

Терапевтические стратегии применения мио-инозитола в лечении мужского фактора бесплодия

Е.В. Ших^{✉1}, Л.Ю. Гребенщикова², О.В. Жукова¹, А.А. Багдасарян¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ ТО «Областной клинический перинатальный центр им. Е.М. Бакуниной», Тверь, Россия

Аннотация

Около 187 млн пар в мире страдают бесплодием, при этом по мужскому фактору оно диагностируется в 20–70% случаев. Основной причиной идиопатического бесплодия признано отрицательное влияние активных форм кислорода. С одной стороны, антиоксидантная защита клетки – высокоэффективная многоуровневая система, в связи с чем точки фармакологического воздействия могут быть разными. С другой стороны, антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза) обладают высокой активностью и специфичностью, что обуславливает ограниченные фармакологические возможности прямых антиоксидантов. Существенно более перспективным является применение не прямых методов, таких как нормализация функции митохондрий. Митохондрии играют ключевую роль в обеспечении энергией двигательной активности сперматозоидов (одного из основных факторов, определяющих мужскую фертильность). Производные мио-инозитола (МИ), участвующие в передаче сигналов клеткам, регулируют внутриклеточный уровень ионов Ca^{2+} , что влияет на окислительный метаболизм митохондрий и выработку аденозинтрифосфата. В связи с этим особый интерес для терапевтических стратегий приобретают митохондриальные антиоксиданты. В настоящее время в клинической практике рассматриваются различные пути введения и схемы применения МИ в фармакотерапии мужчин с олигоастенотератозооспермией (ОАТ). Пероральные нутрицевтические комплексы для лечения мужского фактора бесплодия, основным компонентом в которых является МИ, содержат как прямые, так и не прямые антиоксиданты. Исследования *in vitro* выявили повреждение митохондриальных крист в промежуточном тракте сперматозоидов у пациентов с ОАТ. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что структура митохондрий восстанавливается при инкубации спермы в среде с МИ. Клинические исследования подтвердили, что инкубация спермы в такой среде приводит к повышению подвижности и жизнеспособности спермы у пациентов с ОАТ. Интравагинальный путь введения МИ показал повышение общей подвижности сперматозоидов, увеличение доли прогрессивно-подвижных сперматозоидов. Именно прогрессивная подвижность считается лучшим маркером для выявления качественных и здоровых сперматозоидов. Этот тип сперматозоидов обычно используют для методов экстракорпорального оплодотворения. В дополнение к этому эффекту интравагинальное применение МИ позволило улучшить качество цервикальной слизи: уменьшить вязкость и снизить кристаллизацию. Воздействие МИ на цервикальную слизь при интравагинальном применении можно рассматривать как дополнительный самостоятельный фактор повышения фертильности.

Ключевые слова: митохондриальные антиоксиданты, мио-инозитол, олигоастенотератозооспермия, мио-инозитол вагинальный

Для цитирования: Ших Е.В., Гребенщикова Л.Ю., Жукова О.В., Багдасарян А.А. Терапевтические стратегии применения мио-инозитола в лечении мужского фактора бесплодия. Гинекология. 2022;24(4):319–326. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201822

BEST PRACTICE

Myo-inositol in the treatment of male factor infertility

Evgenia V. Shikh^{✉1}, Ludmila Yu. Grebenshnikova², Olga V. Zhukova¹, Alina A. Bagdasaryan¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Bakunina Regional Clinical Perinatal Center, Tver, Russia

Abstract

About 187 million couples worldwide suffer from infertility, with the male factor being diagnosed in 20–70% of cases. The main cause of idiopathic infertility has been recognized as the adverse effects of reactive oxygen species. On the one hand, the cellular antioxidant defense is a highly efficient multilevel system; therefore, the pharmacological targets may vary. On the other hand, antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, peroxidase) have high activity and specificity, which limits the pharmacological capabilities of direct antioxidants. Indirect methods, such as the normalization of mitochondrial function, are more promising. Mitochondria play a key role in providing energy for sperm motility (one of the main factors of male fertility). Myo-inositol (MI) derivatives involved in cell signaling regulate intracellular Ca^{2+} ion levels affecting mitochondrial oxidative metabolism and adenosine triphosphate production. Thus, mitochondrial antioxidants are of particular interest for therapeutic strategies. Currently, various routes and regimens of MI use in the treatment of males with oligo-astheno-teratozoospermia (OAT) are being considered in clinical practice. MI-based oral nutraceutical complexes for the treatment of male factor infertility contain both direct and indirect antioxidants. *In vitro* studies revealed damage to mitochondrial cristae in the sperm intermediate tract in patients with OAT. Experimental studies have demonstrated that mitochondrial structure is restored when sperm are incubated in an MI-containing medium. Clinical studies confirmed that sperm incubation in such an environment leads to increased sperm motility and viability in patients with OAT. Intravaginal administration of MI showed increased total sperm motility and an increased proportion of progressively motile sperm. It is the progressive motility that is considered the best marker for identifying quality and healthy sperm. This type of sperm is usually used for *in vitro* fertilization techniques. In addition, intravaginal MI administration improved the quality of cervical mucus and reduced its viscosity and crystallization. The effect of intravaginal MI on cervical mucus can be considered as an additional independent factor in increasing fertility.

Keywords: mitochondrial antioxidants, myo-inositol, oligo-astheno-teratozoospermia, vaginal administration of myo-inositol

For citation: Shikh EV, Grebenshnikova LYu, Zhukova OV, Bagdasaryan AA. Myo-inositol in the treatment of male factor infertility. Gynecology. 2022;24(4):319–326. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201822

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ших Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: shikh_e_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654; SPIN code: 2397-8414

[✉]Evgenia V. Shikh – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: shikh_e_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-6589-7654; SPIN code: 2397-8414

Окислительный стресс как причина мужского фактора бесплодия

Около 187 млн пар в мире страдают бесплодием, при этом по мужскому фактору оно диагностируется в 20–70% случаев в зависимости от региона проживания. Основной причиной идиопатического бесплодия признано отрицательное влияние активных форм кислорода (АФК). В случае, когда увеличение количества активного кислорода превышает антиоксидантные возможности сперматозоидов, формируется состояние окислительного стресса. К действию свободных радикалов чувствительны такие параметры спермы, как количество, подвижность и морфология сперматозоидов. Общая физиологическая антиоксидантная активность в сперматозоидах снижается вследствие маленького объема цитоплазмы, низкой концентрации антиоксидантов и большого количества полиненасыщенных жирных кислот, легко подвергающихся перекисному окислению. Физиологическая структура сперматозоида такова, что его клеточная мембрана на уровне хвоста и акросомы максимально уязвима для повреждения свободными радикалами [1].

В обществе среди молодых семей сформировался приоритет – сначала позаботиться о благосостоянии. По этой причине все большее число пар стремятся стать родителями в 35–40 лет. Однако это период, характеризующийся выраженным снижением фертильности. Увеличение возраста потенциальных родителей сопровождается повышением вероятности возникновения факторов риска в виде заболеваний, индуцирующих окислительный стресс и негативно влияющих на сперматогенез. При наличии хронического воспаления активированные лейкоциты продуцируют АФК в количествах, которые в тысячи раз превышают количество свободных радикалов, продуцируемых сперматозоидами. Сахарный диабет является причиной окислительного стресса в яичках за счет увеличения продукции АФК. Уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин с сахарным диабетом выше, чем у их сверстников без диабета.

Окислительный стресс, вызванный повышением уровня гормонов щитовидной железы, сопровождается ухудшением качества спермы, особенно снижением подвижности сперматозоидов. Сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, ряд лекарственных препаратов снижают репродуктивный потенциал. С возрастом в организме уменьшается количество ферментных и неферментных антиоксидантов, что усиливает окислительный стресс, в том числе в яичках, и ведет к снижению качества и количества сперматозоидов [2].

Оксидативный стресс прежде всего повреждает мембрану, которая содержит большое количество полиненасыщенных жирных кислот, что ведет к снижению подвижности сперматозоидов. Антиоксидантная терапия в первую очередь влияет на подвижность и концентрацию сперматозоидов, а это повышает шансы наступления естественной беременности [3].

Антиоксидантную терапию целесообразно проводить у мужчин в парах, не только планирующих естественную беременность, но и готовящихся к применению вспомогательных репродуктивных технологий. АФК, присутствующие в эякуляте в естественных условиях, могут стать причиной окислительного стресса при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий: увеличение АФК зарегистрировано при криоконсервации и оттаивании эякулята, воздействии факторов внешней и культуральной среды. Концентрация кислорода в культуральной среде до 20 раз выше таковой в женском репродуктивном тракте [2, 4, 5].

Прямые и непрямые антиоксиданты в фармакотерапии мужского фактора бесплодия.

Мио-инозитол как митохондриальный антиоксидант

Антиоксиданты прямого действия обладают непосредственными антирадикальными свойствами, которые можно обнаружить в тестах *in vitro*. Под антиоксидантами непрямого действия понимают все соединения, уменьшающие развитие окислительного стресса *in vivo* [6]. Отличительной особенностью данного класса антиоксидантов является способность ингибировать процессы свободнорадикального окисления исключительно в биологических объектах (от клеточных органелл до целого организма).

Антиоксидантная защита клетки – высокоэффективная многоуровневая система (табл. 1), в связи с чем точки фармакологического воздействия могут быть разными. Наиболее значимыми являются эндогенные прямые антиоксиданты. Среди них максимальной активностью обладают α - и γ -токоферолы (витамин Е). Ретинолы и β -каротин являются вторыми по значимости жирорастворимыми эндогенными антиоксидантами. Наибольшее применение в медицинской практике получили антиоксидантные пероральные комплексы, так как синергизм компонентов, обусловленный различными механизмами и уровнями действия, обеспечивает наиболее высокий суммарный антиоксидантный эффект [6–8].

Необходимо отметить, что сперматозоиды почти не имеют собственной антиоксидантной системы в цитоплазме. Но в семенной плазме (жидкости, окружающей сперматозоиды) присутствуют компоненты антиоксидантной защиты. Дефицит этих веществ ассоциирован со структурными повреждениями сперматозоидов, такими как перекисное окисление липидов мембран, денатурация белка и фрагментация ДНК. Существующие данные указывают на то, что уровни АФК в семенной плазме у пациентов с идиопатическим бесплодием значительно выше, чем у фертильных мужчин. Эффективность пероральных антиоксидантных комплексов обусловлена повышением защиты от АФК в основном семенной плазмы.

С другой стороны, антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, каталаза, пероксидаза) обладают высокой активностью и специфичностью, в связи с чем высказыва-

Гребенщикова Людмила Юрьевна – канд. мед. наук, глав. врач
ГБУЗ ТО «ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной». E-mail: ludmilazdrav@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-2815-1882

Жукова Ольга Вадимовна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической
фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: zhukova_o_v_1@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-0994-2833

Багдасарян Алина Арсеновна – ассистент каф. клинической фармакологии
и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
E-mail: alina8bagdasaryan@gmail.com; ORCID: 0000-0003-3994-8766

Ludmila Yu. Grebenshikova – Cand. Sci. (Med.), Bakunina Regional Clinical
Perinatal Center. E-mail: ludmilazdrav@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2815-1882

Olga V. Zhukova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University). E-mail: zhukova_o_v_1@staff.sechenov.ru;
ORCID: 0000-0002-0994-2833

Alina A. Bagdasaryan – Assistant, Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University). E-mail: alina8bagdasaryan@gmail.com;
ORCID: 0000-0003-3994-8766

Таблица 1. Система антиоксидантной защиты клетки**Table 1. Cellular antioxidant defense system**

Группа АОС-защиты	Название группы	Соединения
Первая	Жирорастворимые эндогенные антиоксиданты	Витамины группы Е (токоферолы), убихинон, витамины группы А (ретинолы) и провитамины группы А (α -, β -, γ -каротины), витамины группы D (кальциферолы), витамин К (филлохиноны и менахинон), липоевая кислота, некоторые стероидные гормоны, мелатонин
Вторая	Антиоксидантные ферменты	Супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионредуктаза; соединения, содержащие тиольные и селеногруппы, в частности цистеин, цистин; серосодержащие соединения – глутатион восстановленный; селенсодержащие аминокислоты (Se-цистеин, Se-метионин)
Третья	Глутатионовая редокс-система	Глутатионпероксидаза и глутатионтрансфераза
Четвертая	Система окисления и связывания Fe^{2+}	Церулоплазмин (ферроксидаса), белок трансферрин

ется предположение, что прямые антиоксиданты обладают ограниченными фармакологическими возможностями. Существенно более перспективными являются непрямые методы, такие как нормализация функции митохондрий [8]. В связи с этим актуален поиск митохондриальных эндогенных антиоксидантов.

Митохондрии играют ключевую роль в обеспечении энергией двигательной активности сперматозоидов (одно из основных факторов, определяющих мужскую фертильность) [9]. Митохондрии производят энергию в виде аденозинтрифосфата (АТФ) – универсальной энергетической молекулы. Это происходит на особых структурах внутренней мембраны митохондрии – электрон-транспортной цепи, которая использует продукты окисления углеводов, жиров и белков в присутствии кислорода. Митохондрии с низким потенциалом производят меньше АТФ, и попасть в них сложнее. Электрон-транспортная цепь митохондрий формирует мембранный потенциал ($\Delta\psi$): в матриксе митохондрий накапливается отрицательный заряд. Это позволяет многим веществам из цитоплазмы клетки проникать внутрь митохондрии и увеличивает продукцию АТФ. Состояние митохондрий и величина их мембранного потенциала определяют качество спермы [10]. Исследования *in vitro* выявили повреждение митохондриальных крист в промежуточном тракте сперматозоидов пациентов с ОАТ. При этом структура митохондрий восстанавливается при инкубации в среде с мио-инозитолом (МИ) [10–12].

Уровень производства АТФ и величина мембранного потенциала митохондрий тонко регулируются. Если мембранный потенциал слишком высок, а синтез АТФ (который использует этот потенциал) тормозится, возникает опасность окислительного стресса, которую можно предотвратить с помощью прямых антиоксидантов, в связи с чем пероральные комплексы содержат комбинации прямых и непрямых антиоксидантов. Примером такого комплекса является Активерт-андро, в состав которого входит 30,00 мг витамина Е (токоферола); 200,00 мкг фолиевой кислоты; 200,00 мг L-карнитина; 700,00 мг инозита; 30,00 мг аргинина; 200,00 мг ацетилцистеина; 20,00 мг цинка; 55,00 мг селена. Целесообразным является применение комплекса при планировании беременности для улучшения качества сперматозоидов, в комплексной терапии мужского бесплодия, при подготовке к сбору эякулята для процедуры экстракорпорального оплодотворения.

В клиническом исследовании перорального комплекса, содержащего комбинацию МИ, L-карнитина, L-аргинина, витамина Е, селена и фолиевой кислоты, при применении 2 раза в день на протяжении 3 мес у мужчин с метаболическим синдромом установлено положительное влияние на свойства эякулята (концентрация сперматозоидов, морфология и подвижность) [13].

Роль МИ в репродукции человека активно обсуждается в научной литературе. МИ и его различные фосфорилированные производные присутствуют во многих тканях и биологических жидкостях, выполняют важные биологические функции и подвергаются строгой регуляции со стороны организма. Мужчины со сбалансированной диетой потребляют около 1 г в день инозитола, который активно всасывается в просвете кишечника. Экспериментальное подтверждение продукции клетками Сертоли МИ из глюкозы после стимуляции гонадотропинами и наличии более высоких концентраций в семенной плазме, чем в крови, подтверждают гипотезу о значимости МИ в репродуктивном процессе. МИ благодаря своим физическим и химическим свойствам регулирует осмотический баланс в семенной плазме и в эндолуминальной среде семенных канальцев [14].

В сперматозоидах производные МИ, участвующие в передаче сигналов клеткам, регулируют внутриклеточный уровень ионов Ca^{2+} , что влияет на окислительный метаболизм митохондрий и выработку АТФ [11]. Одна из наиболее важных физиологических функций МИ связана с подвижностью сперматозоидов. Оценка нормокинетических образцов спермы здоровых испытуемых в возрасте 20–40 лет до и после инкубации с раствором МИ (15 мкл концентрированного раствора МИ, 133 мг/мл, добавляли к 1 мл семенной жидкости, смесь инкубировали 30 мин при 37°C) показала статистически значимое увеличение количества прогрессивно-подвижных сперматозоидов ($30,9\pm 11,0$ vs $28,2\pm 10,8$; $p<0,001$) и статистически значимое снижение количества непрогрессивно-подвижных сперматозоидов ($21,0\pm 9,9$ vs $18,1\pm 10,2$; $p<0,001$). Компьютерный анализ спермы (CASA) выявил статистически значимое увеличение криволинейной скорости ($67,9\pm 20,4$ мкм/с vs $65,0\pm 19,0$ мкм/с; $p=0,049$). В целом наблюдалось увеличение криволинейной скорости в 42/59 образцах (около 70%), в основном у некурящих пациентов [15].

Влияние инозитолов на подвижность сперматозоидов может быть обусловлено несколькими эффектами, в том числе сенсibiliзирующими к инсулину свойствами, антиоксидантной и прокинетиической активностью, а также гормональными регуляторными эффектами [16, 17]. Среди этих эффектов митохондриальная антиоксидантная активность МИ очень значима, так как процессы энергообеспечения играют ключевую роль в двигательной активности сперматозоидов. В настоящее время в клинической практике рассматриваются различные пути введения и схемы применения МИ в фармакотерапии мужской фертильности.

Терапевтические стратегии применения МИ в лечении мужского фактора бесплодия

МИ широко применяют в медицинской практике для лечения мужчин с ОАТ – патологией, связанной с уменьшением

количества сперматозоидов (олигозооспермия), снижением подвижности сперматозоидов (астенозооспермия) и нарушением морфологии (тератозооспермия). При этом используются различные терапевтические стратегии: прием внутрь нутрицевтических комплексов, в которых МИ является основной составляющей; инкубация спермы с раствором инозитола; последовательное сочетание приема внутрь и инкубации; интравагинальное введение МИ.

Пероральное применение комплекса нутрицевтиков с МИ vs инкубация с МИ

Опубликованы результаты клинического исследования эффективности перорального лечения комплексом нутрицевтиков в сравнении с инкубацией эякулированной спермы с раствором МИ.

Оценивали образцы спермы 51 мужчины: 21 здоровый пациент с нормозооспермией (группа Н) и 30 пациентов с ОАТ. В последней группе 15 пациентов получали пероральное лечение комплексом нутрицевтиков в течение 3 мес (1 г МИ – основное соединение; 30 мг L-карнитина, L-аргинина, витамина Е; 55 мкг селена и 200 мкг фолиевой кислоты) – группа В. Эякулированную сперму остальных 15 пациентов инкубировали с раствором МИ (концентрация 2 мг/мл, 30 мин при 37°C) – группа С. В контрольную группу (А) вошли пациенты с ОАТ, которые не проходили никакого лечения. В группах В и С выявлено статистически значимое увеличение подвижности сперматозоидов (прогрессивно-подвижных и непрогрессивно-подвижных) по отношению к группе А. Прием нутрицевтиков внутрь и обработка сперматозоидов *in vitro* способствовали повышению жизнеспособности сперматозоидов у пациентов этих групп по сравнению с контрольной. Однако этот показатель в группах А, В и С продолжал оставаться ниже показателя в нормозооспермической группе (Н).

Изучение молекулярных механизмов эффектов показало, как пероральное применение нутрицевтиков и обработка сперматозоидов *in vitro* приводят к интенсификации фосфорилирования ключевых белков, таких как Vcl-2; повышению оттока холестерина из мембраны сперматозоида, что способствует капацитации. Исключительную важность представляет собой способность МИ влиять на метаболизм глюкозы через пентозофосфатный путь. Сперма обладает способностью автономно модулировать доступность энергетического субстрата на основе своих энергетических потребностей, независимо от системной регуляции. Как прием внутрь, так и обработка спермы *in vitro*, значительно индуцировали активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в образцах спермы пациентов из групп В и С по сравнению с необработанными образцами пациентов с ОАТ в группе А. Результаты исследований показали, что ферментативная активность превысила активность фермента в нормоспермических образцах (группа Н).

Метаболическое перепрограммирование во время функционального созревания сперматозоидов также включает липидный обмен. Прием внутрь и обработка спермы *in vitro* привели к снижению содержания триглицеридов в образцах из групп В и С по сравнению с необработанными образцами спермы пациентов с ОАТ из группы А. Эти результаты коррелируют с данными по повышению активности липазы при применении инозитола. В целом это указывает на гипополипидемический эффект применяемых методов как *in vivo*, так и *in vitro*, в образцах пациентов с ОАТ [18–23].

Отток холестерина, транслокация фосфолипидов приводят к изменениям в мембране, что делает ее более воспри-

имчивой к трансмембранной передаче каскадных сигналов и повышает способность к оплодотворению [23].

Пероральное применение комплекса нутрицевтиков с МИ плюс инкубация с МИ

Первое исследование, в котором мужчины с ОАТ проходили лечение пероральным комплексом (1 г МИ, 30 мг L-карнитина, L-аргинина и витамина Е, 55 мкг селена и 200 мкг фолиевой кислоты 2 раза в день), проведено с участием 22 пар. После лечения образцы спермы инкубировали с 2 мг/мл МИ в течение 2 часов. Все пациенты должны были пройти ИКСИ (ICSI – Intra Cytoplasmic Sperm Injection) и в анамнезе имели неудачи при выполнении данной процедуры. Другие 13 пар, в которых мужчины с ОАТ не проходили никакого фармакологического лечения, рассматривались как группа контроля. В 1-й группе перенос свежих эмбрионов выполнен в 18 случаях; в контрольной – в 13 случаях. Индекс оплодотворения был значительно выше ($p < 0,001$) в группе лечения по сравнению с контрольной. Кроме того, несмотря на сопоставимое среднее количество перенесенных эмбрионов ($p = 0,55$), в группе пациентов, получавших лечение, было значительно больше эмбрионов хорошего качества на 3-й день после оплодотворения ($p = 0,001$), среди этих пар зарегистрировано 11 беременностей ($p = 0,001$) [24].

Интравагинальное применение

Значение МИ для фертильности пары не ограничивается мужским фактором. Экспериментальные и клинические исследования позволили выявить эффекты, которые МИ может оказывать на женскую репродуктивную функцию. МИ участвует в фолликуло- и оогенезе; регулирует пролиферацию и созревание гранулезных клеток в яичниках, опосредует индуцированную фолликулостимулирующим гормоном выработку антимюллерова гормона; играет ключевую роль в развитии и транспортировке зрелых ооцитов; положительно влияет на качество эмбрионов. В клинической практике МИ широко применяют для восстановления регулярного менструального цикла у женщин с синдромом поликистозных яичников [25–29].

Ряд исследователей сообщают о важности МИ для здоровья новорожденных – способности усиливать протективную активность фолиевой кислоты в отношении развития дефектов нервной трубки [30].

Особый интерес представляют результаты анализа воздействия МИ на цервикальную слизь при интравагинальном применении, что можно рассматривать как самостоятельный фактор повышения фертильности [31].

Проведено исследование влияния интравагинальных свечей с МИ у фертильных женщин на подвижность сперматозоидов партнеров. Проанализированы также влияние интравагинального применения МИ на качество цервикальной слизи, частоту наступления беременности и безопасность данного пути введения препарата в отношении течения беременности и состояния плода. В исследование включили 86 пар с идиопатическим бесплодием в возрасте 25–39 лет, проходивших лечение в связи с невозможностью забеременеть после 12 мес супружеской жизни с незащищенным половым актом. Женщины имели регулярный менструальный цикл, нормальный гормональный статус и проходимость трубки. У мужчин отмечена общая подвижность сперматозоидов от 5 до 25-го перцентиля в соответствии с параметрами Всемирной организации здравоохранения по оценке мужской фертильности.

В основной группе (43 пары) применяли вагинальные суппозитории МИ, в контрольной (43 пары) – суппозито-

рии плацебо. Обе группы до наступления беременности проходили от одного до трех последовательных циклов применения вагинальных свечей. В каждом цикле использовали 3 суппозитория, вводимые во влагалище перед сном по 1 через день в перiovуляторный период. В частности, если день овуляции приходился на 14-й день менструального цикла, 1 суппозиторий применяли на 11-й, 1 – на 13-й и последний – на 15-й день менструального цикла. Чтобы точно определить фазы менструального цикла, диаметр фолликулов оценивали с помощью ультразвукового исследования. Когда доминирующий фолликул превышал 16 мм, женщины-партнеры начинали лечение вагинальными свечами с МИ.

Перед первым циклом лечения проводили базовый анализ спермограммы между 7 и 9-м днем менструального цикла согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [32]. Во время перiovуляторной фазы парам предлагали совершить половой акт на следующий день после последнего применения суппозитория в каждом цикле (с фолликулом больше 18 мм), желательно утром. Через 3–6 ч после полового акта проводили посткоитальный тест для определения количества и подвижности мужских половых клеток в слизи шейки матки. В случае наступления беременности пары находились под наблюдением на протяжении всего срока беременности и 15 дней после родов. Все данные о течении беременности, результаты ультразвукового исследования на 12, 21, 32-й неделях, показатели по шкале Апгар и другие неонатологические оценки документировали [33].

Результаты посткоитального теста показали повышение общей подвижности сперматозоидов в группе, получавшей лечение в виде свечей с МИ, по сравнению с исходным уровнем ($54,42 \pm 8,72$ vs $46,48 \pm 4,05$) и с группой плацебо ($54,42 \pm 8,72$ vs $46,21 \pm 5,33$). Лечение увеличило долю прогрессивно-подвижных сперматозоидов по сравнению с исходным уровнем ($49,68 \pm 6,74$ vs $39,33 \pm 4,60$) и с группой плацебо ($49,68 \pm 6,74$ vs $38,46 \pm 4,73$), и это важный результат, когда целью полового акта является беременность. В этой связи важно подчеркнуть, что прогрессивная подвижность считается лучшим маркером для выявления качественных и здоровых сперматозоидов. Этот тип сперматозоидов, если таковые имеются, обычно используется для методов экстракорпорального оплодотворения. В дополнение к этому эффекту МИ позволил улучшить качество цервикальной слизи: уменьшить вязкость и кристаллизацию (образование комочков и симптом папоротника).

Влияние интравагинального применения МИ на фертильность оценено частотой наступления беременности в каждой группе. Благодаря лечению большее число пар (18,60%) смогли достичь беременности, если сравнивать с группой плацебо (6,97%). Контрольные ультразвуковые исследования не выявили каких-либо аномалий ни у плода, ни у матери, ни в развитии плаценты. Полученные данные подтверждают безопасность интравагинального применения МИ с целью повышения вероятности зачатия.

Интравагинальное применение МИ оказалось безопасным и для новорожденных, о чем свидетельствуют результаты оценки по шкале Апгар. Всем новорожденным провели неонатологическое обследование через 7–10 дней после родов. Никаких нежелательных явлений, связанных с интравагинальным применением МИ не зарегистрировано [33].

Качество гамет имеет основополагающее значение для увеличения шансов на зачатие. Интравагинальное применение МИ позволяет не только повысить подвижность спер-

матозоидов, но и создать благоприятные для зачатия биологические условия путем изменения вязкости цервикальной слизи, что подтверждается увеличением количества беременностей, зарегистрированных в группе, получавшей лечение интравагинальным МИ. На рынке Российской Федерации интравагинальный МИ представлен препаратом Актиферт crystalmatrix-fs гель-смазка, который рекомендован к применению в составе комплексной терапии олигозооспермии и астенозооспермии для повышения подвижности сперматозоидов и продления их жизнеспособности после полового акта, а также при повышенной кислотности влагалища, которая негативно влияет на жизнеспособность и подвижность сперматозоидов.

Заключение

Антиоксидантные комплексы широко используются в медицинской практике для лечения мужского фактора бесплодия. Они позволяют воздействовать на разные уровни антиоксидантной регуляции и использовать синергизм действия компонентов. Однако в связи с тем, что антиоксидантная система клетки обладает высокой активностью и специфичностью, высказывается предположение, что прямые антиоксиданты имеют ограниченные фармакологические возможности. Более перспективным направлением является применение соединений, нормализующих функцию митохондрий. В состав применяемых для повышения мужской фертильностинутрицевических комплексов входят как прямые, так и непрямые антиоксиданты.

Двигательная активность сперматозоидов напрямую зависит от процессов энергообеспечения. Исследования *in vitro* выявили повреждение митохондриальных крист в промежуточном тракте сперматозоидов у пациентов с ОАТ. В связи с этим особый интерес для терапевтических стратегий приобретают митохондриальные антиоксиданты. Производные МИ, участвующие в передаче сигналов клеткам, регулируют внутриклеточный уровень Ca^{2+} , что влияет на окислительный метаболизм митохондрий и выработку АТФ. Экспериментальные исследования продемонстрировали, что структура митохондрий восстанавливается при инкубации спермы в среде с МИ. Клинические исследования подтвердили, что инкубация спермы в среде с МИ приводит к повышению подвижности и жизнеспособности спермы пациентов с ОАТ.

Интравагинальный путь введения МИ показал повышение общей подвижности сперматозоидов, увеличение доли прогрессивно-подвижных сперматозоидов. Именно прогрессивная подвижность считается лучшим маркером для выявления качественных и здоровых сперматозоидов. Этот тип сперматозоидов обычно используют для методов экстракорпорального оплодотворения. В дополнение к этому эффекту интравагинальное применение МИ позволило улучшить качество цервикальной слизи: уменьшить вязкость и снизить кристаллизацию. Воздействие МИ на цервикальную слизь при интравагинальном применении можно рассматривать как дополнительный самостоятельный фактор повышения фертильности.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации:

разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Agarwal A, Majzoub A, Parekh N, Henkel R. A Schematic Overview of the Current Status of Male Infertility Practice. *World J Mens Health*. 2020;38(3):308-22. DOI:10.5534/wjmh.190068
- Баженов И.В., Филиппова Е.С. Роль окислительного стресса в патогенезе мужского бесплодия. Эффективная фармакотерапия. *Урология и Нефрология*. 2018;29(3-4):50-8 [Bazhenov IV, Filippova YeS. Role of Oxidative Stress in the Male Infertility Pathogenesis. Effektivnaia farmakoterapiia. *Urologiia i Nefrologiia*. 2018;29(3-4):50-8 (in Russian)].
- Овчинников Р.И. Мужское бесплодие, связанное с окислительным стрессом сперматозоидов: патогенез и терапевтический подход. *Медицинский совет*. 2022;(5):46-53 [Ovchinnikov RI. Male infertility associated with oxidative stress of spermatozoa: pathogenesis and therapeutic approach. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2022;(5):46-53 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-5-46-53
- Ефремов Е.А., Касатонова Е.В., Мельник Я.И. Антиоксидантная терапия мужского бесплодия как возможность улучшить исходы вспомогательных репродуктивных технологий. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. Спецвыпуск «Мужское здоровье»*. 2017;22:32-43 [Yefremov YeA, Kasatonova YV, Melnik YaI. Opportunities of Antioxidant Therapy in Males for Improving Outcome of Assisted Reproductive Technologies. *Effective Pharmacotherapy. Urology and Nephrology. Special Issue "Men's Health"*. 2017;22:32-43 (in Russian)].
- Gupta S, Malhotra N, Sharma D, et al. Oxidative Stress and its Role in Female Infertility and Assisted Reproduction: Clinical Implications. *Int J Fertil Steril*. 2009;2(4):147-64. DOI:10.22074/IJFS.2009.45727
- Шулькин А.В. Современные представления об антигипоксическом и антиоксидантном эффектах мексидола. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2018;118(12-2):87-93 [Shchulkin AV. A modern concept of antihypoxic and antioxidant effects of mexidol. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;118(12-2):87-93 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro201811812287
- Мартусевич А.К., Карузин К.А., Самойлов А.С. Антиоксидантная терапия: современное состояние, возможности и перспективы. *Биорадикалы и антиоксиданты*. 2018;5(1):5-23 [Martusevich AK, Karuzin KA, Samoilov AS. Antioksidantnaia terapiia: sovremennoe sostoianie, vozmozhnosti i perspektivy. *Bioradikaly i antioksidanty*. 2018;5(1):5-23 (in Russian)].
- Чекман И.С., Беленичев И.Ф., Горчакова Н.А., и др. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект. *Український медичний часопис*. 2014;1(99):22-8 [Chekman IS, Belenichev IF, Gorchakova NA. Antioxidants: clinical and pharmacological aspects. *Ukrains'kii medichnii chasopis*. 2014;1(99):22-8 (in Russian)].
- Scatena R, Bottoni P, Giardina B. Advances in Mitochondrial Medicine. NYC: Springer. 2012; 461 p.
- De Luca MN, Colone M, Gambioli R, et al. Oxidative Stress and Male Fertility: Role of Antioxidants and Inositols. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(8):1283. DOI:10.3390/antiox10081283
- Condorelli RA, La Vignera S, Bellanca S, et al. Myo-inositol: does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility? *Urology*. 2012;79(6):1290-5. DOI:10.1016/j.urology.2012.03.005
- Colone M, Marelli G, Unfer V, et al. Inositol activity in oligoasthenoteratospermia – an in vitro study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2010;14(10):891-6.
- Montanino Oliva M, Minutolo E, Lippa A, et al. Effect of myo-inositol and antioxidants on sperm quality in men with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:1674950. DOI:10.1155/2016/1674950
- Condorelli RA, La Vignera S, Mongioi LM, et al. Myo-inositol as a male fertility molecule: speed them up! *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(2 Suppl):30-5.
- Pallotti F, Cargnelutti F, Senofonte G, et al. In vitro effects of myo-inositol on normokinetic human semen samples with nonlinear motility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(23):10557-63. DOI:10.26355/eurrev_201912_19697
- Facchinetti F, Appetecchia M, Aragona C, et al. Experts' opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: a further help for human reproduction and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(3):255-74. DOI:10.1080/17425255.2020.1737675
- Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10575. DOI:10.3390/ijms221910575
- Aquila S, Guido C, Santoro A, et al. Rimonabant (SR141716) induces metabolism and acquisition of fertilizing ability in human sperm. *Br J Pharmacol*. 2010;159(4):831-41. DOI:10.1111/j.1476-5381.2009.00570.x
- Aquila S, Middea E, Catalano S, et al. Human sperm express a functional androgen receptor: effects on PI3K/AKT pathway. *Hum Reprod*. 2007;22(10):2594-605. DOI:10.1093/humrep/dem243
- Bernecic NC, Zhang M, Gadella BM, et al. BODIPY-cholesterol can be reliably used to monitor cholesterol efflux from capacitating mammalian spermatozoa. 2019;9(1):9804. DOI:10.1038/s41598-019-45831-7
- Rago V, De Rose D, Santoro M, et al. Human Sperm Express the Receptor for Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1), Which Affects Sperm Function and Metabolism. *Endocrinology*. 161(4):bqaa031. DOI:10.1210/endo/bqaa031
- De Amicis F, Perrotta I, Santoro M, et al. Human sperm anatomy: different expression and localization of phosphatidylinositol 3-kinase in normal and varicocele human spermatozoa. *Ultrastruct Pathol*. 2013;37(3):176-82. DOI:10.3109/01913123.2013.763881
- Santoro M, Aquila S, Russo G. Sperm performance in oligoasthenoteratozoospermic patients is induced by a nutraceuticals mix, containing mainly myo-inositol. *Syst Biol Reprod Med*. 2021;67(1):50-63. DOI:10.1080/19396368.2020.1826067
- Korosi T, Barta C, Rokob K, Torok T. Physiological Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (PICSI) outcomes after oral pretreatment and semen incubation with myo-inositol in oligoasthenoteratozoospermic men: results from a prospective, randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(2 Suppl):66-72.
- Akbari Sene A, Tabatabaie A, Nikniaz H, et al. The myo-inositol effect on the oocyte quality and fertilization rate among women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(6):1701-7. DOI:10.1007/s00404-019-05111-1
- Regidor P-A, Schindler AE, Lesoine B, Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018;34(2):20170067. DOI:10.1515/hmbci-2017-0067
- Formoso C, Stracquandano M, Ciotta L. Myo-inositol vs. D-chiro inositol in PCOS treatment. *Minerva Ginecol*. 2015;67(4):321-5.
- Morgante G, Massaro MG, Di Sabatino A, et al. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(1):4-9. DOI:10.1080/09513590.2017.1370644

29. Le Donne M, Metro D, Alibrandi A, et al. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(5):2293-301. DOI:10.26355/eurrev_201903_17278
30. Greene ND, Leung KY, Copp AJ. Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects. *Birth Defects Res.* 2017;109(2):68-80. DOI:10.1002/bdra.23533
31. Montanino Oliva M, Poverini R, Lisi R, et al. Treating woman with myo-inositol vaginal suppositories improves partner's sperm motility and fertility. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:7621942. DOI:10.1155/2016/7621942
32. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization, 5th ed. 2010.
33. Montanino Oliva M, Buonomo G, Carra MC, et al. Myo-inositol impact on sperm motility in vagina and evaluation of its effects on foetal development. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(5):2704-9. DOI:10.26355/eurrev_202003_20540

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.08.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU