

# ИНОЗИТОЛ: ОТ НАКОПЛЕННЫХ ЗНАНИЙ К НОВАЦИЯМ\*

Simona Dinicola<sup>1</sup>, Vittorio Unfer<sup>1</sup>, Fabio Facchinetti<sup>2</sup>, Christophe O. Soulage<sup>3</sup>, Nicholas D. Greene<sup>4</sup>, Mariano Bizzarri<sup>1, 5</sup>, Antonio Simone Laganà<sup>6</sup>, Shiao-Yng Chan<sup>7</sup>, Arturo Bevilacqua<sup>8</sup>, Lali Pkhaladze<sup>9</sup>, Salvatore Benvenega<sup>10</sup>, Annarita Stringaro<sup>11</sup>, Daniele Barbaro<sup>12</sup>, Marialuisa Appetecchia<sup>13</sup>, Cesare Aragona<sup>1</sup>, Maria Salomè Bezerra Espinola<sup>1</sup>, Tonino Cantelmi<sup>14</sup>, Pietro Cavalli<sup>15</sup>, Tony T. Chiu<sup>16</sup>, Andrew J. Copp<sup>4</sup>, Rosario D'Anna<sup>17</sup>, Didier Dewailly<sup>18</sup>, Cherubino Di Lorenzo<sup>19</sup>, Evanthia Diamanti-Kandarakis<sup>20</sup>, Imelda Hernández Marín<sup>21</sup>, Moshe Hod<sup>22</sup>, Zdravko Kamenov<sup>23</sup>, Eleni Kandaraki<sup>20</sup>, Giovanni Monastra<sup>1</sup>, Mario Montanino Oliva<sup>24</sup>, John E. Nestler<sup>25</sup>, Maurizio Nordio<sup>26</sup>, Ali C. Ozay<sup>27</sup>, Olga Papalou<sup>20</sup>, Giuseppina Porcaro<sup>28</sup>, Nikos Prapas<sup>29</sup>, Scott Roseff<sup>30</sup>, Monica Vazquez-Levin<sup>31</sup>, Ivana Vucenik<sup>32</sup>, Artur Wdowiak<sup>33</sup>

Адрес для переписки: Fabio.facchinetti@unimore.it

Для цитирования: Dinicola S., Unfer V., Facchinetti F. и др. Инозитол: от накопленных знаний к новациям (пер. О.А. Пустотиной). Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (7): 20–42.  
DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-7-20-42

<sup>1</sup> Systems Biology Group Lab, 00161 Rome, Italy

<sup>2</sup> Obstetrics and Gynecology Unit, Mother-Infant and Adult Department of Medical and Surgical Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, 41121 Modena, Italy

<sup>3</sup> CarMeN Lab, INSA-Lyon, INSERM U1060, INRA, University Claude Bernard Lyon 1, 69100 Villeurbanne, France

<sup>4</sup> Newlife Birth Defects Research Centre and Developmental Biology and Cancer Programme, Institute of Child Health, University College London, London WC1E 6BT, UK

<sup>5</sup> Department of Experimental Medicine, University La Sapienza, 00161 Rome, Italy

<sup>6</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital "Filippo Del Ponte", University of Insubria, 21100 Varese, Italy

<sup>7</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore 119228, Singapore

<sup>8</sup> Department of Dynamic and Clinical Psychology, Sapienza University, 00161 Rome, Italy

<sup>9</sup> Zhordania and Khomasuridze Institute of Reproductology, Tbilisi 0112, Georgia

<sup>10</sup> Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, 98122 Messina, Italy

<sup>11</sup> National Center for Drug Research and Evaluation, Italian National Institute of Health, 00161 Rome, Italy

<sup>12</sup> U.O. Endocrinology in Livorno Hospital, USL Nordovest Toscana, 57100 Livorno, Italy

<sup>13</sup> Oncological Endocrinology Unit, Regina Elena National Cancer Institute, IRCCS, 00161 Rome, Italy

<sup>14</sup> Institute for Interpersonal Cognitive Therapy, 00100 Rome, Italy

<sup>15</sup> Humanitas Research Hospital, Rozzano, 20089 Milan, Italy

<sup>16</sup> IVF Centre, Hong Kong 999077, China

\* Оригинальная статья Dinicola S., Unfer V., Facchinetti F., et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches опубликована в Int. J. Mol. Sci. 2021; 22: 10575; <https://doi.org/10.3390/ijms221910575>. В журнале «Эффективная фармакотерапия» статья публикуется под ред. О.А. Пустотиной, д.м.н., профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, члена международной группы экспертов изучения инозитола (EGOI) (ORCID 0000-0001-6117-7270, e-mail: pustotina@gmail.com).

- <sup>17</sup> Department of Human Pathology, University of Messina, 98122 Messina, Italy
- <sup>18</sup> Faculty of Medicine, University of Lille, 59000 Lille, France
- <sup>19</sup> Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome Polo Pontino, 04100 Latina, Italy
- <sup>20</sup> Department of Endocrinology and Diabetes, HYGEIA Hospital, Marousi, 15123 Athens, Greece
- <sup>21</sup> Human Reproduction Department, Hospital Juárez de México, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Mexico City 07760, Mexico
- <sup>22</sup> Department of Obstetrics and Gynecology Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv 6997801, Israel
- <sup>23</sup> Department of Internal Medicine, Medical University of Sofia, 1431 Sofia, Bulgaria
- <sup>24</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Santo Spirito Hospital, 00193 Rome, Italy
- <sup>25</sup> Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Internal Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA 23284, USA
- <sup>26</sup> A.S.L. RMF, 00053 Civitavecchia, Italy
- <sup>27</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, Near East University Hospital, Nicosia 99138, Cyprus
- <sup>28</sup> Women's Health Centre, USL UMBRIA 2, 05100 Terni, Italy
- <sup>29</sup> IAKENTRO, Infertility Treatment Center, 54250 Thessaloniki, Greece
- <sup>30</sup> Reproductive Endocrinology and Infertility, South Florida Institute for Reproductive Medicine (IVFMD), Boca Raton, FL 33458, USA
- <sup>31</sup> Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME, CONICET-FIBYME), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de Argentina (CONICET), Buenos Aires 2490, Argentina
- <sup>32</sup> Department of Medical & Research Technology and Pathology, School of Medicine, University of Maryland, Baltimore, MD 21201, USA
- <sup>33</sup> Diagnostic Techniques Unit, Medical University of Lublin, 20-081 Lublin, Poland

Мио-инозитол (МИ) и D-хиро-инозитол (ДХИ) являются природными соединениями, участвующими во многих биологических процессах. После того как было обнаружено влияние МИ и ДХИ на передачу эндокринных сигналов, эти соединения стали активно применяться для лечения различных гинекологических и эндокринологических заболеваний. В связи с хорошей переносимостью они являются отличной альтернативой другим сенситизаторам инсулина, а также эффективным методом профилактики и лечения метаболических и репродуктивных заболеваний, таких как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), гестационный сахарный диабет (ГСД) и нарушение мужской фертильности, в частности аномалии сперматозоидов. Помимо участия в метаболических процессах МИ и ДХИ оказывают влияние на стероидогенез, регулируя пулы андрогенов и эстрогенов, причем в противоположных направлениях. Из-за сложных механизмов действия инозитола его терапевтический потенциал все еще находится в стадии изучения. Продолжаются исследования по выявлению неизученных функций и механизмов действия инозитола, которые откроют новые перспективы его применения в клинической практике. Данный обзор включает в себя как ранее накопленные данные об инозитоле, так и новую информацию об участии ДХИ в стероидогенезе. В частности, ДХИ опосредует индуцированный инсулином биосинтез тестостерона в тека-клетках яичников и напрямую влияет на синтез эстрогенов, модулируя экспрессию фермента ароматазы. Яичники, как и другие органы и ткани, характеризуются определенным физиологическим соотношением МИ и ДХИ, которое зависит от состояния и функциональных потребностей. Изменение соотношения инозитола может быть причиной патологических состояний, вызывающих дисбаланс половых гормонов. Подобные ситуации, как правило, возникают на фоне ряда заболеваний, таких как СПКЯ, или становятся следствием приема некоторых фармакологических препаратов. Терапия инозитолом, с учетом его физиологической роли в организме и негативных последствий в случае нарушения физиологического соотношения МИ и ДХИ, преследует две основные цели: 1) восстановление физиологического соотношения стереоизомеров инозитола; 2) контролируемое изменение их соотношения для достижения определенного терапевтического эффекта.

**Ключевые слова:** мио-инозитол, D-хиро-инозитол, эпимераза, ФСГ, СПКЯ, стероидогенез, ароматаза, тестостерон, ГСД, ДНТ

## Введение: обзор инозитола

История открытия и биологическая роль инозитола. Интерес научного сообщества к инозитолу, особенно в области гинекологии и эндокринологии, возник только в последние 20 лет, хотя вещество было открыто исследователями достаточно давно. В 1850 г. немецкий врач и химик J.J. Scherer выделил гексагидроксициклогексан из мышечных клеток и назвал молекулу «инозитол» по комбинации греческих терминов (iz («сухожилие, волокно»), ose (обозначение углевода), ite («сложный эфир»), ol («спирт»)), а также из-за его сладкого вкуса [1]. Лишь

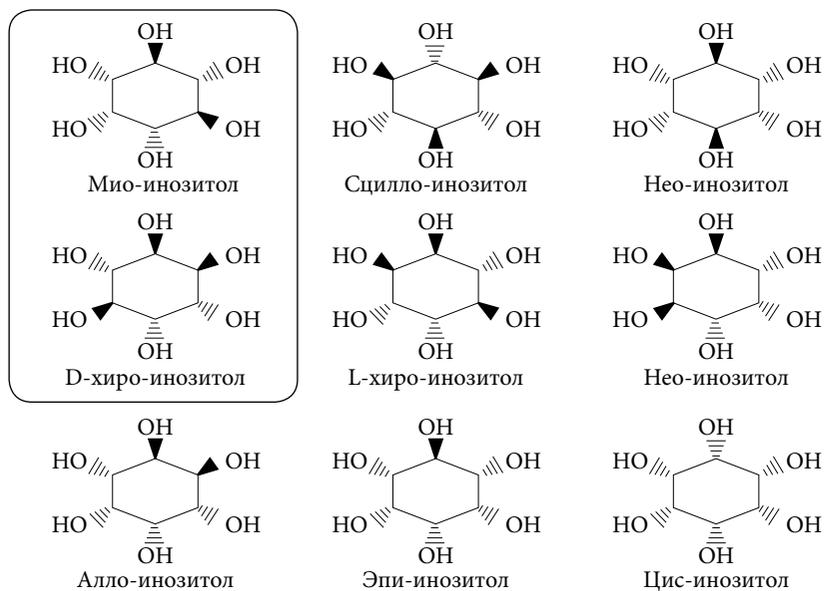


Рис. 1. Структура девяти стереоизомеров инозитола. МИ и ДХИ – самые распространенные изомеры инозитола

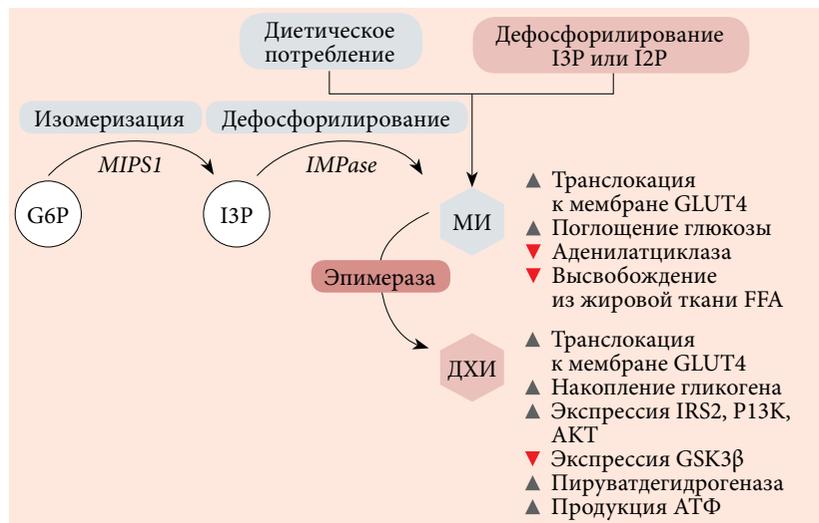


Рис. 2. Синтез, источники и роль МИ и ДХИ в качестве вторичных мессенджеров инсулина (I3P – инозитол-3-фосфат, I2P – инозитолбифосфат. MIPS1 – мио-инозитолфосфатсинтаза, IMPase – инозитолмонофосфатаза. G6P – глюкозо-6-фосфат, GLUT4 – переносчик глюкозы 4-го типа, FFA – свободные жирные кислоты, IRS2 – рецептор инсулина 2-го типа, P13K – фосфоинозитид-3-киназа, GSK3β – киназа гликогенсинтазы 3β, АТФ – аденозинтрифосфат)

через много лет L. Maquenne установил структуру инозитол-циклогексанола, выделив его из листьев растений [2]. Столетие спустя в блестящей работе T. Posternak была описана конфигурация основного изомера инозитола в тканях эукариот мио-инозитола (МИ) [3]. Структура гексагидроксициклогексана существует в форме девяти различных стереоизомеров: цис-, эпи-, алло-, мио-, нео-, сцилло-, L-хиро-, D-хиро- и муко-инозитол (рис. 1) [4].

МИ – это органический осмолит, регулирующий клеточный ответ на окружающую гипертоническую среду. При повышении внеклеточного давления МИ поступает в клетки как путем простой диффузии, так и с помощью сложной системы транспортеров: натриевых транспортеров МИ (SMIT1 и SMIT2) и H<sup>+</sup>-связанных транспортеров МИ (HMIT) [5–7]. Транспортеры инозитола были обнаружены в нескольких тканях, включая почки, мозг, печень, поджелудочную железу, плаценту, сердце и скелетные мышцы [8, 9].

Инозитол является важным компонентом структурных липидов, а именно фосфатидинозитола (PI) и его различных фосфатов, включая липиды фосфатидинозитол фосфата (PIP) [10]. МИ в основном встроены в мембраны эукариотических клеток в виде фосфатидил-миоинозитола, предшественника инозитол-3-фосфата (I3P), который действует как вторичный мессенджер в передаче нескольких эндокринных сигналов, включая фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), тиреотропный гормон и инсулин.

В организм человека МИ поступает с пищей в количестве около 1 г в день. Его источниками являются злаки, бобовые, масличные семена и орехи [11]. Но значительная часть суточной потребности синтезируется самим организмом (около 4 г в день). При этом основным органом, производящим МИ, являются почки.

Физиологически МИ синтезируется из глюкозо-6-фосфата (G6P), который изомеризуется в инозитол-3-фосфат (I3P) с помощью фермента D-3-мио-инозитол-фосфатсинтазы (инозитолсинтаза, Ino1 или MIPS1) [12], затем дефосфорилируется с помощью инозитолмонофосфатазы-1 (IMPA-1) в свободный МИ [13]. Свободный МИ также образуется путем дефосфорилирования инозитол-1,4,5-трифосфата (I3P) и инозитол-1,4-бисфосфата (I2P).

Когда эндогенная продукция МИ недостаточна для выполнения биологических функций в организме, появляется необходимость восполнения инозитола через определенные продукты питания и/или биологические добавки [14] (рис. 2).

МИ активирует внутриклеточное перемещение транспортера глюкозы GLUT4 к клеточной мембране, обеспечивая поступление глюкозы внутрь клетки, а также ингибирует аденилатциклазу, тем самым снижая образование свободных жирных кислот из жировой ткани [15, 16]. Не случайно ткани с высоким уровнем потребления глюкозы, такие как мозг, сердце и яичники, содержат большое количество МИ [17].

При стимуляции инсулином тканеспецифичного фермента эпимераза МИ конвертируется в другой стереоизомер инозитола – ДХИ [18]. Это односторонняя реакция, которая позволяет каждому органу и ткани регулировать определенное физиологическое соотношение между МИ и ДХИ для обеспечения нормальных метаболических процессов и, следовательно, физиологического состояния. ДХИ стимулирует гликогенсинтазу, поэтому его концентрация высока в тканях, депонирующих гликоген, таких как печень и скелетные мышцы [16]. Помимо этого ДХИ увеличивает экспрессию мРНК и экспрессию белков IRS2, PI3K и АКТ, повышает уровень белка Р-АКТ и подавляет GSK3 $\beta$  [19], таким образом играя ключевую роль в передаче сигналов инсулина и других гормонов. Посредством данных реакций ДХИ снижает количество цитозольной глюкозы, создавая градиент концентрации, который активирует транспортеры GLUT4 в клеточной мембране и стимулирует их к клеточному поглощению глюкозы. Данные транспортеры экспрессируются во внутриклеточных везикулах и под влиянием ДХИ перемещаются к клеточной мембране [20]. ДХИ также индуцирует гликолиз, активируя пируватдегидрогеназу для включения глюкозы в цикл Кребса с образованием аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) [21, 22]. Благодаря перечисленным механизмам МИ и ДХИ оказывают инсулин-сенситизирующее действие, снижая потребность тканей в инсулине с последующим снижением его концентрации в крови [23].

Впервые использовать добавки инозитола в качестве медиаторов инсулина предложили J. Larnet и соавт. [22–25]. Они выделили и очистили два гликана, содержащих ДХИ и МИ. Оба гликана проявляли свойства миметика инсулина при введении *in vivo*. Так, при внутривенном введении эти соединения дозозависимо снижали гипергликемию у крыс с индуцированным стрептозотоцином диабетом. В то же время при внутрибрюшинном введении они стимулировали включение меченой глюкозы в гликоген в мышцах диафрагмы крыс [26]. Одновременно J.E. Nestler и соавт. подтвердили инсулиномиметическое воздействие гликана, содержащего ДХИ (названного INS-2), на тека-клетки яичников человека [27, 28]. Они установили, что и инсулин, и ДХИ стимулировали биосинтез тестостерона, который блокировался антителом, направленным против этого гликана (рис. 3).

Открытие инсулинсенситизирующих свойств инозитола вызвало большой резонанс в научном сообществе. Вместе с тем значительно возросло количество исследований, связанных с их использованием в клинической практике.

#### Инозитол и репродукция человека

Стало также известно, что помимо участия в метаболизме глюкозы инозитол тесно связан с репродуктивной функцией как у женщин, так и у мужчин. В частности, у женщин МИ является вторичным мес-

сенджером ФСГ (рис. 4) и непосредственно участвует в фолликуло- и оогенезе [29]. Он регулирует пролиферацию и созревание гранулезных клеток в яичниках, опосредует ФСГ-индуцированную выработку антимюллерова гормона (АМГ), играет ключевую роль в развитии и транспортировке зрелых ооцитов, а также положительно влияет на качество эмбрионов [29].

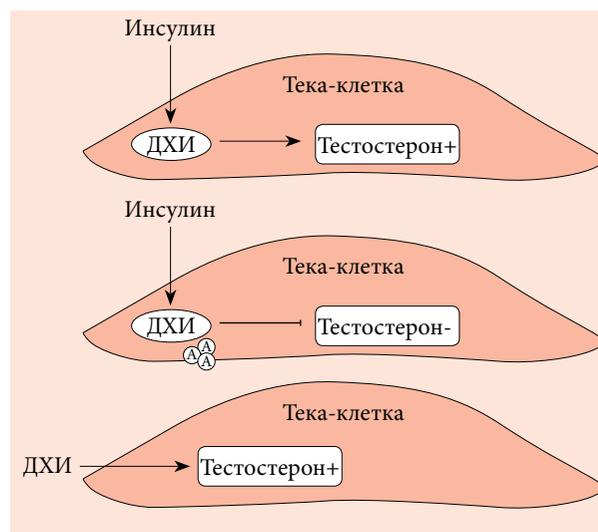


Рис. 3. Инсулино-миметическое действие ДХИ. Как инсулин, так и ДХИ стимулируют выработку тестостерона тека-клетками яичников. Антитела А блокируют выработку тестостерона

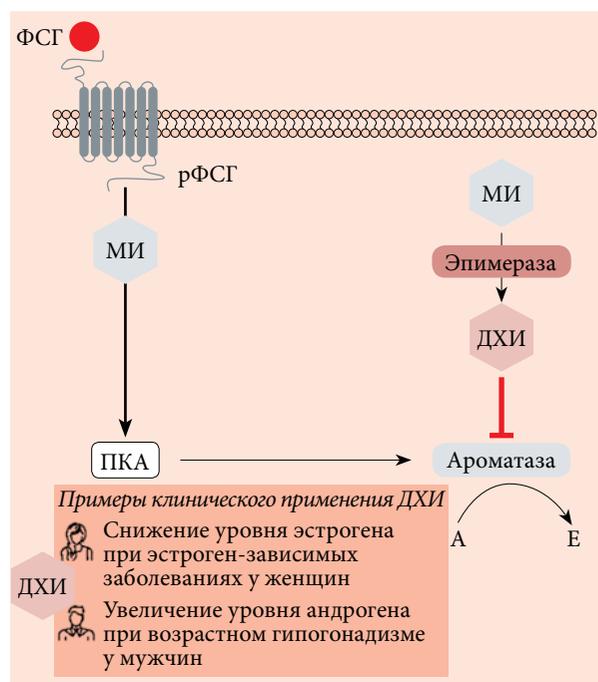


Рис. 4. МИ и ДХИ влияют на активность ароматазы в противоположном направлении (ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, рФСГ – рецептор ФСГ, ПКА – протеинкиназа А, А – андроген, Э – эстроген)

Яичники, как и другие органы и ткани, характеризуются определенным соотношением МИ и ДХИ, поддерживающим их здоровое состояние и необходимые функции (таблица) [18, 30, 31]. Принимая во внимание указанные свойства стереоизомеров инозитола, логично предположить, что концентрация МИ в репродуктивных органах женщины значительно выше концентрации ДХИ и имеет ключевое значение в здоровье яичников. В то же время высокая концентрация ДХИ, наоборот, способна негативно влиять на качество ооцитов и бластоцист [30].

Рассматривая влияние инозитола на репродуктивную функцию, необходимо учитывать и другой эффект инозитола, а точнее, его влияние на стероидогенез, хотя данный вопрос остается не до конца изученным. Известно, что МИ и ДХИ оказывают непосредственное, но противоположное влияние на уровень андрогенов и эстрогенов в организме.

J. Larner и J.E. Nestler сфокусировали внимание прежде всего на ДХИ, сделав вывод о том, что этот стереоизомер инозитола влияет на стероидогенез, стимулируя выработку андрогенов тека-клетками яичников. Позднее S. Sacchi и соавт. предложили второй механизм, с помощью которого ДХИ может влиять на стероидогенез, а именно путем модуляции экспрессии фермента ароматазы и прямого подавления образования эстрогенов [32]. Принимая во внимание роль соотношения стереоизомеров инозитола для функционирования тканей, становится понятно, что нарушение физиологической пропорции МИ/ДХИ способно вызывать дисбаланс половых гормонов, наблюдаемый, например, при СПКЯ, или возникнуть вторично при приеме некоторых фармакологических препаратов в результате нарушения абсорбции в кишечнике или конкуренции с глюкозой в продуктах питания и напитках.

С учетом возрастающего интереса со стороны медицинского сообщества к клиническому применению инозитола, а также полученных доказательств о новых эффектах ДХИ целью настоящей публикации стало представление наиболее достоверных

данных о применении инозитола в клинической практике, а также презентация новых терапевтических подходов к возможному применению инозитола в новых областях медицины.

Несистематический обзор был проведен на основе следующих баз данных: MEDLINE, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Methodology Register), Health Technology Assessment Database, а также Web of Science.

Рассматривались статьи исключительно на английском языке, без ограничений по году публикации. Ключевые слова, используемые для поиска данных: мио-инозитол; D-хиро-инозитол; эпимераза; ФСГ; СПКЯ; стероидогенез; ароматаза; тестостерон; ГСД; ДНТ (дефекты нервной трубки).

Найденные публикации просматривались двумя независимыми экспертами на предмет совпадения с клиническим вопросом данного несистематического обзора. Далее два других независимых члена экспертной группы тщательно рассматривали полный текст отобранных статей. В случае возникновения разногласий между двумя проверяющими привлекался третий независимый эксперт. При отборе публикаций оба автора независимо друг от друга извлекли из них данные об особенностях исследования, группах населения, типах вмешательства и терапевтических результатах. Все разногласия разрешались путем обсуждения (с привлечением при необходимости третьего автора). С учетом особенностей отбора был проведен повествовательный синтез результатов из отобранных исследований.

Терапия инозитолом, с учетом его физиологической роли в организме и негативных последствий в случае нарушения физиологического соотношения МИ и ДХИ, преследует две основные цели: восстановление физиологического соотношения инозитола и контролируемое изменение соотношения для достижения конкретного терапевтического эффекта.

### Эффективность применения инозитола в репродукции человека

Применение инозитола и женская репродукция (СПКЯ, метаболизм и овуляция)

СПКЯ – наиболее распространенное эндокринное заболевание среди женщин репродуктивного возраста. Согласно Роттердамским критериям, для постановки диагноза требуется не менее двух из следующих критериев: хроническая овуляторная дисфункция (олиго- или ановуляция, аменорея), эхографические признаки поликистозных яичников и гиперандрогения [33].

Инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия играют центральную роль в патогенезе СПКЯ [34, 35], оказывая прямое и косвенное влияние на развитие гиперандрогении и связанных с ней клинических проявлений. Инсулин способен напрямую стимулировать тека-клетки яичников к выработке повышенных уровней андрогенов и подавлять продукцию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), что приводит к повышению

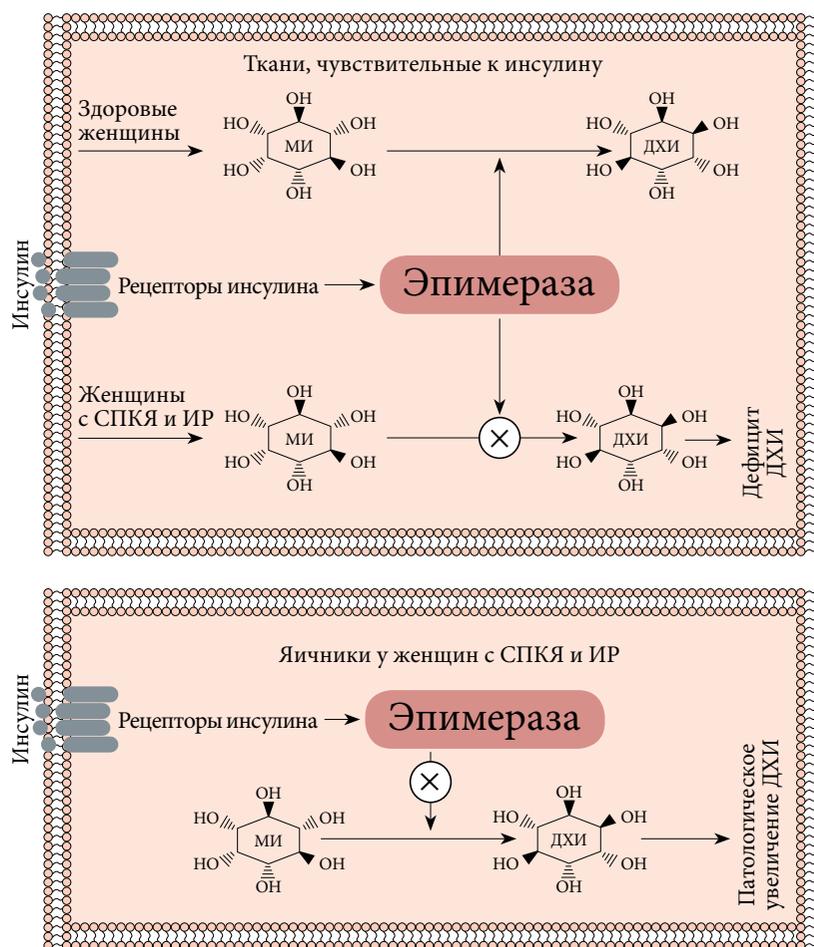
Соотношение МИ к ДХИ в различных тканях в физиологических условиях и при инсулинорезистентности

Показатель	Физиологическое состояние		Инсулинорезистентность	
	МИ, %	ДХИ, %	МИ, %	ДХИ, %
Жировая ткань	65	35	98	2
Печень	70	30	99,3	0,7
Мышцы	74	26	98,1	1,9
Кровь	97	3	99,6	0,4
Почки	98	2	98,2	1,8
Кишечник	98	2	98,2	1,8
Селезенка	98,8	1,2	99	1
Сердце	99,5	0,5	99,3	0,7
Мозг	99,5	0,5	99,2	0,8
Фолликулярная жидкость	99,05	0,98	18	85
Тека-клетки яичников	95,24	4,76	16,67	83,33

уровня свободных андрогенов в крови. Эффективность инсулин-сенситизирующих препаратов, таких как метформин и тиазолидинионы, в улучшении овуляторной функции и снижении избытка андрогенов у пациенток с СПКЯ является дополнительным доказательством патогенной роли ИР при СПКЯ [36].

В этом контексте инозитол, с учетом его метаболической и гормональной активности, может быть предложен в качестве эффективной и хорошо переносимой альтернативы данным препаратам.

На Первой международной консенсусной конференции в 2013 г., посвященной роли МИ и ДХИ в акушерстве и гинекологии, было признано, что оба стереоизомера инозитола участвуют в патогенезе СПКЯ, а клинические исследования доказали их широкие терапевтические возможности в улучшении метаболических параметров и репродуктологии [37]. Примечательно, что для таких заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, характерно снижение чувствительности рецепторов многих тканей к инсулину, что приводит к уменьшению активности эпимеразы и продукции ДХИ [18, 38]. Однако в отличие от большинства тканей яичники могут сохранять нормальную чувствительность к инсулину, даже несмотря на наличие системной ИР. Действительно, согласно так называемому парадоксу яичников, последние никогда не становятся инсулинорезистентными, и поэтому компенсаторная гиперинсулинемия чрезмерно стимулирует активность эпимеразы яичников, вызывая избыточный синтез ДХИ за счет конвертации из МИ [39, 40] (рис. 5). В результате возникающее нарушение соотношения МИ и ДХИ в яичниках может участвовать в патогенезе СПКЯ у инсулинорезистентных пациенток. Фактически увеличение концентрации ДХИ способствует синтезу андрогенов, в то время как снижение уровня МИ ухудшает передачу сигналов ФСГ и качество ооцитов [21, 40]. Два независимых исследования показали, что в яичниках здоровых женщин количество МИ значительно превышает ДХИ (в соотношении примерно 100:1). Напротив, в яичниках пациенток с СПКЯ были обнаружены выраженный недостаток уровня МИ и повышенное содержание ДХИ (соотношение снизилось до 0,2:1). Теория «парадокса яичников» объясняет, почему употребление ДХИ, особенно в высоких дозах (> 1200 мг) и в течение длительного периода времени (свыше трех месяцев), не дает эффективных результатов в лечении СПКЯ, несмотря на некоторые обнадеживающие результаты, полученные в 1999 г. [41]. В данном исследовании пациенткам с СПКЯ, страдавшим избыточным весом и гиперинсулинемией, назначали 1200 мг ДХИ в день в течение 6–8 недель. В результате лечения снизился уровень свободного тестостерона, улучшились овуляторная функция и метаболические параметры. Предположительно лечение ДХИ снижало системные уровни инсулина, что приводило к увеличению концентрации МИ в яичниках, а соответственно улучшало чувствительность к ФСГ и восстанавливало овуляцию в краткосроч-



**Рис. 5. Инсулин стимулирует фермент эпимеразу, конвертирующую МИ в ДХИ. В тканях-мишенях инсулина у пациенток с СПКЯ наблюдается снижение активности эпимеразы, а следовательно, системный дефицит ДХИ. Яичники женщин с СПКЯ и ИР сохраняют нормальную чувствительность к инсулину («яичниковый парадокс»); гиперинсулинемия чрезмерно стимулирует эпимеразу для конверсии МИ в ДХИ, что приводит к патологической перегрузке ДХИ**

ной перспективе. Та же группа исследователей попыталась воспроизвести свои результаты, назначив женщинам с СПКЯ 2400 мг ДХИ в течение шести недель [42]. Авторы исследования установили, что, хотя чувствительность к инсулину и метаболические параметры значительно улучшились, уровни тестостерона не показали тенденции к снижению, которая наблюдалась ранее. Уровень тестостерона после лечения ДХИ не снизился. Напротив, его средние значения незначительно увеличились (общий тестостерон +14,7% по сравнению с базальным уровнем, свободный тестостерон +29%). Когда доза ДХИ превысила 2400 мг/день, улучшения ни метаболической, ни гормональной картины не наблюдалось, что подтвердило возможность различных доз ДХИ вызывать разнонаправленные эффекты. В отношении МИ, наоборот, несколько независимых исследований подтвердили его эффективность и безопасность в улучшении клинической картины

при лечении симптомов СПКЯ [43]. При этом наиболее многообещающие результаты наблюдались при лечении женщин с СПКЯ в сочетании с ожирением и ИР комбинированной терапией МИ и ДХИ в соотношении 40:1 [44–50], тогда как ни одно другое соотношение не показало такой клинической состоятельности [51]. Соотношение 40:1 считается наиболее близким к физиологическому соотношению в плазме у здоровых женщин [51–54], что демонстрирует целесообразность его назначения для восстановления физиологического баланса МИ и ДХИ. Между тем в другом исследовании [55] количество ДХИ в соотношении 40:1 рассматривалось как слишком низкое и предлагалось увеличить количество ДХИ в соотношении. Однако использование ДХИ в высоких дозах и в течение длительного времени вызывает определенные опасения [56].

#### Инозитол и течение беременности (профилактика ДНТ у фолат-резистентных женщин и ГСД)

Повышенная во время беременности ИР в сочетании с гипергликемией формирует клиническую картину ГСД. ГСД ассоциирован с осложнениями как для будущей матери (гестационная гипертензия, риск кесарева сечения и развитие диабета 2-го типа в долгосрочной перспективе), так и для ребенка (преждевременные роды, врожденные аномалии, макросомия, микросомия, неонатальная гипогликемия и респираторный дистресс-синдром) [57]. Кроме того, дети, родившиеся от женщин с ГСД, находятся в группе риска развития нарушения регуляции глюкозы в более позднем возрасте, а также наследуют риск развития диабета и ожирения [58]. Поэтому всем беременным рекомендовано проходить скрининг ГСД [59] на ранних сроках и между 24-й и 28-й неделями беременности.

В современной научной литературе представлены три основных подхода к лечению ГСД: изменение образа жизни (диета и физическая активность), терапия метформином или инсулином и употребление инозитола в форме биологически активной добавки. Соответствующая диета и физическая активность являются первой линией терапии по снижению уровня сахара в крови. Если изменение образа жизни не дает желаемых результатов, рекомендуется фармакологическая терапия. Метформин все чаще назначается во время беременности из-за его гипогликемического эффекта [60–64]. Однако демонстрируемый в более ранних клинических исследованиях [65–67] эффект метформина в снижении риска развития ГСД не был подтвержден в последующих исследованиях [68]. И хотя в целом прием метформина во время беременности считается безопасным, убедительных данных о долгосрочной безопасности у потомства нет [60–62].

Наряду с этим в ряде клинических исследований убедительно продемонстрированы эффективность и хорошая переносимость инозитола, главным образом МИ, в профилактике и лечении ГСД. Результаты двух метаанализов исследований показали, что именно МИ, даже в большей степени, чем ДХИ или

их комбинация, снижает частоту ГСД, улучшает показатели гликемии, липидного профиля и ИР, а также уменьшает потребность в инсулиновой терапии в случае развития ГСД [69, 70]. Другие независимые обзоры также подтвердили потенциал МИ в предотвращении ГСД у отдельных групп женщин [71–73].

Интересные результаты лечения ГСД получены в недавнем исследовании R. D'Anna и соавт. [74]. Ученые исследовали группу из 120 пациенток с ГСД, которая была рандомизирована на две подгруппы: 60 женщин группы лечения получали добавку 2 г МИ, 50 мг альфа-лактальбумина ( $\alpha$ -LA) и 200 мкг фолиевой кислоты два раза в день, 60 женщин контрольной группы – 200 мкг фолиевой кислоты два раза в день. В группе женщин, получавших лечение комбинацией МИ и  $\alpha$ -LA, наблюдались снижение ИР, уменьшение количества пациенток, нуждающихся в инсулине, сокращение окружности талии у плода и толщины подкожной жировой ткани новорожденных по сравнению с контрольной группой. Кроме того, в группе лечения отсутствовали случаи преждевременных родов, в то время как в контрольной группе их насчитывалось 15,2% от общего числа родов.

Примерно в тот же период было опубликовано международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование (NiPPeR) [75], в котором представлено независимое от предыдущих исследований мнение. В данном исследовании авторы изучали влияние на гестационную гликемию биологических добавок, содержащих МИ, пробиотики и несколько микронутриентов, принимаемых с прекоцепционного периода и на протяжении всей беременности. Авторам не удалось воспроизвести результаты предыдущих исследований: не выявлено каких-либо существенных изменений гестационной гликемии, частоты ГСД и макросомии. Они предположили, что отсутствие эффекта в отношении снижения гликемии обусловлено в первую очередь дизайном исследования, в котором в основном участвовали здоровые женщины (многие из них не имели повышенного риска ГСД), а также возможным конкурирующим действием компонентов в комбинации. Кроме того, значительная часть испытуемых принадлежала к азиатской расе (китайки и др.). Не исключено, что, если бы МИ принимался отдельно, результаты были бы наиболее приближены к предыдущим исследованиям.

В целом, несмотря на обнадеживающие данные в различных группах риска, таких как женщины с ожирением и/или СПКЯ, полученных результатов все еще недостаточно для включения МИ в качестве рутинной биологической добавки в клинические рекомендации по ведению ГСД. Тем не менее члены экспертной группы сходятся во мнении, что назначение МИ на ранних сроках беременности является эффективной профилактикой ГСД. Не исключено, что в скором времени добавки МИ будут включены в протоколы по ГСД.

Предполагается также, что дефицит инозитола в организме беременной связан с ДНТ и некоторыми

другими пороками развития спинного и головного мозга плода [76]. Полученные в исследованиях данные подтверждают высокую потребность в инозитоле при зародании нервной трубки у плода, а также связь между недостатком инозитола и развитием ДНТ на фоне ГСД.

Прямая потребность в инозитоле при закрытии нервной трубки была показана у грызунов, у которых дефицит инозитола в культуре эмбрионов приводил к краниальным ДНТ [77, 78]. У людей также была выявлена зависимость между низким содержанием МИ в сыворотке крови матери и возникновением дефекта закрытия позвоночного столба (*spina bifida*) у плода [79], что в свою очередь может указывать на связь между дефицитом инозитола и ДНТ, как и в случае с грызунами. Существует гипотеза, что генетические дефекты мио-инозитолсинтазы *ISYNA1*, которая также экспрессируется в плаценте и желточном мешке [80, 81], могут приводить к низкому уровню клеточного МИ у матери и/или плода, а следовательно, развитию ДНТ. Однако исследование «случай – контроль» не подтвердило данного предположения [82]. В то же время в первые недели беременности концентрация инозитола в эмбриональном компартменте значительно выше, чем в материнской сыворотке [83]. Это говорит о том, что активные транспортные механизмы для инозитола, опосредованные переносчиками, устанавливаются на ранних сроках беременности и/или имеет место значительная продукция инозитола плацентой/плодом [84].

Доказательства эффективности инозитола в качестве профилактики спинальных ДНТ были получены в исследованиях на мышах с курчавым хвостом, у которых фолиевая кислота не оказывала эффективного действия аналогично с фолат-резистентными пациентами [85]. Добавка инозитола снижала частоту расщепления позвоночника у этих мышей (рис. 6), причем при введении их как матерям, так и в культуру эмбрионов [86]. Как МИ, так и ДХИ способны предотвращать ДНТ у моделей с курчавым хвостом с вовлечением специфических изоформ протеинкиназы С [87, 88].

Высокое содержание МИ в развивающейся центральной нервной системе, скелете и сердечной мышце обосновывает высокую потребность эмбриона в этой биологической добавке [89]. МИ действует как предшественник образования фосфоинозитидов, которые опосредуют передачу внутриклеточных сигналов [76, 90]. МИ, равно как и другие полиолы, способен выполнять множество функций во время эмбриогенеза, действуя в качестве осмолита и способствуя расширению амниотической и целомической полостей, обеспечивает предшественниками компоненты клеточной мембраны и поставляет субстраты для пентозофосфатного пути, необходимого для синтеза нуклеиновых кислот [83]. Помимо этого высокая концентрация полиолов в эмбриональном компартменте может отражать зависимость эмбриогенеза от их метаболизма, что позволяет поддерживать концентрацию АТФ и окислительно-восстановитель-

ный потенциал в период раннего развития эмбриона в среде с низким содержанием кислорода [83]. Помимо прямой потребности МИ для формирования нервной трубки баланс инозитола в организме матери играет не последнюю роль в развитии ДНТ у матерей с ГСД и ожирением [91, 92]. Хотя еще не выявлен точный алгоритм возникновения ДНТ на фоне материнского диабета и ожирения, вполне вероятно, он связан с нарушением метаболизма глюкозы. Поэтому гиперинсулинемия рассматривается в качестве предполагаемого фактора риска возникновения ДНТ плода у матерей с ожирением и диабетом [93]. Кроме того, ДНТ в значительной степени связан с избыточным потреблением сахара матерями, даже если они не страдают диабетом, а также с признаками метаболического синдрома [94–96]. У эмбрионов грызунов, подвергшихся индуцированному диабету, наблюдались дефицит инозитола в тканях и повышенная концентрация глюкозы [98, 99]. Добавление МИ в рацион таких животных восстанавливало содержание МИ в тканях и снижало частоту возникновения ДНТ, что подтверждает гипотезу о роли дефицита МИ в механизме развития диабетической эмбриопатии [100, 101]. Предполагается, что основными факторами риска возникновения ДНТ являются генетическая предрасположенность и условия окружающей среды, в том числе питание матери [102].

Многочисленные исследования доказывают, что снижение концентрации фолиевой кислоты в крови ма-

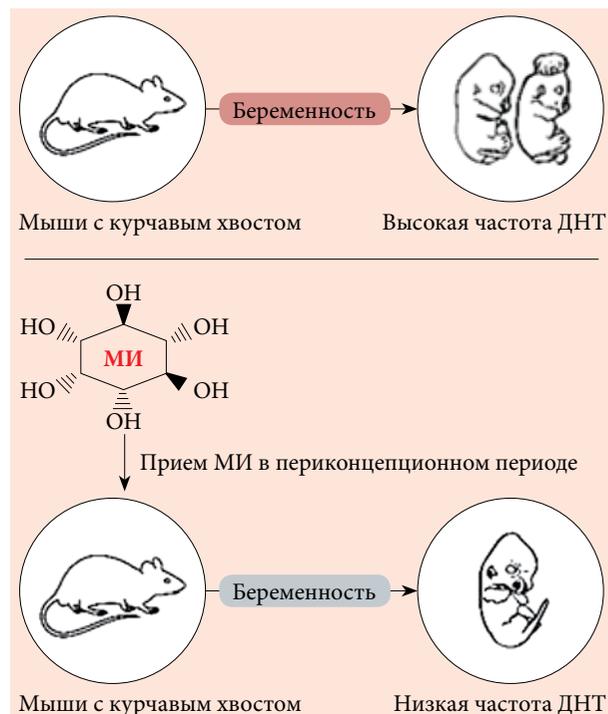


Рис. 6. Мыши с курчавым хвостом обладают генетической резистентностью к фолиевой кислоте, чем и объясняется у них высокая частота ДНТ. Назначение МИ при планировании беременности может быть эффективным средством профилактики ДНТ

тери может предрасполагать к возникновению ДНТ у плода. При этом периконцепционная профилактика фолиевой кислотой посредством биологических добавок или обогащения пищи значительно снижает этот риск [103–105]. Тем не менее фолиевая кислота не обеспечивает полной профилактики рецидивов или возникновения ДНТ. Такие случаи описывают как «фолат-резистентные ДНТ» [106].

После удачной профилактики ДНТ на модели мышей с курчавым хвостом, резистентных к фолиевой кислоте, 12 фолат-резистентным пациенткам с ДНТ плода в анамнезе были назначены добавки МИ в качестве возможного средства профилактики рецидива ДНТ при последующей беременности [107, 108]. Все дети родились без ДНТ, что лишь укрепило уверенность в необходимости проведения более крупных рандомизированных исследований.

В двойное слепое клиническое исследование I/II фазы «случай – контроль» (PONTI) были включены женщины с одной или несколькими предыдущими беременностями с ДНТ, которые планировали новую беременность [109]. Было рандомизировано 47 участников, которым до зачатия ежедневно назначали 1 г МИ + 5 мг фолиевой кислоты или плацебо + фолиевую кислоту. В исследовании участвовали и другие нерандомизированные женщины. Среди 35 беременных, получавших МИ, не наблюдалось ни одного рецидива ДНТ, в то время как среди 22 беременных, принимавших только фолиевую кислоту, зарегистрировано три случая ДНТ. Данные исследования убедительно свидетельствуют о потенциальной пользе комплексной добавки МИ и фолиевой кислоты в период планирования беременности, особенно для фолат-резистентных пациенток с ДНТ плода в анамнезе.

С учетом безопасности и хорошей переносимости МИ назначение комбинации «мио-инозитол + фолиевая кислота» представляется целесообразным для любой женщины с высоким риском ДНТ. Более того, данные, полученные в клинических исследованиях, диктуют необходимость дальнейшего полномасштабного клинического исследования для окончательного подтверждения преимуществ комбинации «МИ + фолиевая кислота» в профилактике ДНТ перед монодобавкой фолиевой кислоты.

#### Инозитол и мужская репродукция (влияние на параметры спермы)

Аналогично полученным данным у женщин для мужчин также характерно высокое содержание МИ в органах половой системы, что указывает на важную роль МИ и в мужской репродукции. Действительно, снижение концентрации МИ в придатках яичка коррелирует со снижением фертильности у трансгенных мышей [110]. МИ выступает также в роли вторичного мессенджера, моделирующего внутриклеточные уровни  $Ca^{2+}$  в сперматозоидах и, таким образом, ответствен за окислительный метаболизм митохондрии и синтез АТФ [111].

Митохондрии служат источником энергии, а следовательно, отвечают за подвижность сперматозоидов,

экоцитоз и оплодотворение [111]. Таким образом, здоровое состояние митохондрий и высокий мембранный потенциал митохондрий (ММП) являются одними из условий получения спермы хорошего качества.

Поскольку МИ принимает участие в регуляции подвижности сперматозоидов, акросомной реакции и оплодотворении [112], он успешно применяется для лечения мужчин с бесплодием, особенно с олигоастенотератозооспермией (ОАТ) – патологией, связанной с уменьшением количества сперматозоидов (олигозооспермия), снижением подвижности сперматозоидов (астенозоспермия) и нарушением морфологии (тератозооспермия).

Исследования сперматозоидов пациентов с ОАТ выявили сверхэкспрессию фермента инозитолмонофосфатазы-1 (ИМПА-1), что в свою очередь нарушало регуляцию фосфатидилинозитолового сигнального каскада. Снижение подвижности сперматозоидов при этом [113] доказывает ключевую роль инозитола в регуляции мобильности сперматозоидов.

Эксперименты *in vitro* показали, что низкая подвижность сперматозоидов у пациентов с ОАТ сочетается с наличием аморфного волокнистого материала, покрывающего сперматозоиды, и снижением вязкости семенной жидкости. Помимо этого наблюдалось повреждение митохондриальных крист в промежуточном тракте сперматозоидов. Инкубация сперматозоидов от пациентов с ОАТ в среде с МИ восстанавливает структуру митохондрий и разрушает аморфный волокнистый материал. Таким образом, МИ благотворно влияет на морфологию, моторику сперматозоидов и их способность к оплодотворению [112, 114].

Тем не менее назначение МИ в ряде случаев не оказывало благотворного влияния на подвижность сперматозоидов. В связи с этим R.A. Condorelli и соавт. [115] провели эксперименты *in vitro*, которые продемонстрировали благотворное влияние ДХИ на митохондриальный потенциал. Было доказано, что как в случае нормозооспермии, так и в случае астенозооспермии ДХИ дозозависимо снижает процент сперматозоидов с низким уровнем ММП и, напротив, повышает количество сперматозоидов с высоким митохондриальным потенциалом. Данное пилотное исследование, хотя и показывает лучшее качество сперматозоидов при назначении ДХИ, имеет некоторые ограничения. Как отмечают сами авторы, ММП является прогностическим параметром моторики сперматозоидов и не может быть репрезентативным для общей митохондриальной функции. Более того, чрезмерно высокое значение ММП может ухудшить подвижность и качество сперматозоидов, что приведет к высвобождению активных форм кислорода [115].

В нескольких исследованиях с участием пациентов, перенесших процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), сообщалось, что после инкубации с МИ количество и подвижность сперматозоидов улучшились, а также увеличился процент оплодотворения как у фертильных мужчин, так и у

пациентов с ОАТ [116–119]. Помимо улучшения характеристик спермы МИ восстанавливал баланс основных репродуктивных гормонов, таких как лютеинизирующий гормон (ЛГ), ФСГ и ингибин-В [120]. Интересные результаты были получены в исследованиях О.М. Montanino и соавт. В первом исследовании [121] авторы назначали комбинацию МИ, L-карнитина, L-аргинина, витамина Е, селена и фолиевой кислоты два раза в день мужчинам с метаболическим синдромом и низкой подвижностью сперматозоидов. После трехмесячной терапии отмечался положительный результат в отношении чувствительности к инсулину и параметров спермы. Было показано положительное влияние на свойства эякулята (концентрация сперматозоидов, морфология и подвижность).

Во втором исследовании [122] изучали влияние МИ на подвижность сперматозоидов в женских половых путях. В эксперименте участвовали 86 пар. 43 пары получали вагинальные суппозитории, содержащие МИ, а остальные 43 – суппозитории и плацебо. Авторы пришли к выводу, что лечение МИ улучшило общую подвижность сперматозоидов (54,42%, 8,72) по сравнению с исходным значением (46,48%, 4,05) и группой плацебо (46,21%, 5,33). Кроме того, терапия МИ увеличила количество прогрессивно-подвижных сперматозоидов, что является лучшим критерием качественной спермы, в частности во время планирования беременности. Назначение МИ благотворно влияло не только на параметры спермы, но и на качество цервикальной слизи, снижая ее вязкость. В результате 18,60% пар, проходивших лечение МИ, получили желаемую беременность, при этом количество беременностей в контрольной группе составило 6,97%.

Эффективность назначения МИ мужчинам с ОАТ подтверждена в недавнем исследовании М. Santoro и соавт. [123]. Они проводили исследование *in vitro* и *in vivo* некоторых параметров эякулята: подвижности, выживаемости и капациации, а также метаболизма глюкозы и липидов. Ученые пришли к выводу, что помимо повышения подвижности и улучшения выживаемости сперматозоидов МИ благотворно влияет на метаболизм глюкозы и липидов, улучшая производительность сперматозоидов.

Наконец, следует упомянуть, что МИ может защищать сперму бесплодных мужчин, подвергающихся вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ), от изменений, происходящих во время процедуры криоконсервации [124, 125]. Так, прием добавок МИ может значительно повысить уровень криовываемости в образцах с аномальными характеристиками спермы до замораживания. С учетом суммарных результатов всех исследований, можно говорить о благотворном влиянии инозитола в аспекте преодоления бесплодия.

### Новые сферы применения инозитола

Важность соотношения МИ/ДХИ в стероидогенезе

В ходе исследований установлено, что помимо функции вторичных мессенджеров в передаче сигналов инсулина инозитол способен действовать как

эндокринный модулятор, влияя на стероидогенез. В 1998 г. J.E. Nestler впервые обнаружил, что ДХИ повышает уровень тестостерона в тека-клетках яичников у женщин с СПКЯ, хотя механизм возникновения данного эффекта оставался все еще не известным [28]. Недавно проведенные эксперименты показали, что ДХИ дозозависимо уменьшает экспрессию гена ароматазы, участвующей в стероидогенезе в клетках гранулы яичников женщин, а также снижает экспрессию генов расщепления боковой цепи цитохрома P450 [32]. На основании этого можно сделать вывод, что ДХИ модулирует уровни эстрогенов, не блокируя их биосинтез.

Хотя некоторые эффекты МИ остаются неисследованными, мы предполагаем, что этот стереоизомер может действовать на активность ароматазы в обратном порядке. Подтверждением данной гипотезы является тот факт, что МИ выступает в качестве вторичного мессенджера ФСГ, который напрямую стимулирует ароматазу, индуцируя конвертацию андрогенов в эстрогены и созревание фолликулов [126]. Уменьшение уровня ФСГ и последующее снижение уровня ароматазы, синтезируемой клетками гранулы, являются отличительной характеристикой СПКЯ [127]. Таким образом, если ДХИ ингибирует ароматазу, то МИ, вероятно, усиливает синтез ароматазы в клетках гранулы [128, 129]. МИ также может модулировать стероидогенез в яичниках путем перестройки белков цитоскелета [130].

Таким образом, увеличение соотношения МИ/ДХИ будет повышать активность ароматазы в грануле, способствуя биосинтезу эстрогенов, в то время как снижение соотношения МИ/ДХИ будет способствовать выработке андрогенов в тека-клетках [131].

Важный момент: в нормальных гомеостатических условиях соотношение концентраций МИ/ДХИ в фолликулярной жидкости варьируется от 70:1 до 100:1, в то время как у больных СПКЯ это соотношение характеризуется специфическим истощением МИ и перегрузкой ДХИ [21, 40]. Повышенная концентрация ДХИ способствует синтезу андрогенов, а выраженный дефицит МИ вызывает снижение ФСГ-сигнализации в клетках гранулы яичников, ухудшая энергетический потенциал ооцитов [30].

А. Vevilacqua и соавт. провели первое экспериментальное исследование на мышах по влиянию соотношения МИ/ДХИ на физиологическое состояние яичников [46]. В эксперименте авторы исследовали добавки с различными соотношениями МИ/ДХИ (а именно 5:1; 20:1; 40:1 и 80:1) на предмет их способности возвращать фенотип СПКЯ в норму. При этом наиболее эффективными результатами в эксперименте на мышах характеризовалось соотношение 40:1. Лечение мышей МИ/ДХИ в молярном соотношении 40:1 привело к быстрому и почти полному исчезновению гистологических признаков и клинических симптомов СПКЯ. Напротив, другие коэффициенты МИ/ДХИ были менее эффективными, а высокое содержание ДХИ даже имело негативные последствия.

Полученные данные полностью подтвердились в клиническом исследовании M. Nordio и соавт. [44]. В исследовании 56 пациенток с СПКЯ получали различные соотношения МИ/ДХИ (0:1; 1:3,5; 2,5:1; 5:1; 20:1; 40:1 и 80:1) с целью восстановления овуляторной функции (по анализу прогестерона) и улучшения нарушенных метаболических параметров, таких как ФСГ, ЛГ, ГСПГ, эстрадиол, свободный тестостерон, индекс ИР и базальный и постпрандиальный уровень инсулина. Авторы отметили, что комбинация 40:1 наиболее эффективно способствовала улучшению параметров, за ней следовали соотношения 20:1 и 80:1. При использовании других соотношений значимых результатов не зафиксировано. Но, несмотря на многообещающие результаты, очевидна необходимость проведения дальнейших более масштабных исследований для изучения молекулярных аспектов активности инозитола в яичниках и других положительных эффектов оптимальной комбинации МИ/ДХИ, в частности обширного когортного анализа пациенток с различными фенотипами СПКЯ.

#### Применение МИ в программах ВРТ

В 1992 г. Т.Т. Chiu и соавт. впервые продемонстрировали положительную роль МИ в циклах ЭКО [132]. Было обнаружено высокое содержание МИ (за день до инъекции ХГЧ) в сыворотке крови пациенток, у которых наступила беременность в протоколе ЭКО. Это указывало на возможную роль МИ как в наступлении беременности, так и в поддержании нормального развития эмбриона.

Десять лет спустя та же группа ученых обнаружила корреляцию между концентрацией МИ в фолликулярной жидкости и качеством ооцитов [133]. Было отмечено, что фолликулы с более высоким уровнем МИ содержат ооциты лучшего качества, что указывало на потенциальную перспективу использования МИ в качестве маркера качества ооцитов. Тем не менее данные результаты противоречили существовавшей гипотезе J.E. Nestler о том, что ключевым фактором в патогенезе СПКЯ служит снижение конвертации МИ в ДХИ вследствие низкой активности эпимеразы, в силу чего применение МИ неэффективно у пациенток с СПКЯ.

В опубликованном недавно исследовании K. Ravanos и соавт. были приведены убедительные доказательства корреляции между соотношением МИ/ДХИ в фолликулярной жидкости и качеством blastocyst [30]. Показано, что у blastocyst хорошего качества соотношение МИ/ДХИ значительно выше, чем у blastocyst низкого качества, у которых в фолликулярной жидкости значительно преобладает количество ДХИ. Таким образом, доказано, что соотношение концентрации МИ/ДХИ может являться ценным биомаркером качества blastocyst, в том числе при прогнозировании наступления беременности.

Исходя из полученных данных, в большинстве исследований, посвященных использованию инозитола в циклах ВРТ у женщин с СПКЯ, был представлен именно МИ. Так, в ретроспективном исследовании A. Wdowiak и соавт. изучали эффективность доба-

вок МИ у женщин с СПКЯ, перенесших внутриплазматическую инъекцию сперматозоидов (ИКСИ). Ученые пришли к заключению, что комбинация 2 г МИ + 200 мкг фолиевой кислоты два раза в день увеличивает динамику развития эмбриона и ускоряет время достижения стадии blastocyst [134].

Два других исследования также подтвердили эффективность МИ в циклах ЭКО. В первом из них [135] авторы продемонстрировали, что назначение 1 г МИ + 400 мкг фолиевой кислоты женщинам с СПКЯ значительно увеличивает количество зрелых ооцитов по сравнению с женщинами контрольной группы, получавшими только фолиевую кислоту. Во втором проспективном контролируемом рандомизированном исследовании назначали 4 г МИ и 400 мкг фолиевой кислоты 98 бесплодным пациенткам с СПКЯ, подвергавшимся контролируемой овариальной гиперстимуляции р-ФСГ и внутриматочной инсеминации [136]. Авторы отметили, что в группе, получавшей МИ, наблюдалось значительное снижение суммарной дозы р-ФСГ и продолжительности цикла стимуляции, а также более высокая частота наступления беременности по сравнению с контрольной группой.

Систематический обзор A.S. Laganà и соавт., включающий восемь РКИ с участием 812 пациенток, показал, что прием МИ позволяет снизить суммарную дозу ФСГ как у женщин с СПКЯ, так и у женщин без СПКЯ в циклах ЭКО. При этом продолжительность контролируемой овариальной гиперстимуляции уменьшилась только у пациенток с СПКЯ [137].

Другой систематический обзор также подтвердил эффективность назначения МИ в увеличении частоты наступления беременности и снижении суммарной дозы р-ФСГ у бесплодных пациенток без СПКЯ, проходивших индукцию овуляции и перенос эмбрионов в протоколах ИКСИ или ЭКО [138].

Наконец, недавнее двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное S. Mohammadi и соавт., подтвердило эффективность МИ у пациенток с «бедным» овариальным ответом [139]. Действительно, пероральный прием МИ данной целевой группой пациенток значительно улучшил результаты ВРТ, такие как частота наступления клинической беременности, улучшение показателей индекса чувствительности яичников к гонадотропной стимуляции. При этом суммарная доза гонадотропинов существенно снизилась.

Представленные исследования позволяют сделать некоторые выводы в области фармацевтической экономики о возможном снижении затрат, связанных с методами ВРТ, при включении добавок МИ, позволяющих сократить суммарную дозу назначаемого р-ФСГ во время проведения процедур.

Противоположные эффекты ДХИ (подавление синтеза эстрогенов при эстроген-зависимых заболеваниях у женщин, стимуляция синтеза андрогенов при мужском гипогонадизме)  
Открытие способности ДХИ модулировать экспрессию фермента ароматазы, тем самым влияя

на стероидогенез и, следовательно, на баланс андрогенов/эстрогенов [32], привело к пониманию того, что прием ДХИ может быть эффективным средством лечения метаболических, гормональных и репродуктивных нарушений как у женщин, так и у мужчин, при которых необходимо увеличить количество андрогенов и/или снизить уровень эстрогенов [128, 140] (рис. 4).

Так, исследование G. Monastera и соавт. [141] показало, что на фоне применения ДХИ (1 г/день) в течение месяца мужчинами с измененным гликемическим и/или гормональным статусом, пожелавшими добровольно принять участие в эксперименте, помимо нормализации уровня инсулина и индекса НОМА в крови также снижались сывороточные уровни эстрогена и эстрадиола (85,0 и 14,4% соответственно) и повышался уровень тестостерона и дегидроэпиандростерона (+23,4 и +13,8% соответственно). Таким образом, было получено подтверждение важной роли ДХИ в регуляции ароматазы и соотношения половых стероидов, что открывает новые перспективы для исследований и терапевтического применения этого стереоизомера инозитола.

Потенциальной целевой группой для дотации ДХИ среди мужчин могут быть пожилые пациенты с поздним гипогонадизмом, у которых нарушенная функция выработки адекватных уровней тестостерона привела к дефициту андрогенов [142, 143]. К характерным симптомам позднего гипогонадизма относятся снижение сексуальной активности, алопеция, бесплодие и эректильная дисфункция, что неуклонно сопряжено со снижением общего качества жизни.

Заместительная терапия тестостероном (ЗТТ) широко используется для лечения возрастного гипогонадизма, хотя целесообразность данного лечения до сих пор вызывает дискуссии [142].

Следует отметить, что в 2015 г. FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) выпустило предупреждение о потенциальных сердечно-сосудистых рисках, связанных с ЗТТ. Не исключен также риск угнетения гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси экзогенным тестостероном посредством отрицательной обратной связи, что может привести к вторичной недостаточности сперматогенеза и последующему бесплодию [144].

Ввиду того что ДХИ нормализует соотношение тестостерона и эстрадиола и улучшает концентрацию, моторику и морфологию сперматозоидов, а также выступает в роли ингибитора ароматазы и селективного модулятора рецепторов эстрогена (СМЭР), его дотация может служить альтернативой ЗТТ, особенно для лиц с ожирением или высоким сердечно-сосудистым риском [145]. Однако эти препараты еще не вошли в обычную клиническую практику. Но с учетом безопасности и хорошей переносимости [146] можно утверждать о терапевтическом потенциале ДХИ в альтернативном подходе к лечению мужского возрастного гипогонадизма.

В частности, обнадеживающие результаты получены в недавнем пилотном исследовании М.К.Р. Nordio и соавт., в котором у десяти пациентов после месяца ежедневного приема 1800 мг ДХИ наблюдалось значительное повышение уровней тестостерона и андростендиона в крови на фоне снижения содержания эстрадиола и эстрогена, что расценивалось как свидетельство влияния ДХИ на активность ароматазы. Прием ДХИ также положительно повлиял на показатель ИР, окружность талии, сексуальную активность и физическую силу пациентов [147].

Безусловно, с учетом таких многообещающих данных есть необходимость в проведении более масштабных когортных исследований.

Примечательно, что дефицит эстрогена предрасполагает мужчин к увеличению ожирения и метаболической дисфункции. Но парадокс заключается в том, что ожирение у мужчин, наоборот, связано с гиперэстрогенемией. При этом чрезмерная стимуляция эстрадиолом может провоцировать прогрессирование ожирения и метаболические расстройства [148]. В нескольких исследованиях показано, что у мужчин с ожирением низкий уровень циркулирующих андрогенов при повышенной концентрации эстрогена и 17-бета-эстрадиола [149, 150]. Причины корреляции ожирения с гиперэстрогенемией у мужчин точно не выявлены, но существует гипотеза о связи с полиморфизмом гена ароматазы CYP19A [151]. Предполагается, что повышенная периферическая ароматизация тестостерона у мужчин с ожирением может усиливать центральную передачу сигналов эстрадиола, подавляя выработку гонадотропина и способствуя устойчивому состоянию гипогонадотропного гипогонадизма [152].

Таким образом, проведенные исследования подтверждают очевидную пользу ДХИ для мужчин с ожирением, поскольку этот стереоизомер инозитола оптимизирует метаболизм глюкозы, снижает уровень инсулина в плазме, модулирует активность ароматазы и способствует выработке андрогенов.

В то же время у женщин терапевтическую значимость может иметь снижение уровня эстрогена при назначении ДХИ, например при лечении миомы матки. Миома матки – самая распространенная доброкачественная опухоль женской половой сферы. Ключевую роль в пролиферации клеток и опухолевом росте играют эстрогены и прогестерон [153]. Лейомиомы в основном протекают бессимптомно и, как правило, имеют тенденцию к регрессу после менопаузы [154]. Тем не менее у ряда пациенток отмечаются тяжелые симптомы, такие как тазовая боль, дисменорея и кровотечение.

К сожалению, на сегодняшний день не существует современных безопасных консервативных методов лечения миомы матки, особенно после того, как улипристала ацетат был удален с рынка в сентябре 2020 г. из-за редких, но серьезных гепатотоксических эффектов [155].

В то же время фармакологическое лечение off-label, включающее прогестагены, андрогены, антагони-

сты рецепторов эстрогена, селективные модуляторы рецепторов прогестерона (СМПР) и агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), доказало свою эффективность в уменьшении размера опухоли и клинических симптомов, а в некоторых случаях позволило избежать хирургического вмешательства. Как известно, экспрессия ароматазы в опухолевой ткани значительно выше таковой в неопухолевых (здоровых) тканях [156]. Сразу несколько исследовательских групп отметили избыточную экспрессию ароматазы в клетках миомы по сравнению с прилегающим к ней здоровым миометрием [157, 158]. Как следствие – высокий уровень эстрогенов *in situ*, способствующие росту миомы через интракринный/ аутокринный механизм [159]. Перспективным подходом к лечению миомы считается снижение уровня эстрогена [160]. Ингибиторы ароматазы, такие как летрозол, демонстрируют эффективность в уменьшении размера и объема миомы, а следовательно, улучшают качество жизни пациенток [161].

Поскольку ДХИ влияет на экспрессию ароматазы, неоспорим его терапевтический потенциал в качестве альтернативного варианта лечения миомы матки. О.М. Montanino описал случай двух пациенток с лейомиомой и обильными менструальными кровотечениями, которые пытались забеременеть с помощью ВРТ [162]. Женщины ежедневно принимали комбинацию галата эпигаллокатехина (EGCG), витамина D и низких доз ДХИ в течение трех месяцев. Ранее в ряде исследований [163–165] продемонстрировано, что природные соединения, такие как EGCG и витамин D, эффективны в уменьшении размера миомы, поэтому в данном контексте действие ДХИ мог бы усилить эффект от вышеописанной комбинации, что и наблюдал О.М. Montanino. Объем миомы сократился на 73,8 и 68,4%, а менструальной кровопотери – на 42,1 и 48,7%. Кроме того, спустя три месяца после окончания лечения обеим пациенткам провели процедуру ВРТ без предварительного оперативного вмешательства.

Полученные результаты свидетельствуют о потенциально высокой эффективности такой комбинации в уменьшении размеров миомы и менструального кровотечения. Кроме того, применение комбинации позволяет избежать хирургического вмешательства. Действие ДХИ как модулятора ароматазы не только объясняет значительное уменьшение размера миоматозных узлов в обоих описанных случаях, но и открывает новые перспективы для терапевтического использования ДХИ в качестве катализатора антипролиферативных и проапоптотических эффектов комбинации витамина D и EGCG. Достигнутые результаты требуют подтверждения в дальнейших масштабных исследованиях.

И наконец, дотация ДХИ может успешно использоваться у ановуляторных женщин для снижения синтеза эстрогена и индукции овуляции [140]. Основным методом индукции овуляции у таких пациенток являются СМЭР кломифена цитрат и ингибиторы ароматазы – летрозол или анастрозол. Эти препара-

ты подавляют биосинтез эстрогенов, тем самым снижая отрицательную обратную связь с гипоталамусом и выброс ГнРГ и ФСГ [166]. При этом они имеют ряд побочных эффектов, особенно связанных с применением летрозола, повышающего риск пороков развития сердца и скелета плода, что может стать противопоказанием к использованию у женщин репродуктивного возраста [167].

Действие ДХИ по снижению экспрессии фермента ароматазы аналогично летрозолу, поэтому он может стать эффективной альтернативой в циклах индукции овуляции. Но, учитывая последующее повышение уровня андрогенов, ассоциированное с влиянием ДХИ на экспрессию ароматазы, перед началом терапии необходимо тщательно изучить анамнез пациентки и оценить длительность приема во избежание негативного воздействия на яичники.

Способность ДХИ восстанавливать овуляцию у женщин с гиперинсулинемией хорошо изучена и обусловлена в основном инсулинсенсибилизирующим действием ДХИ, в результате которого улучшается передача сигналов инсулина и соответственно уменьшается системная гиперинсулинемия. К сожалению, пока подобные исследования у пациенток с ановуляцией, но без гиперинсулинемии отсутствуют.

Только в одном клиническом испытании оценивали эффект ДХИ в отношении восстановления овуляции у женщин без СПКЯ и лишнего веса [168]. У двух молодых пациенток после шести недель приема ДХИ 1200 мг/день наблюдались повышение уровня прогестерона с 0,5 до 12 нг/мл и утолщение эндометрия, что сопровождалось возобновлением менструального цикла и наступлением овуляции. Исходя из полученных результатов и нормального уровня инсулина у обеих женщин, маловероятно, что регуляция инсулина сыграла ключевую роль в восстановлении овуляторной функции. Авторы предположили, что ДХИ главным образом действовал на экспрессию ароматазы, подавляя биосинтез эстрогенов и способствуя высвобождению ФСГ.

Для подтверждения указанных свойств ДХИ в предварительном наблюдении необходимы дальнейшие контролируемые исследования с соответствующей выборкой пациентов.

#### Доза и длительность приема ДХИ у женщин с СПКЯ

Несмотря на то что оба стереоизомера инозитола показали терапевтическую эффективность у женщин с СПКЯ и могут представлять возможную альтернативу традиционным методам лечения, выявленные свойства ДХИ в качестве модулятора ароматазы и молекулы, повышающей уровень андрогенов, безусловно, требуют дальнейшего изучения его клинического применения. В частности, при назначении ДХИ в качестве монодобавки рекомендуемые дозы и сроки лечения должны быть тщательно оценены и адаптированы к различным клиническим ситуациям. Как уже отмечалось, прием высоких доз ДХИ в течение длительного периода времени может существенно влиять на стероидогенез, повышая уровень

андрогенов и ухудшая клиническую картину больных, особенно пациенток с СПКЯ, уже характеризующихся гиперандрогенией.

Так, A. Vevalacqua и соавт. предположили, что аналогично ингибитору ароматазы летрозолу высокие дозы ДХИ, вводимые здоровым самкам мышей, индуцируют андрогенную модель, подобную СПКЯ, или вызывают другие образования яичников [56]. Для подтверждения своей теории авторы вводили самкам мышей дикого типа 250, 500 и 1000 мг/кг/день ДХИ в течение трех недель. Такая доза обеспечивала поступление ДХИ в количестве 5, 10 или 20 мг/сут на мышь, что в пересчете на человека соответствовало 1200, 2400 или 4800 мг ДХИ в день [169].

Все применяемые дозы ДХИ вызывали гистологические изменения яичников по типу СПКЯ у человека и были аналогичны изменениям, наблюдаемым у мышей, получавших летрозол в качестве положительного контроля. Кроме того, матки у мышей, получавших ДХИ, макроскопически напоминали матки ановуляторных животных, а уровни тестостерона увеличивались в несколько раз по сравнению с уровнями у мышей отрицательного контроля. Зарегистрированное снижение экспрессии ароматазы в яичниках также стало первым свидетельством специфической регуляции ароматазы, опосредованной ДХИ в системе *in vivo*, и подтвердило более ранние экспериментальные наблюдения S. Sacchi за культивируемыми клетками гранулезы человека [32].

В исследовании также отмечалось, что назначение мышам 500 и 1000 мг/кг ДХИ в день вызывало нарушение гистологической структуры яичников и выраженное снижение сывороточного уровня тестостерона, не влияя при этом на содержание ароматазы в яичниках как в отрицательном, так и в положительном контроле. Авторы предположили, что лечение ДХИ могло блокировать нормальные гормональные взаимодействия в яичниках путем ингибирования экспрессии/активности цитохрома P450<sub>scc</sub>, который катализирует первую стадию стероидогенного каскада. В целом полученные результаты должны мотивировать исследователей на определение оптимальной терапевтической дозы ДХИ, учитывая его двойное действие, а также принимая в расчет исходные метаболические и гормональные параметры пациентов.

Таким образом, становится очевидно, что ДХИ, улучшая одни клинические параметры, может негативно влиять на другие. Поэтому необходимо рассчитывать суточные дозы и длительность приема ДХИ с учетом особенностей заболевания [128]. Конечно, все эти наблюдения и гипотезы нуждаются в подтверждении в рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследованиях с большой выборкой пациентов.

#### Повышение системной абсорбции инозитола (доза и время приема, фармацевтические подходы)

Фармакокинетические исследования показали, что для улучшения кишечной абсорбции МИ следует принимать два раза в день, вне приема пищи и в ра-

зовой дозе 2 г [170]. Однако от 25 до 75% пациенток продемонстрировали отсутствие эффекта от терапии МИ [171] и были обозначены нами как «инозитол-резистентные». Причины явления резистентности к инозитолу до конца не понятны. Так, в исследовании S. Gerli и соавт. в ответ на прием МИ у пациенток значительно снизился уровень тестостерона, как общего, так и свободного, и увеличился уровень ГСПГ [172]. Вместе с тем в исследовании Z. Kapenov и соавт. многие пациентки оказались резистентными к терапии, причем большинство из них страдали ожирением [173]. Исходя из этого, можно предположить, что ожирение, ИР, а также гиперандрогения, дисбиоз и различная биодоступность соединений могут нарушать системную абсорбцию МИ и представлять собой потенциальные факторы риска резистентности к терапии инозитолом. В связи с этим улучшение пероральной абсорбции МИ представляет одну из важных задач клинической практики.

Для улучшения кишечной абсорбции многих препаратов часто используется фармацевтический метод инкапсулирования действующего вещества в мягкие гелевые капсулы [174–177].

Основываясь на этих данных, производители начали выпускать МИ в форме мягких гелевых капсул, что значительно улучшило его абсорбцию в желудочно-кишечном тракте и позволило достичь такого же уровня инозитола в крови при снижении на треть принимаемой дозы инозитола по сравнению с порошковой формой препарата [170].

Недавно была изучена эффективность введения комбинации МИ и  $\alpha$ -LA, хорошо известного нутриента, обеспечивающего транспорт ионов металлов и витаминов [178, 179]. Фармакокинетическое исследование G. Monastra и соавт. с участием 18 здоровых добровольцев [180] показало, что комбинация МИ и  $\alpha$ -LA гарантирует большую биодоступность МИ по сравнению с приемом одного МИ, поскольку концентрация МИ в плазме крови значительно выше при комбинированном приеме.

Следующее исследование O.M. Montanino, опубликованное в 2018 г., подтвердило клиническую эффективность комбинированного лечения. На начальном этапе 37 пациенткам назначали МИ, после чего у 23 из них (62%) наступила овуляция. У 14 (38%) выявлена резистентность к терапии, что показало отсутствие подъема уровня МИ в плазме крови. Когда инозитол-резистентным пациенткам было предложено комбинированное лечение МИ +  $\alpha$ -LA, сывороточный уровень МИ значительно возрос, улучшились липидный и гормональный профили, у 86% женщин наступила овуляция [181]. В том же году был выяснен механизм, лежащий в основе этого эффекта. G. Monastra и соавт. обнаружили, что в присутствии  $\alpha$ -LA МИ увеличил свое прохождение через монослой клеток Caco-2, используемых в качестве стандартной модели кишечного эпителия *in vitro* [182]. В присутствии  $\alpha$ -LA происходило временное открытие плотного соединения между клетками, что содействовало пассив-

ному транспорту МИ (рис. 7). Подобный эффект наблюдался и в случае комбинации  $\alpha$ -LA с ДХИ [183]. Несколько лет спустя, стремясь расширить и дополнительно изучить результаты, полученные О.М. Montanino [181], М.И. Hernandez и соавт. [184] провели многоцентровое клиническое исследование эффективности комбинации МИ +  $\alpha$ -LA у женщин с СПКЯ в Мексике и Италии. После трехмесячной терапии у всех пациенток уровень прогестерона значительно увеличился, а уровни ИМТ, глюкозы, инсулина, ФСГ снизились, улучшился показатель ЛГ, хотя и не во всех случаях значительно. В течение последующего шестимесячного наблюдения данные показатели оставались стабильными.

В целом полученные результаты указывают на то, что плохая кишечная абсорбция МИ может служить ограничивающим фактором для успешного лечения СПКЯ, но при этом существуют эффективные способы решения данной проблемы.

Последствия дефицита инозитола, связанного с фармакологическим лечением, мальабсорбцией или конкуренцией с пищевой глюкозой. Необходимо учитывать, что прием высокой дозы ДХИ или других сахароподобных молекул в комбинации с МИ может негативно влиять на его биодоступность в организме. Действительно, как показали S. Garzon и соавт., принимаемые совместно с МИ сорбитол, ДХИ и мальтодекстрин значительно снижают его абсорбцию и концентрацию в плазме крови по сравнению с приемом одного МИ [7]. Этот эффект авторы объяснили конкуренцией между молекулами при их взаимодействии с кишечными транспортерами, в основном с SMIT2. Транспортёр SMIT2 проявляет сходное сродство к обоим стереои-

зомерам инозитола, о чем свидетельствуют значения  $K_m$ : 120–150 мкМ для МИ и 110–130 мкМ для ДХИ. Однако в физиологических условиях концентрация ДХИ в сыворотке крови менее 100 нМ, и поэтому маловероятно, что он может влиять на абсорбцию МИ, концентрация которого в сыворотке крови обычно значительно выше (от 26,8 до 43,0 мкМ) [185, 186]. Сказанное относится и к комбинации МИ/ДХИ в соотношении 40:1, соответствующем нормальному соотношению в сыворотке крови.

Напротив, при потреблении ДХИ в высоких дозах (1 г и более) может возникнуть сильная конкуренция с МИ за транспортер SMIT2, что снизит кишечную абсорбцию МИ и, следовательно, патологически изменит соотношение МИ/ДХИ в плазме крови.

Кроме этого, не стоит недооценивать значение в метаболизме инозитола некоторых фармакологических препаратов, таких как вальпроат натрия, относящийся к антиэпилептическим средствам, и препараты лития, применяемые при биполярном расстройстве. Механизм действия названных препаратов основан на «гипотезе истощения инозитола» [187], согласно которой литий действует в качестве ингибитора монофосфатазы и инозитолполифосфатазы, ключевых ферментов синтеза инозитола, а вальпроат натрия ингибирует миоинозитолфосфатсинтазу.

Безусловно, терапевтический эффект этих препаратов весьма значим, поскольку они контролируют судороги и расстройства настроения. Но их длительное применение вызывает серьезные побочные эффекты, главным образом связанные с истощением инозитола в периферических тканях. Наиболее часто у пациентов развивается гипотиреоз, увеличивается масса тела, развиваются гиперинсулинемия, дислипидемия, кожные заболевания, нарушается функция

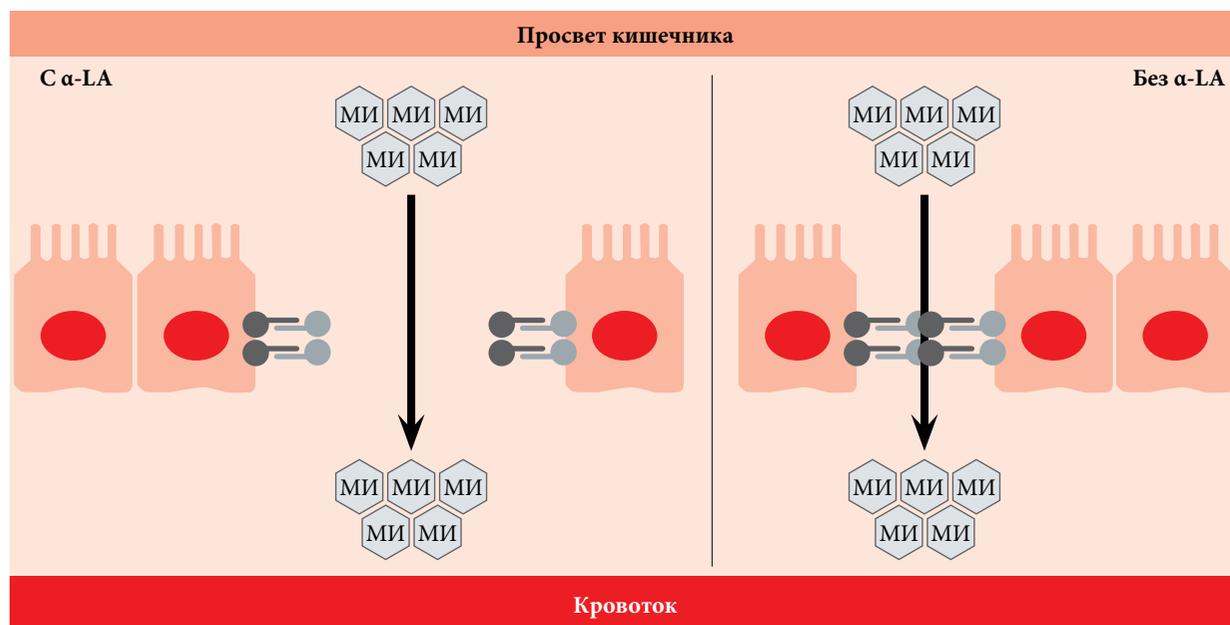


Рис. 7. Альфа-лактальбумин ( $\alpha$ -LA) увеличивает прохождение МИ через кишечный клеточный монослой, вызывая временное открытие плотных контактов между клетками

почек [188–190]. У большинства женщин, принимающих антиэпилептические препараты, развиваются симптомы СПКЯ [190–193], снижается уровень эстрадиола и прогестерона, повышается уровень тестостерона, что приводит к гипогонадизму, аменорее или олигоменорее, сексуальной дисфункции и бесплодию [194].

Хотя данные нарушения проходят сразу после отмены препарата или разрешаются спонтанно спустя несколько недель после прекращения терапии, они, безусловно, ухудшают качество жизни больных и снижают их приверженность проводимому лечению.

Для купирования развившихся симптомов СПКЯ можно рекомендовать прием МИ, доказавшего свою безопасность и эффективность в улучшении гормонального профиля, лечении симптомов гиперандрогении, нормализации менструального цикла, улучшении качества ооцитов и психологического статуса [54, 195]. Комбинация МИ с селеном способна восстанавливать функцию щитовидной железы у пациентов с субклиническим гипотиреозом или аутоиммунным тиреоидитом [196]. Таким образом, добавление МИ способно предупреждать развитие побочных реакций при лечении пациентов с биполярными расстройствами и эпилепсией.

Безусловно, доза МИ должна быть тщательно подобрана, чтобы не препятствовать основному фармакологическому терапевтическому эффекту препаратов. В ряде исследований сообщалось, что доза МИ 3–6 г/день эффективно купирует возможные побочные эффекты, но при этом не преодолевает гематоэнцефалический барьер и поэтому не препятствует фармакологическому действию лечебных препаратов на центральную нервную систему [197, 198]. С учетом того что МИ может конвертироваться в ДХИ, необходимо понимать, что медикаментозное истощение МИ влияет и на содержание ДХИ в организме и комбинированное введение МИ с ДХИ представляется терапевтически более эффективным, чем дотация одного МИ.

Даже при условии, что МИ естественным образом конвертируется в ДХИ, применение комбинации этих изомеров позволит восстановить истощение инозитола и его последствий более быстро и эффективно.

Возможное соотношение МИ/ДХИ в добавках может варьироваться от 10:1 до 100:1, но наиболее привлекательным представляется соотношение 80:1 в пользу МИ [190].

Обобщая изложенное, можно констатировать, что сопутствующая добавка инозитола пациентам, получающим терапию препаратами лития или антиэпилептическими средствами, позволит безопасно купировать возникающие побочные эффекты, что приведет к повышению приверженности пациентов лечению и улучшению качества их жизни.

## Заключение

В настоящее время научный подход к применению инозитола претерпел настоящую эволюцию, что свя-

зано с обнаружением существенных функциональных различий у стереоизомеров инозитола, несмотря на схожесть химической структуры.

Последние 20 лет исследований убедительно показали, что правильное соотношение МИ/ДХИ определяет здоровое состояние органов и тканей, в то время как дисбаланс уровней инозитола или его истощение может быть причиной различных заболеваний. Следовательно, восстановление физиологического соотношения инозитола или строго контролируемое изменение этого соотношения могут быть двумя разумными подходами к достижению терапевтического эффекта.

Консолидированные результаты проведенных исследований представили убедительные доказательства терапевтической эффективности инозитола при лечении СПКЯ, восстановления как женской, так и мужской репродуктивной функции, а также добавок МИ в профилактике ГСД и ДНТ.

Наиболее благотворное влияние у женщин с СПКЯ отмечается на фоне применения комбинации МИ/ДХИ в соотношении 40:1. В то же время обоснованность ее назначения должна быть дополнительно подтверждена крупномасштабными клиническими испытаниями, а также фармакокинетическими исследованиями.

Недавно подтвержденная роль ДХИ в качестве модулятора ароматазы заставила по-новому взглянуть на его клиническое применение исходя из того, что ДХИ участвует в стероидогенезе и способен изменять соотношение «эстроген/андроген» в организме в пользу андрогена. Поэтому назначение ДХИ в клинической практике должно осуществляться с учетом индивидуальных особенностей пациента. Очевидно, что женщины с СПКЯ, уже имеющие гиперандрогению, не получают пользы от лечения одним только ДХИ, особенно при длительном приеме и в высоких дозах. И наоборот, ДХИ может быть полезен пациентам, которым необходимо повысить уровень андрогенов за счет эстрогенов.

Безусловно, еще многое предстоит понять и узнать в отношении инозитола. Тем не менее за годы исследований инозитол медленно, но неуклонно приближался к классическим фармакологическим методам лечения, доказав свою эффективность, безопасность и высокую комплаентность со стороны пациентов.

*Все авторы прочитали и согласовали опубликованную версию рукописи.*

### **Финансирование:**

*исследование не получило внешнего финансирования.*

**Заявление институциональной комиссии по рассмотрению:** не распространяется.

**Заявление об информированном согласии:** не распространяется.

**Заявление о доступности данных:** не распространяется.

### **Конфликт интересов:**

*Simona Dinicola и Vittorio Unfer работают в Lo.Li. Pharma srl, Рим, Италия.*

## Литература

1. Scherer. Ueber eine neue, aus dem Muskelfleische gewonnene Zuckerart. Justus Liebig's Annalen Chemie. 1850; 73: 322–328.
2. Maquenne L. Préparation, propriétés et constitution se l'inosite. CR Hebd. Séance Acad. Sci. Paris. 1887; 104: 225–227.
3. Wang W.T., Safar J., Zopf D. Analysis of inositol by high-performance liquid chromatography. Anal. Biochem. 1990; 188: 432–435.
4. Murthy P.P. Structure and nomenclature of inositol phosphates, phosphoinositides, and glycosylphosphatidylinositols. Subcell. Biochem. 2006; 39: 1–19.
5. Kwon H.M., Yamauchi A., Uchida S., et al. Cloning of the cDNA for a Na<sup>+</sup>/myo-inositol cotransporter, a hypertonicity stress protein. J. Biol. Chem. 1992; 267: 6297–6301.
6. Hitomi K., Tsukagoshi N. cDNA sequence for rkST1, a novel member of the sodium ion-dependent glucose cotransporter family. Biochim. Biophys. Acta. 1994; 1190: 469–472.
7. Garzon S., Laganà A.S., Monastra G. Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiro-inositol or by glucose transporter inhibitors. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2019; 15: 697–703.
8. Berry G.T., Mallee J.J., Kwon H.M., et al. The human osmoregulatory Na<sup>+</sup>/myoinositol cotransporter gene (SLC5A3): molecular cloning and localization to chromosome 21. Genomics. 1995; 25: 507–513.
9. Miyakawa H., Woo S.K., Dahl S.C., et al. Tonicity-responsive enhancer binding protein, a rel-like protein that stimulates transcription in response to hypertonicity. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999; 96: 2538–2542.
10. Majunder A., Biswas B. (Eds.) Biology of inositols and phosphoinositides. Subcellular Biochemistry. Springer: New York, NY, USA, 2006.
11. Dinicola S., Minini M., Unfer V., et al. Nutritional and acquired deficiencies in inositol bioavailability. Correlations with metabolic disorders. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18: 2187.
12. Wong Y.H., Kalmbach S.J., Hartman B.K., Sherman W.R. Immunohistochemical staining and enzyme activity measurements show myo-inositol-1-phosphate synthase to be localized in the vasculature of brain. J. Neurochem. 1987; 48: 1434–1442.
13. Loewus M.W., Loewus F.A., Brillinger G.U., et al. Stereochemistry of the myo-inositol-1-phosphate synthase reaction. J. Biol. Chem. 1980; 255: 11710–11712.
14. Bizzarri M., Fuso A., Dinicola S., et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2016; 12: 1181–1196.
15. Ijuin T., Takenawa T. Regulation of insulin signaling and glucose transporter 4 (GLUT4) exocytosis by phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) phosphatase, skeletal muscle, and kidney enriched inositol polyphosphate phosphatase (SKIP). J. Biol. Chem. 2012; 287: 6991–6999.
16. Nestler J.E., Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. Gynecol. Endocrinol. 2015; 31: 501–505.
17. Bevilacqua A., Bizzarri M. Inositols in insulin signaling and glucose metabolism. Int. J. Endocrinol. 2018; 1968450.
18. Sun T.H., Heimark D.B., Nguyen T., et al. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002; 293: 1092–1098.
19. Fan C., Liang W., Wei M., et al. Effects of D-chiro-inositol on glucose metabolism in db/db mice and the associated underlying mechanisms. Front. Pharmacol. 2020; 11: 354.
20. Yap A., Nishiumi S., Yoshida K., Ashida H. Rat L6 myotubes as an in vitro model system to study GLUT4-dependent glucose uptake stimulated by inositol derivatives. Cytotechnology. 2007; 55: 103–108.
21. Heimark D., McAllister J., Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. Endocr. J. 2014; 61: 111–117.
22. Larner J., Huang L.C., Tang G., et al. Insulin mediators: Structure and formation. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol. 1988; 53 (2): 965–971.
23. Cabrera-Cruz H., Oróstica L., Plaza-Parrochia F., et al. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2020; 318: E237–E248.
24. Larner J., Romero G., Kennington A.S., et al. Duality in the mechanism of action of insulin. Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res. 1990; 24: 290–294.
25. Larner J., Price J.D., Heimark D., et al. Isolation, structure, synthesis, and bioactivity of a novel putative insulin mediator. A galactosamine chiro-inositol pseudo-disaccharide Mn<sup>2+</sup> chelate with insulin-like activity. J. Med. Chem. 2003; 46: 3283–3291.
26. Huang L.C., Fonteles M.C., Houston D.B., et al. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. III. Acute glycogenic and hypoglycemic effects of two inositol phosphoglycan insulin mediators in normal and streptozotocin-diabetic rats in vivo. Endocrinology. 1993; 132: 652–657.
27. Nestler J.E., Romero G., Huang L.C., et al. Insulin mediators are the signal transduction system responsible for insulin's actions on human placental steroidogenesis. Endocrinology. 1991; 129: 2951–2956.
28. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., de Vargas A.F., 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: 2001–2005.

29. Milewska E.M., Czyzyk A., Meczekalski B., Genazzani A.D. Inositol and human reproduction. From cellular metabolism to clinical use. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32: 690–695.
30. Ravanos K., Monastra G., Pavlidou T., et al. Can high levels of D-chiro-inositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017; 21: 5491–5498.
31. Larner J. D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int. J. Exp. Diabetes Res.* 2002; 3: 47–60.
32. Sacchi S., Marinaro F., Tondelli D., et al. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2016; 14: 52.
33. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19: 41–47.
34. Nestler J.E. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 1997; 15: 111–122.
35. Baillargeon J.P., Iuorno M.J., Nestler J.E. Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2003; 46: 325–340.
36. Abdalla M.A., Deshmukh H., Atkin S., Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020; 11.
37. Facchinetti F., Bizzarri M., Benvenga S., et al. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in obstetrics and gynecology: The link between metabolic syndrome and PCOS. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2015; 195: 72–76.
38. Kennington A.S., Hill C.R., Craig J., et al. Low urinary chiro-inositol excretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 373–378.
39. Carlomagno G., Unfer V., Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil. Steril.* 2011; 95: 2515–2516.
40. Unfer V., Carlomagno G., Papaleo E., et al. Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. *Reprod. Sci.* 2014; 21: 854–858.
41. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P., et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1314–1320.
42. Cheang K.I., Baillargeon J.P., Essah P.A., et al. Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2008; 57: 1390–1397.
43. Unfer V., Facchinetti F., Orrù B., et al. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr. Connect.* 2017; 6: 647–658.
44. Nordio M., Basciani S., Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: Comparison with other ratios. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019; 23: 5512–5521.
45. Thalamati S. A comparative study of combination of myo-inositol and D-chiro-inositol versus metformin in the management of polycystic ovary syndrome in obese women with infertility. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2019; 8: 825–829.
46. Bevilacqua A., Dragotto J., Giuliani A., Bizzarri M. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *J. Cell Physiol.* 2019; 234: 9387–9398.
47. Benelli E., Del Ghianda S., Di Cosmo C., Tonacchera M. A combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 3204083.
48. 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: 537–540.
49. 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: 575–581.
50. 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: 2293–2301.
51. Roseff S., Montenegro M. Inositol treatment for PCOS should be science-based and not arbitrary. *Int. J. Endocrinol.* 2020; 6461254.
52. Monastra G., Unfer V., Harrath A.H., Bizzarri M. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33: 1–9.
53. Facchinetti F., Unfer V., Dewailly D., et al. Inositols in polycystic ovary syndrome: an overview on the advances. *Trends Endocrinol. Metab.* 2020; 31: 435–447.
54. 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: 255–274.
55. Mendoza N., Diaz-Roperero M.P., Aragon M., et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 35: 695–700.

56. Bevilacqua A., Dragotto J., Lucarelli M., et al. High doses of D-chiro-inositol alone induce a PCO-like syndrome and other alterations in mouse ovaries. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 5691.
57. Chiefari E., Arcidiacono B., Foti D., Brunetti A. Gestational diabetes mellitus: an updated overview. *J. Endocrinol. Invest.* 2017; 40: 899–909.
58. Battista M.C., Hivert M.F., Duval K., Baillargeon J.P. Intergenerational cycle of obesity and diabetes: how can we reduce the burdens of these conditions on the health of future generations? *Exp. Diabetes Res.* 2011; 596060.
59. Hod M., Pretty M., Mahmood T. Joint position statement on universal screening for GDM in Europe by FIGO, EBCOG and EAPM. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2018; 228: 329–330.
60. Simmons D., Walters B.N., Rowan J.A., McIntyre H.D. Metformin therapy and diabetes in pregnancy. *Med. J. Aust.* 2004; 180: 462–464.
61. Hyer S., Balani J., Shehata H. Metformin in pregnancy: mechanisms and clinical applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19: 1954.
62. Simeonova-Krstevska S., Bogoev M., Bogoeva K., et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with gestational diabetes mellitus treated with diet, metformin or insulin. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2018; 6: 803–807.
63. Syngelaki A., Nicolaides K.H., Balani J., et al. Metformin versus placebo in obese pregnant women without diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 434–443.
64. Chiswick C., Reynolds R.M., Denison F., et al. Effect of metformin on maternal and fetal outcomes in obese pregnant women (EMPOWaR): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3: 778–786.
65. Begum M.R., Khanam N.N., Quadir E., et al. Prevention of gestational diabetes mellitus by continuing metformin therapy throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2009; 35: 282–286.
66. Glueck C.J., Goldenberg N., Wang P., et al. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum. Reprod.* 2004; 19: 510–521.
67. Glueck C.J., Pranikoff J., Aregawi D., Wang P. Prevention of gestational diabetes by metformin plus diet in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2008; 89: 625–634.
68. Vanky E., Stridsklev S., Heimstad R., et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: E448–E455.
69. Tahir F., Majid Z. Inositol supplementation in the prevention of gestational diabetes mellitus. *Cureus.* 2019; 11: e5671.
70. Facchinetti F., Cavalli P., Copp A.J., et al. Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research. An update on the use of inositols in preventing gestational diabetes mellitus (GDM) and neural tube defects (NTDs). *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020; 16: 1187–1198.
71. Asimakopoulou G., Pergialiotis V., Anastasiou E., et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation on the insulin resistance and the prevention of gestational diabetes mellitus: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020; 21: 633.
72. Vitale S.G., Corrado F., Caruso S., et al. Myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes in overweight non-obese women: Bioelectrical impedance analysis, metabolic aspects, obstetric and neonatal outcomes – a randomized and open-label, placebo-controlled clinical trial. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2021; 72 (5): 670–679.
73. Gambioli R., Forte G., Buzzaccarini G., et al. Myo-Inositol as a key supporter of fertility and physiological gestation. *Pharmaceuticals.* 2021; 14: 504.
74. D'Anna R., Corrado F., Loddo S., et al. Myoinositol plus – lactalbumin supplementation, insulin resistance and birth outcomes in women with gestational diabetes mellitus: a randomized, controlled study. *Sci. Rep.* 2021; 11: 8866.
75. Godfrey K.M., Barton S.J., El-Heis S., et al. Myo-Inositol, probiotics, and micronutrient supplementation from preconception for glycemia in pregnancy: nipper international multicenter double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2021; 44: 1091–1099.
76. Greene N.D., Leung K.Y., Copp A.J. Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects. *Birth Defects Res.* 2017; 109: 68–80.
77. Cockroft D.L. Changes with gestational age in the nutritional requirements of postimplantation rat embryos in culture. *Teratology.* 1988; 38: 281–290.
78. Cockroft D.L., Brook F.A., Copp A.J. Inositol deficiency increases the susceptibility to neural tube defects of genetically predisposed (curly tail) mouse embryos in vitro. *Teratology.* 1992; 45: 223–232.
79. Groenen P.M., Peer P.G., Wevers R.A., et al. Maternal myoinositol, glucose, and zinc status is associated with the risk of offspring with spina bifida. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 713–1719.
80. Cindrova-Davies T., Jauniaux E., Elliot M.G., et al. RNA-seq reveals conservation of function among the yolk sacs of human, mouse, and chicken. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114: e4753–e4761.
81. Guan G., Dai P., Shechter I. cDNA cloning and gene expression analysis of human myo-inositol 1-phosphate synthase. *Arch. Biochem. Biophys.* 2003; 417: 251–259.
82. Groenen P.M., Klootwijk R., Schijvenaars M.M., et al. Spina bifida and genetic factors related to myo-inositol, glucose, and zinc. *Mol. Genet. Metab.* 2004; 82: 154–161.
83. Jauniaux E., Hempstock J., Teng C., et al. Polyol concentrations in the fluid compartments of the human conceptus during the first trimester of pregnancy: Maintenance of redox potential in a low oxygen environment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 1171–1175.
84. D'Souza S.W., Copp A.J., Greene N.D.E., Glazier J.D. Maternal inositol status and neural tube defects: a role for the human yolk sac in embryonic inositol delivery? *Adv. Nutr.* 2021; 12: 212–222.

85. Gustavsson P, Copp A.J., Greene N.D. Grainyhead genes and mammalian neural tube closure. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2008; 82: 728–735.
86. Greene N.D. Copp A.J. Inositol prevents folate-resistant neural tube defects in the mouse. *Nat. Med.* 1997; 3: 60–66.
87. Cogram P., Hynes A., Dunlevy L.P., et al. Specific isoforms of protein kinase C are essential for prevention of folate-resistant neural tube defects by inositol. *Hum. Mol. Genet.* 2004; 13: 7–14.
88. Cogram P., Tesh S., Tesh J., et al. D-chiro-inositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 2451–2458.
89. Battaglia F.C., Meschia G., Blechner J.N., Barron D.H. The free myo-inositol concentration of adult and fetal tissues of several species. *Q. J. Exp. Physiol. Cogn. Med. Sci.* 1961; 46: 188–193.
90. Di Paolo G., De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature.* 2006; 443: 651–657.
91. Goto M.P., Goldman A.S. Diabetic embryopathy. *Curr. Opin. Pediatr.* 1994; 6: 486–491.
92. Rasmussen S.A., Chu S.Y., Kim S.Y., et al. Maternal obesity and risk of neural tube defects: a metaanalysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 198: 611–619.
93. Hendricks K.A., Nuno O.M., Suarez L., Larsen R. Effects of hyperinsulinemia and obesity on risk of neural tube defects among Mexican Americans. *Epidemiology.* 2001; 12: 630–635.
94. Ray J.G., Thompson M.D., Vermeulen M.J., et al. Metabolic syndrome features and risk of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007; 7: 21.
95. Shaw G.M., Quach T., Nelson V., et al. Neural tube defects associated with maternal periconceptional dietary intake of simple sugars and glycemic index. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003; 78: 972–978.
96. Yazdy M.M., Liu S., Mitchell A.A., Werler M.M. Maternal dietary glycemic intake and the risk of neural tube defects. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 171: 407–414.
97. Greene D.A. Sorbitol, myo-inositol and sodium-potassium ATPase in diabetic peripheral nerve. *Drugs.* 1986; 32 (2): 6–14.
98. Hod M., Star S., Passonneau J.V., et al. Effect of hyperglycemia on sorbitol and myo-inositol content of cultured rat conceptus: failure of aldose reductase inhibitors to modify myo-inositol depletion and dysmorphogenesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986; 140: 974–980.
99. Sussman I., Matschinsky F.M. Diabetes affects sorbitol and myo-inositol levels of neuroectodermal tissue during embryogenesis in rat. *Diabetes.* 1988; 37: 974–981.
100. Baker L., Piddington R., Goldman A., et al. Myo-inositol and prostaglandins reverse the glucose inhibition of neural tube fusion in cultured mouse embryos. *Diabetologia.* 1990; 33: 593–596.
101. Hod M., Star S., Passonneau J., et al. Glucose-induced dysmorphogenesis in the cultured rat conceptus: prevention by supplementation with myo-inositol. *Isr. J. Med. Sci.* 1990; 26: 541–544.
102. Greene N.D., Copp A.J. Neural tube defects. *Annu. Rev. Neurosci.* 2014; 37: 221–242.
103. Berry R.J., Li Z., Erickson J.D., et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1485–1490.
104. Crider K.S., Bailey L.B., Berry R.J. Folic acid food fortification – its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients.* 2011; 3: 370–384.
105. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 1991; 338: 131–137.
106. Mosley B.S., Cleves M.A., Siega-Riz A.M., et al. Neural tube defects and maternal folate intake among pregnancies conceived after folic acid fortification in the United States. *Am. J. Epidemiol.* 2009; 169: 9–17.
107. Cavalli P., Copp A.J. Inositol and folate resistant neural tube defects. *J. Med. Genet.* 2002; 39: E5.
108. Cavalli P., Tonni G., Grosso E., Poggiani C. Effects of inositol supplementation in a cohort of mothers at risk of producing an NTD pregnancy. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* 2011; 91: 962–965.
109. Greene N.D., Leung K.Y., Gay V., et al. Inositol for the prevention of neural tube defects: a pilot randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2016; 115: 974–983.
110. Yeung C.H., Anapolski M., Setiawan I., et al. Effects of putative epididymal osmolytes on sperm volume regulation of fertile and infertile c-ros transgenic mice. *J. Androl.* 2004; 25: 216–223.
111. De Luca M.N., Colone M., Gambioli R., et al. Oxidative stress and male fertility: role of antioxidants and inositols. *Antioxidants.* 2021; 10: 1283.
112. Condorelli R.A., La Vignera S., Bellanca S., et al. Myoinositol: does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility? *Urology.* 2012; 79: 1290–1295.
113. Martínez-Heredia J., de Mateo S., Vidal-Taboada J.M., et al. Identification of proteomic differences in asthenozoospermic sperm samples. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 783–791.
114. Colone M., Marelli G., Unfer V., et al. Inositol activity in oligoasthenoteratospermia – an in vitro study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010; 14: 891–896.
115. Condorelli R.A., Barbagallo F., Calogero A.E., et al. D-chiro-inositol improves sperm mitochondrial membrane potential: in vitro evidence. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 1373.
116. Artini P.G., Casarosa E., Carletti E., et al. In vitro effect of myo-inositol on sperm motility in normal and oligoasthenospermia patients undergoing in vitro fertilization. *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33: 109–112.

117. Rubino P, Palini S, Chigioni S., et al. Improving fertilization rate in ICSI cycles by adding myoinositol to the semen preparation procedures: a prospective, bicentric, randomized trial on sibling oocytes. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2015; 32: 387–394.
118. Gulino F.A., Leonardi E., Marilli I., et al. Effect of treatment with myo-inositol on semen parameters of patients undergoing an IVF cycle: in vivo study. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32: 65–68.
119. Palmieri M., Papale P., Della Ragione A., et al. In vitro antioxidant treatment of semen samples in assisted reproductive technology: effects of myo-inositol on nemaspermic parameters. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2839041.
120. Calogero A.E., Gullo G., La Vignera S., et al. Myoinositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Andrology.* 2015; 3: 491–495.
121. Montanino Oliva M., Minutolo E., Lippa A., et al. Effect of myoinositol and antioxidants on sperm quality in men with metabolic syndrome. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 1674950.
122. Montanino Oliva M., Buonomo G., Carra M.C., 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: 2704–2709.
123. Santoro M., Aquila S., Russo G. Sperm performance in oligoasthenoeratozoospermic patients is induced by a nutraceuticals mix, containing mainly myo-inositol. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2021; 67: 50–63.
124. Watson P.F. The causes of reduced fertility with cryopreserved semen. *Anim. Reprod. Sci.* 2000; 60–61: 481–492.
125. Mohammadi F., Varanloo N., Heydari Nasrabadi M., et al. Supplementation of sperm freezing medium with myoinositol improve human sperm parameters and protects it against DNA fragmentation and apoptosis. *Cell Tissue Bank.* 2019; 20: 77–86.
126. Stocco C. Tissue physiology and pathology of aromatase. *Steroids.* 2012; 77: 27–35.
127. Erickson G.F., Hsueh A.J., Quigley M.E., et al. Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 49: 514–519.
128. Gambioli R., Forte G., Aragona C., et al. The use of D-chiro-inositol in clinical practice. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25: 438–446.
129. Monastra G., Vucenik I., Harrath A.H., et al. PCOS and inositols: controversial results and necessary clarifications. Basic differences between D-chiro and myo-inositol. *Front. Endocrinol.* 2021; 12: 660381.
130. Bizzarri M., Cucina A., Dinicola S., et al. Does myo-inositol effect on PCOS follicles involve cytoskeleton regulation? *Med. Hypotheses.* 2016; 91: 1–5.
131. Unfer V., Dinicola S., Laganà A.S., Bizzarri M. Altered ovarian inositol ratios may account for pathological steroidogenesis in PCOS. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 7157.
132. Chiu T.T., Tam P.P. A correlation of the outcome of clinical in vitro fertilization with the inositol content and embryotrophic properties of human serum. *J. Assist. Reprod. Genet.* 1992; 9: 524–530.
133. Chiu T.T., Rogers M.S., Law E.L., et al. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum. Reprod.* 2002; 17: 1591–1596.
134. Wdowiak A. Myoinositol improves embryo development in PCOS patients undergoing ICSI. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 6273298.
135. Vartanyan E.V., Tsaturova K.A., Devyatova E.A., et al. Improvement in quality of oocytes in polycystic ovarian syndrome in programs of in vitro fertilization. *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33: 8–11.
136. Özay Ö.E., Özay A.C., Çağlıyan E., et al. Myo-inositol administration positively effects ovulation induction and intrauterine insemination in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled, randomized trial. *Gynecol. Endocrinol.* 2017; 33: 524–528.
137. Laganà A.S., Vitagliano A., Noventa M., et al. Myo-inositol supplementation reduces the amount of gonadotropins and length of ovarian stimulation in women undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 298: 675–684.
138. Zheng X., Lin D., Zhang Y., et al. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET. *Medicine.* 2017; 96: e8842.
139. Mohammadi S., Eini F., Bazarganipour F., et al. The effect of Myo-inositol on fertility rates in poor ovarian responder in women undergoing assisted reproductive technique: a randomized clinical trial. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021; 19: 61.
140. Laganà A.S., Garzon S., Unfer V. New clinical targets of d-chiro-inositol: rationale and potential applications. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2020; 16: 703–710.
141. Monastra G., Vazquez-Levin M., Bezerra Espinola M.S., et al. D-chiro-inositol, an aromatase down-modulator, increases androgens and reduces estrogens in male volunteers: a pilot study. *Basic Clin. Androl.* 2021; 31: 13.
142. Tsametis C.P., Isidori A.M. Testosterone replacement therapy: for whom, when and how? *Metabolism.* 2018; 86: 69–78.
143. Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J., et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 2536–2559.
144. Sukegawa G., Tsuji Y. Risk of male infertility due to testosterone replacement therapy for Late-Onset Hypogonadism (LOH). *Hinyokika Kyo.* 2020; 66: 407–409.
145. Tan R.B., Guay A.T., Hellstrom W.J. Clinical use of aromatase inhibitors in adult males. *Sex. Med. Rev.* 2014; 2: 79–90.
146. Carlomagno G., Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011; 15: 931–936.
147. Nordio M.K.P., Chiefari A., Puliani G. D-chiro-inositol improves testosterone levels in hypogonadal males: a pilot study. *Basic Clin. Androl.* 2021.

148. Hess R.A., Cooke P.S. Estrogen in the male: a historical perspective. *Biol. Reprod.* 2018; 99: 27–44.
149. Schneider G., Kirschner M.A., Berkowitz R., Ertel N.H. Increased estrogen production in obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1979; 48: 633–638.
150. MacDonald A.A., Herbison G.P., Showell M., Farquhar C.M. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2010; 16: 293–311.
151. Hammoud A., Carrell D.T., Meikle A.W., et al. An aromatase polymorphism modulates the relationship between weight and estradiol levels in obese men. *Fertil. Steril.* 2010; 94: 1734–1738.
152. Mah P.M., Wittert G.A. Obesity and testicular function. *Mol. Cell Endocrinol.* 2010; 316: 180–186.
153. Tinelli A., Gustapane S., D'Oria O., et al. Nutraceuticals in fibroid management after ulipristal acetate administration: an observational study on patients' compliance. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2021.
154. Stewart E.A., Laughlin-Tommaso S.K., Catherino W.H., et al. Uterine fibroids. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016; 2: 16043.
155. Meunier L., Meszaros M., Pageaux G.P., et al. Acute liver failure requiring transplantation caused by ulipristal acetate. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2020; 44: e45–e49.
156. Brodie A., Lu Q., Nakamura J. Aromatase in the normal breast and breast cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1997; 61: 281–286.
157. Imir A.G., Lin Z., Yin P., et al. Aromatase expression in uterine leiomyomata is regulated primarily by proximal promoters I.3/II. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 1979–1982.
158. Ishikawa H., Reierstad S., Demura M., et al. High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 1752–1756.
159. Sumitani H., Shozu M., Segawa T., et al. In situ estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology.* 2000; 141: 3852–3861.
160. Al-Hendy A., Diamond M.P., El-Sohemy A., Halder S.K. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates expression of sex steroid receptors in human uterine fibroid cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100: E572–E582.
161. Sinai Talaulikar V. Medical therapy for fibroids: an overview. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2018; 46: 48–56.
162. Montanino Oliva M. D-chiro-inositol, vitamin D and epigallocatechin gallate avoid surgery in women with uterine fibroids: 2 case reports. *Eur. Med. J.* 2021; 9: 95–101.
163. Roshdy E., Rajaratnam V., Maitra S., et al. Treatment of symptomatic uterine fibroids with green tea extract: a pilot randomized controlled clinical study. *Int. J. Womens Health.* 2013; 5: 477–486.
164. Ciavattini A., Delli Carpini G., Serri M., et al. Hypovitaminosis D and “small burden” uterine fibroids: opportunity for a vitamin D supplementation. *Medicine.* 2016; 95: e5698.
165. Miriello D., Galanti F., Cignini P., et al. Uterine fibroids treatment: do we have new valid alternative? Experiencing the combination of vitamin D plus epigallocatechin gallate in childbearing age affected women. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25: 2843–2851.
166. Shaw N.D., Histed S.N., Srouji S.S., et al. Estrogen negative feedback on gonadotropin secretion: evidence for a direct pituitary effect in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 95: 1955–1961.
167. Tulandi T., Martin J., Al-Fadhli R., et al. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil. Steril.* 2006; 85: 1761–1765.
168. Bezerra Espinola M.S., Laganà A.S., Bilotta G., et al. D-chiro-inositol induces ovulation in non-PCOS, non-insulin-resistant young women likely by modulating aromatase expression: two case reports. *Am. J. Case Rep.* 2021; 22: e932722.
169. Nair A., Morsy M.A., Jacob S. Dose translation between laboratory animals and human in preclinical and clinical phases of drug development. *Drug Dev. Res.* 2018; 79: 373–382.
170. Carlomagno G., De Grazia S., Unfer V., Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2012; 9: 267–271.
171. Kamenov Z., Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules.* 2020; 25: 5566.
172. Gerli S., Papaleo E., Ferrari A., Di Renzo G.C. 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.* 2007; 11: 347–354.
173. Kamenov Z., Kolarov G., Gateva A., et al. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31: 131–135.
174. Vita R., Fallahi P., Antonelli A., Benvenega S. The administration of L-thyroxine as soft gel capsule or liquid solution. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2014; 11: 1103–1111.
175. Fallahi P., Ferrari S.M., Ruffilli I., et al. Advancements in the treatment of hypothyroidism with L-T4 liquid formulation or soft gel capsule: an update. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2017; 14: 647–655.
176. Figgitt D.P., Plosker G.L. Saquinavir soft-gel capsule: an updated review of its use in the management of HIV infection. *Drugs.* 2000; 60: 481–516.
177. Proietti S., Carlomagno G., Dinicola S., Bizzarri M. Soft gel capsules improve melatonin's bioavailability in humans. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2014; 10: 1193–1198.
178. Wang X., Ai T., Meng X.L., et al. In vitro iron absorption of  $\alpha$ -lactalbumin hydrolysate-iron and  $\beta$ -lactoglobulin hydrolysate-iron complexes. *J. Dairy Sci.* 2014; 97: 2559–2566.
179. Delavari B., Saboury A.A., Atri M.S., et al. Alpha-lactalbumin: a new carrier for vitamin D3 food enrichment. *Food Hydrocoll.* 2015; 45: 124–131.
180. Monastra G., Sambuy Y., Ferruzza S., et al. Alpha-lactalbumin effect on myo-inositol intestinal absorption: in vivo and in vitro. *Curr. Drug Deliv.* 2018; 15: 1305–1311.

181. Montanino Oliva M., Buonomo G., Calcagno M., Unfer V. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositolresistant PCOS women. *J. Ovarian Res.* 2018; 11: 38.
182. Sambuy Y., De Angelis I., Ranaldi G., et al. The Caco-2 cell line as a model of the intestinal barrier: influence of cell and culture-related factors on Caco-2 cell functional characteristics. *Cell Biol. Toxicol.* 2005; 21: 1–26.
183. Ranaldi G., Ferruzza S., Natella F., et al. Enhancement of D-chiro-inositol transport across intestinal cells by alpha-lactalbumin peptides. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24: 10143–10154.
184. Hernandez Marin I., Picconi O., Laganà A.S., et al. A multicenter clinical study with myo-inositol and alpha-lactalbumin in Mexican and Italian PCOS patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25: 3316–3324.
185. Leung K.Y., Mills K., Burren K.A., et al. Quantitative analysis of myo-inositol in urine, blood and nutritional supplements by high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2011; 879: 2759–2763.
186. Ostlund R.E.Jr., McGill J.B., Herskowitz I., et al. D-chiro-inositol metabolism in diabetes mellitus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993; 90: 9988–9992.
187. Deranieh R.M., Greenberg M.L. Cellular consequences of inositol depletion. *Biochem. Soc. Trans.* 2009; 37: 1099–1103.
188. Murru A., Popovic D., Pacchiarotti I., et al. Management of adverse effects of mood stabilizers. *Curr. Psychiatry Rep.* 2015; 17: 603.
189. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int. J. Bipolar Disord.* 2016; 4: 27.
190. Lepore E., Lauretta R., Bianchini M., et al. Inositols depletion and resistance: principal mechanisms and therapeutic strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 6796.
191. Genton P., Bauer J., Duncan S., et al. On the association between valproate and polycystic ovary syndrome. *Epilepsia.* 2001; 42: 295–304.
192. Bilo L., Meo R. Polycystic ovary syndrome in women using valproate: a review. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24: 562–570.
193. Hu X., Wang J., Dong W., et al. A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011; 97: 73–82.
194. Viswanathan L.G., Satishchandra P., Bhimani B.C., et al. Polycystic ovary syndrome in patients on antiepileptic drugs. *Ann. Indian Acad. Neurol.* 2016; 19: 339–343.
195. Cantelmi T., Lambiase E., Unfer V.R., et al. Inositol treatment for psychological symptoms in Polycystic Ovary Syndrome women. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021; 25: 2383–2389.
196. Nordio M., Basciani S. Treatment with myo-inositol and selenium ensures euthyroidism in patients with autoimmune thyroiditis. *Int. J. Endocrinol.* 2017; 2549491.
197. Allan S.J., Kavanagh G.M., Herd R.M., Savin J.A. The effect of inositol supplements on the psoriasis of patients taking lithium: a randomized, placebo-controlled trial. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150: 966–969.
198. Koutoungelos K., Vaidakis N., Zervas I., et al. Administration of inositol to a patient with bipolar disorder and psoriasis: a case report. *Cases J.* 2010; 3: 69.

### Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches

*Myo-inositol (myo-Ins) and D-chiro-inositol (D-chiro-Ins) are natural compounds involved in many biological pathways. Since the discovery of their involvement in endocrine signal transduction, myo-Ins and D-chiro-Ins supplementation has contributed to clinical approaches in ameliorating many gynecological and endocrinological diseases. Currently both myo-Ins and D-chiro-Ins are well-tolerated, effective alternative candidates to the classical insulin sensitizers, and are useful treatments in preventing and treating metabolic and reproductive disorders such as polycystic ovary syndrome (PCOS), gestational diabetes mellitus (GDM), and male fertility disturbances, like sperm abnormalities. Moreover, besides metabolic activity, myo-Ins and D-chiro-Ins deeply influence steroidogenesis, regulating the pools of androgens and estrogens, likely in opposite ways. Given the complexity of inositol-related mechanisms of action, many of their beneficial effects are still under scrutiny. Therefore, continuing research aims to discover new emerging roles and mechanisms that can allow clinicians to tailor inositol therapy and to use it in other medical areas, hitherto unexplored. The present paper outlines the established evidence on inositols and updates on recent research, namely concerning D-chiro-Ins involvement into steroidogenesis. In particular, D-chiro-Ins mediates insulin-induced testosterone biosynthesis from ovarian thecal cells and directly affects synthesis of estrogens by modulating the expression of the aromatase enzyme. Ovaries, as well as other organs and tissues, are characterized by a specific ratio of myo-Ins to D-chiro-Ins, which ensures their healthy state and proper functionality. Altered inositol ratios may account for pathological conditions, causing an imbalance in sex hormones. Such situations usually occur in association with medical conditions, such as PCOS, or as a consequence of some pharmacological treatments. Based on the physiological role of inositols and the pathological implications of altered myo-Ins to D-chiro-Ins ratios, inositol therapy may be designed with two different aims: (1) restoring the inositol physiological ratio; (2) altering the ratio in a controlled way to achieve specific effects.*

**Key words:** myo-Inositol, D-chiro-Inositol, epimerase, FSH, PCOS, steroidogenesis, aromatase, testosterone, GDM, neural tube defects



# АКТИФЕРТ®

КОМПЛЕКСНАЯ ПОДДЕРЖКА РЕПРОДУКТИВНОГО  
ЗДОРОВЬЯ И ПОДГОТОВКА К БЕРЕМЕННОСТИ

- **Актиферт-Гино** способствует восстановлению естественного цикла, овуляций, гормонального и метаболического профиля при СПКЯ. Улучшает фертильность и частоту наступления беременностей, способствует снижению пороков развития плода и риска гестационного диабета. Может применяться в протоколах ВРТ для снижения риска гиперстимуляции яичников и повышения качества эмбрионов<sup>1,2</sup>.
- **Актиферт-Андро** поддерживает мужскую фертильность, улучшает качество и подвижность сперматозоидов при астено- и тератозооспермии, повышает их оплодотворяющий потенциал<sup>3</sup>.
- **Актиферт-Гель** способствует нормализации фертильных свойств цервикальной слизи и поддерживает активность сперматозоидов во влагалище для последующего оплодотворения<sup>4</sup>.

**Ссылки:**

1. Published online 2020 Mar 27. doi: 10.1055/s0049461254 PMID: 32756026 PMID: 32306679 Insulin Treatment for PCOS Should Be Science-Based and Not Arbitrary Scott-Roseff corresponding author and Maria Montenegro.  
2. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2019; 25 (12): 5512-5521 DOI: 10.36355/eurerm\_201906\_10225 The 401 mgp-100t66/D-cho-100t66 plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. M. Norio, S. Giacini, E. Camajani.  
3. Int J Endocrinol. 2016; 2016: 1674950. Published online 2016 Sep 26. doi: 10.1155/2016/1674950 PMID: 27752263 Effect of Myo-Inositol and Androgens on Sperm Quality in Men with Metabolic Syndrome Mario Montanino Oliva, Tina Misulolo, Assunta Lipps, Paolo Iacovanni and Alberto Viorrelli.  
4. Int J Endocrinol. 2016; 2016: 7621942. Published online 2016 Jun 30. DOI: 10.1155/2016/7621942 PMID: 27403362 Treating Women with Myo-Inositol Vaginal Suppositories Improves Partner's Sperm Motility and Fertility PMID: 27403329 PMID: 27403362 Mario Montanino Oliva, Roberta Poverini, Rossella Lisi, Maria Cristina Carra, and Franco Lisi



**apteka.ru**

ВЫСТРО И БЕСПЛАТНО  
ДОСТАВИТ АКТИФЕРТ  
В АПТЕЧНЫЙ ПУНКТ  
В ЛЮБОМ ГОРОДЕ РФ.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ