

Применение инозитолов при синдроме поликистозных яичников

О.А. Пустотина, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ольга Анатольевна Пустотина, pustotina@gmail.com

Для цитирования: Пустотина О.А. Применение инозитолов при синдроме поликистозных яичников // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 28. С. 24–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-28-24-34

В статье приведены ключевые данные о физиологии инозитолов в организме, их патогенетической роли в развитии синдрома поликистозных яичников и возможностях мио-инозитола и D-хиро-инозитола в восстановлении функции яичников, метаболических параметров и преодолении бесплодия.

Ключевые слова: мио-инозитол, D-хиро-инозитол, инсулинорезистентность, синдром поликистозных яичников

В последние годы возрос интерес научного сообщества к проблеме применения инозитолов при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ). После публикации первого международного консенсуса о роли инозитолов в акушерстве и гинекологии в 2015 г. [1, 2] произошел значительный прогресс в экспериментальных и клинических исследованиях биохимической и физиологической активности основных стереоизомеров инозитола, мио-инозитола (МИ) и D-хиро-инозитола (ДХИ), и их терапевтических возможностей не только в акушерско-гинекологической практике (в частности, при бесплодии), но и в эндокринологии. Достигнутые результаты были обобщены международной группой экспертов The Expert Group on Inositol под руководством Fabio Facchinetti и опубликованы в статье «Мнение экспертов об инозитолах в лечении синдрома поликистозных яичников и инсулиннезависимого сахарного диабета: дополнительная помощь в репродукции человека и за ее пределами» [3].

Физиологическая роль инозитолов в организме

Инозитолы встречаются в природе в виде девяти стереоизомеров, среди

которых наиболее распространены считаются МИ и ДХИ. Они входят в состав фитиновой кислоты (фитатов), в большом количестве содержащейся в семенах злаковых, бобовых и масличных культур [4]. Долгое время считалось, что фитаты – антинутриенты, уменьшающие всасывание в желудочно-кишечном тракте поступающих вместе с ними некоторых минералов, белков, жиров и углеводов. Не случайно злаковые продукты питания часто подвергаются специальной обработке (ферментации или замачиванию) для устранения фитатов. Однако в последние годы позиция ученых изменилась. Доказано, что современная диета с низким содержанием клетчатки и необработанных отрубей – одна из причин критического дефицита инозитола в организме и ассоциируется с развитием злокачественных новообразований и метаболических заболеваний, таких как СПКЯ, сахарный диабет и метаболический синдром [5]. Недостаток инозитолов, входящих в состав фосфолипидов всех клеточных мембран и являющихся одними из основных органических осмолитов, нарушает целостность структуры и объема клеток [6, 7]. Кроме поступления с продуктами

питания инозитолы могут самостоятельно синтезироваться в почках (около 4 г/сут), печени, яичках, молочной железе и мозге [8, 9]. Клеточным предшественником МИ считается глюкозо-6-фосфат, который сначала изомеризуется в инозитол-3-фосфат (Ins3P) ферментом инозитол-синтазой [10], а затем дефосфорилируется с помощью инозитолмонофосфатазы-1 (IMPA-1) в свободный МИ [11]. Из МИ при участии специфического фермента NAD-NADH-зависимой эпимеразы в организме образуется второй изомер инозитола – ДХИ [12]. Процесс эпимеризации МИ в ДХИ строго контролируется инсулином и зависит от метаболической активности органа или ткани [13]. Так, соотношение МИ/ДХИ в физиологических условиях в плазме крови составляет 40:1 [14], тогда как в фолликулярной жидкости – 100:1 [15].

Внутри клеток изомеры инозитола присутствуют как в свободной форме – МИ и ДХИ, так и в виде инозитол-фосфогликанов (ИФГ) – МИ-ИФГ и ДХИ-ИФГ, которые образуются также под влиянием инсулина. Взаимодействуя со своими рецепторами на мембране клеток, инсулин активирует гидролиз содержащихся в ней фосфатидил-инозитолов (PIP, PIP2) до инозитол-бисфосфатов (InsP2) и инозитол-трисфосфатов (InsP3), вовлекая ИФГ в реализацию своих сигналов. После этого они дефосфорилируются с помощью фермента IMPA-1, и снова образуется свободный МИ [16]. МИ-ИФГ и ДХИ-ИФГ – вторичные мессенджеры инсулина в клетке, опосредующие его различные эффекты [7, 17–19]. Так, МИ-содер-

жащие фосфогликианы активируют транспортер GLUT4 в клеточной мембране и стимулируют клеточное поглощение глюкозы [20], поэтому МИ в большом количестве содержится в органах с высоким энергетическим потреблением, таких как мозг, сердце и яичники [10, 15, 19]. В жировой ткани МИ повышает чувствительность адипоцитов к инсулину [21] и реализует его антилиполитическое действие, ингибируя аденилатциклазу и высвобождение свободных жирных кислот [22]. В адипоцитах он также влияет на экспрессию гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисомы (PPAR-гамма) и являющихся, исходя из современных представлений, основными регуляторами адипогенеза, метаболизма глюкозы и липидного обмена [23]. При высоких концентрациях глюкозы в крови МИ способен блокировать всасывание глюкозы в двенадцатиперстной кишке, снижая уровень гликемии [24].

ДХИ-содержащие фосфогликианы в отличие от МИ-ИФГ стимулируют гликолиз и способствуют накоплению глюкозы в клетках. Не случайно концентрация ДХИ высока в тканях, депонирующих гликоген (печень, жировая ткань, мышцы), и низка там, где активно используется глюкоза [25]. Фосфогликианы ДХИ также индуцируют гликолиз, активируя пируватдегидрогеназу для включения глюкозы в цикл Кребса с образованием аденозинтрифосфорной кислоты [26]. Под влиянием ДХИ за счет снижения липидного обмена и поглощения свободных жирных кислот в гепатоцитах подавляется печеночный глюконеогенез. В результате повышается чувствительность тканей к инсулину [27]. Кроме того, инозитолы участвуют в секреции инсулина в поджелудочной железе. Выработка инсулина резко возрастает после приема пищи в результате стимуляции глюкозой бета-клеток поджелудочной железы. Глюкоза, поступающая в бета-клетки, окисляется в цикле Кребса, образуя аденозинтрифосфат. Это стимулирует ток кальция в клетку и активацию фосфолипаз, расщепляющих мембранные фосфолипиды с образованием в том

числе ИФГ. МИ-ИФГ стимулируют выделение поступившего в эндоплазматический ретикулум внутриклеточного кальция – катализатора высвобождения инсулина из клеток поджелудочной железы. Инсулин в свою очередь транспортирует глюкозу к мембранам клеток и запускает внутриклеточный механизм метаболизма глюкозы через своих посредников МИ и ДХИ [28]. В зависимости от потребности органа или ткани метаболизм глюкозы смещается в сторону либо синтеза гликогена с помощью ДХИ-ИФГ, либо катаболизма глюкозы с помощью МИ-ИФГ.

В дополнение к указанным эффектам оба стереоизомера играют специфическую роль на уровне яичников. МИ является вторичным мессенджером фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и непосредственно участвует в фолликуло- и оогенезе [29]. Он регулирует пролиферацию и созревание гранулезных клеток в яичниках [30, 31], опосредует ФСГ-индуцированную выработку антимюллера гормона (АМГ), модулируя чувствительность фолликулов к ФСГ [32], поддерживает структуру и объем фолликулов [17], играет ключевую роль в развитии зрелых ооцитов, в том числе за счет вовлечения внутриклеточного кальция [33, 34], а также ускоряет транспорт ооцитов в маточной трубе [35]. Вследствие высокой востребованности МИ репродуктивными органами женщины концентрация МИ в фолликулярной жидкости значительно выше, чем в сыворотке крови [15], и служит потенциальным маркером качества ооцитов.

ФСГ кроме опосредованного инозитолом влияния напрямую стимулирует ароматазу, или эстрогенсинтазу, в тека-клетках яичников, индуцируя стероидогенез и конвертацию андрогенов в эстрогены [18, 36]. В отличие от ФСГ другой стереоизомер инозитола – ДХИ-ИФГ дозозависимо уменьшает экспрессию гена ароматазы, а следовательно, преобразование тестостерона в эстроген, причем не только в яичниках, но и в жировой ткани, плаценте, мозге, яичках, костях [36, 37], вызывая системное повышение

уровня тестостерона и одновременное снижение концентрации эстрогена. Кроме того, ДХИ-ИФГ, действуя в яичниках как вторичный мессенджер инсулина, стимулирует (по кривой «доза – эффект») биосинтез тестостерона тека-клетками [38]. Количество ДХИ в фолликулярной жидкости в физиологических условиях не превышает 1% всех инозитолов и строго контролируется инсулин-зависимой эпимеразой, конвертирующей МИ в ДХИ [12, 15].

Роль инозитолов в патогенезе СПКЯ

СПКЯ – синдром овариальной дисфункции, характеризующийся нарушением менструального цикла, мультифолликулярными яичниками и клиническими проявлениями гиперандрогенизма (акне, гирсутизм, алопеция) и/или гиперандрогемией. Заболевание сопряжено с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, такими как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, жировой гепатоз, обструктивного апноэ во сне, а также нарушениями настроения (депрессия, тревожность) и пищевого поведения (переедание). В общей популяции СПКЯ регистрируется у 5–10% женщин и более чем у 30% женщин с бесплодием [39].

Согласно Роттердамским критериям, диагноз СПКЯ устанавливается по двум из следующих критериев: олиго- или ановуляция, клинический или биохимический гиперандрогенизм и мультифолликулярные (поликистозные) яичники (≥ 20 фолликулов в яичнике и/или объем яичника ≥ 10 мл³). При этом другие причины гиперандрогенизма и нарушений менструального цикла исключаются [40]. Между тем накопленные на сегодняшний день данные показывают, что гиперандрогенизм и поликистозные яичники не относятся к постоянным и обязательным критериям СПКЯ. К тому же морфологические изменения в яичниках не являются кистами. В настоящее время одним из основных патогенетических факторов развития заболевания считается гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [41] и обсуждается возможность замены термина СПКЯ

термином «метаболический репродуктивный синдром» [42].

С секрецией инсулина напрямую ассоциируется воздействие ФСГ на ткань яичников [41]. Так, высокий уровень инсулина снижает чувствительность гранулезных клеток и ооцитов к действию ФСГ, тем самым ингибируя фолликулогенез и созревание ооцитов. Через рецепторы в гипоталамусе и гипофизе он вызывает повышение лютеинизирующего гормона (ЛГ) и нарушение соотношения ФСГ/ЛГ. Инсулин также стимулирует пролиферацию тека-клеток яичников, в которых происходят стероидогенез и синтез андрогенов, и подавляет активность ароматазы, конвертирующей андрогены в эстрогены, соответственно повышает уровень тестостерона. Кроме того, гиперинсулинемия активирует продукцию андрогенов надпочечниками и ингибирует образование глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в печени, увеличивая фракцию свободных андрогенов. Как следствие, усиливаются симптомы гиперандрогенизма [43–46].

Все эффекты инсулина опосредованы его внутриклеточными мессенджерами МИ и ДХИ. МИ также обеспечивает влияние ФСГ на клетки яичника, а ДХИ участвует в стероидогенезе. Таким образом, оба изомера вовлечены в патогенез СПКЯ.

В ряде исследований [47, 48] наглядно продемонстрированы дефекты тканевой доступности или изменения метаболизма ИФГ у женщин с СПКЯ, сопровождающиеся выраженным дефицитом МИ и опосредованным с ним снижением образования ДХИ. Возникающий недостаток инозитолов усугубляется повышенным клиренсом ДХИ с мочой, характерным для пациентов с СПКЯ [47, 49].

По данным систематического обзора N. Galasis и соавт. [50], снижение уровня ДХИ-ИФГ у женщин с СПКЯ напрямую коррелирует с развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, а введение ДХИ улучшает гормональные, антропометрические и метаболические параметры, повышая чувствительность к инсулину и положительно влияя на функцию яичников. К де-

фициту инозитолов также может приводить недостаточное потребление пищи, богатой фитиновой кислотой – основным источником природных инозитолов, в том числе в результате ее широко распространенной обработки по устранению фитатов [5].

Доказано, что применение добавок МИ и ДХИ увеличивает внутриклеточное высвобождение фосфолипидов инозитола (МИ-ИФГ и ДХИ-ИФГ), что сопровождается снижением уровня инсулина и индекса НОМА в крови [7, 51, 52]. Восстановление чувствительности тканей к инсулину на фоне применения инозитолов является ключевым звеном в улучшении гормональных, антропометрических и метаболических показателей при заболеваниях, обусловленных инсулинорезистентностью, таких как СПКЯ, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа [1, 3, 53].

Соотношение МИ и ДХИ в яичниках при СПКЯ

Как стало известно в последние годы, яичники в отличие от других органов и тканей (мышцы, печень, жировая ткань) не могут быть инсулинорезистентными и всегда сохраняют нормальную чувствительность к инсулину даже при наличии системной инсулинорезистентности. На постоянную стимуляцию переизбытком инсулина они отвечают резко возрастающей активностью эпимеразы в тека-клетках, превращающей МИ в ДХИ, вызывая повышение концентрации ДХИ и соответствующее снижение МИ. В результате дисбаланс инозитолов в фолликулярной жидкости у больных СПКЯ идет в противоположном направлении, наблюдаемом в инсулинорезистентных клетках, и характеризуется специфическим истощением МИ и перегрузкой ДХИ со снижением соотношения МИ/ДХИ до 0,2:1 [12, 15, 54]. Это явление было названо парадоксом яичников [55] и в настоящее время рассматривается как основная причина нарушения функции яичников у женщин с СПКЯ.

Выраженный дефицит МИ вызывает снижение ФСГ-сигнализации в клетках гранулезы яичников, по-

давление фолликулогенеза и созревания яйцеклеток [15, 56]. Еще больше резистентность фолликулов к ФСГ усиливает возрастающая продукция АМГ [57]. Как известно, АМГ в большом количестве вырабатывается в преантральных и небольших антральных (до 8 мм) фолликулах, их преждевременное созревание блокируется за счет подавления чувствительности к ФСГ. В зрелых антральных фолликулах концентрация АМГ резко снижается, увеличивается продукция эстрогенов и происходит ФСГ-индуцируемый рост доминантного фолликула [58, 59]. Характерное строение яичников при СПКЯ с большим количеством незрелых фолликулов, не чувствительных к действию ФСГ, объясняет повышение сыровоточного уровня АМГ [60], расцениваемое как один из маркеров заболевания [61]. Яичники женщин с СПКЯ отличаются от яичников здоровых женщин и гипертрофированным толстым слоем тека-клеток, вырабатывающих большое количество андрогенов [62]. Гиперандрогения является следствием как снижения стимулирующего влияния ФСГ на активность ароматазы, конвертирующей андрогены в эстроген, так и дополнительного блокирования ее функции высокими концентрациями ДХИ, обнаруживаемыми в фолликулярной жидкости у женщин с СПКЯ [15, 37, 63]. Кроме того, ДХИ-ИФГ как вторичный мессенджер инсулина непосредственно стимулирует (по кривой «доза – эффект») биосинтез тестостерона тека-клетками, который более чем в четыре раза превышает показатель у здоровых женщин [38]. В результате производство тестостерона возрастает, а уровень эстрогена снижается.

Таким образом, избыток ДХИ неблагоприятен и может ассоциироваться со снижением качества ооцитов и blastocyst, наблюдаемым при высоких концентрациях ДХИ в фолликулах яичников [37, 63, 64]. В недавнем исследовании K. Ravanos и соавт. [63] впервые показано, что увеличение содержания ДХИ в фолликулярной жидкости выше соотношения МИ/ДХИ 70:1 дозозависимо снижает качество blastocyst. При этом высокие концентрации МИ

в фолликулярной жидкости, наоборот, ассоциируются со зрелостью фолликула и могут быть потенциальными маркерами хорошего качества ооцитов и бластоцист [1, 52]. Систематический обзор и мета-анализ десяти рандомизированных клинических исследований (РКИ) (n = 573) [65] показал, что в отличие от пациентов контрольной группы у пациентов основной группы, принимающих МИ, существенно улучшается индекс НОМА ($p = 0,0005$) и повышается уровень эстрадиола ($p = 0,03$). Дополнительный прием добавок МИ в течение 3–6 месяцев достоверно улучшает функцию яичников, восстанавливает овуляторный менструальный цикл, снижает биомаркеры оксидативного стресса, а также нормализует гормональные и метаболические показатели у женщин с СПКЯ [66]. Лечение МИ в протоколах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) связано со снижением суммарной дозы и длительности назначаемых рекомбинантных гонадотропинов, сокращением времени индукции овуляции, необходимой для развития фолликулов [67, 68], и увеличением частоты клинических беременностей [69].

Сравнительный анализ клинических эффектов МИ с метформином у женщин с СПКЯ показывает сопоставимое влияние на такие параметры гомеостаза, как уровень инсулина натощак, индекс НОМА, тестостерон, андростендион, ГСПГ и индекс массы тела (ИМТ) [70].

В недавнем РКИ [71] с помощью МИ достигнут более высокий эффект в отношении гликемического и липидного профиля у женщин с СПКЯ. На фоне применения МИ также улучшается психическое здоровье женщин, в течение 12 недель значительно улучшаются показатели шкалы депрессии Бека, опросника общего здоровья (GHQ-28), а также шкалы депрессии, тревоги и стресса (DASS) [72]. При этом МИ в отличие от метформина не вызывает каких-либо побочных эффектов [70, 73].

При синергичном влиянии МИ и метформина по сравнению с одним метформином у женщин с бесплодием и СПКЯ значительно улучшаются индекс НОМА, харак-

теристика менструального цикла (длительность менструального цикла и менструального кровотечения) и показатель живорождений, в том числе в циклах стимуляции овуляции кломифена цитратом [74]. Применение МИ в течение всей беременности у женщин с инсулинорезистентностью не сопровождается негативным влиянием на течение и исход беременности. При этом достоверно снижается риск развития гестационного диабета [75, 76]. Показано, что использование метформина у беременных с СПКЯ ассоциируется с избыточным весом детей в возрасте до четырех лет [77]. Общая клиническая безопасность пищевых добавок МИ подтверждена Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [78].

Лечение 2 г МИ в день в течение трех месяцев имеет преимущество перед применением комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [79] в отношении степени уменьшения объема яичников, количества антральных фолликулов, сывороточного уровня общего тестостерона и АМГ. Кроме того, только в группе МИ значительно снизились уровни глюкозы, липопротеинов низкой плотности, ДГАС, общего холестерина и пролактина. Сочетанный прием 4 г МИ и КОК женщинами с СПКЯ также продемонстрировал более высокую эффективность по сравнению с одними КОК в лечении клинического и биохимического гиперандрогенизма [80]. Вместе с тем эффективность монотерапии инозитолами в лечении фенотипических эффектов гиперандрогенизма, таких как гирсутизм, пока контраверсионна [80–82].

В целом анализ клинических эффектов инозитолов у женщин с СПКЯ и бесплодием в десяти плацебо-контролируемых РКИ [83] показал значительное улучшение гормонального профиля, гликемических параметров, а также увеличение частоты овуляторных (отношение шансов (ОШ) 2,3; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,1–4,7) и регулярных (ОШ 6,8; 95% ДИ 2,8–16,6) менструальных циклов.

Согласно международному консенсусу 2015 г., использование обоих стереоизомеров инозитола МИ и ДХИ в программах вспомогательных репродуктивных технологий улучшает качество ооцитов и эмбрионов, снижает суммарную дозу ФСГ и продолжительность стимуляции в протоколах ЭКО и может быть рекомендовано в качестве адъювантной терапии при бесплодии у женщин с СПКЯ [2]. Однако, что касается применения МИ в комбинации с ДХИ в сравнении с монотерапией ДХИ, результаты всестороннего обзора [84] применения инозитолов пациентками с СПКЯ в целях улучшения функции яичников, фертильности, метаболических и гормональных параметров, участвующих в репродуктивной функции, весьма неоднородны. В частности, в одном из исследований V. Unfer и соавт. [85] сравнивали эффекты МИ и ДХИ в циклах ЭКО. Установлено, что, несмотря на отсутствие различий в общем количестве ооцитов, полученных в результате стимуляции в обеих группах, число зрелых ооцитов было значительно выше в группе женщин, получавших добавки МИ, по сравнению с теми, кто принимал ДХИ. Кроме того, в группе, пациентки которой получали МИ, наблюдалось увеличение среднего числа эмбрионов высшего качества и общего числа беременностей по сравнению с группой, принимавшей ДХИ.

R. Isabella и E. Raffone [86] показали, что качество ооцитов и эмбрионов при гормональной стимуляции яичников прогрессивно ухудшается с увеличением дозы ДХИ. В то же время комбинированная терапия МИ и ДХИ, основанная на физиологическом плазматическом соотношении 40:1, в отличие от монотерапии ДХИ способствует повышению качества яйцеклеток и эмбрионов, а также частоты наступления беременности в протоколе стимуляции яичников у женщин с СПКЯ [87].

Применение МИ и ДХИ в соотношении 40:1 у женщин с СПКЯ

Яичники у женщин с СПКЯ характеризуются не только снижением общего количества инозитолов,

но и нарушением баланса между его основными изомерами – МИ и ДХИ. Индуцированная инсулином чрезмерная эпимеризация МИ в ДХИ истощает запасы МИ и приводит к переизбытку ДХИ, снижая соотношение МИ/ДХИ в фолликулярной жидкости до 0,2:1. Для нормального функционирования яичников у женщин с СПКЯ необходимо восстановить физиологические уровни обоих стереоизомеров инозитола [52, 18].

А. Bevilacqua и соавт. [81] в эксперименте на мышях впервые доказали, что при СПКЯ при различном соотношении МИ/ДХИ (5:1; 20:1; 40:1; 80:1) эффективность неодинакова. Самок-мышей подвергали непрерывному воздействию света в течение десяти недель для формирования андрогенного фенотипа яичников с выраженной гипертрофией слоя тека-клеток. Последующее ежедневное 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 М. Nordio и соавт. [88], в котором сравнивали эффективность различных соотношений МИ/ДХИ у женщин с СПКЯ. Было сформировано семь групп по восемь женщин в каждой. Пациентки каждой группы получали МИ/ДХИ в соотношениях 0:1; 1:3,5; 2,5:1; 5:1; 20:1; 40:1; 80:1 (2 г инозитолов два раза в сутки) в течение трех месяцев. Из всех протестированных составов соотношение 40:1 наиболее эффективно способствовало нормализации сывороточного уровня ЛГ, эстрадиола, прогестерона и ГСПГ. Кроме того, у 62,5% женщин восстановилась овуляция. Соотношения МИ/ДХИ 5:1, 20:1 и 80:1 индуцировали овуляцию только у 12,5, 37,5 и 50% пациенток соответственно, а при более высоких концентрациях ДХИ овуляция вообще не наступала. При этом влияние на индекс НОМА во всех группах было одинаковым.

В другом исследовании [89] на фоне применения 550 мг МИ и 13,8 мг ДХИ в день в течение шести месяцев у 46 женщин с СПКЯ и ожирением (ИМТ > 30 кг/м²) достоверно улучшились эндокринный и метаболический профили относительно базовых значений. После комбинированной терапии значительно снизились индекс НОМА, уровень инсулина натощак, концентрация ЛГ и свободного тестостерона. При этом содержание 17-бета-эстрадиола и ГСПГ в крови возросло. С улучшением гормонального статуса восстановилась овуляция.

Аналогичные результаты были получены и в других клинических исследованиях [84]. В одном из них у пациенток с ожирением и СПКЯ [82], находившихся на разгрузочной диете (1200 ккал/сут) и получавших дополнительно комплекс МИ/ДХИ в соотношении 40:1 в суточной дозе 1100 мг МИ и 27,5 мг ДХИ с 400 мкг фолиевой кислоты, которая соответствует одной таблетке зарегистрированного в РФ препарата Активфорт-Гино, в течение шести месяцев значительно снизился вес и полностью восстановился регулярный менструальный цикл. Для сравнения: на фоне применения только МИ (2 г МИ и 200 мкг фолиевой кислоты два раза в день) или исключительно разгрузочной диеты регулярные менструации возобновились у 80 и 57,2% женщин соответственно.

Метаанализ девяти РКИ [90] с участием 247 женщин с СПКЯ, получавших добавки МИ или МИ с ДХИ в соотношении 40:1, и 249 женщин без лечения показал, что уже через 12 недель приема инозитолов значительно снижаются уровень инсулина натощак ($p = 0,009$) и индекс НОМА ($p = 0,041$), а через 24 недели приема МИ – уровень ГСПГ ($p = 0,026$). Исследователи считают целесообразным назначение МИ для улучшения метаболического профиля пациенткам с СПКЯ и рекомендуют избегать эксклюзивных добавок ДХИ, ссылаясь на то, что высокие дозы ДХИ вредны для яичников и созревания яйцеклеток. При этом ДХИ не может быть преобразован в МИ и усугубляет его дефицит. Сохранение физиологического баланса

между концентрациями МИ и ДХИ в фолликулярной жидкости является важным фактором в преодолении бесплодия у женщин с СПКЯ [19]. Тем не менее, как показывают результаты клинических исследований, применение добавок МИ неэффективно у 30–40% женщин с СПКЯ, что может быть обусловлено нарушением его абсорбции в кишечнике или резистентностью к терапии [65, 73]. Одной из причин снижения абсорбции МИ может быть конкуренция с ДХИ за единый транспортер, осуществляющий транспорт инозитолов через кишечный барьер и имеющий большее сродство к ДХИ, чем к МИ [91]. Поэтому комбинированное введение ДХИ с МИ в соотношении, превышающем физиологическое соотношение двух стереоизомеров в плазме крови, ингибирует абсорбцию МИ и приводит к более низкой концентрации в плазме по сравнению с введением одного МИ [92]. Снижение абсорбции МИ может быть также обусловлено ожирением и хроническими заболеваниями кишечника, в том числе дисбиозом. Существенное увеличение транспорта МИ выявлено при использовании с альфа-лактальбумином, сывороточным транспортным белком ионов металлов (кальция, железа и др.) и витамином D [93]. При добавлении альфа-лактальбумина к МИ у инозитол-резистентных женщин с СПКЯ, получавших в предыдущие три месяца 2 г МИ в день, через три месяца лечения значительно повышается сывороточный уровень МИ, улучшается гормональный и липидный профиль, у 86% восстанавливается овуляторный менструальный цикл [94].

Данные исследования продемонстрировали новые перспективы в преодолении неэффективности терапии инозитолами, нередко обусловленной плохой кишечной абсорбцией.

Бесплодие у мужчин

В опубликованном экспертном заключении 2020 г. [3] также было показано положительное влияние инозитолов на свойства эякулята и в преодолении бесплодия у мужчин. Как известно, оксидативный стресс отрицательно влияет на ми-

Актиферт®

zaberemenet.com

- **Актиферт-Гино:** единственная в России комбинация мио-инозитола и d-хиро-инозитола в соотношении 40:1, которая рекомендована как наиболее эффективная для восстановления овуляции при СПКЯ и нормализации свободного тестостерона, прогестерона, эстрогена и соотношения ЛГ/ФСГ¹
- **Актиферт-Андро:** первое в России сочетание мио-инозитола, N-ацетилцистеина, селена, цинка, карнитина, фолиевой кислоты и витамина Е для улучшения мужской фертильности. Применяется при астено-, олиго- и тератозооспермии²
- **Актиферт-Гель:** уникальный гель с мио-инозитолом для улучшения качества цервикальной слизи и коэффициента разжижения спермы во влагалище для повышения подвижности сперматозоидов³

1. 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 Jun;23(12):5512-5521.
2. Effect of Myoinositol and Antioxidants on Sperm Quality in Men with Metabolic Syndrome. Int J Endocrinol. 2016;2016:1674950.
3. Treating Woman with Myo-Inositol Vaginal Suppositories Improves Partner's Sperm Motility and Fertility. Int J Endocrinol. 2016; 2016: 7621942.

УЛУЧШАЕТ
ФЕРТИЛЬНОСТЬ
У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

На правах рекламы

кросреду яичка и в конечном итоге нарушает сперматогенез, повреждает ДНК, снижает подвижность и изменяет морфологию сперматозоидов [95]. Многие аспекты оксидативного стресса обусловлены повреждением митохондрий, энергетический потенциал которых регулируется инозитолами [96, 97]. Эксперименты *in vitro* показали [98, 99], что инкубация сперматозоидов от пациентов с олигоастенотератоспермией в среде с МИ восстанавливает структуру митохондрий, увеличивает митохондриальный мембранный потенциал, а также разрушает аморфный волокнистый материал, покрывающий сперматозоиды, уменьшая вязкость семенной жидкости и повышая подвижность сперматозоидов. Таким образом, МИ оказывает благотворное влияние на морфологию и моторику сперматозоидов, способность к оплодотворению и качество эмбрионов [99]. Результаты клинических исследований также подтвердили полученные экспериментальные эффекты МИ [100–102].

Снижением подвижности и нарушением морфологии сперматозоидов часто обусловлено бесплодие у мужчин с метаболическим синдромом, сходным по патогенезу с СПКЯ [103]. Лечение таких пациентов 1 г МИ, 30 мг L-карнитина, L-аргинина и витамина Е, 55 мкг селена и 200 мкг фолиевой кислоты дважды в день в течение трех месяцев не только повышает уровень тестостерона и чувствительность к инсулину, но и значительно улучшает характеристики эякулята (концентрация сперматозоидов, морфология и подвижность) [100].

В одном из исследований [104] показано улучшение общей подвижности сперматозоидов в посткоитальном цервикальном тесте при использовании женщинами вагинальных суппозиторов с МИ в период перiovуляции, что повышает вероятность наступления беременности и при этом не влияет на структурные и биохимические свойства цервикальной слизи.

В России также доступен интимный гель с МИ для поддержания оплодотворяющей способности сперматозоидов (Актиферт-Гель)

и комплекс для повышения мужской фертильности с МИ, карнитином, аргинином, цистеином, селеном, цинком, витамином Е и фолиевой кислотой Актиферт-Андро.

Основные выводы The Expert Group on Inositol – 2020

Мио-инозитол и D-хиро-инозитол являются наиболее важными стереоизомерами инозитола. МИ может превращаться в ДХИ с помощью специфической эпимеразы под контролем инсулина, и их соответствующие концентрации зависят от потребности ткани.

Физиологическое соотношение МИ/ДХИ составляет 40:1 в плазме и 100:1 в яичнике.

МИ и ДХИ выполняют различные функции в организме, в некоторых случаях оказывая противоположные эффекты (высокие концентрации ДХИ в фолликулярной жидкости снижают качество бластоцисты, тогда как роль МИ благоприятна).

МИ и ДХИ – сенсibilизаторы инсулина: МИ участвует в клеточном поглощении глюкозы, ДХИ – в синтезе гликогена. Кроме того, ДХИ влияет на стероидогенез, по кривой «доза – эффект» уменьшая экспрессию гена ароматазы, а следовательно, преобразование тестостерона в эстроген. МИ в яичнике является одним из вторичных мессенджеров ФСГ.

Доказана эффективность МИ или в сочетании с ДХИ в физиологическом соотношении 40:1 при лечении СПКЯ.

Установлено, что комбинация МИ и альфа-лактальбумина увеличивает кишечную абсорбцию и терапевтические эффекты МИ.

Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США включило МИ в перечень общепризнанных безопасных соединений.

Заключение

Имеющиеся в настоящее время данные подтверждают важную роль недостатка МИ и ДХИ – основных стереоизомеров инозитола в патогенезе заболеваний, обусловленных инсулинорезистентностью, в том числе СПКЯ. Кроме поступления с пищей они синтезируются в поч-

ках, печени, яичках, молочной железе и мозге. Инозитолы входят в состав фосфолипидов всех клеточных мембран и являются одними из основных органических осмолитов. Синтез МИ и его последующая трансформация в ДХИ зависят от потребности ткани и строго контролируются инсулином. В плазме крови соотношение МИ/ДХИ составляет 40:1, тогда как в фолликулярной жидкости – 100:1. Оба стереоизомера являются сенсibilизаторами инсулина и реализуют его различные эффекты: МИ участвует в клеточном поглощении глюкозы, ДХИ – в синтезе гликогена. Кроме того, ДХИ влияет на стероидогенез, а МИ относится к одним из вторичных мессенджеров ФСГ в яичнике. МИ через фактор транскрипции PPAR-гамма в адипоцитах участвует в регуляции углеводного обмена.

Яичники у женщин с СПКЯ характеризуются не только снижением содержания общего уровня инозитолов, но и нарушением баланса между его основными изомерами – МИ и ДХИ. Индуцированная инсулином чрезмерная эпимеризация МИ в ДХИ истощает запасы МИ и приводит к переизбытку ДХИ, снижая соотношение МИ/ДХИ в фолликулярной жидкости до 0,2:1.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что МИ или МИ с ДХИ в пропорции 40:1, соответствующей физиологическому содержанию в плазме крови, целесообразно применять при метаболических, гормональных и репродуктивных нарушениях у женщин с СПКЯ. Оптимальной терапевтической схемой, клинически апробированной у женщин с СПКЯ, признана комбинация МИ и ДХИ в соотношении 40:1 с общим суточным потреблением инозитолов от 1 до 4 г в течение трех или шести месяцев. Несмотря на необходимость проведения дальнейших более масштабных исследований в этом направлении, уже на данном этапе очевидно, что инозитолы могут занять достойное место среди инсулин-сенсibilизирующих препаратов благодаря эффективности и отсутствию побочных эффектов. 📌

Литература

1. *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. Vol. 195. P. 72–76.
2. *Bevilacqua A., Carlomagno G., Gerli S. et al.* Results from the international consensus conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in obstetrics and gynecology – assisted reproduction technology // *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 31. № 6. P. 441–446.
3. *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. Vol. 16. № 3. P. 255–274.
4. *Parthasarathy R., Eisenberg F.Jr.* The inositol phospholipids: a stereochemical view of biological activity // *Biochem. J.* 1986. Vol. 235. № 2. P. 313–322.
5. *Dinicola S., Minini M., Unfer V. et al.* Nutritional and acquired deficiencies in inositol bioavailability. Correlations with metabolic disorders // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. № 10. P. 2187.
6. *Yancey P.H.* Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses // *J. Exp. Biol.* 2005. Vol. 208. № 15. P. 2819–2830.
7. *Michell R.H.* Do inositol supplements enhance phosphatidylinositol supply and thus support endoplasmic reticulum function? // *Br. J. Nutr.* 2018.
8. *Beemster P., Groenen P., Steegers-Theunissen R.* Involvement of inositol in reproduction // *Nutr. Rev.* 2002. Vol. 60. № 3. P. 80–87.
9. *Clements R.S.Jr., Diethelm A.G.* The metabolism of myo-inositol by the human kidney // *J. Lab. Clin. Med. Eng.* 1979. Vol. 93. № 2. P. 210–219.
10. *Wong Y.H., Kalmbach S.J., Hartman B.K. et al.* Immunohistochemical staining and enzyme activity measurements show myo-inositol-1-phosphate synthase to be localized in the vasculature of brain // *J. Neurochem.* 1987. Vol. 48. № 5. P. 1434–1442.
11. *Loewus M.W., Loewus F.A., Brillinger G.U. et al.* Stereochemistry of the myo-inositol-1-phosphate synthase reaction // *J. Biol. Chem.* 1980. Vol. 255. № 24. P. 11710–11712.
12. *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. Vol. 61. № 2. P. 111–117.
13. *Monastra G., Unfer V., Harrath A.H. et al.* 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. Vol. 33. № 1. P. 1–9.
14. *Facchinetti F, Dante G., Neri I.* The ratio of MI to DCI and its impact in the treatment of polycystic ovary syndrome: experimental and literature evidences // *Front. Gynecol. Endocrinol.* 2016. Vol. 3. P. 103–109.
15. *Unfer V., Carlomagno G., Papaleo E. et al.* Hyperinsulinemia alters myo-inositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS // *Reprod. Sci.* 2014. Vol. 21. № 7. P. 854–858.
16. *Bevilacqua A., Bizzarri M.* Inositols in insulin signaling and glucose metabolism // *Int. J. Endocrinol.* 2018.
17. *Bizzarri M., Fuso A., Dinicola S. et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease // *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016. Vol. 12. № 10. P. 1181–1196.
18. *Lagana A.S., Garzon S., Casarin J. et al.* Inositol in polycystic ovary syndrome: restoring fertility through a pathophysiology-based approach // *Trends Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 29. № 11. P. 768–780.
19. *Nestler J.E., Unfer V.* Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success // *Gynecol. Endocrinol.* 2015. Vol. 31. № 7. P. 501–505.
20. *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. Vol. 287. P. 6991–6999.
21. *Kim J.N., Han S.N., Kim H.K.* Phytic acid and myo-inositol support adipocyte differentiation and improve insulin sensitivity in 3T3-L1 cells // *Nutr. Res.* 2014. Vol. 34. № 8. P. 723–731.
22. *Croze M.L., Soulage C.O.* Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases // *Biochimie.* 2013. Vol. 95. № 10. P. 1811–1827.
23. *Lagana A.S., Vitale S.G., Nigro A. et al.* Pleiotropic Actions of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) in dysregulated metabolic homeostasis, inflammation and cancer: current evidence and future perspectives // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Vol. 17. № 7. P. 999.
24. *Chukwuma C.I., Ibrahim M.A., Islam M.S.* Myo-inositol inhibits intestinal glucose absorption and promotes muscle glucose uptake: a dual approach study // *J. Physiol. Biochem.* 2016. Vol. 72. № 4. P. 791–801.
25. *Pak Y., Huang L.C., Lilley K.J. et al.* In vivo conversion of [3H]myo-inositol to [3H]chiroinositol in rat tissues // *J. Biol. Chem.* 1992. Vol. 267. № 24. P. 16904–16910.
26. *Larner J.* D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance // *Int. J. Exp. Diabetes Res.* 2002. Vol. 3. P. 47–60.

27. *Gaspers L.D., Pierobon N., Thomas A.P.* Intercellular calcium waves integrate hormonal control of glucose output in the intact liver // *J. Physiol.* 2019. Vol. 597. № 11. P. 2867–2885.
28. *Condorelli R.A., Calogero A.E., Di Mauro M. et al.* PCOS and diabetes mellitus: from insulin resistance to altered beta pancreatic function, a link in evolution // *Gynecol. Endocrinol.* 2017. Vol. 33. № 9. P. 665–667.
29. *Milewska E.M., Czyzyk A., Meczekalski B. et al.* Inositol and human reproduction. From cellular metabolism to clinical use // *Gynecol. Endocrinol.* 2016. Vol. 32. № 9. P. 690–695.
30. *Breen S.M., Andric N., Ping T. et al.* Ovulation involves the luteinizing hormone-dependent activation of G(q/11) in granulosa cells // *Mol. Endocrinol.* 2013. Vol. 27. № 9. P. 1483–1491.
31. *Chiu T.T., Rogers M.S., Britton-Jones C. et al.* Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes // *Hum. Reprod.* 2003. Vol. 18. № 2. P. 408–416.
32. *Taieb J., Grynberg M., Pierre A. et al.* FSH and its second messenger cAMP stimulate the transcription of human anti-Mullerian hormone in cultured granulosa cells // *Mol. Endocrinol.* 2011. Vol. 25. № 4. P. 645–655.
33. *Matsuda M., Tsutsumi K., Kanematsu T. et al.* Involvement of phospholipase C-related inactive protein in the mouse reproductive system through the regulation of gonadotropin levels // *Biol. Reprod.* 2009. Vol. 81. № 4. P. 681–689.
34. *Goud P.T., Goud A.P., Van Oostveldt P., Dhont M.* Presence and dynamic redistribution of type I inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in human oocytes and embryos during in-vitro maturation, fertilization and early cleavage divisions // *Mol. Hum. Reprod.* 1999. Vol. 5. № 5. P. 441–451.
35. *Orihuela P.A., Parada-Bustamante A., Zuniga L.M., Croxatto H.B.* Inositol triphosphate participates in an oestradiol nongenomic signalling pathway involved in accelerated oviductal transport in cycling rats // *J. Endocrinol.* 2006. Vol. 188. № 3. P. 579–588.
36. *Stocco C.* Tissue physiology and pathology of aromatase // *Steroids.* 2012. Vol. 77. № 1–2. P. 27–35.
37. *Sacchi S., Marinaro F., Tondelli D. et al.* Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2016. Vol. 14. № 1. P. 52.
38. *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. Vol. 83. № 6. P. 2001–2005.
39. *Teede H.J., Misso M.L., Michael F. et al.* Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* 2018. Vol. 110. № 3. P. 364–379.
40. 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. Vol. 19. № 1. P. 41–47.
41. *De Leo V., Musacchio M.C., Cappelli V. et al.* Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2016. Vol. 14. № 1. P. 38.
42. NIH. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) – Resources // prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/resources.aspx.
43. *La Marca A., Egbe T.O., Morgante G. et al.* Metformin treatment reduces ovarian cytochrome P-450c17 response to human chorionic gonadotrophin in women with insulin resistance-related polycystic PCOS // *Hum. Reprod.* 2000. Vol. 15. № 1. P. 21–23.
44. *Bremer A.A., Miller W.L.* The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism of hyperandrogenemia and insulin resistance // *Fertil. Steril.* 2008. Vol. 89. № 5. P. 1039–1048.
45. *De Leo V., La Marca A., Petraglia F.* Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome // *Endocr. Rev.* 2003. Vol. 24. № 5. P. 633–667.
46. *Qiao J., Feng H.L.* Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence // *Hum. Reprod. Update.* 2011. Vol. 17. № 1. P. 17–33.
47. *Baillargeon J.P., Diamanti-Kandarakis E., Ostlund R.E.Jr. et al.* Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome // *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29. № 2. P. 300–305.
48. *Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P. et al.* Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome // *Endocr. Pract.* 2002. Vol. 8. № 6. P. 417–423.
49. *Baillargeon J.P., Nestler J.E., Ostlund R.E. et al.* Greek hyperinsulinemic women, with or without polycystic ovary syndrome, display altered inositols metabolism // *Hum. Reprod.* 2008. Vol. 23. № 6. P. 1439–1446.
50. *Galazis N., Galazi M., Atiomo W.* D-Chiro-inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review // *Gynecol. Endocrinol.* 2011. Vol. 27. № 4. P. 256–262.
51. *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 // *Metab. Clin. Exp.* 2008. Vol. 57. № 10. P. 1390–1397.
52. *Unfer V., Carlomagno G., Dante G., Facchinetti F.* Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. № 7. P. 509–515.
53. *Muscogiuri G., Palomba S., Lagana A.S., Orio F.* Inositols in the treatment of insulin-mediated diseases // *Int. J. Endocrinol.* 2016.
54. *Arya B.K., Haq A.U., Chaudhury K.* Oocyte quality reflected by follicular fluid analysis in polycystic ovary syndrome (PCOS): a hypothesis based on intermediates of energy metabolism // *Med. Hypotheses.* 2012. Vol. 78. № 4. P. 475–478.
55. *Carlomagno G., Unfer V., Roseff S.* The D-chiro-inositol paradox in the ovary // *Fertil. Steril.* 2011. Vol. 95. № 8. P. 2515–2516.

56. *Unfer V., Orru B., Monastra G.* Inositols: from physiology to rational therapy in gynecological clinical practice // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016. Vol. 12. № 10. P. 1129–1131.
57. *Dinicola S., Chiu T.T., Unfer V. et al.* The rationale of the myo-inositol and D-chiro-inositol combined treatment for polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Pharmacol.* 2014. Vol. 54. № 10. P. 1079–1092.
58. *Jeppesen J.V., Anderson R.A., Kelsey T.W. et al.* Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection // *Mol. Hum. Reprod.* 2013. Vol. 19. № 8. P. 519–527.
59. *Visser J.A., Themmen A.P.N.* Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2005. Vol. 234. № 1–2. P. 81–86.
60. *Homburg R., Ray A., Bhide P. et al.* The relationship of serum antimüllerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study // *Hum. Reprod.* 2013. Vol. 28. № 4. P. 1077–1083.
61. *Iliodromiti S., Kelsey T.W., Anderson R.A., Nelson S.M.* Can anti-müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. Vol. 98. № 8. P. 3332–3340.
62. *Gilling-Smith C., Willis D.S., Beard R.W. et al.* Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994. Vol. 79. № 4. P. 1158–1165.
63. *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. Vol. 21. № 23. P. 5491–5498.
64. *Lagana A.S., Unfer V.* D-chiro-inositol's action as aromatase inhibitor: rationale and potential clinical targets // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23. № 24. P. 10575–10576.
65. *Zeng L., Yang K.* Effectiveness of myoinositol for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Endocrine.* 2018. Vol. 59. № 1. P. 30–38.
66. *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. Vol. 31. № 2. P. 131–135.
67. *Lagana 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. Vol. 298. № 4. P. 675–684.
68. *Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P. et al.* Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. № 5. P. 1750–1754.
69. *Emekci Ozay Ö., Ozay A.C., Cagliyan 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. Vol. 33. № 7. P. 524–528.
70. *Facchinetti F., Orru B., Grandi G. et al.* Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials // *Gynecol. Endocrinol.* 2019. Vol. 35. № 3. P. 198–206.
71. *Shokrpour M., Foroozanfar F., Afshar Ebrahimi F. et al.* Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial // *Gynecol. Endocrinol.* 2019. Vol. 35. № 5. P. 406–411.
72. *Jamilian H., Jamilian M., Foroozanfar F. et al.* Comparison of myo-inositol and metformin on mental health parameters and biomarkers of oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.* 2018. Vol. 39. № 4. P. 307–314.
73. *Raffone E., Rizzo P., Benedetto V.* Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women // *Gynecol. Endocrinol.* 2010. Vol. 26. № 4. P. 275–280.
74. *Agrawal A., Mahey R., Kachhawa G. et al.* Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial // *Gynecol. Endocrinol.* 2019. Vol. 35. № 6. P. 511–514.
75. *Vitagliano A., Saccone G., Cosmi E. et al.* Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2019. Vol. 299. № 1. P. 55–68.
76. *Crawford T.J., Crowther C.A., Alsweiler J. et al.* Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Vol. 17. № 12. CD011507.
77. *Hanem L.G.E., Stridsklev S., Juliusson P.B. et al.* Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age: follow-up of two RCTs // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 103. № 4. P. 1612–1621.
78. FDA. Opinion: Inositol 2017. Available from: <https://wayback.archive-it.org/7993/20171031060718/https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/ucm260436.ht>.
79. *Ozay A.C., Emekci Ozay O., Okyay R.E. et al.* Different effects of myoinositol plus folic acid versus combined oral treatment on androgen levels in PCOS women // *Int. J. Endocrinol.* 2016.
80. *Minozzi M., Costantino D., Guaraldi C. et al.* The effect of a combination therapy with myo-inositol and a combined oral contraceptive pill versus a combined oral contraceptive pill alone on metabolic, endocrine, and clinical parameters in polycystic ovary syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* 2011. Vol. 27. № 11. P. 920–924.
81. *Bevilacqua A., Dragotto J., Giuliani A. et al.* 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. Vol. 234. № 6. P. 9387–9398.

82. *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. Vol. 23. № 5. P. 2293–2301.
83. *Pundir J., Psaroudakis D., Savnur P. et al.* Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials // *BJOG.* 2018. Vol. 125. № 3. P. 299–308.
84. *Gateva A., Unfer V., Kamenov Z.* The use of inositol(s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a comprehensive review // *Gynecol. Endocrinol.* 2018. Vol. 34. № 7. P. 545–550.
85. *Unfer V., Carlomagno G., Rizzo P. et al.* Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 15. № 4. P. 452–457.
86. *Isabella R., Raffone E.* CONCERN: Does ovary need D-chiro-inositol? // *J. Ovarian Res.* 2012. Vol. 5. № 1. P. 14.
87. *Colazingari S.T.M., Najjar R., Bevilacqua A.* Treatment of hyperandrogenism by myo-inositol: results from a randomized controlled trial // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013. Vol. 11. P. 1405.
88. *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. Vol. 23. № 12. P. 5512–5521.
89. *Benelli E., Del Ghianda S., Di Cosmo C. et al.* 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.
90. *Unfer V., Facchinetti F., Orru B. et al.* Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Endocr. Connect.* 2017. Vol. 6. № 8. P. 647–658.
91. *Schneider S.* Inositol transport proteins // *FEBS Lett.* 2015. Vol. 589. № 10. P. 1049–1058.
92. *Garzon S., Lagana 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. Vol. 5. № 9. P. 697–703.
93. *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. Vol. 15. № 9. P. 1305–1311.
94. *Montanino Oliva M., Buonomo G., Calcagno M., Unfer V.* Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women // *J. Ovarian. Res.* 2018. Vol. 11. № 1. P. 38.
95. *Omu A.E.* Sperm parameters: paradigmatic index of good health and longevity // *Med. Princ. Pract.* 2013. Vol. 22. Suppl. 1. P. 30–42.
96. *Condorelli R.A., La Vignera S., Mongioi L.M. et al.* Myo-inositol as a male fertility molecule: speed them up! // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 21. № 2. Suppl. P. 30–35.
97. *Cryns K., Shamir A., Van Acker N. et al.* IMPA1 is essential for embryonic development and lithium-like pilocarpine sensitivity // *Neuropsychopharmacology.* 2008. Vol. 33. № 3. P. 674–684.
98. *Colone M., Marelli G., Unfer V. et al.* Inositol activity in oligoasthenoteratospermia – an *in vitro* study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010. Vol. 14. № 10. P. 891–896.
99. *Condorelli R.A., La Vignera S., Bellanca S. et al.* Myoinositol: does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility? // *Urology.* 2012. Vol. 79. № 6. P. 1290–1295.
100. *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.
101. *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. Vol. 3. № 3. P. 491–495.
102. *Dinkova A., Martinov D., Konova E.* Efficacy of myo-inositol in the clinical management of patients with asthenozoospermia // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 21. № 2. Suppl. P. 62–65.
103. *Lotti F., Corona G., Degli Innocenti S. et al.* Seminal, ultrasound and psychobiological parameters correlate with metabolic syndrome in male members of infertile couples // *Andrology.* 2013. Vol. 1. № 2. P. 229–239.
104. *Montanino Oliva M., Poverini R., Lisi R. et al.* Treating woman with myo-inositol vaginal suppositories improves partner's sperm motility and fertility // *Int. J. Endocrinol.* 2016.

Use of Inositols in Polycystic Ovary Syndrome

O.A. Pustotina, PhD, Prof.

F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, Saint-Petersburg

Contact person: Olga A. Pustotina, pustotina@gmail.com

The article presents key data on the physiology of inositols in the body, their pathogenetic role in the development of polycystic ovary syndrome, and the possibilities of myo-inositol and D-chiro-inositol in the restoration of ovarian function, metabolic parameters, and overcoming of infertility.

Key words: *myo-inositol, D-chiro-inositol, insulin resistance, polycystic ovary syndrome*