

ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

УДК 618.11-002.191-085.256.5
DOI 10.11603/1681-2786.2018.4.10035

М. С. ХМІЛЬ^{1,2}, А. С. ХМІЛЬ-ДОСВАЛЬД¹, С. В. ХМІЛЬ^{1,2}, І. Я. ПІДГАЙНА¹

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ ІНОЗИТОЛУ В ЖІНОК ІЗ СИНДРОМОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

¹ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», м. Тернопіль, Україна
²Медичний центр «Клініка професора С. Хміля», м. Тернопіль, Україна

Мета: провести аналіз впливу інозитулу в прегравідарній підготовці у жінок із синдромом полікістозних яєчників у сучасній вітчизняній та зарубіжній літературі.

Матеріали і методи. У дослідженні використано бібліосемантичний та аналітичний методи. Під час виконання дослідження було проведено огляд та проаналізовано 25 джерел сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури щодо питань впливу інозитулу на репродуктивне здоров'я жінок із синдромом полікістозних яєчників.

Результати. Дефіцит інозитулу в жінок із синдромом полікістозних яєчників пов'язаний з поганою якістю ооцитів і порушенням фолікулогенезу. Високі концентрації інозитулу в фолікулярній рідині асоціювались з високою якістю ооцитів та розвитком ембріонів хорошої якості. Також знайдено значну позитивну кореляцію між концентраціями інозитулу та поділом запліднених яйцеклітин. Прегравідарна підготовка перед програмами допоміжних репродуктивних технологій, яка включала препарати з вмістом інозитулу, давала можливість знижувати дози рекомбінантного фолікулостимулювального гормону та тривалість стимуляції суперовуляції. У пацієнок, які отримували інозитол, спостерігали підвищення рівня естрадіолу та відновлення овуляції. Застосування інозитулу також сприяло підвищенню рівня ліпопротеїнів високої щільності, зниженню рівнів тестостерону та збільшенню рівня прогестерону.

Висновки. Синдром полікістозних яєчників асоціюється з ендокринним безпліддям. Інозитол є ефективним у прегравідарній підготовці жінок із синдромом полікістозних яєчників, впливаючи на відновлення метаболічних порушень, а також має вагомий вплив на репродуктивну функцію жінки (нормалізацію регуляції менструального циклу, відновлення овуляції). Позитивно впливає на результати програм допоміжних репродуктивних технологій (покрощує якість яйцеклітин та ембріонів, підвищуючи частоту настання вагітності).

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інозитол; міо-інозитол; D-хіро-інозитол; прегравідарна підготовка; синдром полікістозних яєчників; допоміжні репродуктивні технології; фертильність; репродуктивне здоров'я; екстракорпоральне запліднення; FT-500 Plus.

На сьогодні синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) залишається актуальною проблемою сучасного акушерства, гінекології та репродуктології. Тому важливим є пошук нових підходів та оптимізація методів прегравідарної підготовки жінок із цим захворюванням.

Мета: провести аналіз впливу інозитулу в прегравідарній підготовці у жінок із синдромом полікістозних яєчників у сучасній вітчизняній та зарубіжній літературі.

Матеріали і методи. У дослідженні використано бібліосемантичний та аналітичний методи. Під час виконання дослідження було проведено огляд та проаналізовано 25 джерел сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури щодо питань впливу інозитулу на репродуктивне здоров'я жінок із синдромом полікістозних яєчників.

Результати дослідження та їх обговорення. Синдром полікістозних яєчників – це полісиндромне захворювання, що часто асоціюється з безпліддям, і є найчастішою патологією у жінок репродуктивного віку як в Україні, так і за

кордоном, є однією з найпоширеніших ендокринологічних патологій у жінок репродуктивного віку зі складним каскадом біохімічних процесів, які призводять до порушення балансу гормонального фону організму, надлишку андрогенів, розвитку гірсутизму, акне, полікістозу яєчників, нерегулярного функціонування менструального циклу, порушення овуляції з наслідком – безпліддя [1, 2, 5, 6, 12].

За даними літератури, СПКЯ діагностують майже у 50 % жінок із порушеннями менструальної та овуляторної функцій, спостерігають у 5–10 % пацієнок із безпліддям та більше ніж в 40 % є причиною ановуляторного безпліддя. Відповідно до даних Роттердамського консенсусу (2003 р.), СПКЯ – це синдром оваріальної дисфункції, до специфічних проявів якого належать ановуляція, гіперандрогенія та полікістозна морфологія яєчників, підтверджена за допомогою ультразвукового дослідження. У жінок із СПКЯ наявний високий ризик розвитку гіпертензії, серцево-судинних захворювань, порушення толерантності до глюкози,

цукрового діабету 2 типу та дисліпідемії, абдоминального та вісцерального ожиріння, виникнення ускладнень при пологовій діяльності та психологічного стресу [5, 14–17, 20].

На сьогодні патогенез СПКЯ вивчений недостатньо і вважається мультифакторним, хоча достовірно відомо, що серед сприяючих причин – генетична схильність та спосіб життя пацієнтки є одними з головних [7, 20].

У глибоких патофізіологічних процесах, що зумовлюють синдром полікістозних яєчників, як і в ряді інших захворювань, що проявляються порушенням метаболічного профілю, основна роль відведена розвитку інсулінорезистентності тканин організму [3, 14, 21]. Ушкодження рецепторного апарату провокує збільшення викиду гормону в кров'яне русло, спричиняючи гіперінсулінемію. А як наслідок підвищених сироваткових рівнів інсуліну – виявляється порушення нормального функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи: підвищення частоти пульсації гіпоталамічного гонадотропін-релізінг-гормону, що, в свою чергу, збільшує рівень продукції лютеїнізуючого та фолікулоstimулювального гормонів. Інсулін напряму впливає на стероїдогенез, спричиняє інгібіторну реакцію на білок SHBG (глобулін, що зв'язує статеві гормони) та провокує продукцію IGFBP-1 (білок-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту) [1, 11, 19]. Останній додатково сприяє синтезу андрогенів яєчниками. Наведені зміни в біохімічному профілі «змальовують» клінічну картину пацієток із СПКЯ [12, 25].

Таким чином, інсулінорезистентність, що сприяє гіперінсулінемії, вважають важливим чинником, який впливає на дисбаланс гормонального профілю організму і є «ключем» у терапевтичних питаннях вирішення проблем ендокринного безпліддя, зниження ризику розвитку метаболічних порушень, гестаційного цукрового діабету, цукрового діабету 2 типу та ряду кардіоваскулярних захворювань [2, 14, 15, 17].

Синдром полікістозних яєчників є не лише причиною ендокринного безпліддя у жінок, а також становить серйозну загрозу здоров'ю жінок у цілому [21, 23]. У зв'язку з цим, основним завданням клініцистів є оптимізація методів лікування склерополікістозу, що дозволить швидко та ефективно нормалізувати гормональні порушення, відновити морфологію яєчників та репродуктивну функцію жінок, запобігти ускладненням, пов'язаним з цією ендокринопатією [3, 6, 20].

Лікування жінок із синдромом полікістозних яєчників являє собою комплексний підхід, що включає зміну способу життя, харчового раціону, нормалізацію маси тіла та медикаментозне лікування [6, 12]. Прегравідарна підготовка дозволяє виявити фактори ризику репродуктивних втрат

та забезпечити їх ліквідацію до початку лікування безпліддя [1,3].

Дефект сигнальних інсулінових рецепторів тісно пов'язаний з недостатністю фосфогліканових медіаторів (інозитоловмісних речовин), які діють як вторинні месенджери у регулюванні гормонів, у тому числі – інсуліну [4, 11, 19]. Зважаючи на це, єдиним теоретично оправданим підходом до корекції подібних зрушень залишається використання інсуліносенситайзерів. Застосування в клінічній практиці останніх сприяє нормалізації необхідних рівнів не лише інсуліну, а збалансуванню рівнів продукції гормонів статевої системи та зниженню проявів метаболічного синдрому [7, 15, 23].

У медичних рекомендаціях із метою підвищення чутливості тканин до інсуліну описують позитивну дію метформіну [23]. Хоча, на сьогодні в доказовій медицині знайдено ряд сумнівів щодо лише ефективного результату від застосування цього препарату, особливо тоді, коли мова йде не про терапевтичний ефект, внаслідок якого насправді знижується інсулінорезистентність та модулюється ліпідний профіль, а тоді, коли використання препарату небажане, або для цього існують протипоказання з перспективою виникнення побічних реакцій [8, 9, 23].

За науковими даними багатьох рандомізованих контрольованих досліджень з оцінкою біохімічної панелі пацієнтів, позитивному ефекту метформіну, в тих випадках, коли його можна застосовувати, не поступається інозитол [8, 9, 23]. Оцінку проведених випробувань проводили за рівнем глікемії натще, рівнем сироваткового інсуліну, лептину та адипонектину, глюкозоінсуліновим співвідношенням, індексом НОМА, а також ліпідним профілем [22, 23].

Протягом останніх років все більша кількість наукових праць спрямована на вивчення впливу інозитолу в прегравідарній підготовці у жінок із синдромом полікістозних яєчників.

Інозитол (вітамін B₈) – це циклічний шестиатомний спирт циклогексану (C₆ H₁₂ O₆), який має 9 стереоізомерів [1, 4, 6]. Вперше відкритий в 1848 р. німецьким вченим Ю. Лібіхом. Міоінозитол та D-хіроінозитол є двома основними стереоізомерами інозиту, які утворюються після епімеризації гідроксильних груп інозитолу та мають інсуліносенситайзерні властивості [11, 22]. Найпоширенішим його видом як у природі, так і в клітинах людини є міоінозитол, саме його недостатність впливає на патогенетичні процеси розвитку синдрому полікістозних яєчників [13, 20]. В організмі запаси останнього поновлюються разом із надходженням їжі, проте, коли екзогенні джерела інозитолу відсутні, або існує їх дефіцит – порушується чутливість специфічних рецепторів до інсуліну [7]. Джерелом надходження інозитолу для людини є рослинні продукти:

злакові, свіжі фрукти та овочі, бобові, кукурудза та горіхи [1, 2, 25]. Міо-інозитол – один із найбільш широко використовуваних форм інозитулу. Він є субстратом для багатьох інозитолопохідних, що утворюються під дією епімеразних реакцій, фосфорилювання та метилювання його гідроксильних груп [10]. Саме в порушенні достатнього рівня синтезу коферментів-«конвертерів» полягає суть зміни концентрації одного чи іншого активного інозитулу і їх похідних [4]. В організмі людини міо-інозитол синтезується з глюкозо-6-фосфату в міо-інозитол-1-фосфат за допомогою ферменту інозит-3-фосфат-синтази, який в подальшому дефосфорилюється, утворюючи вільний міо-інозит під дією ферменту інозит-монофосфатази. NAD/NADH епімераза – інсулінозалежний кофермент – конвертує міо-інозитол у D-хіро-інозитол залежно від специфічних потреб тканин в цих молекулах. Насправді, різні тканини виявляють різну потребу в кількісному співвідношенні міо-інозитулу до D-хіро-інозитулу (в яєчниках це співвідношення рівне 100:1) [7, 11]. Внаслідок спричиненої інсулінорезистентності та недостатності таких інсулінозалежних коферментів-«конвертерів» у пацієнтів із СПКЯ знижується коефіцієнт відношення концентрації міо-інозитулу до D-хіро-інозитулу [25, 23]. D-хіро-інозитол регулює синтез піруватдегідрогенази, підтримуючи рівень продукції АТФ у циклі Кребса. Отже, в організмі міо-інозитол активує роботу глюкозних транспортерів та власне утилізацію глюкози, а D-хіро-інозитол активізує синтез глікогену. Останній локально, на оваріальному рівні регулює синтез андрогенів, індукований інсуліном, у той час як міо-інозитол впливає на синтез фолікулостимулювального гормону (ФСГ). Обидва стереоізомери використовують в комплексному лікуванні у жінок із полікістозом яєчників як інсуліносенсibiliзувальні агенти [7]. Унікальним є те, що тканини яєчників, на відміну від інших тканин організму, ніколи не бувають інсулінорезистентними. З цього моменту, можлива спекуляція інформацією в тому, що пацієнти із СПКЯ та гіперінсулінемією мають підвищений рівень епімеразної активності, а відповідно підвищені рівні концентрації D-хіро-інозитулу та дефіцит міо-інозитулу. Добре відомий «парадокс D-хіро-інозитулу» підтримує право на існування гіпотези про те, що лише міо-інозитол має якісне значення для функціонування яєчників. Ця теорія пізніше була підтверджена рядом іноземних наукових досліджень. Констатовано факт, що якість ооцитів та відповідь яєчників була значно нижчою при ізольованому екзогенному введенні лише D-хіро-інозитулу, внаслідок токсичності його високих концентрацій на тканини організму [6, 7, 10, 19].

Інозитол з кров'ю потрапляє у всі клітини організму в досить високій концентрації, де

накопичується у клітинній мембрані. Доведено важливу роль інозитулу в синтезі ліпідів, підтриманні структури клітинних мембран, клітинному рості, впливі на якість яйцеклітин та результати вагітності [5, 13, 21].

Як структурна основа міо-інозитол відіграє важливу роль для синтезу багатьох вторинних месенджерів, у тому числі фосфатидилінозитол-3-кінази як ключового месенджера чутливості до інсуліну. Похідний міо-інозитулу – фосфоінозитол-3-фосфат сприяє транспорту глюкози всередину клітини, індуюючи транслокацію глюкозного транспортера GLUT-4 на мембрану клітини. Також похідний міо-інозитулу – інозитолфосфоглікан привертає особливу увагу, регулюючи реліз вільних жирних кислот у постійний режим депресії [13, 21, 22]. Внаслідок дефіциту міо-інозитулу з наступною недостатністю його похідних збільшується окиснення жирних кислот, що зменшує використання глюкози з наслідком розвитку інсулінорезистентності тканин організму та підвищення рівня синтезу тригліцеридів [11, 22]. Поглинання вільного інозитулу клітинами здійснюється натрій-залежним котранспортом. Доведено вагомий вплив інозитулу на реалізацію репродуктивної функції жінок та розвиток ембріона [2]. Інозитол відіграє важливу роль в матурації та заплідненні яйцеклітин за допомогою регуляції сигнальних шляхів кальцію. У дослідженнях встановлено, що підвищення кількості міо-інозитулу в фолікулярній рідині в преовуляторний та овуляторний періоди необхідне для процесу повноцінного дозрівання фолікулів та є маркером доброї якості яйцеклітин [1, 10]. Деякі дослідники показали, що в процесі дозрівання ооцитів похідні інозитулу відіграють основну роль у формуванні кальцій-опосередкованих сигналів від рецептора гонадотропін-релізінг-гормону, лютеїнізуючого та фолікулостимулювального гормонів [3, 11, 18]. Ключову роль у вивільненні іонів Ca^{2+} під час дозрівання та запліднення ооцитів відіграє інозитол 1,4,5-трифосфатний рецептор ($InsP_3R$). Інозитолозалежні сигнали мають значення на завершальних стадіях матурації яйцеклітин у рамках підготовки до успішної активації клітини в момент запліднення [11, 24]. У літературі показано, що рівні міо-інозитулу в крові та фолікулярній рідині є в прямій залежності з якістю яйцеклітин та частотою настання вагітності. Використання міо-інозитулу в прегравідарній підготовці сприяє впливу на мейоз ооцитів, що приводить до утворення ооцитів та ембріонів кращої якості [2]. Наявні дані про взаємодію міо-інозитулу зі специфічними білками, які відіграють важливу роль у регуляції менструального циклу та інсулінорезистентності у жінок із синдромом полікістозних яєчників, функціонуванні репродуктивної системи і розвитку ембріона [1, 3, 10]. Міо-інозитол є

важливим синергістом фолатів та інших вітамінів (РР, В₉) та мінералів (Са, Mg). Вищеперелічені ефекти інозиту вказують на вагомий перспективи його використання в акушерсько-гінекологічній практиці [11, 19, 21]. Інозитол сприяє нормалізації регулярності менструального циклу та відновлення овуляції, впливаючи на зниження концентрації лютеїнізуючого гормону та пролактину [24]. У роботі Francesca Carpio, Maria Diletta D'Eufemia, Carlo Trotta та ін. (2015) представлено, що введення інозиту жінкам в якості прегравідарної підготовки до початку індукції суперовуляції в циклах екстракорпорального запліднення сприяє підвищенню якості ооцитів та ембріонів, а також знижує необхідну дозу ФСГ та кількість днів, необхідних для суперстимуляції [18]. Специфічний вплив інозиту на репродуктивну функцію пов'язаний з участю його похідних у сигнальних каскадах гонадоліберину, лютеїнізуючого та фолікулостимулювального гормонів, тим самим роблячи позитивний вплив на репродуктивну функцію (інвазію трофобласта при закріпленні ембріона, функцію яєчників, плаценти, якість яйцеклітин) [15, 22, 24].

За результатами багатьох рандомізованих досліджень ефективності застосування міо-інозиту доведено достовірне покращення роботи яєчників у жінок із СПКЯ. Рівень естрадіолу був значно вищий у пацієток основної групи, які отримували інозитол, порівняно з контрольною групою, у яких застосовували ефект плацебо. Крім цього, в основній групі, порівняно з контрольною, зросла кількість пацієток, у яких відновилась овуляція та зросла частота настання вагітності. Застосування міо-інозиту також сприяло підвищенню рівня ліпопротеїнів високої щільності, знизилася рівень тестостерону та збільшилися рівні прогестерону. Побічні ефекти були відсутні [11, 21, 23, 25].

Відповідно до даних Міжнародного консенсусу 2015 р., присвяченому застосуванню міо-інозиту в програмах допоміжних репродуктивних технологій, отримано дані про те, що міо-інозитол є важливою складовою фолікулярного мікросередовища, відіграючи роль у ядерному та цитоплазматичному розвитку ооцита [11, 25].

Гіперінсулінемія опосередковано пов'язана з синдромом полікістозних яєчників, отже при її усуненні стає реальним відновлення ендокринних та репродуктивних порушень у жінок із СПКЯ [1, 3, 13]. Будучи вторинними месенджерами фосфатпохідні міо-інозиту спільно з іонами кальцію та магнію здійснюють передачу сигналу від інсулінових рецепторів до клітин різних тканин людського організму, що сприяє підвищенню експресії транспорту глюкози, ініціює процеси адсорбції рецептора інсуліну, стимулює перетворення вуглеводів та жирів для підтримки енергетичного

метаболізму клітин [13]. Ці метаболічні процеси зумовлюють зниження розвитку цукрового діабету (2 типу), інсулінорезистентності, збільшення маси тіла та ожиріння [14–17, 22]. Систематичний аналіз публікацій з інозитолом показав, що основною функцією інозиту та його похідних є внутрішньоклітинна передача сигналу в центральній нервовій системі, імунній, серцево-судинній системах та ін. Було встановлено близько 120 інозитол-фосфат-залежних білків, які специфічно беруть участь у різноманітних фізіологічних процесах. Більша частина з інозитолозалежних білків залучена до підтримання функціонування серцево-судинної та імунної систем, структурної тканини [1, 11]. Значною є роль інозиту в метаболізмі вуглеводів (сигнальному каскаді інсуліну) та функціонуванні печінки та нирок. Усі вищеперелічені дані про ефекти інозитолозалежних білків, поряд із їх взаємодією зі специфічними білками, є суттєво важливими для нормального функціонування репродуктивної системи жінок [13, 20, 24].

Таким чином, використання інозитоловмісних препаратів, у якості прегравідарної підготовки перед програмами допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), сприяє покращенню очікуваних результатів у питанні лікування безпліддя.

Серед медикаментів, що в своєму складі містять інозитол та дозволені до використання на території України, особливу увагу викликає препарат «FT-500 Plus» (виробництво IDI-Pharma, Італія). Використовують у жінок з ендокринним безпліддям, синдромом полікістозних яєчників, зниженим оваріальним резервом, в якості прегравідарної підготовки перед програмами допоміжних репродуктивних технологій та в протоколах стимуляції суперовуляції. FT-500 Plus – це комплексний препарат, до складу якого входять: інозитол у дозі 2000 мг, фолієва кислота (400 мкг), вітамін Е (12 мг), вітамін С (160 мг), лютеїн (3 мг), цинк (10 мг), селен (55 мг) та глутатіон (50 мг). Препарат варто приймати по 1 пакетуку один раз на день. Цей препарат довів свою ефективність завдяки сукупності усіх найнеобхідніших компонентів у своєму складі та безконкурентно є препаратом вибору для прегравідарної підготовки пацієток із СПКЯ. У результаті терапії спостерігали підвищення антиоксидантного ресурсу завдяки глутатіону, зниження рівнів андростендіону і тестостерону в сироватці крові, пролактину й інсуліну, нормалізацію рівня ЛГ, підвищення чутливості клітин до інсуліну, нормалізацію кривої рівня цукру. Складові компоненти, що входять до складу FT-500 Plus, завдяки високій антиоксидантній активності знижують рівень вільних радикалів у фолікулярній рідині, тим самим впливають на якість яйцеклітин та здатність до запліднення. Вітамін С, вітамін Е, цинк і селен

є антиоксидантами, відомі своєю здатністю захищати клітини від окисного стресу. Отже, складові компоненти цього препарату сприяють захисту клітин від окисного стресу, нормалізації жіночої фертильності та репродуктивної функції, у тому числі при підготовці до екстракорпорального запліднення.

Висновки

Використання інозитулу балансує показники метаболічного профілю та нормалізує гормональні рівні організму. У зв'язку з цим, найбільшу увагу для спеціалістів привертають дослідження, що стосуються впливу інозитулу на підвищення фертильних можливостей пацієнок із синдромом склерополікістозу яєчників. Однозначно, використання інозитоловмісних препаратів, у якості прегравідарної підготовки перед програмами ДРТ, сприяє покращенню очікуваних результатів у питанні лікування безпліддя.

На основі аналізу сучасної зарубіжної та вітчизняної літератури встановлено, що інозитол:

1) відіграє важливу роль у відновленні метаболічних порушень та нормалізації гормонального

фону в жінок із СПКЯ, його застосування сприяє підвищенню рівня ліпопротеїнів високої щільності, зниженню рівнів тестостерону та збільшенню рівнів естрадіолу та прогестерону;

2) впливає на репродуктивну функцію жінки (нормалізацію регуляції менструального циклу, відновлення овуляції);

3) має вагомий вплив на результати допоміжних репродуктивних технологій (покрощує якість яйцеклітин та ембріонів, підвищуючи частоту настання вагітності. Прегравідарна підготовка перед програмами ДРТ, яка включала препарати інозитулу, дає можливість знижувати дози рекомбінантного ФСГ та тривалість стимуляції супер-овуляції.

Перспективи подальших досліджень полягають у розвитку відносно нового, ефективного та допоміжного напрямку лікування синдрому полікістозних яєчників, що асоціюється з ендокринним безпліддям у прегравідарній підготовці та в протоколах допоміжних репродуктивних технологій.

Список літератури

1. Громова О. А. Перспективы использования мио-инозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, О. А. Лиманова // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 5 (51). – С. 12–23.
2. Калугина Л. В. Мио-инозитол: терапевтические возможности и прегравидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников / Л. В. Калугина, Т. И. Юско // Репродуктивна ендокринологія. – 2018. – № 4 (42). – С. 40–45.
3. Капшук І. М. Особливості лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з метаболічним синдромом / І. М. Капшук, Г. О. Ісламова // Ендокринна гінекологія. – 2018. – № 13.
4. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины / О. А. Лиманова, О. А. Громова, И. Ю. Торшин [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 28. – С. 4–12.
5. Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням / Т. Ф. Татарчук, І. Ю. Ганжий, Н. Ю. Педаченко, І. М. Капшук // Репродуктивна ендокринологія. – 2013. – № 5 (13). – С. 19–21.
6. Чернуха Г. Е. Новые возможности коррекции нарушений функции репродуктивной системы при синдроме поликистозных яичников / Г. Е. Чернуха, Е. К. Каприна, А. А. Найдукова // Медицинский совет. – 2015. – № 9. – С. 34–38.
7. Benelli E. A combined therapy with myo-inositol and d-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women / E. Benelli, S. Del Ghianda, C. Di Cosmo // International Journal of Endocrinology. – 2016. doi: 10.1155/2016/3204083.
8. A comparative study of metabolic and hormonal effects of myo inositol versus metformin in women with Polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial / R. Angik, S. Jajoo, C. Hariharan [et al.] // International Journal of Reproduction Contraception Obstetrics Gynecology. – 2015. – Vol. 4 (1). – P. 189–194.
9. A comparative study of myo inositol versus metformin on biochemical profile in polycystic ovarian syndrome in women / Jyoti Nehra, Jyoti Kaushal, Savita Rani Singhal [et al.] // IJPSR. – 2017. – Vol. 8 (4). P. 1664–1670.
10. Effects of inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials / V. Unfer, J. Nestler, Z. Kamenov [et al.] // International Journal of Endocrinology. – 2016. doi: 10.1155/2016/1849162.
11. Garg D. Inositol treatment and ART Outcomes in Women with PCOS / D. Garg, R. Tal. // International Journal of Endocrinology. – 2016. doi.org/10.1155/2016/1979654.
12. Genazzani A. Inositol as putative integrative treatment for PCOS / A. Genazzani // Reproductive BioMedicine Online. – 2016. – Vol. 33 (6). – P. 770–780.
13. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials / V. Unfer, F. Facchinetti, B. Orrù [et al.] // Endocrine Connections. – 2017. – Vol. 6. – P. 647–658.
14. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial / A. Santamaria, A. Di Benedetto, E. Petrella [et al.] // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2015. – Vol. 19. doi.org/10.3109/14767058.2015.1121478.

15. *Myo-inositol* supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study / R. D'Anna, A. Scilipoti, D. Giordano [et al.] // *Diabetes Care*. – 2013. – Vol. 36. – P. 854–857.
16. *Myo-inositol* supplementation for prevention of gestational diabetes in obese pregnant women: a randomized controlled trial / R. D'Anna, A. Di Benedetto, A. Scilipoti [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – Vol. 126. – P. 310–315.
17. *Myo-inositol* supplementation to prevent gestational diabetes mellitus / C. Celentano, B. Matarrelli, P. Mattei [et al.] // *Current Diabetes Reports*. – 2016. – Vol. 16 (30). doi: 10.1007/s11892-016-0726-6.
18. *Myo-inositol* therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial / F. Caprio, M. D. D'Eufemia, C. Trotta [et al.] // *Journal of Ovarian Research*. – 2015. – Vol. 8 (37).
19. *Myoinositol*: a review of its use in patients with polycystic ovary syndrome / C. Govindarajan, R. Pitchaipillai, B. Shanmugasundaram [et al.] // *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – Vol. 4 (6). – P. 137–155.
20. *Obstetric* complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis / J. Z. Qin, L. H. Pang, M. J. Li [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2013.
21. *Pharmacodynamics* and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease / M. Bizzarri, A. Fuso, S. Dinicola [et al.] // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. – 2016. – Vol. 12. – P. 1181–1196.
22. *Relationship* between myo-inositol supplementary and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis / X. Zheng, Z. Liu, Y. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. Vol. 94 (42).
23. *T. Inas*. Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity / T. Inas, G. Brigid // *Pediatr. Diabetes*. – 2017. – Vol. 18. – P. 10–16.
24. *Nas K*. The role of tailored treatment on conception and pregnancy at patients with insulin resistance / K. Nas, H. Breyer, L. Túű // *Endocrine Abstracts*. – 2015. DOI: 10.1530/endoabs.37.EP189.
25. *Understanding* and supporting women with polycystic ovary syndrome: a qualitative study in an ethnically diverse UK sample / M. Hadjiconstantinou, H. Mani, N. Patel [et al.] // *Endocrine Connections*. – 2017. – Vol. 6. – P. 323–330.

References

1. Gromova, O.A., Torshin, I.Yu., & Limanova, O.A. (2013). Perspektivy ispolzovaniya mio-inozitola u zhenshchin s polikistozom yaichnikov i insulinorezistentnostyu v programmakh pregravidarnoy podgotovki k ekstrakorporalnomu oplodotvorenuyu [Prospects for the use of myo-inositol in women with polycystic ovaries and insulin resistance in pregravid preparation programs for extracorporeal fertilization]. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Akusherstvo i Ginekologiya – Efficient Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*, 5 (54), 12-23 [in Russian].
2. Kalugina, L.V., & Yusko, T.I. (2018). Mio-inozitol: terapevticheskie vozmozhnosti i pregravidarnaya podgotovka pri sindrome polikistoznykh yaichnikov (obzor literatury) [Myo-inositol: therapeutic options and pregravid preparation in polycystic ovary syndrome (literature review)]. (2018). *Reproduktyvna endokrynolohiia – Reproductive Endocrinology*, 4 (42), 40-45 [in Russian].
3. Kapshuk, I.M., & Islamova, H.O. (2018). Osoblyvosti likuvannya syndromu polikistoznykh yaiechnykhiv u zhynok z metabolichnym syndromom [Features of treatment of polycystic ovary syndrome in women with metabolic syndrome]. *Endokrynna hinekolohiia – Endocrine Gynecology* (13) [in Ukrainian].
4. Limanova, O.A., Gromova, O.A., Torshin, I.Yu., Gromov, A.N., & Grishina, T.R. (2013). Sistematischeskiy analiz molekulyarno-fiziologicheskikh effektov mio-inozitola: dannye molekulyarnoy biologii, eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsiny [Systemic analysis of molecular-physiological effects of myo-inositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine (2013)]. *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective Pharmacotherapy*, (28), 4-12 [in Russian].
5. Tatarchuk, T.F., Ganzhiy, I.Yu., Pedachenko, N.Yu., & Kapshuk, I.M. (2013). Suchasni mozhlyvosti nehormonalnoho likuvannya syndromu polikistoznykh yaiechnykhiv u zhynok z ozhyrinniam [Contemporary possibilities of non-hormonal treatment of polycystic ovary syndrome in obese women]. *Reproduktyvna endokrynolohiia – Reproductive Endocrinology*, 5 (13), 19-21 [in Ukrainian].
6. Chernuha, G.E., Kaprina, E.K., & Naydukova, A.A. (2015). Novye vozmozhnosti korrektsii narusheniyy funktsii reproduktivnoy sistemy pri sindrome polikistoznykh yaichnikov [New possibilities of correction of disorders of reproductive system function in polycystic ovary syndrome]. *Meditsinskiy sovet – Medical Board* (9), 34-38 [in Russian].
7. Benelli, E., Del Ghianda, S., & Di Cosmo, C. (2016). A combined therapy with myo-inositol and d-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women. *International Journal of Endocrinology*. doi: 10.1155/2016/3204083.
8. Angik, R., Jajoo, S., & Hariharan, C. (2015). A comparative study of metabolic and hormonal effects of myo inositol versus metformin in women with Polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *International Journal of Reproduction Contraception Obstetrics Gynecology*, 4(1), 189-194.
9. Jyoti Nehra, Jyoti Kaushal, Savita Rani Singhal. (2017). A comparative study of myo inositol versus metformin on biochemical profile in polycystic ovarian syndrome in women. *IJPSR*, 8 (4), 1664-1670.
10. Unfer, V., Nestler, J., & Kamenov, Z. (2016). Effects of inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *International Journal of Endocrinology*. doi: 10.1155/2016/1849162.
11. Garg, D., & Tal, R. (2016). Inositol treatment and ART outcomes in women with PCOS. *International Journal of Endocrinology*. doi.org/10.1155/2016/1979654.
12. Genazzani, A. (2016). Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reproductive BioMedicine Online*, 33 (6), 770-780.

13. Unfer, V., Facchinetti, F., & Orrù, B. (2017). Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine Connections*, (6), 647-658.
14. Santamaria, A., Di Benedetto, A., & Petrella, E. (2015). Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, (19). doi.org/10.3109/14767058.2015.1121478.
15. D'Anna, R., Scilipoti, A., & Giordano, D. (2013). Myo-inositol supplementation and onset of gestational diabetes mellitus in pregnant women with a family history of type 2 diabetes: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, (36), 854-857.
16. D'Anna, R., Di Benedetto, A., & Scilipoti, A. (2015). Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes in obese pregnant women: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology*, (126), 310-315.
17. Celentano, C., Matarrelli, B., & Mattei, P. (2016). Myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes mellitus. *Current Diabetes Reports*, 16 (30). doi: 10.1007/s11892-016-0726-6.
18. Caprio, F., D'Eufemia, M.D., & Trotta, C. (2015). Myo-inositol therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial. *Journal of Ovarian Research*, 8 (37).
19. Govindarajan, S., Pitchaipillai, C., & Shanmugasundaram, B. (2015). Myoinositol: a review of its use in patients with polycystic ovary syndrome. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4 (6), 137-155.
20. Qin, J.Z., Pang, L.H., & Li, M.J. (2013). Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*.
21. Bizzarri, M., Fuso, A., & Dinicola, S. (2016). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol(s) in health and disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, (12), 1181-1196.
22. Zheng, X., Liu, Z., & Zhang, Y. (2015). Relationship between myo-inositol supplementary and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 94 (42).
23. Inas, T., & Brigid, G. (2017). Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatr. Diabetes*, (18), 10-16.
24. Nas, K., Breyer, H., & Tűń, L. (2015). The role of tailored treatment on conception and pregnancy at patients with insulin resistance. *Endocrine Abstracts*. DOI: 10.1530/endoabs.37.EP189.
25. Hadjiconstantinou, M., Mani, H., & Patel, N. (2017). Understanding and supporting women with polycystic ovary syndrome: a qualitative study in an ethnically diverse UK. *Endocrine Connections*, (6), 323-330.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНОЗИТОЛА У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М. С. Хмиль^{1,2}, А. С. Хмиль-Досвальд¹, С. В. Хмиль^{1,2}, И. Я. Пидгайна¹

¹ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины», г. Тернополь, Украина

²Медицинский центр «Клиника профессора С. Хмиля», г. Тернополь, Украина

Цель: провести анализ влияния инозитола в прегравидарной подготовке у женщин с синдромом поликистозных яичников в современной отечественной и зарубежной литературе.

Материалы и методы. В исследовании использованы библиосемантический и аналитический методы. Во время выполнения исследования был проведен обзор и проанализированы 25 источников современной отечественной и зарубежной литературы по вопросам воздействия инозитола на репродуктивное здоровье женщин с синдромом поликистозных яичников.

Результаты. Дефицит инозитола у женщин с синдромом поликистозных яичников связан с плохим качеством ооцитов и нарушением фолликулогенеза. Высокие концентрации инозитола в фолликулярной жидкости ассоциировались с высоким качеством ооцитов и развитием эмбрионов хорошего качества. Также найдена значительная положительная корреляция между концентрациями инозитола и делением оплодотворенных яйцеклеток. Прегравидарная подготовка перед программами вспомогательных репродуктивных технологий, которая включала препараты с содержанием инозитола, давала возможность снижать дозы рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона и продолжительность стимуляции суперовуляции. У пациенток, получавших инозитол, наблюдали повышение уровня эстрадиола и восстановление овуляции. Применение инозитола также способствовало повышению уровня липопротеинов высокой плотности, снижению уровней тестостерона и увеличению уровня прогестерона.

Выводы. Синдром поликистозных яичников ассоциируется с эндокринным бесплодием. Инозитол является эффективным в прегравидарной подготовке женщин с синдромом поликистозных яичников, воздействуя на восстановление метаболических нарушений, а также имеет существенное влияние на репродуктивную функцию женщины (нормализацию регуляции менструального цикла, восстановление овуляции). Положительно влияет на результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий (улучшает качество яйцеклеток и эмбрионов, повышая частоту наступления беременности).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инозитол; мио-инозитол; D-хиро-инозитол; прегравидарная подготовка; синдром поликистозных яичников; вспомогательные репродуктивные технологии; фертильность; репродуктивное здоровье; экстракорпоральное оплодотворение; FT-500 Plus.

**THE PROSPECTS OF INOSITOL USING IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME
(LITERATURE REVIEW)**

M. S. Khmil^{1,2}, A. S. Khmil-Doswald¹, S. V. Khmil^{1,2}, I. Ya. Pidhaina¹

¹I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

²Medical Center "Clinic of Professor S. Khmil", Ternopil, Ukraine

Purpose: to conduct the analysis of modern domestic and foreign literature of the influence of inositol in pregravid preparation in women with polycystic ovary syndrome.

Materials and Methods. The research used bibliosemantic and analytical methods. During the study, 25 sources of modern domestic and foreign literature of inositol influence on the reproductive health of women with polycystic ovary syndrome were analyzed.

Results. The inositol deficiency in women with polycystic ovarian syndrome is associated with poor oocyte quality and a violation of folliculogenesis. High concentrations of inositol in the follicular fluid are associated with oocytes of high quality and the development of good quality embryos. Also it was found a significant positive correlation between the inositol concentrations and the division of fertilized eggs. Pregravid preparation for programs of assisted reproductive technologies, which included inositol containing drugs, made it possible to reduce the doses of recombinant FSH and the duration of stimulation of superovulation.

Patients receiving inositol experienced an increase in estradiol levels and recovery of ovulation. The use of inositol also contributed to the increase in high-density lipoprotein, lowering testosterone levels, and increased progesterone levels.

Conclusions. Polycystic ovarian syndrome is associated with endocrine infertility. Inositol is effective in pregravid preparation for women with polycystic ovary syndrome, affecting the recovery of metabolic disorders. It has a significant influence on the reproductive function of women (normalization of menstrual cycle regulation, recovery of ovulation); positively affects to the results of assisted reproductive technologies programs (improves the quality of oocytes and embryos, increasing the frequency of pregnancy).

KEY WORDS: inositol; mio-inositol; D-chiro-inositol; pregravid preparation; polycystic ovary syndrome; assisted reproductive technologies; fertility; reproductive health; extracorporal fertilization; FT 500 Plus.

Рукопис надійшов до редакції 15.11.2018 р.

Відомості про авторів:

Хміль Марія Стефанівна – асистент кафедри акушерства та гінекології № 1 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України». Медичний директор Медичного центру «Клініка професора С. Хміля»; тел.: +38(067) 846-35-34.

Хміль-Досвальд Анна Стефанівна – аспірант кафедри акушерства та гінекології № 1 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»; тел.: +38(067) 719-09-84.

Хміль Стефан Володимирович – професор кафедри акушерства та гінекології № 1 ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» заслужений діяч науки і техніки України, професор, доктор медичних наук. Директор Медичного центру «Клініка професора С. Хміля».

Підгайна Ірина Ярославівна – студентка VI курсу ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»; тел.: +38(096) 448-40-50.