

МИО-ИНОЗИТОЛ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ



Л.В. КАЛУГИНА

д. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»
ORCID: 0000-0003-2263-6627

Т.И. ЮСКО

мл. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Контакты:

Калугина Людмила Вадимовна
ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», отделение эндокринной гинекологии
04050, Киев, П. Майбороды, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

ВВЕДЕНИЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) как одна из наиболее частых причин овариальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста стал достаточно часто встречающейся патологией в практике гинеколога-эндокринолога. Являясь причиной более половины случаев бесплодия эндокринного генеза (50–75%), СПКЯ повышает риск невынашивания беременности, а также таких перинатальных осложнений, как гестационный диабет (ГД), фетальная макросомия, гестационная гипертензия (пreeклампсия, индуцированная беременностью гипертензия). Вследствие метаболических, гормональных нарушений пациентки с СПКЯ имеют повышенный риск ановуляторных циклов и составляют основную группу женщин, прибегающих к процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [1–7].

Актуальность проблемы СПКЯ также обусловлена развитием мультисистемного синдрома, сопровождающегося нарушением функционирования многих органов и систем организма. Так, у этих пациенток в 10 раз повышен риск возникновения сахарного диабета 2-го типа, в 7 раз – сердечно-сосудистой, а также онкологической патологии (рак эндометрия и молочной железы), что влияет не только на качество, но и на продолжительность жизни женщины. При этом распространенность метаболического синдрома у больных СПКЯ в два раза выше, чем в популяции: около 22% женщин в возрасте до 20 лет и 53% женщин от 30 до 39 лет, страдающих СПКЯ, соответствуют критериям метаболического синдрома [4].

Ключевую роль в патогенезе СПКЯ продолжают играть инсулинорезистентность (ИР) и гиперандрогения (ГА), при этом высокий уровень андрогенов способствует формированию абдоминального ожирения и ИР, которая, в свою очередь, приводит к компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ), способствуя образованию андрогенов в яичниках и коре надпочечников. При этом тяжелые нарушения чувствительности к инсулину в состоянии компенсаторной ГИ имеют место не только у пациенток с СПКЯ и ожирением, но и у стройных женщин, что свидетельствует о том, что развитие ИР не зависит от веса [2, 6].

В настоящее время продолжается поиск фармакологических субстанций для патогенетической терапии СПКЯ [3–5]. В то же время современные подходы в лечении, в основном, направлены на коррекцию ИР (метформин, пиоглитазон), восстановление менструального цикла (МЦ) (комбинированные оральные контрацептивы, прогестероносодержащие препараты) и овуляции (кломифена цитрат), уменьшение проявлений ГА (спироналактон, флутофарм), представляя собой симптоматическую терапию. Поэтому весьма активно продолжают исследования фармацевтических средств, которые могут обеспечить более эффективную и безопасную терапию СПКЯ с помощью оптимизации процессов саморегуляции. Именно на коррекцию метаболических нарушений направлены рекомендации по модификации образа жизни, которые предусматривают рациональное питание, дозированные физические нагрузки, а также дополнительный прием витаминно-минеральных комплексов, поскольку СПКЯ – это нейроэндокринный синдром, требующий постоянной терапии сопровождения [4, 6].

На сегодняшний день перспективным направлением в профилактике и лечении симптомов СПКЯ, а также обусловленного синдромом бесплодия считается применение мио-инозитола (МИ). При этом наиболее интересным направлением можно считать включение этого микронутриента в программу преграavidарной подготовки и поддержке беременности у таких пациенток.

Открытие МИ, выделенного из проростков пшеницы немецким ученым Ю. Либихом в 1848 г., позволило в 1902 г. внести этот микронутриент в классификацию витаминов как витамин В8. На сегодняшний день МИ является жизненно необходимым микронутриентом, около 3/4 его суточной потребности синтезируется преимущественно из глюкозы в печени и почках, другая часть поступает с пищей [3].

МИ – основной стереоизомер инозитола – шестиатомного спирта циклогексана, существующий в девяти стереоизомерах, из которых в живой клетке присутствует только одна форма – мио-инозитол (рис. 1). Источником поступления МИ в наш организм являются растительные продукты: зерновые, бо-

бовые, орехи, дыни и апельсины. При этом в растительных продуктах MI в основном содержится в виде фитиновой кислоты, что на 50% уменьшает его биодоступность. В организме человека MI в свободной форме синтезируется в почках, а также в половых железах и головном мозге (около 4 г/сут) [4].

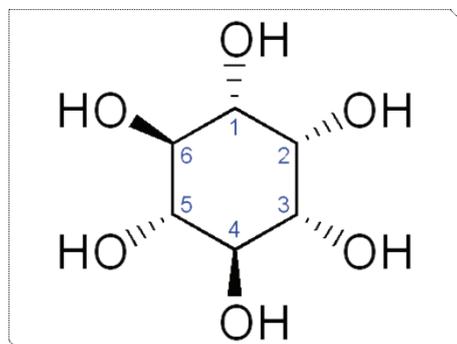


Рисунок 1. Структурная формула MI (C₆H₁₂O₆)

Следует отметить, что основной функцией MI является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования целого ряда рецепторов (к инсулину, половым гормонам, факторам роста и катехоламинам) (рис. 2). Инозитолозависимые белки необходимы для поддержания функционирования сердечно-сосудистой, иммунной (снижения аутоиммунных воспалительных реакций) и центральной нервной системы (случаи когнитивных нарушений, депрессии, панические атаки), участвуют в метаболизме глюкозы (в «сигнальном каскаде» инсулина). MI является синергистом витаминов (B5, PP), минералов (кальция, магния) и фолатов [3, 8].

Оказалось, что в клеточных мембранах инозитол находится в виде фосфатидил-миоинозитола и является предшественником инозитолтрифосфата, играя роль вторичного мессенджера, который регулирует деятельность таких гормонов, как инсулин и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), катехоламины. Также было доказано, что MI влияет на функционирование сперматозоидов, регулируя осмоларность и объем семенной плазмы, экспрессию белков, необходимых для эмбрионального развития, и подвижность сперматозоидов [9].

MI является компонентом клеточных мембран, играет важную роль в клеточном морфогенезе и цитогенезе, синтезе липидов, в поддержании структуры клеточных мембран и клеточном росте [4]. Именно MI выступает в качестве передатчика сигнала регуляции уровней внутриклеточного кальция, сигнала от рецептора инсулина, участвует в расщеплении жиров и снижении уровня холестерина в крови, модуляции активности нейротрансмиттеров (рис. 2) [8].

Изучение влияния производных MI на повышение фертильности выявило их взаимодействие со специфическими белками, участвующими в функционировании репродуктивной системы и развитии эмбриона. Было установлено, что повышение концентрации MI в фолликулярной жидкости в предовуляторный и овуляторный период необходимо для процесса полноценного созревания фолликулов и является маркером хорошего качества ооци-

тов [9]. Также оказалось, что инозитолозависимые сигналы имеют важное значение на заключительных стадиях созревания яйцеклетки в рамках подготовки к успешной активации клетки в момент оплодотворения [10].

Специфические воздействия MI на репродуктивную функцию связаны с участием его производных в сигнальных каскадах белковых рецепторов гонадолиберина (гонадотропин-релизинг-гормона, ГнРГ), ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Тем самым он оказывает большое влияние на репродуктивную функцию (воздействуя, в частности, на инвазию трофобласта при закреплении бластоцисты, функции яичников, ооцитов и плаценты). Помимо этих прямых специфических эффектов, MI также поддерживает функционирование репродуктивной системы опосредованно [3, 10].

Таким образом, целью нашего исследования стал анализ мирового опыта применения MI для лечения овариальной дисфункции и прегравидарной подготовки пациенток с СПКЯ.

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Систематический анализ более чем 37 тыс. публикаций, посвященных MI и его производным, продемонстрировал его важность для поддержания физиологического протекания широкого круга процессов в организме человека [7].

В зону нашего внимания попала достаточно большая часть исследований, посвященная изучению влияния MI на метаболические нарушения, в частности, ИР у пациенток с СПКЯ.

Систематический анализ эффектов MI у пациенток с СПКЯ показал, что его пероральный прием в дозировке 4 г/сут способствует преодолению ИР, нормализации липидного профиля, артериального давления, снижению избыточной секреции андрогенов (в частности, лечению гирсутизма, акне, андрогенозависимой алопеции) [3]. Действие MI при СПКЯ может быть связано с повышением чувствительности к инсулину и последующим увеличением поглощения внутриклеточной глюкозы [11].

Дальнейшее изучение метаболических эффектов MI показало, что он улучшает липидный профиль у жен-

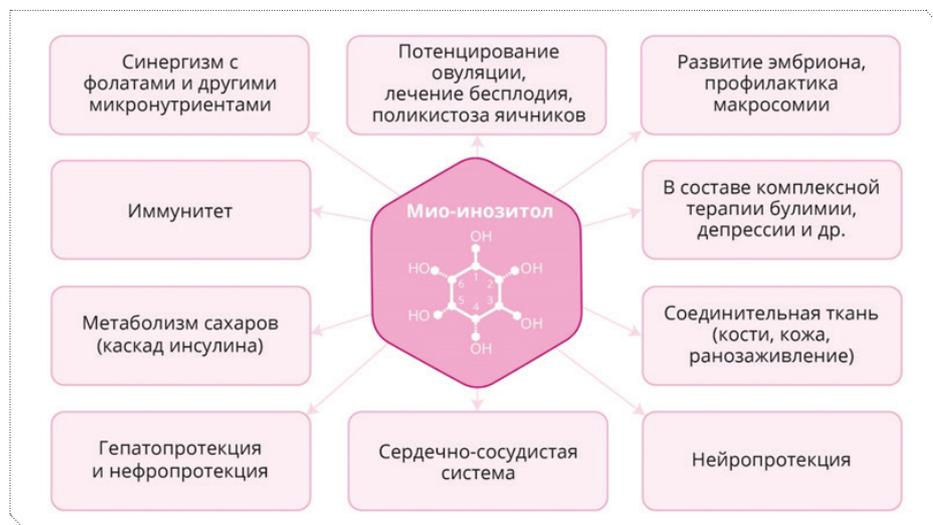


Рисунок 2. Основные направления терапевтического применения и метаболические функции MI

щин с СПКЯ. Оценка липидного профиля у пациенток с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) – 34 ± 6 кг/м²) до и после 6 месяцев терапии показала статистически достоверное повышение уровня липопротеинов высокой плотности, снижение уровней липопротеинов низкой плотности и триглицеридов на фоне снижения ИР [12]. Еще в одном исследовании прием МІ в течение 8 недель в группе пациенток с ожирением и СПКЯ (n = 42) позволил снизить ИМТ и уровень инсулина наряду со снижением уровня ЛГ и отношения ЛГ/ФСГ [13].

Как известно, метформин и пиоглитазон успешно применяются для лечения овуляторной дисфункции у пациенток с СПКЯ, однако их применение достаточно часто ограничивается возникновением таких побочных эффектов, как тошнота, диарея (при приеме метформина) и увеличение массы тела (при приеме пиоглитазона), что обуславливает низкий комплаенс и отказ от продолжения терапии [14].

Результаты сравнительного исследования [15] лечения ановуляции у пациенток с СПКЯ показали, что в группе пациенток, получавших метформин, у 50% восстановилась спонтанная овуляция, у 18% наступила беременность. В группе получавших МІ спонтанная овуляция восстановилась у 65% пациенток, а у 30% пациенток наступила беременность. В группе получавших МІ отсутствовали какие-либо побочные эффекты терапии, что повысило приверженность к ней.

Исследование итальянских ученых [16] продемонстрировало, что курсовой прием МІ позволил предупредить развитие ГД у 83 беременных с СПКЯ. В группе пациенток, принимавших МІ в течение всего срока беременности (n = 46), ГД развился только у 17%, а в группе контроля – у 54%. Таким образом, риск развития ГД без поддержки МІ повышался более чем в 2 раза.

Полученные данные повышают клинический интерес к МІ как потенциальному сенситизатору инсулина, который может быть использован в качестве безопасного и эффективного варианта лечения пациенток с СПКЯ путем восстановления их метаболического профиля и последующей индукции овуляции у бесплодных больных. Кроме того, исследования демонстрируют высокий уровень безопасности молекулы МІ даже при ее введении до 12 г/день, что вызывает лишь незначительные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта [17, 18, 31].

Кроме этого, как показали результаты применения МІ у пациенток с СПКЯ с нормальной массой тела, в результате терапии наблюдалось повышение антиоксидантного ресурса (глутатион в цитозоле), снижалась ИР, уровни андростендиона и тестостерона в сыворотке крови, нормализовались уровни ЛГ, снижались уровни пролактина и инсулина, повышалась чувствительность клеток к инсулину, нормализовалась сахарная кривая [19].

МІ также может использоваться для устранения андрогенных нарушений при СПКЯ. В частности, при назначении МІ в дозе 4 г/сут 50-ти пациенткам с СПКЯ в течение 6 месяцев через 3 месяца терапии уровни ЛГ, тестостерона, свободного тестостерона, инсулина в плазме крови существенно снизились. Гирсутизм и акне достоверно уменьшились после 6 месяцев терапии [17]. Прием МІ в дозе

4 г/сут на протяжении 12–16 недель в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 42 пациенток с СПКЯ приводил к достоверному снижению уровней тестостерона, триглицеридов, инсулина, и способствовал нормализации артериального давления и восстановлению овуляции [18, 20, 21].

Однако наибольший интерес представляют исследования влияния МІ на повышение фертильности в качестве прегравидарной подготовки и ведения женщин перед циклом ЭКО.

Рядом научных работ доказано, что дефицит МІ у женщин с СПКЯ связан с плохим качеством ооцитов и нарушением фолликулогенеза [15]. Также существуют исследования, согласно которым высокие концентрации МІ в фолликулярной жидкости ассоциировались с хорошим качеством ооцитов, что способствовало развитию высококачественных эмбрионов у субфертильных пациенток. Были обнаружены положительные и значимые корреляции между концентрациями МІ и сегментацией оплодотворенных яйцеклеток. Кроме того, введение МІ женщинам, которые проходили циклы ЭКО, давало возможность уменьшать дозу рекомбинантного ФСГ и продолжительность его получения. При этом улучшалось качество ооцитов и эмбрионов, а также скорость имплантации [22]. Следовательно, повышение концентрации МІ в фолликулярной жидкости в перивуляторный и овуляторный периоды необходимо для процесса полноценного созревания фолликулов и является маркером хорошего качества ооцитов [23]. Таким образом, включение МІ в программу подготовки к ЭКО способствует улучшению результатов вспомогательных репродуктивных технологий. Кроме того, проспективные контролируемые рандомизированные исследования показали, что МІ улучшает качество не только женских, но и мужских гамет [24–27].

Вследствие того, что МІ является синергистом фолиевой кислоты (ФК), такая комбинация микронутриентов является наиболее перспективной в лечении ановуляции у женщин с СПКЯ. Как известно, фолаты необходимы для метилирования ДНК – процесса, без которого невозможно клеточное деление. МІ, воздействуя на процессы метилирования ДНК посредством инозитолозависимых белков (аденозилгомоцистеин-2, Са/интегрин-связывающий белок 1, метил-СрG-связывающий белок 2), является природным синергистом фолатов, ионов железа, витамина РР и пантотеновой кислоты [10].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффектов МІ показало достоверное улучшение функций яичников у женщин с СПКЯ. Пациентки контрольной группы (n = 47) получали 400 мкг ФК, а пациентки основной группы (n = 45) – МІ 4 г/сут и ФК 400 мкг/сут. Уровни эстрадиола были достоверно выше в основной группе, начиная уже с первой недели лечения. Прием МІ способствовал увеличению уровней липопротеинов высокой плотности. В основной группе число пациенток, у которых восстановилась овуляция, было выше (25% по сравнению с группой плацебо – 15%), а время наступления первой овуляции существенно короче – 25 суток (в группе плацебо – 41 сутки, p < 0,05) [20].

Другое исследование [21] подтверждает эффективность MI в восстановлении МЦ. В группе из 70 женщин в возрасте 18–35 лет 35 пациенток с ановуляторным циклом получали 200 мкг/сут ФК и 2 г/сут MI в течение 24 недель, а оставшиеся 35 пациенток – плацебо. После 24 недель только 5 пациенток, принимавших MI, имели ановуляторный цикл (по сравнению с 14 пациентками из контрольной группы), что соответствовало 4-кратному снижению риска ановуляторного цикла ($p = 0,016$).

В крупном обсервационном исследовании [8] с участием 3602 женщин с бесплодием в течение 2–3 месяцев применяли 4000 мг MI + 400 мкг ФК в день. В течение этого времени у 70% женщин восстановилась овуляция и были зафиксированы 545 случаев беременности. Это означает, что показатель беременности составил 15,1% от всех пациенток, принимающих MI и ФК. Уровни тестостерона и прогестерона изменились соответственно с 96,6 до 43,3 нг/мл и с 2,1 до 12,3 нг/мл ($p < 0,05$) после 12 недель лечения. Побочные эффекты отсутствовали.

Еще в одном исследовании было выявлено, что пациентки, принимавшие MI + ФК, восстановили овуляцию в 82% случаев, тогда как у пациенток группы плацебо этот показатель составил всего 63%. В то же время у 70% женщин, принимавших MI, начались регулярные МЦ после 16 недель лечения, а в группе плацебо данный показатель составил всего лишь 13% [19]. Проведенный позже мета-анализ [24] подтверждает эти цифры. Было продемонстрировано, что при дозировке 4000 г MI + 400 мг ФК не наблюдалось никаких побочных эффектов, в особенности тех, которые обычно возникают при использовании в высоких дозах (1500 мг/сут) других сенсibilизаторов инсулина, в частности метформина.

Таким образом, рядом исследований было подтверждено, что у большинства бесплодных пациенток с СПКЯ прием MI восстанавливает спонтанную овуляцию, регулярность МЦ и увеличивает секрецию прогестерона. Воздействие MI на ИР, избыточную массу тела, ГА, гирсутизм, акне, олиго- и аменорею, повышенный уровень ЛГ, а также антиоксидантное действие позволили включить его в комплексные программы подготовки к ЭКО в странах Европы, США, Японии, Южной Кореи и др. [3].

Следует отметить, что наиболее контраверсионным остается вопрос выбора типа инозитола для лечения ановуляции и подготовки к беременности у женщин с СПКЯ.

Мио-инозитол или D-хиро-инозитол?

В организме человека более 95% инозитолов находятся в форме MI, который является депо инозитолов. Из MI происходит синтез упоминаемых ранее инозитоловых производных, участвующих в сигнальных каскадах, и, в частности, D-хиро-инозитола (DCI, аналог оптического изомера инозитола). Последний синтезируется из MI посредством специального фермента эпимеразы и участвует в передаче внутриклеточного сигнала от рецептора инсулина [28, 29]. В клетках, отвечающих за депонирование гликогена (печень, мышцы, жировая ткань), отмечается высокое содержание DCI, в то время как в клетках мозга и сердца преобладает MI, поскольку они требуют значительно более

быстрого усвоения глюкозы. Соотношение MI/DCI является тканеспецифическим. В яичниках (фолликулярной жидкости) у здоровых женщин оно составляет 100:1, в то время как у пациенток с СПКЯ – 0,2:1. При этом в репродуктивных органах, таких как яичник, MI регулирует поглощение глюкозы и участвует в сигнализации ФСГ, в то время как DCI отводится участие в процессе инсулин-опосредованного синтеза андрогенов [30–33].

Применение DCI в высокой дозе при использовании вспомогательных репродуктивных технологий показало его негативное влияние на качество ооцитов и ответ яичников на введение ФСГ [3]. Так, данные, опубликованные Isabella и Raffone, свидетельствуют о том, что повышение дозы DCI приводит к «интоксикации яичников», проявляющейся негативным влиянием на качество ооцитов и снижением ответа яичников на ФСГ [34].

Этот «феномен», возможно, объясняют результаты исследования по изучению влияния MI и DCI на качество ооцитов у пациенток с СПКЯ. Так, было установлено, что общее количество ооцитов в двух группах не различалось, тогда как количество зрелых ооцитов, эмбрионов хорошего качества и беременностей было существенно выше в группе пациенток, получавших MI [32]. Было сделано предположение о том, что у пациенток с СПКЯ и ИР активность эпимеразы в яичниках повышена, соответственно, происходит усиленная конверсия MI в DCI, с последующим дефицитом MI [35]. Уменьшение соотношения показателей MI и DCI, в свою очередь, может способствовать снижению качества ооцитов у пациенток с СПКЯ [36]. Более того, предполагаемый дефицит MI в яичниках может способствовать нарушению действия ФСГ и повышенному риску синдрома гиперстимуляции яичников [32]. Известно, что пациентки, имеющие высокие уровни инсулина, нуждаются в большем количестве ФСГ для стимуляции яичников [35]. Имеются данные о том, что восполнение уровня MI (предпочтительно за 3 мес. до стимуляции яичников) снижает количество назначаемого рекомбинантного ФСГ при проведении программ ЭКО и повышает вероятность наступления беременности у пациенток с СПКЯ [3]. Поэтому для проведения прегравидарной подготовки у таких пациенток следует отдавать предпочтение именно препаратам MI.

Среди MI-содержащих препаратов на отечественном рынке наибольший интерес, на наш взгляд, представляет комплексный препарат Миофолик производства британской компании Амакса Фарма, в состав которого входит MI (2000 мг), ФК 4-го поколения (200 мкг) и витамин B12 (5 мкг).

Среди его преимуществ необходимо отметить оптимальную дозировку MI, эффективность которой доказана в клинических исследованиях – при рекомендованном приеме 2 пакетика в день пациентка получает 4000 мг (4 г) в сутки.

Кроме того, Миофолик, Амакса Фарма – единственный препарат в Украине, содержащий терапевтически эффективную дозу MI и ФК в виде ее активной формы – 5-метилтетрагидрофолата. Эта форма отличается 100% биодоступностью независимо от наличия мутации гена MTHFR (полиморфизм C677T), из-за которой усвоение фолатов из пищи невозможно. Эта активная форма чрезвычайно важна именно для

пациенток с СПКЯ, у которых этот генный полиморфизм наблюдается в 4 раза чаще, чем в целом в популяции (30-40% населения имеют мутацию гена MTHFR) [6].

Наличие в составе препарата витамина B12 улучшает усвоение ФК и действует в синергии с ней, а также предотвращает риск развития дефицита витамина B12 и обладает нейропротективным воздействием, способствуя повышению концентрации внимания и памяти, снижению раздражительности, благодаря чему активно применяется для профилактики невынашивания беременности и дефектов нервной трубки плода.

Также следует отметить удобство водорастворимой формы препарата Миофолик, что особенно важно для беременных женщин и повышает комплаентность, а значит, и эффективность лечения.

Благодаря положительному влиянию на репродуктивную функцию данного комплекса витаминов, можно рекомендовать продолжать его прием и после наступления бе-

ременности с целью снижения риска выкидыша на ранних сроках, развития ГД и преэклампсии (в отличие от препаратов DCI, прием которых при наступлении беременности следует сразу же отменить) [36–41].

ВЫВОДЫ

Полученные результаты анализа исследований, посвященных применению MI в комплексной терапии СПКЯ, говорят о его благотворном влиянии на метаболические нарушения, снижение ГА, гирсутизма, акне, олиго- и аменореи, а также восстановление овуляторных циклов.

В качестве MI-содержащего препарата для проведения прегравидарной подготовки у женщин с СПКЯ можно рекомендовать Миофолик, Амакс Фарма, как инновационный комплекс с активной формой ФК и терапевтически эффективной дозой MI для профилактики пороков развития нервной трубки плода, предупреждения гипергомоцистеинемии, ГД и невынашивания беременности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Регидор, П.-А.

Мио-инозитол как безопасный и альтернативный подход при лечении бесплодия у женщин с синдромом поликистозных яичников: обзорное исследование (Германия) / П.-А. Регидор, А.Э. Шиндлер // Гинекология. Женское здоровье. – 2017. – №8.

Regidor, P.-A., Schindler, A.E.

“Mio-inositol as a safe and alternative approach in the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: an observational study (Germany).” *Gynecology. Women Health* 8 (2017).

2. Дженацци, А.Д.

Введение мио-инозитола положительно влияет на гиперинсулинемию и гормональные параметры у пациенток с избыточным весом с синдромом поликистозных яичников / А.Д. Дженацци, С. Ланцони, Ф. Риккьери, В.М. Ясонни // Гинекологическая эндокринология. – 2008. – Т. 24, № 3. – С. 139.

Genazzani, A.D., Lanzoni, S., Ricchieri, F., Iasonni, V.M.

“The introduction of mio-inositol positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in patients with obesity with polycystic ovary syndrome.” *Gynecological Endocrinology* 24.3 (2008): 139.

3. Громова, О.А.

Перспективы использования мио-инозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова // Эффективная Фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2013. – №5 (51).

Gromova, O.A., Torshin, I.Y., Limanova, O.A.

“Prospects for the use of mio-inositol in women with polycystic ovary and insulin resistance in programs of pregravid preparation for extracorporeal fertilization.” *Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology* 5.51 (2013).

4. Капшук, І.М.

Особливості лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з метаболічним синдромом / І.М. Капшук, Т.О. Ісламова // Ендокринна гінекологія. – 2018. – №13.

Kapshuk, I.M., Islamova, G.O.

“Features of treatment of polycystic ovary syndrome in women with metabolic syndrome.” *Endocrine gynecology* 13 (2018).

5. Saha, L., Kaur, S., Saha, P.K.

“Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome: an update.” *Fundam Clin Pharmacol* 26.1 (2012): 54–62.

6. Татарчук, Т.Ф.

Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням / Т.Ф. Татарчук, І.Ю. Ганжий, Н.Ю. Педаченко, І.М. Капшук // Репродуктивна ендокринологія. – 2013. – № 5(13). – С.19–21.

Tatarchuk, T.F., Ganzhyi, I.Y., Pedachenko, N.Y., Kapshuk, I.M.

“Modern possibilities of non-hormonal treatment of polycystic ovary syndrome in obese women.” *Reproductive endocrinology* 5.13 (2013): 19–21.

7. Лиманова, О.А.

Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины / О.А. Лиманова, О.А. Громова, И.Ю. Торшин и др. // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2013. – № 28, Вып. 3. – С. 32–41.

Limanova, O.A., Gromova, O.A., Torshin, I.Y., et al.

“Systematic analysis of the molecular-physiological effects of mio-inositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine.” *Effective pharmacotherapy. Obstetrics and gynecology* 28 Issue 3 (2013): 32–41.

8. Громова, О.А.

Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Т.Р. Гришина // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 28. – С. 4–12.

Gromova, O.A., Torshin, I.Y., Grishina, T.R.

“Systematic analysis of the molecular-physiological effects of mio-inositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine.” *Effective pharmacotherapy* 28 (2013): 4–12.

9. Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, J.P., et al.

“Contribution of mio-inositol to reproduction.” *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 147.2 (2009): 120–3.

10. Goud, P.T., Goud, A.P., Leybaert, L., et al.

“Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor function in human oocytes: calcium responses and oocyte activation-related phenomena induced by photolytic release of InsP(3) are blocked by a specific antibody to the type I receptor.” *Mol Hum Reprod* 8.10 (2002): 912–8.

11. Кроче, М.Л.

Потенциальная роль и терапевтический интерес мио-инозитола при метаболических заболеваниях / М.Л. Кроче, С.О. Сулаж // Biochimie. – 2013. – Т. 95, № 10. – С. 1811.

Croche, M.L., Soulaж, S.O.

“Potential role and therapeutic interest of mio-inositol in metabolic diseases.” *Biochimie* 95.10 (2013): 1811.

12. Minozzi, M., Nordio, M., Pajalich, R.

“The Combined therapy mio-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients.” *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17.4 (2013): 537–40.

13. Genazzani, A.D., Prati, A., Santagni, S., et al.

“Differential insulin response to mio-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients.” *Gynecol Endocrinol* 28.12 (2012): 969–73.

14. Carlomagno, G., De Grazia, S., Unfer, V.

“Mio-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use.” *Expert Opin Drug Deliv* 9.3 (2012):267–71.

15. Raffone, E., Rizzo, P., Benedetto, V.

“Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women.” *Gynecol Endocrinol* 26.4 (2010): 275–80.

16. D’Anna, R., Di Benedetto, V., Rizzo P, et al.

“Mio-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women.” *Gynecol Endocrinol* 28.6 (2012): 440–2.

17. Zacche, M.M., Caputo, L., Filippis, S., et al.

“Efficacy of mio-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome.” *Gynecol Endocrinol* 25.8 (2009): 508–13.

18. Costantino, D., Minozzi, G., Minozzi, E., et al.

“Metabolic and hormonal effects of mio-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial.” *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 13.2 (2009): 105–10.

19. Gerli, S., Papaleo, E., Ferrari, A., et al.

“Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of mio-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS.” *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 11.5 (2007): 347–54.

20. Artini, P.G., Di Bernardino, O.M., Papini F, et al.

“Endocrine and clinical effects of mio-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study.” *Gynecol Endocrinol* 29.4 (2013): 375–9.

21. Venturella, R., Mocciano, R., De Trana, E., et al.

“Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with mio-inositol.” *Minerva Ginecol* 64.3 (2012): 239–43.

22. Unfer, V., Carlomagno, G., Rizzo P, et al.

“Mio-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial.” *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15.4 (2011):452–7.

23. Chiu, T.T.Y., Rogers, M.S., Law, E.L.K., et al.

“Follicular fluid and serum concentrations of mio-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality.” *Human Reproduction* 17.6 (2002): 1591–6.

24. Unfer, V., Carlomagno, G., Dante, G., et al.

“Effects of mio-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials.” *Gynecol Endocrinol* 28.7 (2012):509–15.

25. Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, J.P., et al.

“Mio-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial.” *Fertil Steril* 91.5 (2009): 1750–4.

26. Ciotta, L., Stracquadanio, M., Pagano, I., et al.

“Effects of mio-inositol supplementation on oocyte’s quality in PCOS patients: a double blind trial.” *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15.5 (2011): 509–14.

27. Condorelli, R.A., La Vignera, S., Di Bari, F., et al.

“Effects of mio-inositol on sperm mitochondrial function in-vitro.” *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15.2 (2011): 129–34.

28. Карломаньо, Дж.

Безопасность инозитола: клинические доказательства / Дж. Карломаньо, В. Унфер // Европейский обзор медицинских и фармакологических исследований. – 2011. – Т. 15, № 8. – С. 931.

Carlomagno, J., Unfer, V. “Inositol Safety: Clinical Evidence.” *European Review of Medical and Pharmacological Studies* 15.8 (2011): 931.

29. Sun, T.H., Heimark, D.B., Nguyen, T., et al. "Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls." *Biochem Biophys Res Commun* 293.3 (2002): 1092–8.
30. Unfer, V., Carlomagno, G., Papaleo, E., et al. "Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to d-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients With PCOS." *Reprod Sci* 21.7 (2014):854–8.
31. Heimark, D., McAllister, J., Lamer, J. "Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls." *Endocr J* 61.2 (2014):111–7.
32. Nestler, J.E., Unfer, V. "Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success." *Gynecol Endocrinol* 31.7 (2015):501–5.
33. Nordio, M., Proietti, E. "The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16.5 (2012):575–81.
34. Rosalbino, I., Raffone, E. "Does ovary need D-chiro-inositol?" *Journal of Ovarian Research* 5 (2012):14. DOI: 10.1186/1757-2215-5-14
35. Bevilacqua, A., Carlomagno, G., Gerli, S., et al. "Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in assisted reproduction technology." *Obstetrics and Gynecology* 31.6 (2015):441–6.
36. Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, J.-P., et al. "Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction." *Gynecol Endocrinol* 23 (2007): 700–3.
37. Rosenquist, T.H., Ratahshak, S.A., Selhub, J. "Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid." *Proc Natl Acad Sci* 93 (1996): 15227–32.
38. Thomson, R.L., Buckley, J.D., Brinkworth, G.D. "Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature." *Obes Rev* 12 (2011): e202–e210.
39. Le Donne, M., Alibrandi, A., Giarrusso, R., et al. "Diet, metformin and inositol in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: effects on body composition." *Minerva ginecologica* 64.1 (2012):23–9.
40. Zacche, M.M., Caputo, L., Filippis, S., et al. "Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome." *Gynecol Endocrinol* 25 (2009): 508–13.
41. Minozzi, M., D'Andrea, G., Unfer, V. "Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study." *Reprod Biomed Online* 17 (2008): 579–82.

МИО-ИНОЗИТОЛ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Обзор литературы

Л.В. Калугина, д. мед. н., ведущий научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Т.И. Юско, мл. науч. сотрудник отделения эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ им. Е.М. Лукьяновой НАМН Украины»

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) как одна из основных причин овариальной дисфункции у женщин репродуктивного возраста составляет более половины случаев бесплодия эндокринного генеза (50–75%), а также повышает риск невынашивания беременности и таких перинатальных осложнений, как гестационный диабет, фетальная макросомия, гестационная гипертензия (преэклампсия, индуцированная беременностью гипертензия). Вследствие метаболических, гормональных нарушений пациентки с СПКЯ имеют повышенный риск ановуляторных циклов и составляют основную группу женщин, прибегающих к процедуре экстракорпорального оплодотворения, у них в 10 раз повышен риск возникновения сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистой, а также онкологической патологии (рак эндометрия и молочной железы). Продолжается поиск фармакологических субстанций для патогенетической терапии СПКЯ, тогда как современные подходы в лечении в основном направлены на коррекцию инсулинорезистентности, восстановление менструального цикла, овуляции, уменьшение проявлений гиперандрогении, представляя собой симптоматическую терапию. Именно на коррекцию метаболических нарушений направлены рекомендации по модификации образа жизни, которые предусматривают рациональное питание, дозированные физические нагрузки, а также дополнительный прием витаминно-минеральных комплексов, поскольку СПКЯ – это нейроэндокринный синдром, требующий постоянной терапии сопровождения.

Проведенный в настоящей работе систематический анализ исследований показал, что включение в терапию СПКЯ мио-инозитола в дозировке 4 г/сут способствует снижению инсулинорезистентности, избыточной секреции андрогенов, риска гирсутизма и акне, нормализации липидного профиля и восстановления фертильности. Полученные данные позволяют включить мио-инозитол в прегравидарную подготовку пациенток с СПКЯ, а также в схемы подготовки к процедуре экстракорпорального оплодотворения, чем значительно улучшить его результат у пациенток с СПКЯ и другими патологиями, ассоциированными с бесплодием. В качестве содержащего мио-инозитол препарата для прегравидарной подготовки женщин с СПКЯ можно рекомендовать инновационный комплекс: мио-инозитол + 5-метилтетрагидрофолат + витамин В12, необходимый для профилактики дефектов нервной трубки плода, предупреждения гипергомоцистемии и невынашивания беременности.

Ключевые слова: СПКЯ, инсулинорезистентность, лечение, мио-инозитол, бесплодие, прегравидарная подготовка.

МИО-ИНОЗИТОЛ: ТЕРАПЕВТИЧНІ МОЖЛИВОСТІ ТА ПЕРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІКИСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Огляд літератури

Л.В. Калугіна, д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

Т.І. Юско, мол. наук. співробітник відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) як одна з основних причин овариальної дисфункції в жінок репродуктивного віку складає більше половини випадків неплідності ендокринного генезу (50–75%), а також підвищує ризик невиношування і таких перинатальних ускладнень, як гестаційний діабет, фетальна макросомія, гестаційна гіпертензія (преєклампсія, індукована вагітністю гіпертензія). Внаслідок метаболических та гормональних порушень пацієнтки із СПКЯ мають підвищений ризик ановуляторних циклів та складають основну групу жінок, що звертаються за процедурою екстракорпорального запліднення, крім того, в них у 10 разів підвищений ризик виникнення цукрового діабету 2-го типу та серцево-судинної, а також онкологічної патології (рак ендометрія та молочної залози).

Триває пошук фармакологічної субстанції для патогенетичної терапії СПКЯ, тоді як сучасні підходи до лікування переважно спрямовані на корекцію інсулінорезистентності, відновлення менструального циклу, овуляції, зменшення проявів гіперандрогенії, будучи практично симптоматичною терапією. Саме на корекцію метаболических порушень орієнтовані рекомендації з модифікації способу життя, які передбачають раціональне харчування, дозовані фізичні навантаження, а також додатковий прийом вітамінно-мінеральних комплексів, оскільки СПКЯ – це нейроендокринний синдром, що потребує постійної терапії супроводу.

Проведений у даній роботі систематичний аналіз досліджень продемонстрував, що включення до схеми терапії СПКЯ міо-інозитола в дозуванні 4 г/доба сприяє зниженню інсулінорезистентності, надмірної секреції андрогенів, ризику гірсутизму і акне, нормалізації ліпідного профілю та відновленню фертильності. Отримані дані дозволяють включити міо-інозитол до передгравідарної підготовки пацієнток із СПКЯ, а також до схеми підготовки до процедури екстракорпорального запліднення, чим значно покращити його результат у пацієнток із СПКЯ та іншими патологіями, асоційованими з неплідністю. Як препарат, що містить міо-інозитол, для проведення передгравідарної підготовки в жінок із СПКЯ можна рекомендувати інноваційний комплекс: міо-інозитол + 5-метилтетрагідрофолат + вітамін В12, необхідний для профілактики дефектів нервової трубки плода, попередження гіпергомоцистемії та невиношування вагітності.

MYO-INOSITOL: THERAPEUTIC POSSIBILITIES AND PREGRAVID PREPARATION IN WOMEN WITH PCOS

Literature review

L.V. Kalugina, MD, leading researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

T.I. Yusko, junior researcher at the Endocrine Gynecology Department, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine"

Polycystic ovary syndrome (PCOS) as one of the main causes of ovarian dysfunction in women of reproductive age accounts for more than half of infertility cases of endocrine origin (50–75%), and increases the risk of miscarriage and such perinatal complications as gestational diabetes, fetal macrosomia, gestational hypertension (preclama-tion, pregnancy-induced hypertension). Due to metabolic, hormonal disorders, patients with PCOS have an increased risk of anovulatory cycles and constitute the main group of women who resort to the IVF procedure, they also have a 10-fold increased risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease, as well as cancer endometrium and breast cancer.

The search for pharmacological substances for pathogenetic therapy of PCOS continues, whereas modern approaches to treatment are mainly aimed at correcting insulin resistance, restoring the menstrual cycle, ovulating, reducing the manifestations of hyperandrogenism, and presenting symptomatic therapy. It is on the correction of metabolic disorders sent recommendations for lifestyle modification, which provide for rational nutrition, metered physical exertion, as well as an additional intake of vitamin-mineral complexes, since PCOS is a neuroendocrinal syndrome that requires constant maintenance therapy.

A systematic analysis of the studies conducted in this study showed that the inclusion of myo-inositol in a 4 g per day to treatment of PCOS reduces the insulin resistance, excessive androgen secretion, the risk of hirsutism and acne, the normalization of the lipid profile and the restoration of fertility. The data obtained make it possible to include myo-inositol in pregravid preparation of patients with PCOS, as well as in the preparations for the IVF procedure, than to significantly improve its result in patients with PCOS and other pathologies associated with infertility. As a myo-inositol-containing preparation for the pregravid preparation of women with PCOS, an innovative complex can be recommend: myo-inositol + 5-methyltetrahydrofolate + vitamin B12, which necessary for the prevention of neural tube defects, hyperhomocysteinemia and miscarriage.

Keywords: PCOS, insulin resistance, treatment, myo-inositol, infertility, pregravid preparation.