

¹ Ивановская государственная медицинская академия

² Институт микроэлементов ЮНЕСКО, Москва

³ Вычислительный центр им. А.А. Дородницына

Перспективы использования миоинозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению

О.А. Громова^{1,2}, И.Ю. Торшин^{2,3}, О.А. Лиманова^{1,2}

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является основной причиной бесплодия вследствие метаболических, гормональных дисфункций и дисфункций яичников. СПКЯ коморбиден с инсулинорезистентностью и существенно повышает риск гиперплазии эндометрия, ожирения, а также рака молочной железы, инфаркта миокарда и инсульта. Женщины с поликистозом яичников имеют повышенный риск ановуляторного цикла, бесплодия и невынашивания. Весьма перспективным нутритивным направлением в сопровождении комплексной терапии СПКЯ является использование миоинозитола. Проведенный в настоящей работе систематический анализ показал, что пероральный прием миоинозитола в дозировке 4 г/сут способствует снижению инсулинорезистентности, избыточной секреции андрогенов, риска гирсутизма и акне, нормализации липидного профиля и артериального давления. Миоинозитол необходим для функционирования молекулярных каскадов передачи сигналов от репродуктивных гормонов, поэтому прием миоинозитола способствует улучшению функционирования репродуктивной оси у пациенток с СПКЯ, нормализации овуляции и образованию зрелых ооцитов. Важно отметить, что включение миоинозитола в процесс подготовки к процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) позволяет существенно улучшить результаты ЭКО у пациенток с СПКЯ и другими патологиями, ассоциированными с бесплодием.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, прегравидарная подготовка, миоинозитол, Иноферт

Введение

Для синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) характерны олиго- и аменорея, ановуляция, гирсутизм, гиперинсулинемия и другие симптомы нарушения структуры яичников (поликистоза), зачастую ассоциированного с бесплодием. В соответствии с консенсусом европейских экспертов (так называемые Роттердамские критерии) диагноз СПКЯ ставится, если у пациентки присутствуют одновременно любые два из трех следующих признаков [1]:

1. Симптомы избыточной активности или избыточной секреции андрогенов (клинические или биохимические).
2. Олигоовуляция или ановуляция.
3. Выявленные поликистозные яичники (по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости).

Данные диагностические правила принимают во внимание тот факт, что яичники, выглядящие как поликистозные, при ультразвуковом исследовании обнаруживаются почти у 20% женщин репродуктивного возраста. При этом на практике у 50–75% женщин наличие поликистозных



яичников не сопровождается двумя другими признаками (согласно Роттердамским критериям), позволяющими ставить диагноз СПКЯ [2–5]. Помимо первых двух признаков по Роттердамским критериям, симптомами СПКЯ являются бесплодие, абдоминальное ожирение (по «мужскому» типу), угревая сыпь, алопеция, стрии, симптоматика, схожая с предменструальным синдромом (отеки, колебания настроения, боль внизу живота, в пояснице, боли или нагрубание молочных желез, дисфория, нервозность), повышенный уровень лютеинизирующего гормона или повышенное соотношение «лютеинизирующий гормон / фолликулостимулирующий гормон», а также гиперинсулинемия [6, 7].

СПКЯ существенно повышает риск гиперплазии эндометрия, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, ожирения, дислипидемии, рака молочной железы, гипертонии, тромбоэмболии вследствие повышения свертываемости крови (и, следовательно, риска таких заболеваний, как инфаркт миокарда и инсульт). Вследствие нерегулярности менструального цикла, ановуляции многие женщины с СПКЯ не могут зачать и составляют основную группу женщин, прибегающих к процедуре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Даже если у женщин с СПКЯ беременность наступила, у них повышен риск выкидыша или преждевременных родов.

В настоящее время не существует фармакологических препаратов для патогенетического лечения СПКЯ [8], как правило, проводится симптоматическая терапия. Например, эстроген- и прогестеронсодержащие препараты позволяют отрегулировать менструальный цикл; антиандрогены (спиронолактон, дросперинон и т.п.) могут быть использованы для снижения гирсутизма и проявлений акне; кломифен – в качестве индуктора овуляции; определенные статины – для снижения дислипидемии, активато-

ры инсулина (метформин, тиазолидиндионы) – для увеличения чувствительности тканей яичников к инсулину и т.д. [8]. По этой причине поиск фармацевтических препаратов, которые могут позволить проведение наиболее эффективной и безопасной терапии СПКЯ, продолжается весьма активно.

Перспективным направлением в профилактике и терапии СПКЯ является использование миоинозитола – микронутриента, которому часто не уделяется достаточно внимания в процессе нутритивной подготовки и поддержки беременности. У полностью здорового человека небольшие количества миоинозитола синтезируются в почках (несколько граммов) [9], однако малейшие нарушения функции почек или какие-либо другие процессы, нарушающие синтез миоинозитола, приводят к резкому снижению обеспеченности организма этим микронутриентом.

Важность миоинозитола и его производных для поддержания физиологического протекания широкого круга процессов в организме человека была установлена в результате систематического анализа более чем 37 000 публикаций по миоинозитолу [10]. Основной функцией миоинозитола и его производных является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования таких важнейших рецепторов, как рецепторы инсулина, репродуктивных гормонов, факторов роста, катехоламинов и др. Более половины инозитолзависимых белков необходимы для поддержки функционирования сердечно-сосудистой системы, иммунитета и центральной нервной системы. Однако большое число производных миоинозитола взаимодействуют со специфическими белками, участвующими в функционировании репродуктивной системы и развитии эмбриона. Миоинозитол является важным синергистом фолатов и других витаминов (B₅, PP) и минералов (кальций, маг-

Комбинированная терапия СПКЯ

с включением миоинозитола снижает риск нарушения обмена веществ при СПКЯ у пациенток с избыточной массой тела, оказывая благотворное влияние на уровень метаболизма, состояние гормональной регуляции и функции яичников.

ний). Все эти эффекты миоинозитола указывают на существенные перспективы его применения в акушерско-гинекологической практике [10].

Действительно, повышение концентрации миоинозитола в фолликулярной жидкости в преовуляторный и овуляторный период необходимо для процесса полноценного созревания фолликулов и является маркером хорошего качества ооцитов [11]. В процессе созревания ооцитов производные миоинозитола играют первостепенную роль в формировании кальцийопосредованных сигналов от рецептора гонадолиберина [12, 13]. Кроме того, миоинозитол нормализует чувствительность тканей яичников к инсулину. Инозитолзависимые сигналы имеют важное значение на заключительных стадиях созревания яйцеклетки в рамках подготовки к успешной активации клетки в момент оплодотворения [14].

Следует подчеркнуть высокую безопасность использования миоинозитола в клинической практике. Только в гипердозах (более 12 г/сут) миоинозитол в редких случаях способен давать легкие побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (метеоризм и диарея), причем тяжесть этих эффектов не возрастает с увеличением дозы до 30–50 г [15]. Принимая во внимание, что в терапии СПКЯ обычно используются дозы миоинозитола не более 5 г/сут (чаще всего 4 г/сут), безопасность препаратов миоино-

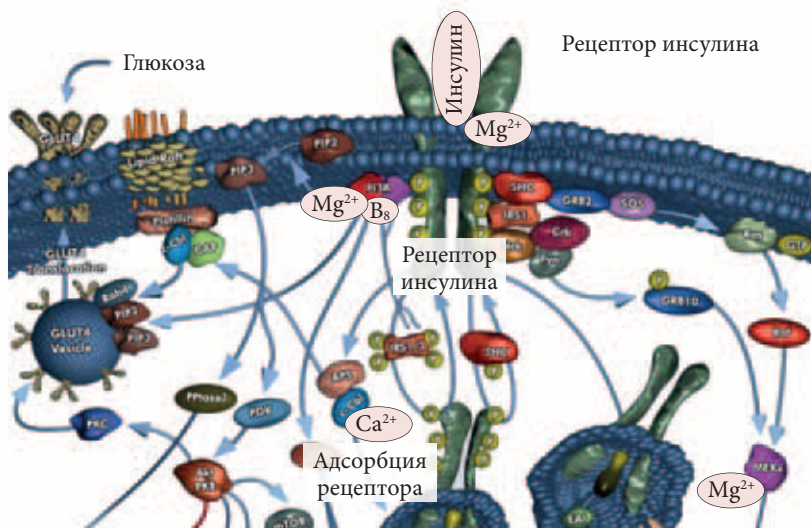


Рис. 1. Внутриклеточный сигнальный каскад рецептора инсулина, в котором принимают непосредственное участие различные производные миоинозитола (обозначены как «В₈»), ионы кальция и магния

зитола в терапевтических дозах весьма высока. Результаты настоящего систематического анализа, проведенного с использованием той же технологии машинного обучения, что использовалась в другой нашей работе [10], указали на высокую эффективность употребления миоинозитола внутрь в комплексной терапии СПКЯ и таких коморбидных СПКЯ состояний, как инсулинорезистентность, ожирение и гиперандрогения.

Проведенный систематический анализ эффектов миоинозитола у пациенток с СПКЯ показал,

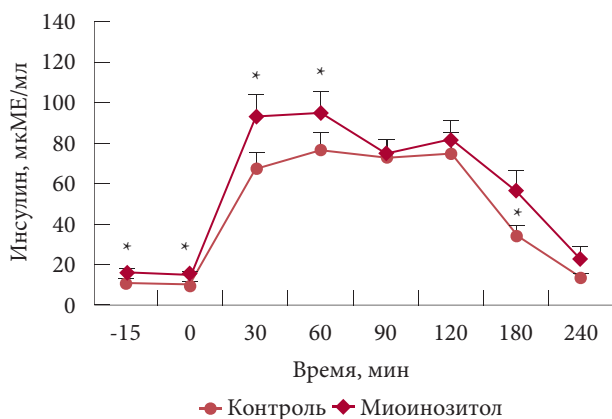
что преодолению инсулинорезистентности, нормализации липидного профиля, артериального давления (АД), снижению избыточной секреции андрогенов (то есть лечению гирсутизма, акне, алопеции) способствует пероральный прием миоинозитола именно в дозировке 4 г/сут. Рассмотрим более подробно эффекты и соответствующие механизмы воздействия препаратов миоинозитола на гиперинсулинемию и ожирение, оксидантный статус, секрецию андрогенов, овуляцию, применение миоинозитола при проведении ЭКО, а также проведем сравнительный анализ эффектов и механизмов воздействия миоинозитола и D-хироинозитола.

Гиперинсулинемия, метаболический синдром, ожирение

Гиперинсулинемия причинно связана с СПКЯ, так что при преодолении гиперинсулинемии становится возможной коррекция эндокринных и репродуктивных нарушений [16]. Являясь так называемыми вторичными сигналами, производные миоинозитола совместно с ионами кальция и магния осуществляют передачу сигнала по внутриклеточному каскаду от инсулинового рецептора.

Каскад инсулинового рецептора представляет собой совокупность специфических белков и других молекул (в том числе производных миоинозитола), последовательно активирующих друг друга после связывания инсулина с одноименным рецептором (рис. 1). В результате эти внутриклеточные процессы приводят к повышению экспрессии транспортера глюкозы, инициируют процессы адсорбции рецептора инсулина, стимулируют переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки. Эти реакции клетки на связывание инсулина со своим рецептором принципиально необходимы для снижения риска инсулинорезистентности, диабета, избыточного веса и ожирения.

Было изучено воздействие миоинозитола на инсулинорезистентность у пациенток с гестационным диабетом (n = 69). Пациентки были рандомизированы на группы получения миоинозитола 4 г/сут и фолиевой кислоты 400 мкг/сут (основная группа) и только фолиевой кислоты (контрольная группа). Прием миоинозитола способствовал значительному снижению уровня глюкозы натощак до нормальных значений и инсулина: оценка резистентности к инсулину по модели гомеостаза достоверно снизилась у 50% участниц в основной группе и только у 29% в контрольной (p = 0,0001). Миоинозитол также способствовал повышению уровня адипонектина – гормона, вырабатываемого белой жировой тканью, регулирующего энергетический обмен и оказывающего противовоспалительное и антиатерогенное действие (p = 0,009) [17]. Чувствительность к инсулинопосредованному усвоению глюкозы у женщин зависит от уровня адипонектина, при этом его пониженный уровень приводит к развитию инсулинорезистентности. Миоинозитол улучшает липидный профиль у пациенток с СПКЯ. Оценка липидного профиля у 20 пациенток с ожирением (индекс массы тела



* p < 0,01.

Рис. 2. Кривые концентраций инсулина в крови пациенток с СПКЯ (n = 42) при проведении нагрузочного теста с глюкозой до и после применения миоинозитола



34 ± 6 кг/м²) до и после 6 месяцев терапии указала на повышение уровня липопротеинов высокой плотности на $0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$), снижение уровней липопротеинов низкой плотности ($3,50 \pm 0,8$ до $3,0 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,05$) и триглицеридов ($2,3 \pm 1,5$ до $1,75 \pm 1,8$ ммоль/л, $p < 0,05$) на фоне снижения инсулинорезистентности [18].

Прием миоинозитола (Иноферт) в течение 8 недель в группе пациентов с ожирением и СПКЯ ($n = 42$) позволил снизить индекс массы тела, уровень инсулина, наряду с уровнями лютеинизирующего гормона и отношения «лютеинизирующий гормон / фолликулостимулирующий гормон». При разделении пациентов в соответствии с их уровнями инсулина натощак (группа А, $n = 15$, инсулин < 12 мкЕд/мл; группа Б, $n = 27$, инсулин > 12 мкЕд/мл) было установлено, что прием миоинозитола снижает уровни инсулина в плазме крови именно в группе Б, то есть у пациентов с выраженной инсулинорезистентностью ($20,3 \pm 1,8$ до $12,9 \pm 1,8$ мкЕд/мл, $p < 0,00001$). Кроме того, именно в группе Б было отмечено снижение площади под кривой концентрации инсулина при проведении нагрузочного теста на толерантность к глюкозе (рис. 2) [19].

Курсовой прием миоинозитола позволил профилактировать развитие гестационного диабета у 83 беременных с СПКЯ. В группе пациенток, принимавших миоинозитол в течение всего срока беременности ($n = 46$), гестационный диабет развился только у 17%, а в группе контроля – у 54%. Таким образом, риск развития гестационного диабета без поддержки миоинозитола повышался более чем в 2 раза (отношение шансов (ОШ) 2,4; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–4,4) [20]. Метформин и миоинозитол рассматриваются как препараты выбора для восстановления нормального менструального цикла у пациенток с СПКЯ. Метформин (N,N-диметилимиддикарбоимиддиамид гидрохлорида) – синте-

тический препарат для лечения сахарного диабета, характеризующийся рядом противопоказаний (почечная недостаточность (уровень креатинина $> 0,123$ ммоль/л у женщин), нарушения функции печени; дегидратация, инфекционные заболевания, соблюдение низкокалорийной диеты менее 1000 ккал/сут) и побочных эффектов (анорексия, диарея, тошнота, рвота, метеоризм, металлический привкус во рту, мегалобластная анемия как результат нарушения всасывания витамина В₁₂ и фолатов, гипогликемия, лактатный ацидоз, сыпь, дерматит).

Как было отмечено ранее, миоинозитол, будучи жизненно необходимым микронутриентом, не имеет широкого спектра противопоказаний и побочных эффектов, присутствия ксенобиотику метформину. Использование миоинозитола имеет определенные клинические преимущества перед использованием метформина. В сравнительном исследовании этих двух препаратов группа из 120 пациенток была рандомизирована на прием 1500 мг/сут метформина ($n = 60$) или 4 г/сут миоинозитола + 400 мкг/сут фолиевой кислоты ($n = 60$). В группе пациенток, получавших метформин, у 50% из них восстановилась спонтанная овуляция, у 18% наступила беременность. В группе получавших мио-

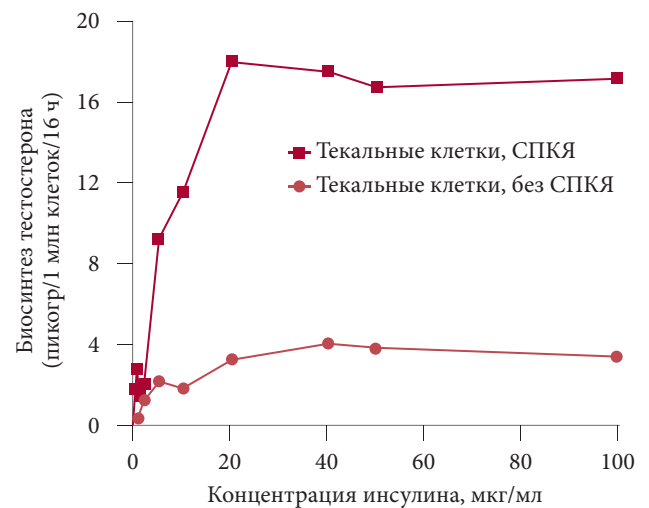


Рис. 3. Дозозависимость эффекта стимуляции инсулином биосинтеза тестостерона в культуре текальных клеток, взятых от пациенток с диагнозом СПКЯ и от женщин без СПКЯ

инозитол спонтанная овуляция была восстановлена у 65% пациенток, а у 30% пациенток наступила беременность (тренд, $p = 0,08$) [21].

Окислительный стресс

Недавние исследования патофизиологии СПКЯ и бесплодия показали, что окислительный стресс может быть одним из причинных факторов ненаступления беременности. В самом деле, активные формы кислорода вовлечены в модуляцию широкого спектра репродуктивных функций, таких как созревание ооцитов,



Рис. 4. Физиологические роли белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала посредством производных миоинозитола

Прием миоинозитола способствует улучшению уровней триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, холестерина и диастолического артериального давления. Можно рекомендовать использование миоинозитола для улучшения функции яичников, а также метаболических и гормональных показателей у пациенток с СПКЯ.

яичников, стероидогенез, функции желтого тела, и участвуют в процессах оплодотворения, развития эмбриона и беременности. СПКЯ, в частности, связан с повышенным окислительным стрессом ввиду гиперинсулинемии и других нарушений обмена веществ. При этом диагнозе у пациенток наблюдается увеличение окисления тиоловых групп фолликулярных белков. Прием такого изомера миоинозитола, как D-хироинозитол (1000 мг/сут, 3 мес.), достоверно повышал концентрацию свободных тиоловых групп белков в фолликулярной жидкости женщин с СПКЯ по сравнению с контролем [22].

Избыточная секреция андрогенов, гирсутизм, акне

Характерная для СПКЯ гиперинсулинемия способствует, в частности, нарушениям метаболизма андрогенов. Поскольку миоинозитол необходим для оптимизации передачи внутриклеточного сигнала от рецепторов инсулина (рис. 1), прием препаратов миоинозитола снижает гиперинсулинемию и является простым, безопасным и эффективным методом нутритивной коррекции метаболизма андрогенов у пациенток с СПКЯ. Нутритивная коррекция метаболизма андрогенов способствует снижению риска развития акне и гирсутизма.

Взаимосвязь между нарушением прохождения сигнала по каскаде инсулинового рецептора с андрогенными нарушениями при СПКЯ была подтверждена в клинических исследованиях. Действительно, у пациенток с СПКЯ отмечены характерные изменения уровней сигнальных белков – так называемых субстратов инсулинового рецептора (insulin-receptor substrate, IRS) 1-го, 2-го и 4-го типов в текальных клетках яичников (см. IRS-1/2 на рисунке 1). Индивидуальные фолликулы (3–7 мм) были получены от 11 женщин с СПКЯ и от 10 женщин с регулярными менструальными циклами. При СПКЯ

уровни субстратов инсулинового рецептора (IRS-1, IRS-2) были увеличены ($p < 0,05$), а уровень IRS-4 – снижен ($p < 0,03$). Эти изменения могут играть важную роль в гиперандрогенизме яичников и текальной гиперплазии [23]. У женщин с СПКЯ инсулин стимулирует биосинтез тестостерона текальными клетками яичников (рис. 3). Блокада рецептора инсулина специальными антителами тормозила стимулирующее действие инсулина на синтез тестостерона. Инозитолсодержащий гликан INS-2 увеличивал биосинтез тестостерона [24].

Увеличение уровней фермента синтеза тестостерона 17-альфа-гидроксилазы при стимуляции текальных клеток яичников инсулином опосредовано сигнальным белком каскада инсулинового рецептора фосфатидилинозитол-3-киназой (PI3K на рисунке 1). Специфическое ингибирование митогенактивированной протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK) (MEK на рисунке 1) не уменьшало уровня 17-альфа-гидроксилазы, в то время как специфическое ингибирование PI3K-киназы полностью блокировало стимулируемую инсулином активность 17-альфа-гидроксилазы [25].

Таким образом, взаимосвязь между СПКЯ, инсулинорезис-

Таблица 1. Динамика уровней тестостерона, триглицеридов, инсулина и показателей артериального давления на фоне приема миоинозитола

Показатель	Группа лечения		Контроль	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий тестостерон, нг/дл	99 ± 7	35 ± 4	116 ± 15	109 ± 8 ¹
Свободный тестостерон сыворотки, нг/дл	0,85 ± 0,1	0,24 ± 0,33	0,89 ± 0,12	0,85 ± 0,13 ²
Триглицериды плазмы, мг/дл	195 ± 20	95 ± 17	166 ± 21	148 ± 19 ³
Площадь под кривой инсулина плазмы крови после нагрузочного теста глюкозой, мкЕд/мл/мин	8,5 ± 1,2	5,5 ± 1,8	8,9 ± 1,2	9,1 ± 1,2 ⁴
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	131 ± 2	127 ± 2	128 ± 1	130 ± 1 ⁵
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	88 ± 1	82 ± 3	86 ± 1	90 ± 1 ³

¹ p = 0,003; ² p = 0,01; ³ p = 0,001; ⁴ p = 0,03; ⁵ p = 0,002.



тентностью и нарушениями андрогенового метаболизма подтверждают не только результаты фундаментальных исследований, но и качественные клинические наблюдения. Соответственно, миоинозитол может использоваться для устранения андрогеновых нарушений при СПКЯ. В частности, при назначении миоинозитола (4 г/сут) в течение 6 месяцев 50 пациенткам с СПКЯ показано, что через 3 месяца терапии уровни лютеинизирующего гормона, тестостерона, свободного тестостерона, инсулина в плазме существенно снизились. Гирсутизм и акне достоверно уменьшились после 6 месяцев терапии [26].

Прием миоинозитола (4 г/сут на протяжении 12–16 недель) в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием 42 пациенток с СПКЯ приводил к достоверному снижению уровней тестостерона, триглицеридов, инсулина и способствовал нормализации АД и восстановлению овуляции (табл. 1). Так, овуляция восстановилась у 16 из 23 женщин, принимавших миоинозитол, и только у 4 из 19 в группе плацебо (ОШ 8,6; 95% ДИ 2,5–35, $p=0,0016$) [27].

Репродуктивные гормоны и овуляция

Миоинозитол и его производные необходимы для осуществления эффектов гонадолиберина, лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона, тем самым они оказывают большое влияние на репродуктивную функцию (воздействуя, в частности, на инвазию трофобласта при закреплении бластоцисты, функции яичников, ооцитов и плаценты). Следует подчеркнуть, что, помимо этих прямых специфических воздействий, миоинозитол также поддерживает функционирование репродуктивной системы опосредованно. Систематический анализ всех публикаций по миоинозитолу показал, что основной функцией миоинозитола и его производных является участие

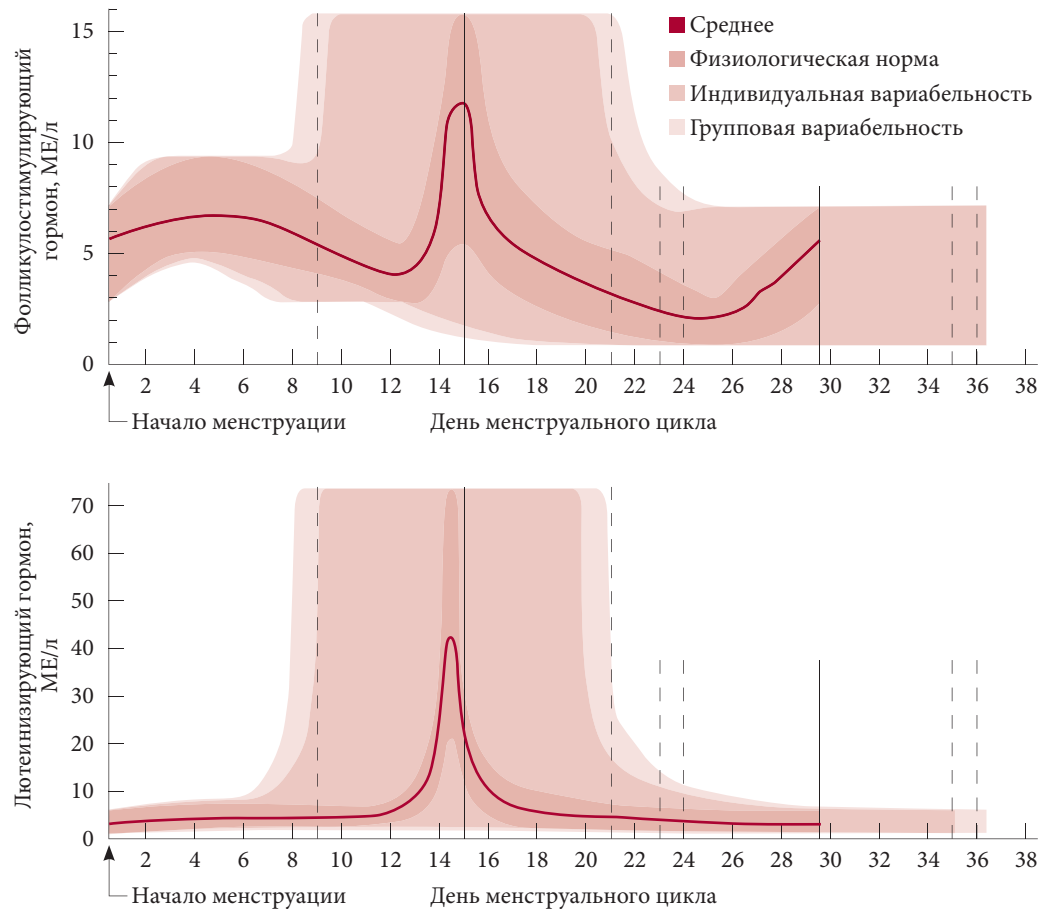


Рис. 5. Воздействие миоинозитола на уровень лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона

во внутриклеточной передаче сигнала в центральной нервной системе, сердечно-сосудистой, иммунной системах и др. [10]. Были установлены по крайней мере 120 инозитолфосфатзависимых белков, для которых имеется достоверная информация об их специфическом участии в различных физиологических процессах. Более половины инозитолзависимых белков с известными функциями вовлечены в поддержание жизнедеятельности сердечно-сосудистой системы, иммунитета и структуры соединительной ткани (включая эффекты на поддержание состояния костей, хряща, кожи) (рис. 4). Не менее важно участие миоинозитола в поддержании функционирования центральной нервной системы (включая нейротрофические и нейропротекторные роли), ме-

таболизме углеводов (прежде всего в сигнальном каскаде инсулина) и в функционировании почек и печени. Все эти функции миоинозитолзависимых белков, наряду с взаимодействиями со специфическими белками, важны для нормофизиологического функционирования репродуктивной системы и развития эмбриона. Специфические воздействия миоинозитола на репродуктивную функцию связаны с участием производных миоинозитола в сигнальных каскадах белковых рецепторов гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-гормона), лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона (рис. 5). Эти и другие миоинозитолзависимые белки, активность которых важна для репродуктивной системы, перечислены в таблице 2.

Таблица 2. Миоинозитолзависимые белки, непосредственно участвующие в репродуктивной функции

Ген	Белок	Функция
GNRHR	Рецептор гонадолиберина	Стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона. В передаче сигнала участвуют G-белки, активирующие фосфатидилинозитол-кальциевую систему передачи сигнала
CSF1R	Стимулирующий фактор 1 колоний макрофагов	Помимо участия во врожденном иммунитете и делении остеокластов необходим для нормальной мужской и женской фертильности
FGFR2	Рецептор 2 фактора роста фибробластов	Инвазия трофобласта, развитие зачатков конечностей, морфогенез, остеогенез и развитие кожи
KISS1R	Рецептор гипогонадотропина 1	Необходим для нормального физиологического действия гонадолиберина, участвует в тонкой настройке инвазии трофобласта
KITLG	Лиганд Kit	Участвует в кроветворении, гаметогенезе, меланогенезе посредством фосфорилирования инозитолзависимой киназы PI3K
LHCGR	Рецептор лютеинизирующего гормона	Рецептор лютеинизирующего гормона; активность опосредована миоинозитолом, G-белками, Mg-зависимой аденилатциклазой
PLCD1 PLCD3	Фосфатидилинозитол фосфатазы дельта 1 и 3	Участвуют в инозитолтрифосфат- и Ca-зависимой передаче сигнала при развитии трофобласта и плаценты
PLCZ1	Фосфатидилинозитол фосфодиэстеразы зета 1	Активация яйцеклетки и начало эмбрионального развития до стадии бластоцисты
SCP2	Неспецифический белок-переносчик липидов 2	Транспорт фосфолипидов, холестерина, регуляция стероидогенеза
SMIT2	Na-инозитол котранспортер 2	Транспортирует внутрь клетки инозитол (но не глюкозу)

Принимая во внимание столь разностороннее воздействие миоинозитола на эффекты репродуктивных гормонов на уровне молекулярных механизмов, следует ожидать, что препараты миоинозитола будут обладать эффективностью при воздействии на нормализацию уровней репродуктивных гормонов и овуляции. Действительно, лечение миоинозитолом пациенток с СПКЯ с нормальной массой тела уменьшало гормональные и метаболические нарушения при СПКЯ (повышался антиоксидантный ресурс (глутатион в цитозоле), снижалась инсулинорезистентность, уровни андростендиона и тестостерона сыворотки), нормализовало уровни лютеинизирующего гормона (в том числе отношение «лютеинизирующий гормон / фолликулостимулирующий гормон»), снижало уровни пролактина и инсулина, повышало чувствительность клеток к инсулину, нормализовало сахарную кривую [28].

Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование эффектов миоинозитола указало на достоверное улучшение функций яичников у женщин с СПКЯ. Пациентки контрольной группы (n = 47) получали 400 мкг фолиевой кислоты, а пациентки основной группы (n = 45) – миоинозитол 4 г/сут и фолиевую кислоту 400 мкг/сут. Уровни эстрадиола были достоверно выше в основной группе начиная уже с первой недели лечения. Прием миоинозитола способствовал увеличению уровней липопротеинов высокой плотности. В основной группе число пациенток, у которых восстановилась овуляция, было выше (25% по сравнению с группой плацебо – 15%), а время наступления первой овуляции существенно короче – 25 суток, 95% ДИ 18–31; в группе плацебо – 41 суток, 95% ДИ 27–54, p < 0,05 [29]. Существенного улучшения у пациенток с тяжелой формой ожирения отмечено не было (индекс массы тела > 37 кг/м²) [30].

В группе 70 женщин в возрасте 18–35 лет 35 пациенток с ановуляторным циклом получали 200 мкг/сут фолиевой кислоты и 2 г/сут миоинозитола в течение 24 недель, а оставшиеся 35 пациенток – плацебо. После 24 недель только 5 пациенток, принимавших миоинозитол, имели ановуляторный цикл (по сравнению с 14 пациентками из контрольной группы), что соответствовало 4-кратному снижению риска ановуляторного цикла (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,08–0,80, p = 0,016) [31].

Бесплодие, проведение ЭКО

Участие миоинозитола в поддержке функционирования сердечно-сосудистой системы, иммунитета, инсулинзависимой регуляции углеводов, а также в описанной выше регуляции уровней репродуктивных гормонов чрезвычайно важно для нормального протекания менструального цикла и возникновения физиологической беременности. Кроме того, некоторые из миоинозитолзависимых



белков вовлечены в осуществление физиологических эффектов ряда других витаминов, и прежде всего фолатов. Как известно, фолаты необходимы для метилирования ДНК – процесса, без которого невозможно клеточное деление. Миоинозитол, воздействуя на процессы метилирования ДНК посредством инозитолзависимых белков (аденозилгомоцистеиназа 2, Са/интегрин-связывающий белок 1, метил-СpG-связывающий белок 2), является природным синергистом фолатов, ионов железа, витамина PP и пантотеновой кислоты [10].

Разностороннее участие инозитоловых производных в гормональной регуляции репродуктивной системы и в поддержке функций таких витаминов, как фолаты, имеет принципиальное значение для успешного результата процедуры ЭКО. Использование при проведении ЭКО миоинозитола в сочетании с D-хироинозитолом в физиологическом соотношении «1,1 г/сут миоинозитола / 27 мг/сут D-хироинозитола» приводило к улучшению качества ооцитов и эмбрионов по сравнению с приемом только 500 мг D-хироинозитола [32].

Вследствие инсулинсенсибилизирующей активности и роли в созревании ооцитов прием миоинозитола полезен при индукции овуляции у пациенток с СПКЯ. Проспективные контролируемые рандомизированные исследования показали, что миоинозитол улучшает качество не только женских, но и мужских гамет [33–35]. Миоинозитол оказывает воздействие на функционирование сперматозоидов, регулируя осмоларность и объем семенной плазмы, экспрессию белков, необходимых для эмбриогенетического развития, и подвижность сперматозоидов [35]. Достаточные концентрации миоинозитола в питательной среде культуры клеток значительно увеличивают процент подвижных сперматозоидов как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с олигоастенотератозооспермией. Улучшение по-

движности сперматозоидов в этой группе пациентов было связано, в частности, со значительным увеличением доли сперматозоидов с высоким митохондриальным мембранным потенциалом [36]. Важно отметить, что добавление миоинозитола к фолиевой кислоте у пациенток без СПКЯ, проходящих циклы стимуляции фолликулов для ЭКО, позволяет уменьшить число используемых зрелых ооцитов и сократить дозировку рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона без уменьшения числа клинических беременностей. В группе женщин (n = 100) в возрасте < 40 лет без СПКЯ и с базальным уровнем фолликулостимулирующего гормона < 10 МЕ/мл пациентки получали рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (150 МЕ) в течение 6 дней. За 3 месяца до начала процедур ЭКО группа была рандомизирована на получение миоинозитола и фолиевой кислоты (n = 50) или только фолиевой кислоты (n = 50). Показано, что использование миоинозитола позволило снизить общее количество гонадотропина, число использованных ооцитов, увеличить число случаев успешной имплантации ооцитов [37].

Эффекты миоинозитола и D-хироинозитола, о препаратах миоинозитола

В мировой практике в терапии гиперинсулиновых состояний и расстройств менструального цикла предпринимаются попытки использовать синтетический аналог оптического изомера инозитола – D-хироинозитола (рис. 6). Данные стереомеры инозитола и их фосфат-производные отличаются по распространенности и функциям. В организме более 95% инозитолов находятся в форме миоинозитола, который является депо инозитолов. Из миоинозитола осуществляется последовательный синтез употребляемых ранее инозитоловых производных, участвующих в сигнальных каскадах, и, в частности, D-хироинозитола.

Воздействие миоинозитола на инсулинорезистентность, избыточную массу тела, гиперандрогению, гирсутизм, акне, олиго- и аменорею, повышенный уровень лютеинизирующего гормона, а также антиоксидантное действие позволили включить его в комплексные программы подготовки к ЭКО во многих странах мира.

Последний синтезируется из миоинозитола посредством специального фермента эпимеразы [38], его фосфат-производные участвуют в передаче внутриклеточного сигнала от рецептора инсулина [39]. D-хироинозитол ослабляет стимулируемую адреналином секрецию глюкозы печенью по инсулиннезависимому механизму [40]. Установлена взаимосвязь между действием инсулина и уровнями D-хироинозитоловых производных внутри клеток у женщин с ожирением и СПКЯ. У женщин с ожирением без СПКЯ уровни производных D-хироинозитоловых фосфогликанов значительно увеличивались в течение 45 минут после стимуляции инсулином (p = 0,046), а затем снижались до базового уровня. У пациенток с СПКЯ не происходило увеличения D-хироинозитоловых производных [41].

Тем не менее именно миоинозитол, а не D-хироинозитол способен улучшать качество ооцитов в цикле интрацитоплазматической инъекции сперматозоидов. В группе

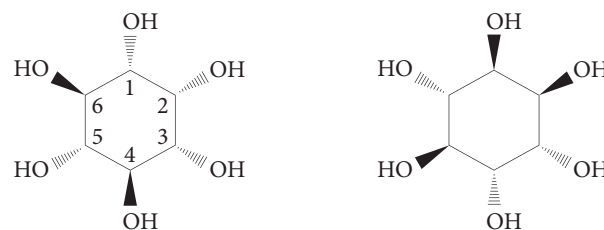


Рис. 6. Химическая структура миоинозитола (слева) и D-хироинозитола (справа)

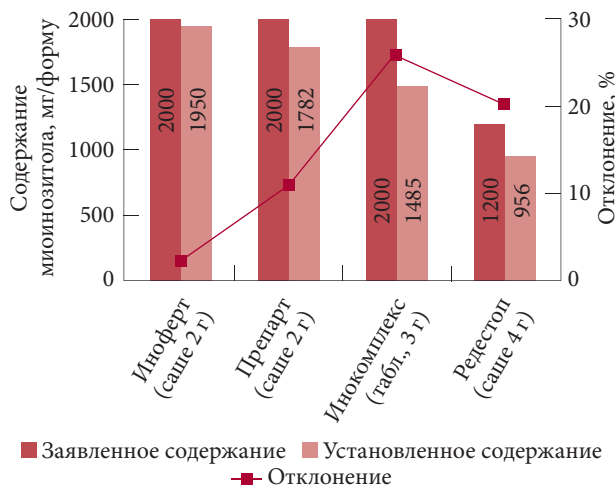


Рис. 7. Измерение содержания миоинозитола в различных препаратах

пациенток с СПКЯ без выраженной гиперинсулинемии 43 женщины получали миоинозитол (4 г/сут), а 41 – D-хироинозитол (1,2 г/сут) в течение 3 месяцев. Общее количество ооцитов не отличалось в двух группах лечения. В то же время количество зрелых ооцитов, число эмбрионов наилучшего качества и общее количество беременностей были значительно выше в группе пациенток, принимавших миоинозитол [42].

Следует отметить, что может существовать несоответствие между заявленным и фактическим количеством миоинозитола среди некоторых препаратов, доступных, например, на итальянском фармацевтическом рынке. Сравнительный анализ четырех препаратов миоинозитола с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии показал, что только один препарат (Иноферт) содержал более чем 95% миоинозитола от заявленного на этикетке (рис. 7) [43].

Препарат миоинозитола Иноферт зарегистрирован в России для поддержки овуляции. Иноферт представляет собой комплекс миоинозитола и фолиевой кислоты в форме порошка в саше из особо чистой, в том числе очищенной и от фитатов, субстанции миоинозитола в количестве 1000 мг и фолиевой кислоты в количестве 100 мкг в 1 саше. Порошок из саше

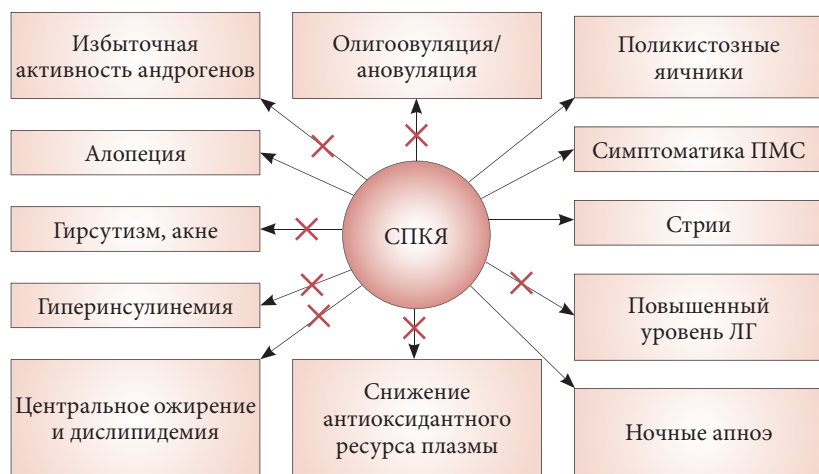


Рис. 8. Влияние миоинозитола на проявления СПКЯ (перечеркнутые стрелки)

используется для приготовления питьевого раствора нутриентов. Иноферт рекомендуется применять для поддержки программ по лечению СПКЯ и овуляции при ЭКО по 4 г миоинозитола в сутки по схеме 2 саше утром в 100–150 мл воды и 2 саше вечером курсами от 1 до 3 месяцев. Женщинам также рекомендуется включать в диету продукты – концентраты миоинозитола: дыню, гречневую кашу, капусту, апельсины, мандарины, проростки злаков, белую фасоль и турецкий горох.

Заключение

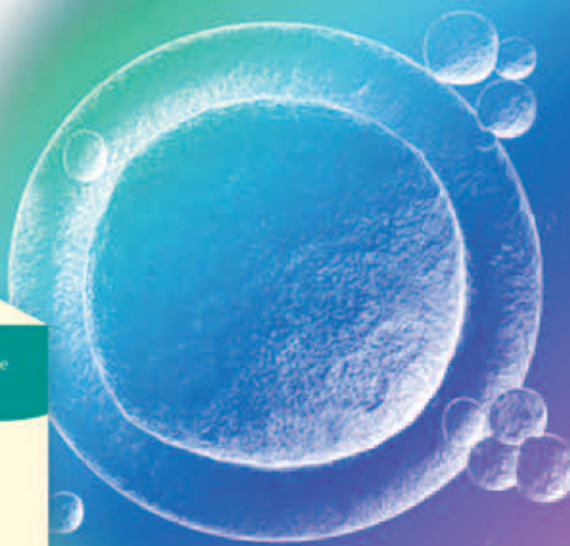
Комбинированная терапия СПКЯ с включением миоинозитола снижает риск нарушения обмена веществ при СПКЯ у пациенток с избыточной массой тела, оказывая благотворное влияние на уровне метаболизма, состояния гормональной регуляции и функции яичников. По данным двойных слепых контролируемых исследований, миоинозитол является высокоэффективным патогенетическим средством для лечения СПКЯ. Целенаправленное воздействие миоинозитола на такие проявления СПКЯ, как резистентность к инсулину, избыточная масса тела, гиперандрогения, гирсутизм, акне, олиго- и аменорея, повышенный уровень лютеинизирующего гормона, а также антиокси-

дантное действие (рис. 8), сделали его препаратом выбора, включенным в комплексные программы подготовки к ЭКО (достижение овуляции и вызревание одного качественного ооцита) и лечения СПКЯ в странах Европы, США, Японии, Южной Кореи и др. Кроме того, прием миоинозитола способствует улучшению уровней триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, холестерина и диастолического артериального давления. Остается открытым вопрос о влиянии миоинозитола на симптоматику предменструального синдрома (отеки, колебания настроения, боль внизу живота, в пояснице, боли или нагрубание молочных желез, дисфория, нервозность и др.), поскольку в настоящее время не имеется исследований, в которых непосредственно изучался бы этот возможный эффект миоинозитола. Использование миоинозитола в процессе подготовки к ЭКО позволяет существенно ускорить наступление овуляции, улучшить результаты проведения ЭКО как у пациенток с СПКЯ, так и у пациенток без СПКЯ. В целом результаты анализа позволяют рекомендовать использование миоинозитола в дозе 4 г/сут курсами по 4–12 недель для улучшения функции яичников, а также метаболических и гормональных показателей у пациенток с СПКЯ. ❁

ИНОФЕРТ

Мио-Инозитол и вспомогательные
репродуктивные технологии (ВРТ)

ИНОФЕРТ УЛУЧШАЕТ
КАЧЕСТВО ЭМБРИОНА!



Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.1.003.E.014274.10.12 от 02.10.2012.

Литература

1. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. Vol. 91. № 3. P. 781–785.
2. Nordio M., Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012. Vol. 16. № 5. P. 575–581.
3. Unfer V., Carlomagno G., Dante G. et al. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. № 7. P. 509–515.
4. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Iuorno M.J. Role of inositol-phosphoglycan mediators of insulin action in the polycystic ovary syndrome // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 13. Suppl. 5. P. 1295–1298.
5. 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.
6. Hart R., Hickey M., Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004. Vol. 18. № 5. P. 671–683.
7. Nafiyе Y., Sevтаp K., Muammer D. et al. The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocysteine levels of nonobese, nonhyperandrogenic polycystic ovary syndrome patients on in vitro fertilization outcome // *Fertil. Steril.* 2010. Vol. 93. № 6. P. 1864–1869.
8. Saha L., Kaur S., Saha P.K. Pharmacotherapy of polycystic ovary syndrome: an update // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2012. Vol. 26. № 1. P. 54–62.
9. Myoinositol // *Martindale: The Extra Pharmacopoeia* / Ed. by J.E.F. Reynolds. 30th ed. Pennsylvania: Rittenhouse Book Distributors, 1993. P. 1379.
10. Лиманова О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины // *Эффективная фармакотерапия.* 2013. № 28. Акушерство и гинекология. Вып. 3. С. 32–41.
11. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P. et al. Contribution of myo-inositol to reproduction // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2009. Vol. 147. № 2. P. 120–123.
12. Berridge M.J. Inositol trisphosphate and calcium signaling // *Nature.* 1993. Vol. 361. № 6410. P. 315–325.
13. Tesarik J., Sousa M. Mechanism of calcium oscillations in human oocytes: a two-store model // *Mol. Hum. Reprod.* 1996. Vol. 2. № 6. P. 383–386.
14. Goud P.T., Goud A.P., Leybaert L. et al. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptor function in human oocytes: calcium responses and oocyte activation-related phenomena induced by photolytic release of InsP(3) are blocked by a specific antibody to the type I receptor // *Mol. Hum. Reprod.* 2002. Vol. 8. № 10. P. 912–918.
15. Carlomagno G., Unfer V. Inositol safety: clinical evidences // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 15. № 8. P. 931–936.
16. Musacchio M.C., Cappelli V., Di Sabatino A. et al. Evaluation of the myo-inositol-monacolin K association on hyperandrogenism and on the lipidic metabolism parameters in PCOS women // *Minerva Ginecol.* 2013. Vol. 65. № 1. P. 89–97.
17. Corrado F., D'Anna R., Di Vieste G. et al. The effect of myo-inositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes // *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28. № 8. P. 972–975.
18. Minozzi M., Nordio M., Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2013. Vol. 17. № 4. P. 537–540.
19. Genazzani A.D., Prati A., Santagni S. et al. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. № 12. P. 969–973.
20. D'Anna R., Di Benedetto V., Rizzo P. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. № 6. P. 440–442.
21. Raffone E., Rizzo P., Benedetto V. Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women // *Gynecol. Endocrinol.* 2010. Vol. 26. № 4. P. 275–280.
22. De Leo V., La Marca A., Cappelli V. et al. Evaluation of the treatment with D-chiro-inositol on levels of oxidative stress in pcos patients // *Minerva Ginecol.* 2012. Vol. 64. № 6. P. 531–538.
23. Yen H.W., Jakimiuk A.J., Munir I. et al. Selective alterations in insulin receptor substrates-1, -2 and -4 in theca but not granulosa cells from polycystic ovaries // *Mol. Hum. Reprod.* 2004. Vol. 10. № 7. P. 473–479.
24. 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.
25. Munir I., Yen H.W., Geller D.H. et al. Insulin augmentation of 17alpha-hydroxylase activity is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells // *Endocrinology.* 2004. Vol. 145. № 1. P. 175–183.
26. Zacchè M.M., Caputo L., Filippis S. et al. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* 2009. Vol. 25. № 8. P. 508–513.
27. Costantino D., Minozzi G., Minozzi E. et al. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2009. Vol. 13. № 2. P. 105–110.
28. Gerli S., Papaleo E., Ferrari A. et al. 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. Vol. 11. № 5. P. 347–354.



29. Artini P.G., Di Berardino O.M., Papini F. et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study // Gynecol. Endocrinol. 2013. Vol. 29. № 4. P. 375–379.
30. Gerli S., Mignosa M., Di Renzo G.C. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2003. Vol. 7. № 6. P. 151–159.
31. Venturella R., Mocciaro R., De Trana E. et al. Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol // Minerva Ginecol. 2012. Vol. 64. № 3. P. 239–243.
32. Colazingari S., Treglia M., Najjar R. et al. The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial // Arch. Gynecol. Obstet. 2013. [Epub ahead of print].
33. 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.
34. Ciotta L., Stracquadanio M., Pagano I. et al. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2011. Vol. 15. № 5. P. 509–514.
35. Condorelli R.A., La Vignera S., Di Bari F. et al. Effects of myo-inositol on sperm mitochondrial function in-vitro // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2011. Vol. 15. № 2. P. 129–134.
36. 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.
37. Lisi F., Carfagna P., Oliva M.M. et al. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study // Reprod. Biol. Endocrinol. 2012. Vol. 10. P. 52.
38. Sun T.H., Heimark D.B., Nguygen 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. Vol. 293. № 3. P. 1092–1098.
39. 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. № 1. P. 47–60.
40. Whiting L., Danaher R.N., Ruggiero K. et al. D-chiro-inositol attenuates epinephrine-stimulated hepatic glucose output in the isolated perfused liver independently of insulin // Horm. Metab. Res. 2013. Vol. 45. № 5. P. 394–397.
41. Baillargeon J.P., Iuorno M.J., Apridonidze T. et al. Uncoupling between insulin and release of a D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women with polycystic ovary syndrome // Metab. Syndr. Relat. Disord. 2010. Vol. 8. № 2. P. 127–136.
42. Unfer V., Carlomagno G., Rizzo P. et al. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2011. Vol. 15. № 4. P. 452–457.
43. Papaleo E., Molgora M., Quaranta L. et al. Myo-inositol products in polycystic ovary syndrome (PCOS) treatment: quality, labeling accuracy, and cost comparison // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2011. Vol. 15. № 2. P. 165–174.

Perspectives of using myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance as a part of pregravid preparation for in vitro fertilization

O.A. Gromova^{1,2}, I.Yu. Torshin^{2,3}, O.A. Limanova^{1,2}

¹ Ivanovo State Medical Academy

² Trace Element – Institute for UNESCO, Moscow

³ Dorodnicyn Computing Centre

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the main cause of infertility due to metabolic and hormonal dysfunctions of ovaries. PCOS is comorbid with insulin resistance and substantially increases risk of endometrial hyperplasia, obesity as well as breast cancer, myocardial infarct and brain stroke. Women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of anovulatory cycle, infertility and miscarriage. Administration of myo-inositol as a part of nutritive approach is considered quite perspective for supporting complex therapy. A systematic analysis of the data performed in the paper revealed that peroral myo-inositol at dose 4 g/day contributed to reduction of insulin resistance, abundant secretion of androgens, increased risk of hirsutism and acne, normalized lipid profile and blood pressure. Myo-inositol is necessary for functioning of molecular cascades transducing signals from reproductive hormones so that administration of myo-inositol favored improved activity of reproductive axis in patients with PCOS, normalization of ovulation and production of mature oocytes. It is important to mention that inclusion of myo-inositol into the process of pregravid preparation for in vitro fertilization (IVF) markedly improves results of the procedure in women with PCOS as well as other pathologic conditions associated with infertility.

Key words: polycystic ovary syndrome, hyperinsulinemia, insulin resistance, pregravid preparation, myo-inositol, Inofert

акушерство