

ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ВИКОРИСТАННЯ МІО-ІНОЗИТОЛУ В ГІНЕКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

А.Г. ЦИПКУН

д. мед. н., професор, завідувач лабораторією клінічної фармакології Інституту педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України
ORCID: 0000-0002-5397-3928

Контакти:

Ципкун Анатолій Григорович
ДУ «ПАГ НАМН України»,
лабораторія клінічної фармакології
04050, Київ, П. Майбороди, 8
тел.: +38 (044) 483 62 55
e-mail: ipag@ukr.net

ВСТУП

Інозит – шестиатомний циклогексановий спирт ($C_6H_{12}O_6$), що має 9 ізомерів, один з яких, міо-інозитол, володіє вітамінною активністю і раніше був віднесений до вітамінів групи В (B_8). Його синтез виявлено в нирках, статевих залозах, головному мозку. Оскільки раніше інозит-авітаміноз у людини не був описаний, особливої уваги вивченню цієї речовини тривалий час не приділялось [5]. В останні десятиріччя у зв'язку з визначенням ролі міо-інозитулу в багатьох метаболічних процесах, а також наявністю станів, при яких синтез його в організмі недостатній, увага до цього ізомеру значно зросла [1]. Достатньо сказати, що станом на кінець 2014 року кількість публікацій з питань дослідження біологічних, метаболічних, фармакологічних ефектів міо-інозитулу та досвіду його клінічного використання в різних галузях медицини в рецензованих журналах наближалась до 40 тис.

Значна кількість досліджень присвячена вивченню молекулярно-фізіологічних ефектів міо-інозитулу, що дало змогу зрозуміти його роль у внутрішньоклітинній передачі сигналів, завдяки чому він здійснює свою біологічну функцію. Доведена участь міо-інозитулу в ефектах ріанодинових та метаботропних ацетилхолінових, глутаматних, гістамінових, опіоїдних рецепторів та рецепторів γ -аміномасляної кислоти, які забезпечують фізіологічне функціонування нейронів різних відділів головного мозку [5].

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

У літературі представлена інформація про більш ніж 120 інозитолозалежних білків та їхню участь у різних фізіологічних процесах, у тому числі в реалізації репродуктивної функції. Як видно з нижченаведених даних (табл.), завдяки участі генів GNRHR та KISS1R у синтезі білків, які входять до складу рецепторів гонадотро-

пін-релізінг гормонів (ГнРГ), міо-інозитол бере участь у продукції лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів, стероїдогенезу, зокрема, синтезі ряду ключових гормонів жіночої репродуктивної системи, таких як естріол та естрадіол.

За даними Т. Chiu та співавторів [4], рівень міо-інозитулу у фолікулярній рідині зрілих запліднених ооцитів значно перевищує такий у рідині, отриманій із незрілих та незапліднених ооцитів, причому його кількість корелює з величиною естріолу в фолікулярній рідині, що підкреслює роль міо-інозитулу у процесах дозрівання яйцеклітин. Дослідники рекомендують використовувати величину цього показника як маркер ооцитів хорошої якості.

Інозитолозалежні білки відіграють важливу роль у регуляції вуглеводного та жирового обміну. За їх участю здійснюється передача сигналу від інсулінового рецептора до цитоплазми клітини, що, в свою чергу, призводить до підвищення експресії транспортера глюкози і тим самим стимулює метаболізм вуглеводів та жирів. В кінцевому результаті це супроводжується зниженням інсулінорезистентності, попереджує розвиток надлишкової маси тіла, ожиріння, цукрового діабету. За даними J. Hong та ін. [8], рівні міо-інозитулу у сечі пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу майже у 8 разів перевищують такий у пацієнтів групи контролю і, на думку авторів, визначення його концентрації в сечі може бути використано як діагностичний тест при цукровому діабеті 2-го типу. Не менш важливо, що міо-інозитол сприяє зниженню підвищених рівнів холестерину та тригліцеридів, особливо ліпопротеїнів низької щільності.

Враховуючи роль міо-інозитулу у реалізації ефектів ЛГ і ФСГ, процесах дозрівання яйцеклітин, здатність впливати на функціональний стан ооцитів, процес інвазії трофобласту при закріпленні бластоцисти, в літературі пред-

ТАБЛИЦЯ. МІО-ІНОЗИТОЛОЗАЛЕЖНІ БІЛКИ, ЯКІ БЕРУТЬ УЧАСТЬ У РЕАЛІЗАЦІЇ РЕПРОДУКТИВНИХ ФУНКЦІЙ

Код гена	Білок	Функція білка
GNRHR	Рецептор ГнРГ	Стимуляція секреції ЛГ та ФСГ. У передачі сигналу беруть участь G-білки, які активують фосфатиділінозитол-кальцієву систему
CSF1R	Макрофагальний колоніестимулюючий фактор типу 1	Необхідний для нормальної чоловічої та жіночої фертильності
KISS1R	Рецептор гіпогонадотропіну 1	Необхідний для нормальної фізіологічної дії ГнРГ
PLCD1, PLCD3	Фосфатиділінозитол-фосфатази типів $\Delta 1$ та $\Delta 3$	Беруть участь в інозитолфосфат- та кальцій-залежній передачі сигналів при розвитку трофобласту та плаценти
SCP2	Неспецифічний білок, що переносить ліпіди типу 2	Транспорт фосфоліпідів, холестерину, регуляція стероїдогенезу
SMT2	Натрій-інозитол-транспортер типу 2	Транспортує до клітини інозитол (але не глюкозу)

ставлена достатньо велика кількість досліджень з оцінки можливості та ефективності використання міо-інозиту при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ), який зустрічається у 6–10% жінок репродуктивного віку [2, 9]. Захворювання характеризується потовщенням та склерозуванням білкової оболонки яєчників, проявляється аменореєю (інколи ациклічними матковими кровотечами), у деяких випадках – поліменореєю або олігоменореєю. При СПКЯ на первинну або вторинну неплодність страждають від 50 до 80% пацієнок, у 50–70% із них зустрічається гірсутизм. Для гормональних порушень характерне різке збільшення продукції андрогенів, інколи кортикостероїдів; суттєво знижується продукція прогестерону та ЛГ. У значному відсотку випадків перебіг СПКЯ в таких пацієнок поєднується з інсулінорезистентністю та надлишковою масою тіла.

Ще у 2007–2009 рр. італійські дослідники звернули увагу на спільність гормональних і метаболічних ефектів міо-інозиту та основних патогенетичних ланок СПКЯ, вплив на які, на думку авторів, дозволив би підвищити ефективність лікування неплодності у таких пацієнок. Перш за все, йшлося про покращення функції яєчників шляхом не лише відновлення їх спонтанної активності та збільшення частоти овуляцій, але й покращення дозрівання фолікулів. Важливою є і здатність міо-інозиту поліпшувати стан жирового та холестеринового обміну, порушення якого часто є причиною зниження продукції ключових гормонів, що регулюють процеси фолікуло- та оогенезу – ЛГ та ФСГ.

Під час подвійного сліпого клінічного дослідження у 42 жінок із СПКЯ з олігоменореєю, підвищеним рівнем тестостерону в крові, клінічними проявами гірсутизму, 23 з яких щоденно отримували 4 г міо-інозиту та 400 мкг фолієвої кислоти (комерційна назва препарату Інофолік) [2, 7], було встановлено, що курсове (впродовж 12–16 тижнів) використання цього засобу забезпечує суттєве покращення рівнів низки гормональних та метаболічних показників у таких пацієнок. Так, рівні загального та вільного тестостерону знижувались відповідно з 99,5 до 34,8 нг/100 мл та з 0,85 до 0,24 нг/100 мл, андростендіону – з 267 до 196 нг/100 мл. Характерним для пацієнок, які отримували міо-інозитол, було і підвищення концентрації в крові глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, з 144,4 до 198 нг/100 мл. Проведене цими ж авторами дослідження показало, що наприкінці лікування міо-інозитолом рівень тригліцеридів знижувався на 52% (з 150 до 95 мг/100 мл), холестерину – з 210 до 171 мг/100 мл, інсуліну – на 32% [9]. Окремий аналіз клінічних показників ефективності використання цього препарату

при лікуванні СПКЯ виявив, що у 88% пацієнок вдалося відновити регулярний менструальний цикл, а у 72% відбулася овуляція, причому 20% із них завагітніли [9]. Про властивість міо-інозиту позитивно впливати на здатність яйцеклітин до запліднення свідчать і дані авторів, які використовували цей засіб у пацієнок із СПКЯ під час їхньої підготовки до екстракорпорального запліднення: було виявлено, що використання міо-інозиту і фолієвої кислоти дозволяє збільшити кількість яйцеклітин, необхідних для отримання 1 ембріона, з 29 до 68,1% [3].

Препарат Інофолік софт гель (виробництва Sochim International S.p.A., Італія) дозволений до застосування в Україні як дієтична добавка. Кожна капсула містить 600 мг міо-інозиту та 200 мкг фолієвої кислоти. Фолієва кислота та її активні метаболіти беруть участь у фундаментальному біосинтетичному процесі, а саме перенесенні одновуглецевих груп (метильних, формільних та ін.). Зокрема, фолатпохідні необхідні для біохімічної модифікації ДНК (перш за все, метилювання). Біотрансформація фолієвої кислоти тісно пов'язана з трансформаціями амінокислоти метіоніну, цикл перетворення якого в організмі включає гомоцистеїн, S-аденозилметіонін, S-аденозилгомоцистеїн. Якраз останній і впливає на метилювання ДНК, опосередковуючи таким чином більшу частину біологічних ефектів фолатів. Фолієва кислота стимулює еритропоез, бере участь у синтезі амінокислот (метіоніну, серину та ін.), нуклеїнових кислот, пуринів і піримідинів, а також в обміні холіну. Фолати стимулюють пластичні процеси в усіх органах, особливо еритро-, лейко- та тромбогенез, де процеси оновлення перебігають особливо інтенсивно. Фолієву кислоту використовують як у період прегравідарної підготовки, так і під час вагітності, оскільки її недостатність робить свій внесок у розвиток гіпергомоцистеїнемії. Слід зазначити, що гомоцистеїн токсичний для нервової системи, яка формується у ранні терміни вагітності, і його надлишкова кількість у крові підвищує ризик розвитку дефектів нервової трубки плода. Міо-інозитол, в свою чергу, впливаючи на процеси метилювання ДНК, бере участь у забезпеченні біологічних ефектів фолатів.


ВИСНОВОК

Таким чином, сигнальні молекули, які синтезуються з або за допомогою міо-інозиту, беруть участь у забезпеченні функціонування репродуктивної, центральної нервової систем, метаболізму вуглеводів, що підкреслює можливість використання цього засобу у гінекологічній та репродуктологічній практиці, зокрема, у складі комплексної терапії СПКЯ та неплодності, яка є частим ускладненням цього захворювання.



Міо-інозитол бере участь у реалізації ефектів ЛГ і ФСГ, процесах дозрівання яйцеклітин, має здатність впливати на функціональний стан ооцитів та процес інвазії трофобласту при закріпленні бластоцисти

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Berridge, M.J., Irvine, R.F.
"Inositol phosphate and cell signaling." – Nature, 36(1989): 197–205.
- Costantino, D., Minozzi, G., Minozzi, F., Guaraldi, C.
"Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial." Eur Rev Med Pharmacol Sci, 13(2009): 105–110.
- Ciotta, L., Stracquadanio, M., Pagano, I., et al.
"Effects of myo-inositol supplementation on oocytes quality on PCOS patients: a double blind trial." Eur Rev Med Pharmacol, 15(2011): 509–514.
- Chiu, T.T., Rogers, M.S., Law, E.L., et al.
"Follicular fluid and serum concentration of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality." Hum Reprod, 6(17) (2002): 1591–1596.
- Downes, C.P.
"Twenty-fifts Colworth medal lecture. The cellular functions of myo-inositol." Biochem Soc Trans, 17(1989): 259–268.
- Gowerli, S., Papaleo, E., Ferrari, A.
"Randomized, double-blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS." Eur Rev Med Pharmacol Sci, 11(2007): 347–354.
- Ehrmann, D.A., Barnes, R.B., Rosenfield, R.L., et al.
"Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome." Diabetes Care, 22(1999): 141–146.
- Hong, J.H., Jang, H.W., Kang, Y.E., et al.
"Urinary chiro- and myo-inositol levels as a biological marker for type 2 diabetes mellitus." Dis Markers, 4(33) (2012): 193–199.
- Papaleo, E., Unfer, V., Ballarion, J., et al.
"Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: A novel method for ovulation induction." Gynecological Endocrinology, 23(2007): 700–703. 

ФАРМАКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ВИКОРИСТАННЯ МІО-ІНОЗИТОЛУ В ГІНЕКОЛОГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

А.Г. Ципкун, д. мед. н., професор, завідувач лабораторією клінічної фармакології ІПАГ НАМН України

Інозит – шестиатомний циклогексаний спирт, що має 9 ізомерів, один з яких, міо-інозитол, володіє вітамінною активністю і був віднесений до вітамінів групи В (В₆). Біологічна функція міо-інозиту полягає у внутрішньоклітинній передачі сигналів. У свою чергу сигнальні молекули, які синтезуються з або за допомогою міо-інозиту, беруть участь у забезпеченні функціонування репродуктивної, центральної нервової систем, метаболізму вуглеводів.

Існує понад 120 інозитозалежних білків, які беруть участь в різних фізіологічних процесах, у тому числі в реалізації репродуктивної функції. Завдяки участі генів GNRHR та KISS1R у синтезі білків, які входять до складу рецепторів гонадотропін-рилізінг гормонів, міо-інозитол бере участь у продукції лютенізуєчого та фолікулостимулюєчого гормонів, стероїдогенезі, зокрема, синтезі низки ключових гормонів жіночої репродуктивної системи, таких як естріол та естрадіол.

Інозитозалежні білки відіграють важливу роль у регуляції вуглеводного та жирового обміну. За їх участю здійснюється передача сигналу від інсулінового рецептора до цитоплазми клітини, що, в свою чергу, приводить до підвищення експресії транспортера глюкози і тим самим стимулює метаболізм вуглеводів та жирів. В кінцевому результаті це супроводжується зниженням інсулінорезистентності, попереджує розвиток надлишкової маси тіла, ожиріння, цукрового діабету. Не менш важливо, що міо-інозитол сприяє зниженню підвищених рівнів холестерину та тригліцеридів, особливо ліпопротеїнів низької щільності.

В свою чергу порушення жирового та холестеринного обміну часто є причиною зниження продукції ключових гормонів, які регулюють процеси фолікулогенезу та оогенезу – лютенізуєчого та фолікулостимулюєчого гормонів.

Рівень міо-інозиту у фолікулярній рідині зрілих запліднених ооцитів значно перевищує такий у рідині незрілих незапліднених ооцитів, причому його кількість корелює з величиною естріолу в фолікулярній рідині, що свідчить про роль міо-інозиту у процесах дозрівання яйцеклітин.

Проведено низку досліджень, що підтверджують можливість та ефективність використання міо-інозиту у складі комплексної терапії синдрому полікістозних яєчників та неплідності, яка є частим ускладненням даного захворювання.

Ключові слова: інозит, міо-інозитол, синдром полікістозних яєчників, Інофолік.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИО-ИНОЗИТОЛА В ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.Г. Ципкун, д. мед. н., профессор, заведующий лабораторией клинической фармакологии ИПАГ НАМН Украины

Инозит – шестиатомный циклогексанный спирт, имеющий 9 изомеров, один из которых, мио-инозитол, обладает витаминной активностью и был отнесен к витаминам группы В (В₆).

Биологическая функция мио-инозитола заключается во внутриклеточной передаче сигналов. В свою очередь сигнальные молекулы, которые синтезируются из или с помощью мио-инозитола, участвуют в обеспечении функционирования репродуктивной, центральной нервной систем, метаболизме углеводов.

Существует свыше 120 инозитозависимых белков, которые участвуют в различных физиологических процессах, в том числе в реализации репродуктивной функции. Благодаря участию генов GNRHR и KISS1R в синтезе белков, входящих в состав рецепторов гонадотропин-рилизинг гормонов, мио-инозитол участвует в продукции лутенизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, стероидогенезе, в частности, синтезе ряда ключевых гормонов женской репродуктивной системы, таких как эстриол и эстрадиол.

Инозитозависимые белки играют важную роль в регуляции углеводного и жирового обмена. С их участием осуществляется передача сигнала от инсулинового рецептора к цитоплазме клетки, что, в свою очередь, приводит к повышению экспрессии транспортера глюкозы и тем самым стимулирует метаболизм углеводов и жиров. В конечном итоге это сопровождается снижением инсулинорезистентности, предупреждает развитие избыточной массы тела, ожирения, сахарного диабета. Не менее важно, что мио-инозитол способствует снижению повышенных уровней холестерина и триглицеридов, особенно липопротеинов низкой плотности.

В свою очередь нарушение жирового и холестеринного обмена часто является причиной снижения продукции ключевых гормонов, которые регулируют процессы фолликулогенеза и оогенеза – лутенизирующего и фолликулостимулирующего гормонов.

Уровень мио-инозитола в фолликулярной жидкости зрелых оплодотворенных ооцитов значительно превышает таковой в жидкости незрелых неоплодотворенных ооцитов, причем его количество коррелирует с величиной эстриола в фолликулярной жидкости, что свидетельствует о роли мио-инозитола в процессах созревания яйцеклеток.

Проведен ряд исследований, подтверждающих возможность и эффективность использования мио-инозитола в составе комплексной терапии синдрома поликистозных яичников и бесплодия, которое является частым осложнением данного заболевания.

Ключевые слова: инозит, мио-инозитол, синдром поликистозных яичников, Инофоллик.

PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION AND USE MYO-INOSITOL IN GYNECOLOGICAL PRACTICE

A.G. Tsykun, MD, professor, head of the Laboratory of Clinical Pharmacology, Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine

Inositol is a six atom cyclohexane alcohol, which has 9 isomers, one of which (myo-inositol) has a vitamin activity and has been classified as B vitamins (B₆).

The biological function of myo-inositol is an intracellular signaling. Signal molecules that are synthesized from or by using myo-inositol, participate in functioning of the reproductive, central nervous system, metabolism of carbohydrates.

More than 120 inositol-dependent proteins are involved in various physiological processes, including the implementation of reproductive function. Through participation GNRHR and KISS1R genes in the synthesis of proteins that includes receptors of the gonadotropin-releasing hormone, myo-inositol participates in the production of luteinizing hormone and follicle stimulating hormone, steroidogenesis, including the synthesis of several key hormones of the female reproductive system such as estriol and estradiol.

Inositol-dependent proteins play an important role in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. They participate in transmits the signal from the insulin receptor to the cytoplasm of cells that increase expression of glucose transporter and thus stimulates the metabolism of carbohydrates and fats. In the end, this leads to a decrease of insulin resistance, prevents the development of overweight, obesity, diabetes. It is equally important that myo-inositol helps to reduce elevated levels of triglycerides and cholesterol, especially low density lipoprotein.

In turn, disruption of lipid and cholesterol metabolism often caused by reduced production of key hormones (luteinizing hormone and follicle stimulating hormone) that regulate processes of folliculogenesis and oogenesis.

Myo-inositol level in follicular fluid of mature fertilized oocytes significantly higher than that in the liquid of immature unfertilized oocytes, and its level correlates with the estriol level in follicular fluid. This indicates that myo-inositol play role in the process of oocytes maturing.

A number of studies confirming the efficiency of myo-inositol in the complex treatment of a frequent complication of this disease – polycystic ovary syndrome and infertility.

Keywords: inositol, myo-inositol, polycystic ovary syndrome, Inofollic.