

Перспективы использования мио-инозитола в предгравидарной подготовке женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью

О.А.Громова^{1,2}, Е.А. Гончарова^{2,3}, И.Ю.Торшин^{1,2}, О.А.Лиманова^{1,2}, Н.В.Керимкулова¹

¹Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов ЮНЕСКО, Москва;

²ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России;

³Клиника эстетической медицины RHANA, Москва

Резюме

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – основная причина бесплодия, связанная с метаболической и гормональной дисфункцией яичников. Синдром коморбиден инсулинорезистентности и существенно повышает риск гиперплазии эндометрия, ожирения, рака молочной железы, инфаркта миокарда и инсульта. Женщины с поликистозом яичников имеют повышенный риск ановуляторного цикла, бесплодия и невынашивания.

Перспективным нутрициальным направлением в составе комплексной терапии СПКЯ является использование мио-инозитола. Проведенный в настоящей работе систематический анализ показал, что прием внутрь мио-инозитола в дозировке 2–4 г/сут способствует снижению инсулинорезистентности, избыточной секреции андрогенов, риска гирсутизма и акне, нормализации липидного профиля и артериального давления, а также улучшению функционирования репродуктивной оси у пациенток с СПКЯ, нормализации овуляции и образованию зрелых ооцитов. Включение мио-инозитола в процесс подготовки к процедуре экстракорпорального оплодотворения позволяет существенно улучшить его результаты у пациенток с СПКЯ и другой патологией, ассоциированной с бесплодием.

Ключевые слова: мио-инозитол, поликистоз яичников, гиперинсулинемия, подготовка к ЭКО, Иноферт.

Myo-inositol pregravidal training use prospects in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance

O.A.Gromova, E.A.Goncharova, I.Yu.Torshin, O.A.Limanova, N.V.Kerimkulova

Summary

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is the main infertility cause due to metabolic and hormonal dysfunctions of the ovaries. This syndrome is comorbid with insulin resistance and substantially increases the risk of endometrial hyperplasia, obesity, breast cancer, myocardial infarction and stroke. Women with PCOS have an increased risk of anovulatory cycles, infertility and miscarriage.

One of the promising nutritional directions in the complex treatment of PCOS is the use of myo-inositol. A systematic analysis presented in this paper, showed that oral administration of myo-inositol at a dose of 2–4 g/day helps to reduce insulin resistance, excessive androgen secretion, the risk of hirsutism and acne, normalization of lipid profile and blood pressure. Its reception improves functioning of the reproductive axis in patients with PCOS, normalizes ovulation and formation of mature oocytes. Inclusion of myo-inositol in the process of preparing for the procedure of in vitro fertilization (IVF) can significantly improve the results in patients with PCOS and other disorders associated with infertility.

Key words: myo-inositol, polycystic ovary syndrome, hyperinsulinemia, preparation for IVF, Inofert.

Сведения об авторах

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и клин. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА, зам. дир. по науч. работе РСЦ ИМ ЮНЕСКО. E-mail: Unesco.gromova@gmail.com

Гончарова Екатерина Александровна – зам. глав. врача по медицинской части, врач-косметолог, дерматотовенеролог клиники RHANA, аспирант каф. фармакологии и клин. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-хим. наук, доц. каф. фармакологии и клин. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА, ст. науч. сотр. РСЦ ИМ ЮНЕСКО

Лиманова Ольга Адольфовна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клин. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА, ст. науч. сотр. РСЦ ИМ ЮНЕСКО

Керимкулова Надежда Вячеславовна – канд. мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО ИвГМА

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – полиэндокринный синдром, зачастую ассоциированный с бесплодием и сопровождающийся отсутствием/нерегулярностью овуляции, повышенной секрецией андрогенов/эстрогенов, инсулина (гиперсекреция поджелудочной железы), андрогенов (гиперсекреция коры надпочечников). Внешне синдром может сопровождаться гирсутизмом, повышенной жирностью кожи, угревой сыпью, диффузной алопецией (реже – алопецией по мужскому типу), стриями, абдоминальным так называемым верхним типом ожирения. Однако симптоматика может быть и очень скудной, а кисты могут обнаруживаться при обследовании на УЗИ. Для СПКЯ характерно нарушение структуры яичников, дисплазия и недостаточность соединительной ткани (поликистоз) при уменьшении функциональной ткани. В соответствии с консенсусом европейских экспертов (Роттердамские критерии) диагноз СПКЯ ставится, если у пациентки присутствуют одновременно любые два из трех следующих признаков [1]:

- 1) симптомы избыточных активности или секреции андрогенов (клинические или биохимические);
- 2) олигоовуляция или ановуляция;
- 3) поликистозные яичники при УЗИ органов брюшной полости.

Данные диагностические правила принимают во внимание тот факт, что яичники, выглядящие как поликистозные, обнаруживаются менее чем у 20% женщин репродуктивного возраста. На практике у 50–75% женщин наличие поликистозных яичников по данным УЗИ может не сопровождаться никакими клиническими проявлениями (например, указанными ранее признаками 1 или 2), позволяющими ставить диагноз СПКЯ [2–5].

Помимо признаков 1 и 2, клинические проявления СПКЯ включают бесплодие, абдоминальное ожирение (по мужскому типу), угревую сыпь, алопецию, стрии, симптоматику, схожую с предменструальным синдромом – ПМС (отеки, колебания настроения, боль внизу живота, в пояснице, боли или нагрубание молочных желез, дисфория, нервозность), ночные апноэ, повышенный уровень лютропина

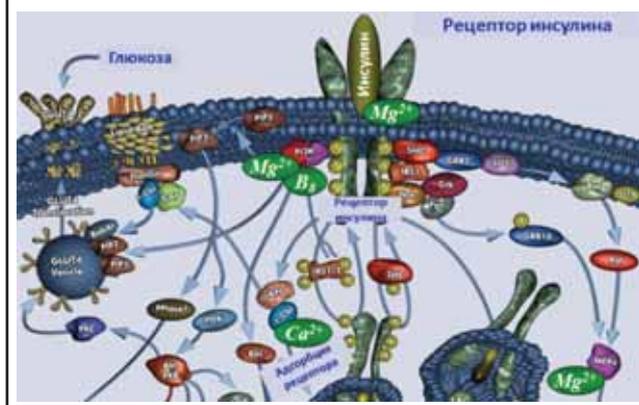
(лютеинизирующий гормон – ЛГ) или повышенное соотношение ЛГ/фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и гиперинсулинемию [6, 7].

СПКЯ существенно повышает риск гиперплазии эндометрия, инсулинорезистентности (ИР) и сахарного диабета типа 2, ожирения, дислипидемии, рака молочной железы, гипертонии, тромбозов вследствие повышения свертываемости крови и, следовательно, риска таких заболеваний, как инфаркт миокарда и инсульт. Даже если у женщин с СПКЯ беременность наступила, эта группа пациенток характеризуется повышенным риском выкидыша или преждевременных родов. Кроме того, многие женщины с СПКЯ вообще не могут зачать именно вследствие нерегулярности менструального цикла, ановуляции. Пациентки с СПКЯ составляют основную группу женщин, подвергающихся процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

В настоящее время не существует фармакологических препаратов для патогенетического лечения СПКЯ [8], и используемые средства, как правило, соответствуют симптоматическому лечению. Например, эстроген- и прогестеронсодержащие препараты позволяют отрегулировать менструальную функцию; антиандрогены (спиронолактон, дроспиренон и т.п.) могут быть использованы для снижения гирсутизма и акне; кломифен – в качестве индуктора овуляции; определенные статины – для снижения дислипидемии, активаторы инсулина (метформин, тиазолидиндионы) – для увеличения чувствительности тканей яичников к инсулину [8] и т.д. Поэтому поиск фармацевтических препаратов, которые могут позволить проведение наиболее эффективной и безопасной терапии СПКЯ, продолжается весьма активно.

Очень перспективным направлением в профилактике и терапии СПКЯ является использование мио-инозитола – микронутриента, который часто упускается в процессе нутрициальной поддержки беременности. Хотя у полностью здорового человека мио-инозитол синтезируется в почках в количестве нескольких граммов в день [9], малейшие на-

Рис. 1. Внутриклеточный сигнальный каскад рецептора инсулина, в котором принимают непосредственное участие разные производные мио-инозитола (обозначены как «В₂»), ионы кальция и магния.



рушения функции почек или какие-либо другие процессы, воздействующие на его синтез, приводят к резкому снижению обеспеченности организма этим веществом.

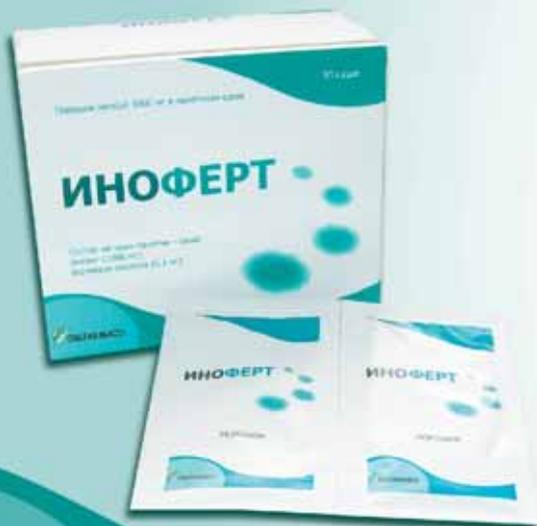
Важность мио-инозитола и его производных для поддержания физиологического протекания широкого круга процессов в организме человека была установлена в результате систематического анализа более чем 37 тыс. публикаций [10]. Основной функцией мио-инозитола и его производных является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования таких важнейших рецепторов, как рецепторы инсулина, репродуктивных гормонов, факторов роста, катехоламинов и др. Более 1/2 инозитолзависимых белков необходимо для поддержки сердечно-сосудистой системы (ССС), иммунитета и работы центральной нервной системы (ЦНС). Производные мио-инозитола взаимодействуют со специфиче-

ИНОФЕРТ

Инозитол и фолиевая кислота

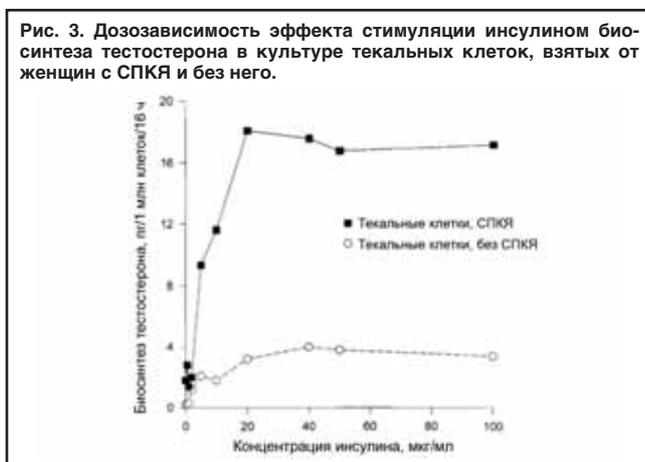
ЕСТЕСТВЕННАЯ ПОМОЩЬ В СТИМУЛЯЦИИ ОВУЛЯЦИИ И УЛУЧШЕНИИ ФЕРТИЛЬНОСТИ

- **ВОССТАНОВЛЕНИЕ** регулярности менструаций
- **ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ** в схемах лечения с контролируемой стимуляцией яичников
- **УЛУЧШЕНИЕ** качества ооцитов в технологиях искусственного оплодотворения



1 коробка содержит 30 пакетиков
Каждый пакетик содержит:
1 г инозитола + 100 мкг фолиевой кислоты

Представительство АО «Италфармако» в России
119002, Москва, Глазовский переулок, д. 7, офис 12
Тел.: +7 (495) 933-14-58, факс: +7 (495) 626-56-58



скими белками, участвующими в функционировании репродуктивной системы и развитии эмбриона. Мио-инозитол является важным синергистом фолатов и других витаминов (B₅, PP) и минералов (кальций, магний). Все эти эффекты данного микронутриента указывают на существенные перспективы его применения в акушерско-гинекологической практике [10].

Действительно, повышение концентрации мио-инозитола в фолликулярной жидкости в преовуляторный и овуляторный периоды необходимо для созревания фолликулов и является маркером хорошего качества ооцитов [11]. В процессе созревания ооцитов производные мио-инозитола играют первостепенную роль в формировании кальцийопосредованных сигналов от рецептора гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормона – ГнРГ) [12, 13]. Мио-инозитол нормализует чувствительность тканей яичников к инсулину. Инозитолзависимые сигналы играют существенную роль на заключительных стадиях созревания яйцеклетки в рамках подготовки к успешной активации клетки в момент оплодотворения [14].

Следует подчеркнуть высокую безопасность использования мио-инозитола в клинической практике. Очень высокие дозы его (12 г/сут) вызывали всего лишь легкие побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, метеоризм и диарея), причем с увеличением дозы тяжесть побочных эффектов не возрастала [15]. Принимая во внимание, что в терапии СПКЯ обычно используются дозы мио-инозитола не более 5 г/сут, безопасность его препаратов в терапевтических дозах можно считать весьма высокой.

Результаты настоящего систематического анализа, проведенного с использованием той же технологии машинного обучения, что и использовалась О.А.Громовой, И.Ю.Торшиным и О.А.Лимановой (2013 г.), указали на высокую эффективность употребления мио-инозитола внутрь в комплексной терапии СПКЯ и таких коморбидных СПКЯ состояний, как ИР, ожирение и гиперандрогения [10].

Результаты систематического анализа

Проведенный анализ показал, что прием внутрь мио-инозитола в дозировке 2–4 г/сут способствует преодолению ИР, нормализации липидного профиля, артериального давления (АД), снижению избыточной секреции андрогенов (а значит, лечению гирсутизма, акне, алопеции). В приводимых далее разделах последовательно рассматриваются эффекты и соответствующие механизмы воздействия препаратов мио-инозитола на гиперинсулинемию и ожирение, оксидантный статус, секрецию андрогенов, овуляцию, применение мио-инозитола при проведении ЭКО, а также проводится сравнительный анализ эффектов и механизмов воздействия мио-инозитола и D-хироинозитола.

Гиперинсулинемия, метаболический синдром, ожирение

Гиперинсулинемия причинно связана с СПКЯ, так что при преодолении гиперинсулинемии становится возможным преодоление эндокринных и репродуктивных нарушений у пациенток [16]. Являясь так называемыми вторичными сигналами, производные мио-инозитола совместно с ионами кальция и магния осуществляют передачу сигнала по внутриклеточному каскаду инсулинового рецептора, представляющего собой совокупность специфических белков и других молекул (в том числе производных мио-инозитола), последовательно активирующих друг друга после связывания инсулина одноименным рецептором (рис. 1). В результате эти внутриклеточные процессы приводят к повышению экспрессии транспортера глюкозы, инициируют процессы адсорбции рецептора инсулина, стимулируют переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки. Эти реакции клетки на связывание инсулина рецептором принципиально необходимы для снижения риска ИР, сахарного диабета, избыточной массы тела и ожирения.

Эффекты воздействия мио-инозитола на ИР пациенток с гестационным диабетом исследовались в группе 69 женщин. Группа была рандомизирована на получение мио-инозитола (4 г/сут) и фолиевой кислоты (400 мкг/сут) или только фолиевой кислоты – контроль. Прием мио-инозитола способствовал снижению уровней глюкозы натощак и инсулина так, что оценка ИР по модели гомеостаза достоверно снизилась у 50% участниц в основной группе и только у 29% – в контрольной ($p=0,0001$). Мио-инозитол также способствовал повышению уровней адипонектина ($p=0,009$) [17].

Мио-инозитол в физиологическом соотношении с D-хироинозитолом улучшает липидный профиль у пациенток с СПКЯ. Оценка его у 20 женщин с ожирением (индекс массы тела – ИМТ= 34 ± 6 кг/м²) до и после 6 мес терапии указала на повышение уровней липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 0,1 ммоль/л ($p<0,05$), снижение уровней липопротеидов низкой плотности от $3,50\pm 0,8$ до $3,0\pm 1,2$ ммоль/л ($p<0,05$) и триглицеридов – от $2,3\pm 1,5$ до $1,75\pm 1,8$ ммоль/л ($p<0,05$) на фоне снижения ИР [18].

Прием мио-инозитола (Иноферт, 2 г/сут, 8 нед) в группе пациенток с ожирением и СПКЯ (n=42) позволил снизить ИМТ, уровни инсулина наряду с уровнями ЛГ и отношения ЛГ/ФСГ. При разделении пациентов в соответствии с их уровнями инсулина натощак – группа А (n=15): инсулин менее 12 мкЕд/мл; группа В (n=27): инсулин более 12 мкЕд/мл – было установлено, что прием мио-инозитола снижает уровни инсулина в плазме крови именно в группе В, т.е. у пациентов с выраженной ИР (от $20,3\pm 1,8$ до $12,9\pm 1,8$ мкЕд/мл; $p<0,00001$). Кроме того, именно в группе В отмечено снижение площади под кривой инсулина при проведении нагрузочного теста на толерантность к глюкозе (рис. 2) [19].

Курсовой прием мио-инозитола позволил профилировать развитие гестационного диабета у 83 беременных с СПКЯ. В группе пациенток, принимавших мио-инозитол в течение всего срока беременности (n=46), встречаемость гестационного диабета составила только 17%, а в контроле – 54%. Таким образом, риск развития гестационного

диабета без поддержки мио-инозитола повышался более чем в 2 раза (отношение шансов – ОШ 2,4, 95% доверительный интервал – ДИ 1,3–4,4) [20].

Метформин и мио-инозитол рассматриваются как препараты выбора для восстановления нормального менструального цикла у пациенток с СПКЯ. Метформин (N,N-диметилмидикарбоимиддиамид гидрохлорида) – синтетический препарат для лечения сахарного диабета, характеризующийся рядом противопоказаний (почечная недостаточность – уровень креатинина более 0,123 ммоль/л у женщин, нарушения функции печени, дегидратация, инфекционные заболевания, соблюдение низкокалорийной диеты менее 1000 ккал/сут) и побочных эффектов (анорексия, диарея, тошнота, рвота, метеоризм, металлический привкус во рту, мегалобластная анемия как результат нарушения всасывания витамина В₁₂ и фолатов, гипогликемия, лактатный ацидоз, сыпь, дерматит).

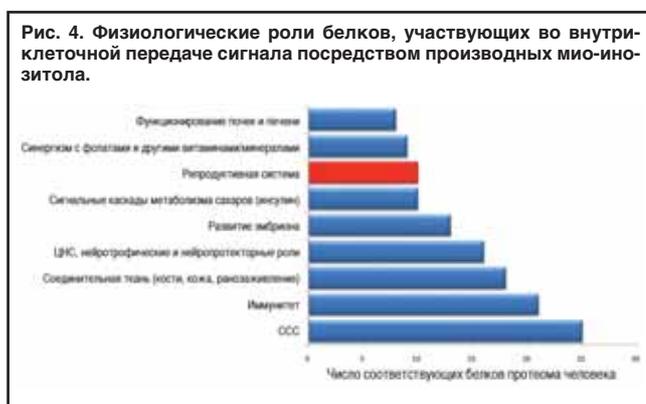
Как было отмечено ранее, мио-инозитол, будучи микронутриентом, не имеет столь широкого спектра противопоказаний и побочных эффектов. При этом использование мио-инозитола имеет определенные преимущества перед использованием метформина. В сравнительном исследовании этих двух препаратов группа из 120 пациенток была рандомизирована на прием 1500 мг/сут метформина (n=60) или 4 г/сут мио-инозитола и 400 мкг/сут фолиевой кислоты (n=60). В группе получавших метформин у 50% пациенток восстановлена спонтанная овуляция, у 18% развилась беременность. В группе получавших мио-инозитол спонтанная овуляция была восстановлена у 65% пациенток, а беременность развилась у 30% (тренд; p=0,08) [21].

Антиоксидантный эффект

Недавние исследования патофизиологии СПКЯ и бесплодия показали, что окислительный стресс может быть одним из причинных факторов. СПКЯ, в частности, связан с повышенным окислительным стрессом ввиду гиперинсулинемии и других нарушений обмена веществ. При этом диагнозе у пациенток наблюдается увеличение окисления тиоловых групп фолликулярных белков. Прием такого изомера мио-инозитола, как D-хироинозитол (1000 мг/сут, 3 мес), достоверно повышал концентрацию свободных тиоловых групп белков в фолликулярной жидкости женщин с СПКЯ по сравнению с контролем [22].

Снижение избыточной секреции андрогенов

Характерная для СПКЯ гиперинсулинемия способствует, в частности, нарушениям метаболизма андрогенов. Так как мио-инозитол необходим для оптимизации передачи внутриклеточного сигнала от рецепторов инсулина (см. рис. 1), то прием препаратов этого микронутриента снижает гиперинсулинемию и является простым,



безопасным и эффективным методом нутрициальной коррекции метаболизма андрогенов у пациенток с СПКЯ. Нутрициальная коррекция метаболизма андрогенов, в свою очередь, способствует снижению риска акне и гирсутизма.

Взаимосвязь нарушения прохождения сигнала по каскаду инсулинового рецептора и андрогенных нарушений при СПКЯ была подтверждена в клинических исследованиях. Действительно, у пациенток с СПКЯ отмечены характерные изменения уровней сигнальных белков, называемых «субстратами инсулинового рецептора» 1, 2 и 4-го типов (см. IRS1/2 на рис. 1) в текальных клетках яичников. Индивидуальные фолликулы (3–7 мм) были получены от 11 женщин с СПКЯ и 10 женщин с регулярными менструальными циклами. При СПКЯ уровни субстратов 1 и 2-го инсулиновых рецепторов (IRS1, IRS2) были увеличены (p<0,05), а уровни IRS4 – снижены (p<0,03). Эти изменения могут играть важную роль в гиперандрогенизме яичников и текальной гиперплазии [23].

У женщин с СПКЯ инсулин стимулирует биосинтез тестостерона текальных клетками яичников (рис. 3). Блокада рецептора инсулина специальными антителами тормозила стимулирующее действие инсулина на синтез тестостерона. Инозитолсодержащий гликан INS-2 увеличивал биосинтез тестостерона [24].

Увеличение уровней фермента синтеза тестостерона 17α-гидроксилазы при стимуляции текальных клеток яичников инсулином опосредованно сигнальным белком каскада инсулинового рецептора фосфатидилинозитол-3-киназой (см. PI3K на рис. 1). Специфическое ингибирование киназы MAPK (см. MEK на рис. 1) не уменьшало 17α-гидроксилазу, в то время как специфическое ингибирование PI3K-киназы полностью блокировало стимулируемую инсулином активность 17α-гидроксилазы [25].

Мио-инозитолзависимые белки, непосредственно участвующие в репродуктивной функции.		
Ген*	Белок	Функция
GNRHR	Рецептор ГнРГ	Стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. В передаче сигнала участвуют G-белки, активирующие фосфатидилинозитол-кальциевую систему передачи сигнала
CSF1R	Макрофагальный колониестимулирующий фактор 1	Помимо участия во врожденном иммунитете и делении остеокластов, необходим для нормальной мужской и женской фертильности
FGFR2	Рецептор-2 фактора роста фибробластов	Инвазия трофобласта, развитие зачатков конечностей, морфогенез, остеогенез и развитие кожи
KISS1R	Рецептор гипогонадотропина-1	Необходим для нормального физиологического действия ГнРГ, участвует в тонкой настройке инвазии трофобласта
KITLG	Лиганд Kit	Участвует в кроветворении, гаметогенезе, меланогенезе посредством фосфорилирования инозитолзависимой киназы PI3K
LHCGR	Рецептор ЛГ	Активность опосредована мио-инозитолом, G-белками, Mg-зависимой аденилатциклазой
PLCD1 PLCD3	Фосфатидилинозитол фосфатазы Δ1 и Δ3	Участвуют в инозитолтрифосфат- и Ca-зависимой передаче сигнала при развитии трофобласта и плаценты
PLCZ1	Фосфатидилинозитол фосфодиэстераза ζ1	Активация яйцеклетки и начало эмбрионального развития до стадии бластоцисты
SCP2	Неспецифический белок-переносчик липидов 2	Транспорт фосфолипидов, холестерина, регуляция стероидогенеза
SMIT2	Na-инозитол котранспортер 2	Транспортирует внутрь клетки инозитол (но не глюкозу)

*Названия генов расположены в алфавитном порядке.

Рис. 5. Мио-инозитол воздействует на передачу сигнала от трех белковых репродуктивных гормонов: ГнРГ, ЛГ и ФСГ.

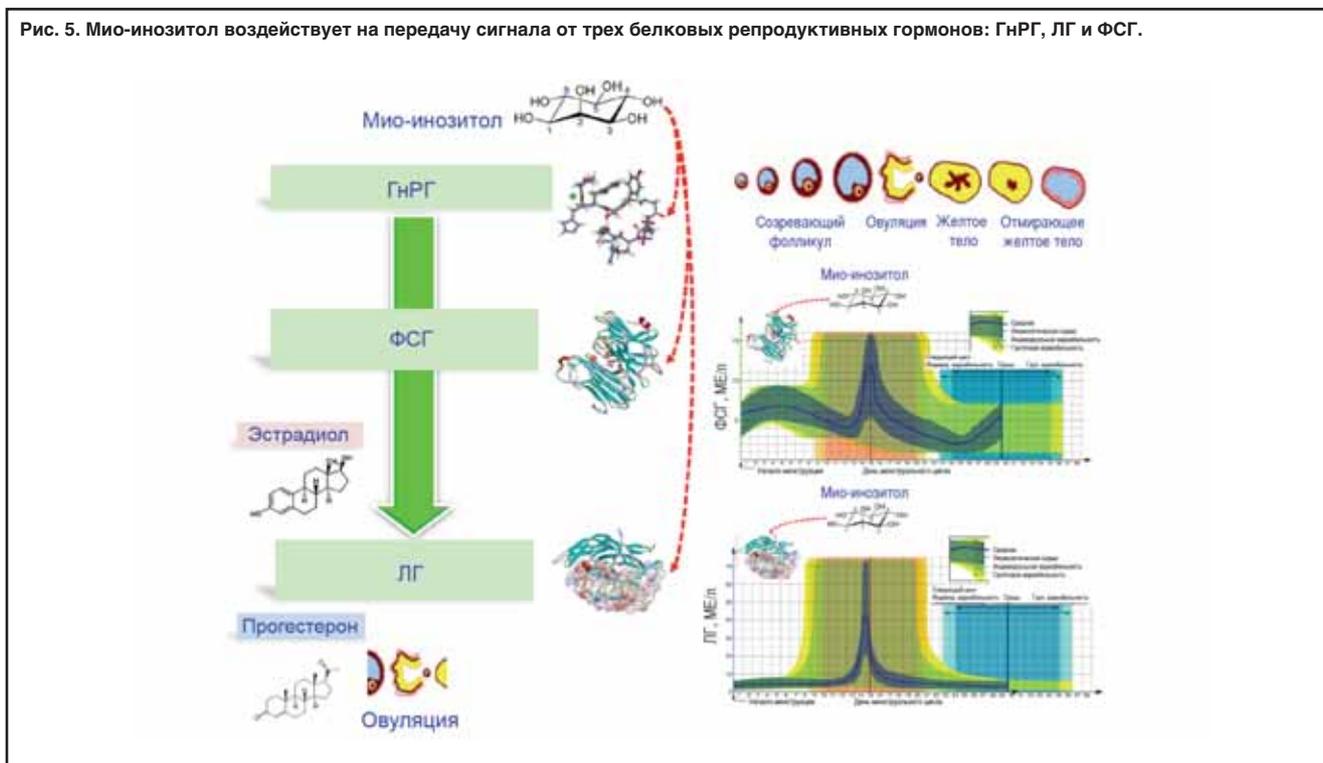
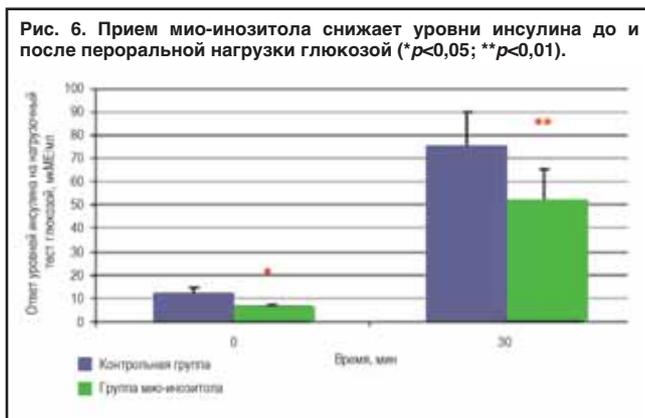


Рис. 6. Прием мио-инозитола снижает уровни инсулина до и после пероральной нагрузки глюкозой (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).



Таким образом, взаимосвязь СПКЯ, ИР и нарушений андрогенового метаболизма очевидна не только благодаря фундаментальным исследованиям, но подтверждается также клиническими наблюдениями. Соответственно, мио-инозитол может использоваться для устранения андрогеновых нарушений при СПКЯ. Например, 50 пациенток с СПКЯ получали 4 г/сут мио-инозитола в течение 6 мес. Через 3 мес приема препарата уровни ЛГ, тестостерона, свободного тестостерона, инсулина в плазме существенно снизились. Гирсутизм и акне достоверно уменьшились после 6 мес терапии [26].

Использование эффектов мио-инозитола (4 г/сут 12–16 нед) в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании 42 пациенток с СПКЯ приводило к достоверному снижению уровней тестостерона, триглицеридов, инсулина и способствовало нормализации АД и восстановлению овуляции. Уровень общего тестостерона снизился от 99 ± 7 до 35 ± 4 нг/дл (группа плацебо: от 116 ± 15 до 109 ± 8 нг/дл; $p = 0,003$), свободного тестостерона сыворотки – от $0,85 \pm 0,1$ до $0,24 \pm 0,33$ нг/дл (группа плацебо: от $0,89 \pm 0,12$ до $0,85 \pm 0,13$ нг/дл; $p = 0,01$). Триглицериды плазмы снизились от 195 ± 20 до 95 ± 17 мг/дл (группа плацебо: от 166 ± 21 до 148 ± 19 мг/дл; $p = 0,001$). Площадь под кривой инсулина плазмы крови после нагрузочного теста глюкозой снизилась от $8,5 \pm 1,2$ до $5,5 \pm 1,8$ мкЕд/мл/мин (группа плацебо: от $8,9 \pm 1,2$ до $9,1 \pm 1,2$ мкЕд/мл/мин; $p = 0,03$). Систолическое АД

снизилось со 131 ± 2 до 127 ± 2 мм (группа плацебо: увеличение от 128 ± 1 до 130 ± 1 мм рт. ст.; $p = 0,002$). Диастолическое АД снизилось с 88 ± 1 до 82 ± 3 мм рт. ст. (группа плацебо: увеличилось с 86 ± 1 до 90 ± 1 мм рт. ст.; $p = 0,001$). У 16 из 23 женщин, принимавших мио-инозитол, восстановились овуляции (4 из 19 в группе плацебо; ОШ 8,6, 95% ДИ 2,5–35; $p = 0,0016$) [27].

Воздействие на уровни репродуктивных гормонов и овуляцию

Мио-инозитол и его производные необходимы для осуществления эффектов ГнРГ, ЛГ и ФСГ с пространственным влиянием на функционирование репродуктивной функции (в частности, на инвазию трофобласта при закреплении бластоцисты, функции яичников, ооцитов и плаценты). Следует подчеркнуть, что, помимо этих прямых специфических воздействий на репродуктивную систему, мио-инозитол также поддерживает функционирование репродуктивной системы опосредованно. Систематический анализ всех публикаций показал, что основной функцией мио-инозитола и его производных является участие во внутриклеточной передаче сигнала в ЦНС, ССС, иммунной и других системах [10]. Было установлено по крайней мере 120 инозитолфосфатзависимых белков, в отношении которых имеется достоверная информация об их специфическом участии в разных физиологических процессах (рис. 4).

Как видно из рис. 4, более 50% инозитолзависимых белков с известными функциями вовлечены в поддержку жизнедеятельности ССС, иммунитета и структуры соединительной ткани (включая эффекты на поддержание состояния костей, хряща, кожи). Не менее важно участие мио-инозитола в поддержании функционирования ЦНС, включая нейротрофические и нейропротекторные роли, метаболизме сахаров (прежде всего в сигнальном каскаде инсулина) и работе почек и печени. Все эти функции наряду с взаимодействием со специфическими белками важны для нормофизиологического функционирования репродуктивной системы и развития эмбриона.

Специфические воздействия мио-инозитола на репродуктивную функцию связаны с участием его производных в сигнальных каскадах белковых рецепторов ГнРГ, ЛГ и ФСГ, рис. 5. Эти и другие мио-инозитолзависимые белки, активность которых важна для репродуктивной системы, перечислены в таблице.

Принимая во внимание столь разностороннее воздействие мио-инозитола на эффекты репродуктивных гормонов на уровне молекулярных механизмов, следует ожидать, что нормализация уровней мио-инозитола – неотъемлемое условие восстановления физиологического уровня репродуктивных гормонов и важное условие для овуляции. Действительно, лечение мио-инозитолом эффективно в снижении гормональных и метаболических нарушений при СПКЯ. В исследовании пациенток с нормальной массой тела (n=25) прием 1200 мг/сут мио-инозитола в течение 12 нед повышал содержание глутатиона в цитозоле, увеличивал глутатионилирование мембранных белков, достоверно снижал ИР, уровни андростендиона и тестостерона сыворотки [28].

Мио-инозитол улучшает функционирование репродуктивной оси у пациенток с СПКЯ (в частности, за счет снижения гиперинсулинемических состояний, негативно влияющих на секрецию ЛГ). Рандомизированное исследование группы 50 пациенток с избыточной массой тела и СПКЯ показало, что прием 2 г/сут мио-инозитола и 200 мкг/сут фолиевой кислоты в течение 12 нед достоверно нормализует уровни ЛГ (в том числе отношение ЛГ/ФСГ), пролактин и инсулин, улучшая чувствительность к инсулину (рис. 6) и восстанавливая менструальный цикл. Никаких изменений не отмечено у пациенток, получавших только фолиевую кислоту [29].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффектов мио-инозитола в группе 92 женщин с СПКЯ указало на достоверное улучшение функций яичников. Пациентки контрольной группы (n=47) получали 400 мкг фолиевой кислоты в качестве плацебо, а пациентки основной группы (n=45) – мио-инозитол и фолиевую кислоту (4 г/сут мио-инозитола, 400 мкг/сут фолиевой кислоты). Уровни эстрадиола достоверно были выше в основной группе уже с первой недели лечения. Прием мио-инозитола способствовал увеличению уровней ЛПВП. В основной группе число пациенток, у которых была отмечена овуляция, было больше (25%, плацебо – 15%), а время до наступления первой овуляции существенно короче (25 сут, 95% ДИ 18–31; плацебо – 41 сут, 95% ДИ 27–54; $p < 0,05$). Существенного улучшения не было отмечено у пациенток с тяжелой формой ожирения (ИМТ > 37) [30].

В группе 70 женщин 18–35 лет 35 пациенток с ановуляторным циклом получали 200 мкг/сут фолиевой кислоты и 2 г/сут мио-инозитола в течение 24 нед, а остальные 35 человек – плацебо. После 24 нед только 5 из 35 получавших мио-инозитол пациенток имели ановуляторный цикл, в то время как в контрольной группе 14 из 35 пациенток остались ановуляторными, что соответствовало 4-кратному снижению риска ановуляторного цикла (ОШ 0,25, 95% ДИ 0,08–0,80; $p = 0,016$) [31].

Значимость при бесплодии, проведении ЭКО

Участие мио-инозитола в поддержке ССС, иммунитета, инсулинзависимой регуляции сахаров и в описанной ранее регуляции уровней репродуктивных гормонов чрезвычайно важно для нормального протекания менструального цикла и возникновения физиологической беременности. Кроме того, некоторые из мио-инозитолзависимых белков вовлечены в осуществление физиологических эффектов ряда других витаминов, и прежде всего фолатов. Как известно, фолаты необходимы для метилирования ДНК – процесса, без которого невозможно клеточное деление. Мио-инозитол, воздействующий на процессы метилирования ДНК посредством инозитолзависимых белков (аденозилгомоцистеиназа-2, Са/интегринсвязывающий белок 1, метил-СrG-связывающий белок 2), является природным синергистом фолатов, железа, витамина РР и пантотеновой кислоты [10].

Разностороннее участие инозитоловых производных в гормональной регуляции репродуктивной системы и поддержке функций таких витаминов, как фолаты, имеет принципиальное значение для успешного осуществления процедуры ЭКО. Использование при проведении ЭКО мио-инозитола в сочетании с D-хироинозитолом в физиологическом соотношении (1,1 г/сут мио-инозитола, 27 мг/сут



D-хироинозитола) приводило к улучшению качества ооцитов и эмбрионов по сравнению с приемом только 500 мг D-хироинозитола [32].

Вследствие инсулинсенсбилизирующей активности и своей роли в созревании ооцитов прием мио-инозитола полезен при индукции овуляции у пациенток с СПКЯ. Проспективное контролируемое рандомизированное исследование показало, что мио-инозитол улучшает функциональное состояние ооцитов у пациенток с СПКЯ, прошедших циклы интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов [33]. Прием мио-инозитола (по 2 г/сут в течение 3 мес) приводил к увеличению числа фолликулов диаметром более 15 мм, активных ооцитов, среднего числа образованных эмбрионов и оценки эмбрионов по шкале S1. Одновременно отмечено значительное снижение среднего числа незрелых ооцитов [34].

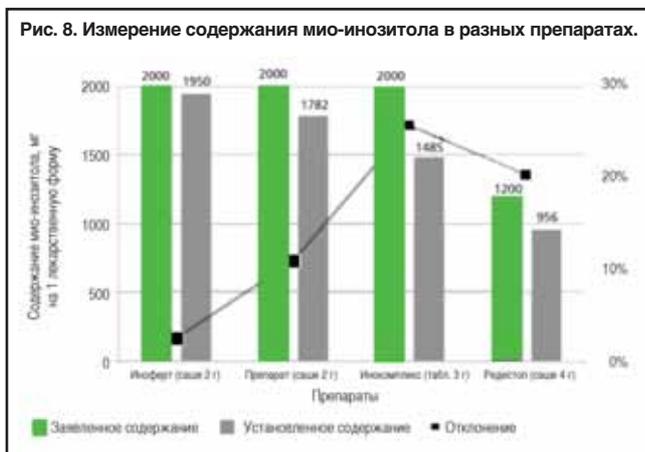
Мио-инозитол оказывает воздействие на функционирование сперматозоидов, регулируя осмолярность и объем семенной плазмы, экспрессию белков, необходимых для эмбриогенетического развития, и подвижность сперматозоидов [35]. Достаточные концентрации мио-инозитола в питательной среде культуры клеток значительно увеличивают процент подвижных сперматозоидов как у здоровых представителей контрольной группы, так и у пациентов с олигоастенотератозооспермией. Улучшение подвижности в последней группе было связано, в частности, со значительным увеличением доли сперматозоидов с высоким митохондриальным мембранным потенциалом [36].

Важно отметить, что добавление мио-инозитола к фолиевой кислоте у пациенток без СПКЯ, проходящих циклы стимуляции фолликулов для ЭКО, позволяет уменьшить число используемых зрелых ооцитов и сократить дозировку рекомбинантного ФСГ без уменьшения числа клинических беременностей. В группе женщин (n=100) в возрасте до 40 лет без СПКЯ и с базальным уровнем ФСГ < 10 МЕ/мл пациентки получали рекомбинантный ФСГ (150 МЕ) в течение 6 дней. За 3 мес до начала процедуры ЭКО группа была рандомизирована на получение мио-инозитола и фолиевой кислоты (n=50) или только фолиевой кислоты (n=50). Использование мио-инозитола позволило снизить общее количество гонадотропина, число использованных ооцитов, увеличить число случаев успешной имплантации ооцитов [37].

Эффекты мио-инозитола и D-хироинозитола. Препараты мио-инозитола

В мировой практике в терапии гиперинсулиновых состояний и расстройств менструального цикла используются такие оптические изомеры инозитола, как мио-инозитол и D-хироинозитол (рис. 7).

Данные стереомеры инозитола и их фосфат-производные отличаются по своей встречаемости и функциям. В организме более 95% инозитолов находятся в форме мио-инозитола, являющегося их депо. Из мио-инозитола осуществляется последовательный синтез инозитоловых производных, участвующих в сигнальных каскадах, в частности D-хироинозитола. Последний синтезируется из мио-инозитола посредством специального фермента эпимеразы [38], и его фосфат-производные участвуют в передаче внутриклеточного сигнала от рецептора инсулина [39].



D-хироинозитол ослабляет стимулируемую адреналином секрецию глюкозы печенью по инсулинезависимому механизму [40]. Установлена взаимосвязь между действием инсулина и уровнями D-хироинозитоловых производных внутри клеток у женщин с ожирением и СПКЯ. У женщин с ожирением, но без СПКЯ уровни производных D-хироинозитоловых фосфогликанов значительно увеличились в течение 45 мин после стимуляции инсулином ($p=0,046$), а затем снизились до базового уровня. У пациенток с СПКЯ не происходило увеличения D-хироинозитоловых производных [41].

Тем не менее именно мио-инозитол, а не D-хироинозитол способствует улучшению качества ооцитов в цикле интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов. В группе пациенток с СПКЯ без выраженной гиперинсулинемии 43 участницы получали мио-инозитол (4 г/сут), а 41 пациентка – D-хироинозитол (1,2 г/сут) в течение 3 мес. Общее количество ооцитов не отличалось в двух группах лечения. В то же время количество зрелых ооцитов, эмбрионов наилучшего качества и сумма беременностей были значительно увеличены в группе принимавших мио-инозитол [42].

В заключение заметим, что может существовать несоответствие между заявленным и фактическим количеством мио-инозитола среди некоторых продуктов, доступных, например, на итальянском фармацевтическом рынке. Сравнительный анализ продуктов четырех препаратов мио-инозитола с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии показал, что только один продукт содержит мио-инозитола более чем 95% от заявленного на этикетке (рис. 8) [43].

Заключение

Комбинированная терапия СПКЯ с включением мио-инозитола снижает риск нарушения обмена веществ при данном заболевании у пациенток с избыточной массой тела, проявляя благотворное влияние на уровне метабо-

лизма, состояния гормональной регуляции и функций яичников. По данным двойных слепых контролируемых исследований, мио-инозитол может быть эффективным средством для лечения СПКЯ, воздействия на такие его проявления, как ИР, избыточная масса тела, гиперандрогения, гирсутизм, акне, олиго- и аменорея, повышенный уровень ЛГ и оксидантный эффект (рис. 9). Кроме того, прием мио-инозитола способствует улучшению уровней триглицеридов, ЛПВП, холестерина и диастолического АД. Остается открытым вопрос о влиянии мио-инозитола на симптоматику ПМС (отеки, колебания настроения, боль внизу живота, в пояснице, боли или нагрубание молочных желез, дисфория, нервозность и др.), ведь в настоящее время не имеется исследований, в которых непосредственно изучался бы этот возможный эффект мио-инозитола. Использование данного микронутриента в процессе подготовки к ЭКО позволяет существенно улучшить результаты проведения ЭКО у пациенток с СПКЯ и без него. В целом результаты анализа позволяют рекомендовать использование мио-инозитола для улучшения функции яичников, а также метаболических и гормональных показателей у пациенток с СПКЯ.

В России зарегистрирован препарат Иноферт, представляющий собой комплекс очищенной от фитатов фармацевтической субстанции мио-инозитола (1000 мг/саше) и фолиевой кислоты (100 мкг/саше); порошок используют для приготовления питьевого раствора (2 саше растворяют в 200 мл воды комнатной температуры). Иноферт рекомендуется применять для поддержки программ по лечению СПКЯ и для формирования зрелой яйцеклетки в программах ЭКО по 2 порошка в сутки, т.е. 4 г мио-инозитола в день в течение 2–3 мес. Также женщинам рекомендуется включение в рацион продуктов-концентраторов мио-инозитола (проростков зеленой гречки, пшеницы, белой фасоли, турецкого гороха, спелых дынь, апельсинов, ман-даринов).

Литература

1. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (3): 781–5.
2. 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* 2012; 16 (5): 575–81.
3. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28 (7): 509–15.
4. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Iuorno MJ. Role of inositolphosphoglycan mediators of insulin action in the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 (Suppl. 5): 1295–8.
5. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP et al. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2002; 8 (6): 417–23.
6. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18 (5): 671–83.
7. Nafiy Y, Sevtap K, Muammer D et al. The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocysteine levels of nonobese, nonhyperandrogenemic polycystic ovary syndrome patients on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 2010; 93 (6): 1864–9.
8. Saba L, Kaur S, Saba PK. Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome – an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2012; 26 (1): 54–62.
9. Reynolds JEF. *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*. 30. Pennsylvania: Rittenhouse Book Distributors. p. 1379. ISBN 0-85369-300-5. «An isomer of glucose that has traditionally been considered to be a B vitamin although it has an uncertain status as a vitamin and a deficiency syndrome has not been identified in man», 1993.
10. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лыманова ОА и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола – данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2013; 8: 37–43.
11. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Chiu TT. Contribution of myo-inositol to reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 147 (2): 120–3.

12. Berridge MJ. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature* 1993; 361 (6410): 315–25.
13. Tesarik J, Sousa M. Mechanism of calcium oscillations in human oocytes: a two-store model. *Mol Hum Reprod* 1996; 2 (6): 383–6.
14. Goud PT, Goud AP, 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* 2002; 8 (10): 912–8.
15. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15 (8): 931–6.
16. Musacchio MC, Cappelli V, Di Sabatino A et al. Evaluation of the myo-inositol-monocolin K association on hyperandrogenism and on the lipidic metabolism parameters in PCOS women. *Minerva Ginecol* 2013; 65 (1): 89–97.
17. Corrado F, D'Anna R, Di Vieste G et al. The effect of myo-inositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabet Med* 2011; 28 (8): 972–5.
18. Minozzi M, Nordio M, Pajalich R. The Combined therapy myo-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* 2013; 17 (4): 537–40.
19. Genazzani AD, Prati A, Santagni S et al. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28 (12): 969–73.
20. D'Anna R, Di Benedetto V, Rizzo P et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28 (6): 440–2.
21. 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* 2010; 26 (4): 275–80.
22. De Leo V, La Marca A, Cappelli V et al. Evaluation of the treatment with D-chiro-inositol on levels of oxidative stress in pcos patients. *Minerva Ginecol* 2012; 64 (6): 531–8.
23. Yen HW, Jakimiuk AJ, Munir I, Magoffin DA. Selective alterations in insulin receptor substrates-1, -2 and -4 in theca but not granulosa cells from polycystic ovaries. *Mol Hum Reprod* 2004; 10 (7): 473–9.
24. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (6): 2001–5.
25. Munir I, Yen HW, Geller DH et al. Insulin augmentation of 17alpha-hydroxylase activity is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145 (1): 175–83.
26. Zaccbe MM, 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* 2009; 25 (8): 508–13.
27. Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13 (2): 105–10.
28. Dona G, Sabbadin C, Fiore C et al. Inositol administration reduces oxidative stress in erythrocytes of patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2012; 166 (4): 703–10.
29. Artini PG, Di Berardino OM, Papini F et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (4): 375–9.
30. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003; 7 (6): 151–9.
31. Venturella R, Mocciaro R, de Trana E et al. Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol. *Minerva Ginecol* 2012; 64 (3): 239–43.
32. Colazingari S, Treglia M, Najjar R, Bevilacqua A. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013.
33. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP et al. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 91 (5): 1750–4.
34. Ciotta L, Stracquadamio M, Pagano I et al. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15 (5): 509–14.
35. Condorelli RA, La Vignera S, Di Bari F et al. Effects of myo-inositol on sperm mitochondrial function in-vitro. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15 (2): 129–34.
36. 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.
37. Lisi F, Carfagna P, Oliva MM et al. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 52.
38. Sun TH, Heimark DB, 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* 2002; 293 (3): 1092–8.
39. Lerner J. D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res* 2002; 3 (1): 47–60.
40. Whiting L, Danaber RN, Ruggiero K. D-chiro-Inositol Attenuates Epinephrine-stimulated Hepatic Glucose Output in the Isolated Perfused Liver Independently of Insulin. *Horm Metab Res* 2013; 45 (5): 394–7.
41. Baillargeon JP, Luomo MJ, Apridonidze T, Nestler JE. Uncoupling between insulin and release of a D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women With polycystic ovary syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8 (2): 127–36.
42. Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P et al. Myo-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* 2011; 15 (4): 452–7.
43. Papaleo E, Molgora M, Quaranta L et al. Myo-inositol products in polycystic ovary syndrome (PCOS) treatment: quality, labeling accuracy, and cost comparison. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15 (2): 165–74.

* —————