):83–96. (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2026-14-suppl-83-96>.
 39. Prokhorova M.V., Manukhin I.B., Gevorkyan M.A., Manukhina E.I. Estrogen metabolites in patients with external genital endometriosis. [Metabolity estrogenov u pacientok s naruzhnym genital'nyim endometrioziem]. *Problemy reprodukcii.* 2013;(5):81–4. (In Russ.).
 40. Wang M., Wu Y., He Y. et al. SIRT1 upregulation promotes epithelial-mesenchymal transition by inducing senescence escape in endometriosis. *Sci Rep.* 2022;12(1):12302. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16629-x>.
 41. Nisolle M., Casanas-Roux F., Anaf V. et al. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 1993;59(3):681–4.
 42. McLaren J., Prentice A., Charnock-Jones D.S. et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest.* 1996;98(2):482–9. <https://doi.org/10.1172/JCI118815>.
 43. Shiffren J.L., Tseng J.F., Zaloudek C.J. et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):3112–8. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.8.8768883>.
 44. Placidi M., Casoli G., Vergara T. et al. D-chiro-inositol effectively counteracts endometriosis in a mouse model. *Mol Med.* 2025;31(1):134. <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01178-6>.
 45. De La Cruz M.S., Buchanan E.M. Uterine fibroids: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2017;95(2):100–7.
 46. Zepiridis L.I., Grimbizis G.F., Tarlatzis B.C. Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:66–73. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.12.001>.
 47. McWilliams M.M., Chennathukuzhi V.M. Recent advances in uterine fibroid etiology. *Semin Reprod Med.* 2017;35(2):181–9. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1599090>.
 48. Iashchuk A.G., Musin I.I., Gumerova I.A. Current aspects of the study of uterine myoma etiology. [Sovremennyye aspekty v izucheniye etiologii miomy matki]. *Rossiyskij vestnik akushera-ginekologa.* 2019;19(3):49–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush20191903149>.
 49. Ren Y., Yin H., Tian R. et al. Different effects of epidermal growth factor

- on smooth muscle cells derived from human myometrium and from leiomyoma. *Fertil Steril*. 2011;96(4):1015–20. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.004>.
50. Wang C., Sun Y., Cong S., Zhang F. Insulin-like growth factor-1 promotes human uterine leiomyoma cell proliferation via PI3K/AKT/mTOR pathway. *Cells Tissues Organs*. 2023;212(2):194–202. <https://doi.org/10.1159/000525186>.
 51. Ishikawa H., Reierstad S., Demura M. et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1752–6. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2327>.
 52. Montanino O.M. D-chiro-inositol, vitamin D, and epigallocatechin gallate avoid surgery in females with uterine fibroids: two case reports. *EMJ Repro Health*. 2021;7(1):95–101. <https://doi.org/10.33590/emjreprohealth/20-00261>.
 53. Tinelli A., Panese G., Licchelli M. et al. The impact of epigallocatechin gallate, vitamin D, and D-chiro-inositol on early surgical outcomes of laparoscopic myomectomy: a pilot study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2024;309(4):1–6. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07324-x>.
 54. Radzinsky V.E., Ordiyants I.M., Zubkin V.I. et al. Non-cancerous diseases of the mammary glands and gynecological diseases. [Nerakovyе zabolёvaniya molochnyh zhelez i ginekologicheskie zabolёvaniya]. *Zhurnal Rossijskogo obshchestva akusherov-ginekologov*. 2006;(2):65–8. (In Russ.).
 55. Clemons M., Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2001;344(4):276–85. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101253440407>.
 56. Jones J.I., Clemmons D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev*. 1995;16(1):3–34. <https://doi.org/10.1210/edrv-16-1-3>.
 57. Subik K., Lee J.-F., Baxter L. et al. The Expression patterns of ER, PR, HER2, CK5/6, EGFR, Ki-67 and AR by immunohistochemical analysis in breast cancer cell lines. *Breast Cancer (Auckl)*. 2010;4:35–41. Erratum in: *Breast Cancer (Auckl)*. 2018;12:1178223418806626. <https://doi.org/10.1177/1178223418806626>.
 58. Kim Y.-s., Park J.-s., Kim M. et al. Inhibitory effect of D-pinitol on both growth and recurrence of breast tumor from MDA-MB-231 cancer cells. *Nat Prod Sci*. 2017;23(1):35–9. <https://doi.org/10.20307/nps.2017.23.1.35>.
 59. Inokiol. Instructions for use. RLS. [Inokiol. Instrukciya po primeneniyu. RLS]. (In Russ.). Available at: <https://www.rlsnet.ru/baa/inokiol-90222?ysclid=mnuij06x7mz945777604>. [Accessed: 12.01.2026].
 60. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tapilskaya N.I., Uvarova E.V. A systemic biological analysis of the role of manganese in obstetrics and gynecology: women's reproductive health, menstrual cycle regulation and prevention of fetal malformations: methodological developments. [Sistemno-biologicheskij analiz rolej marganca v akusherstve i ginekologii: reproduktivnoe zdorov'e zhenshchiny, regulyaciya menstrual'nogo cikla i profilaktika porokov razvitiya ploda: metodicheskie razrabotki]. *Moscow: Izdatel'stvo «Dinastiya»*, 2020. 26 p. (In Russ.).
 61. Fonteles M.C., Almeida M.Q., Larner J. Antihyperglycemic effects of 3-O-methyl-D-chiro-inositol and D-chiro-inositol associated with manganese in streptozotocin diabetic rats. *Horm Metab Res*. 2000;32(4):129–32. <https://doi.org/10.1055/s-2007-978606>.

Сведения об авторах / About the authors:

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / **Olga A. Gromova**, MD, Dr Sci Med, Prof. E-mail: unesco.gromova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. Scopus Author ID: 7003589812.

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н. / **Ivan Yu. Torshin**, MD, PhD in Physics and Mathematics, PhD in Chemistry. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. Scopus Author ID: 7003300274. WoS ResearcherID: C-7683-2018.

МАКЕТ НА УТВЕРЖДЕНИЕ / DRAFT FOR APPROVAL

ИНОКИРОЛ®

**D-хиро-инозитол 600 мг
+ глюконат марганца 2,5 мг**



**ПЕРВЫЙ В РОССИИ D-ХИРО-ИНОЗИТОЛ
С ЭФФЕКТИВНОЙ СУТОЧНОЙ ДОЗИРОВКОЙ
В 1 ТАБЛЕТКЕ, КОТОРАЯ СПОСОБСТВУЕТ:**

- Поддержке качества эндометрия при гиперплазии, эндометриозе и миомах¹⁻³
- Восстановлению овуляции и естественной ритмичности менструального цикла⁴
- Снижению инсулинорезистентности, регуляции пищевого поведения, улучшению метаболического профиля⁵⁻⁶

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:

в течение 3 месяцев по 1 таблетке в день,
повторять курсы приема не реже 2-3 раз в год.



**UNITED
PHARMA
LABORATORIES**
Enjoy Health!



Made in Italy

1. Porcaro, G.; Bilotta, G.; Capoccia, E.; Bezerra Espinola, M.S.; Aragona, C. D-Chiro-Inositol in Endometrial Hyperplasia: A Pilot Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 10080. <https://doi.org/10.3390/ijms241210080>.
2. Unfer Vittoria, Dinicola Simona, Radici Sara, Gerli Sandro. Adjuvant treatment with D-chiro-inositol: A possible therapeutic strategy for insulin resistant and obese women with endometrial hyperplasia? *J. Medical Hypotheses*, 18 April 2022.
3. M Placidat all P-375 Effect of D-Chiro-Inositol in a mouse model of endometriosis, *Human Reproduction* 38(Supplement_1) June 2023.
4. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, et al. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2002;8(6):417-423.
5. Monasta, G.; Gambioli, R.; Unfer, V.; Forte, G.; Maymo-Masip, E.; Comitato, R. D-Chiro-Inositol and Myo-Inositol Induce WAT/BAT Trans-Differentiation in Two Different Human Adipocyte Models (SGBS and LiSa-2). *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 7421. <https://doi.org/10.3390/ijms24087421>.
6. Yoonjeong Jeon 1, Susan Aja 2, Gabriele V Ronnett 3, Eun-Kyoung Kim D-chiro-inositol glycan reduces food intake by regulating hypothalamic neuropeptide expression via AKT-FoxO1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2016 Feb 19;470(4):818-23.

**ПРОФИЛАКТИКА
ГИПЕРПРОЛИФЕРАТИВНЫХ
ПРОЦЕССОВ
В ЭНДОМЕТРИИ
И ПОДДЕРЖКА ОВУЛЯЦИИ**



**В НАЛИЧИИ НА:
apteka.ru**

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ