



Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и терапевтические эффекты мио-инозитола

Г.Е. Чернуха, М.А. Удовиченко, А.А. Найдуква

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Цель обзора: провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, о механизмах формирования инсулинорезистентности (ИР) при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) и об эффективности негормональной терапии в коррекции метаболических и репродуктивных нарушений у данной категории пациенток.

Основные положения. СПКЯ — одна из наиболее распространенных эндокринных патологий среди женщин репродуктивного возраста. Пациентки с СПКЯ подвержены высокому риску метаболических нарушений, таких как ИР, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия.

Наряду с гормональными препаратами при СПКЯ для коррекции нарушений репродуктивной системы применяются лекарственные средства, повышающие чувствительность к инсулину, снижающие секрецию инсулина и андрогенов. Проведенный анализ литературы показал, что состояние ИР при СПКЯ часто сопряжено с недостаточностью мио-инозитола (МИ).

Заключение. Применение МИ при СПКЯ улучшает метаболический и гормональный профиль, регулирует менструальный цикл, снижает риски возникновения гестационного СД и улучшает исходы программы экстракорпорального оплодотворения. Прием МИ можно рассматривать как альтернативный патогенетически обоснованный вариант терапии метаболических нарушений и овуляторной дисфункции при СПКЯ.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, инсулин, инсулинорезистентность, гиперандрогения, гиперинсулинемия, мио-инозитол, глюкоза.

Вклад авторов: Чернуха Г.Е. — лечение пациентов, разработка дизайна, написание статьи, проверка критически важного содержания, одобрение окончательной версии статьи; Удовиченко М.А. — сбор клинического материала, написание текста статьи, обзор литературы по теме статьи; Найдуква А.А. — сбор клинического материала, анализ и интерпретация данных, обзор литературы по теме статьи.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Удовиченко М.А., Найдуква А.А. Механизмы формирования инсулинорезистентности при синдроме поликистозных яичников и терапевтические эффекты мио-инозитола // Доктор.Ру. 2019. № 11 (166). С. 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-55-60

Mechanisms of Insulin Resistance Formation in Polycystic Ovarian Disease and Therapeutic Effects from Myo Inositol

G.E. Chernukha, M.A. Udovichenko, A.A. Naydukova

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of Russia; 4 Academician Oparin St., Moscow, Russian Federation 117997



Objective of the Review: to perform a systematic analysis of data from contemporary sources regarding the mechanisms of insulin resistance (IR) formation in polycystic ovarian disease (PCOD) and regarding efficiency of hormone-free therapy for correction of metabolic and reproductive disorders in this group of patients.

Key Points: PCOD is the most common endocrine pathology in women of reproductive age. Patients with PCOD are at high risk of metabolic disorders, such as IR, hyperinsulinemia, disturbed glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus, obesity, dislipidemy, hypertension.

Together with hormone-containing drugs in PCOD, drugs increasing sensitivity to insulin, reducing insulin and androgens secretion are used in correction of reproductive disorders. The analysis of literary sources showed that IR in PCOD patients is very often associated with myo inositol (MI) deficiency.

Conclusion: use of MI in PCOD patients improves metabolic and hormone profile, regulates menstrual period, reduces the risk of gestational diabetes mellitus, and improves extracorporal fertilization outcomes. Use of MI is an alternative therapy of metabolic disorders and ovulatory dysfunction in PCOD.

Keywords: polycystic ovarian disease, insulin, insulin resistance, hyperandrogenism, hyperinsulinemia, myo inositol, glucose.

Contribution: Chernukha G.E. — patient management, study design, review of critically important material, approval of the final article version; Udovichenko M.A. — a set of clinical material, manuscript text preparation, hematic publications reviewing; Naydukova A.A. — a set of clinical material, data processing analysis and interpretation, hematic publications reviewing.

Найдуква Алина Александровна — аспирант ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: aleeshka@mail.ru

Удовиченко Мария Александровна — аспирант ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: mariia911@yahoо.com

Чернуха Галина Евгеньевна — д. м. н., профессор ФГБУ «НМИЦ АГиП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 5514-3483. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9065-5689>. E-mail: c-galina1@yandex.ru

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Chernukha G.E., Udovichenko M.A., Naydukova A.A. Mechanisms of Insulin Resistance Formation in Polycystic Ovarian Disease and Therapeutic Effects from Myo Inositol. Doctor.Ru. 2019; 11(166): 55–60. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-55-60

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенной эндокринопатией среди женщин репродуктивного возраста. Частота его встречаемости, по сводным данным, достигает 15–20% [1, 2]. Согласно Роттердамскому консенсусу 2003 года, СПКЯ диагностируется при наличии по меньшей мере двух из трех критериев: гиперандрогении, олиго-/ановуляции и поликистозной морфологии яичников [3].

Проявления СПКЯ не ограничиваются нарушениями функции репродуктивной системы. Пациентки с СПКЯ подвержены высокому риску метаболических нарушений, таких как инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе, СД 2 типа, ожирение, дислипидемия, АГ, которые составляют основу метаболического синдрома [4, 5]. При этом ИР может наблюдаться у женщин с СПКЯ как с избыточной, так и с нормальной массой тела. Согласно имеющимся данным, ИР диагностируется у 30–40% пациенток с нормальной массой тела и у 60–70% с ожирением [2, 6].

Несмотря на длительную историю изучения, этиологические факторы и патогенетические механизмы развития СПКЯ до сих пор до конца не ясны [7]. Результаты полногеномных исследований, проведенных на разных популяциях, свидетельствуют о важной роли генетических нарушений в формировании СПКЯ [8].

Наряду с генетической предрасположенностью в развитии СПКЯ имеют значение и эпигенетические нарушения, к их числу относят ожирение и ИР. Инсулиновую резистентность рассматривают как патологическое состояние, связанное с нарушениями способности инсулина стимулировать захват глюкозы клетками-мишенями и снижать ее уровень в сыворотке крови. Ответное усиление секреции инсулина поджелудочной железой и ГИ являются компенсаторными реакциями организма [9].

Точный механизм развития ИР при СПКЯ до сих пор остается неизвестным, хотя имеется ряд научных гипотез. Предполагают, что ИР может возникнуть в результате нарушений на одном из трех уровней: пререцепторном, рецепторном и пострецепторном. ИР на пререцепторном уровне может развиваться вследствие мутаций кодирующего гена инсулина, наличия аутоантител к инсулину либо из-за синтеза проинсулина вместо инсулина поджелудочной железой [10, 11]. Однако до сих пор остается неясным, является ли дисфункция поджелудочной железы при СПКЯ первичной или вторичной по отношению к ИР.

На рецепторном уровне ИР может быть результатом нарушения передачи сигнала от инсулинового рецептора, что разобщает действие инсулина и соответствующую реакцию клеток на уровне субстрата инсулинового рецептора — белка IRS.

Для инсулин-резистентных клеток характерно повышенное фосфорилирование IRS по остаткам серина. Оно препятствует фосфорилированию IRS по остаткам тирозина, которое необходимо для проведения сигнала от рецептора внутрь клетки. В исследованиях *in vitro* показано, что ИР при СПКЯ также может развиваться в висцеральной жировой ткани на пострецепторном уровне, что характеризуется уменьшением количества белка-переносчика глюкозы 4-го типа (GLUT4) в адипоцитах [12].

Хорошо известно, что ИР и ГИ играют важную роль в развитии гиперандрогении и овуляторной дисфункции при

СПКЯ. Повышенный уровень инсулина увеличивает секрецию ГнРГ, что приводит к нарушению действия ЛГ и ФСГ [13].

Инсулин стимулирует секрецию андрогенов в яичниках как опосредованно через ЛГ, так и напрямую, повышая экспрессию гена *CYP-17* и, соответственно, активность ферментов, участвующих в синтезе андрогенов клетками теки [14–16]. Известно, что повышенный уровень инсулина ингибирует синтез глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению концентрации биологически активных фракций свободных андрогенов [17]. Имеются данные о том, что состояние ИР при СПКЯ характеризуется повышенными уровнями конечных продуктов гликолиза даже у женщин с исходной нормогликемией. Конечные продукты гликолиза принимают участие в оксидативном стрессе, а также могут нарушать передачу сигналов инсулина, ЛГ и ФСГ, тем самым способствовать ановуляции и повышать риски возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [18].

С учетом значимой роли ИР в этиопатогенезе СПКЯ в течение многих лет для коррекции метаболических и гормональных нарушений применяют инсулиносенситайзеры, наиболее признанным из них считается метформин (МФ) [19, 20]. Он повышает чувствительность тканей к инсулину за счет торможения глюконеогенеза в печени и улучшения утилизации глюкозы в периферических тканях [21].

Одним из основных молекулярных механизмов действия МФ является индукция экспрессии АМФ-активируемой протеинкиназы. Это приводит как к ингибированию *m-TOR* и *Akt*-пути, так и к активации *Rab4* (семейство мономерного G-белка), вследствие чего ускоряется переход *GLUT4* в мембрану клетки. Кроме того, МФ оказывает влияние на инсулиновый рецептор путем его аутофосфорилирования, что приводит к активации фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) [22].

Однако, несмотря на высокую эффективность МФ, его применение часто связано с нежелательными побочными эффектами (метеоризмом, диареей и тошнотой), зачастую приводящими к снижению приверженности к данному варианту лечения [23, 24]. Это определяет необходимость разработки и поиска новых препаратов с меньшей частотой побочных эффектов, но схожей эффективностью. Данные о том, что нарушение передачи инсулиновых сигналов может быть связано с дефектом инозитолфосфогликана (IPG), вторичного мессенджера инсулинового пути, открыло новые горизонты в лечении пациенток с СПКЯ с использованием инозитолов [18].

Инозитол и его 9 стереоизомеров представляют собой полиолы — сахарные спирты, которые ранее относили к семейству витамина В. Позже это положение было опровергнуто, так как около 75% суточной потребности инозитола продуцируется клетками организма из глюкозы [25, 26].

Инозитол содержится во многих продуктах питания в форме фитиновой кислоты или ее солей (фитатов). Однако фитиновая кислота плохо усваивается в ЖКТ. Фитаты же способны превращать в нерастворимую форму многие минералы (кальций, магний, железо, цинк), что приводит к их дефициту и нарушению электролитного баланса [27]. В связи с этим в мировой практике для коррекции дефицита инозитолов используют очищенные от фитатов субстанции, среди которых наиболее изучен мио-инозитол (МИ). Участие МИ

в передаче инсулинового сигнала позволило рассматривать его в качестве эффективного средства коррекции метаболических и гормональных нарушений при СПКЯ.

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ИНОЗИТОВ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ И ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ

МИ составляет до 99% всего инозитола в клетках человека, оставшийся 1% представлен другим стереоизомером — D-хиро-инозитолом (ДХИ). МИ может превращаться в ДХИ под действием NAD/NADH-эпимеразы. Активность этого инсулин-зависимого фермента оказывает существенное влияние на внутриклеточное соотношение МИ/ДХИ в адипоцитах, гепатоцитах и миоцитах [28].

Поступление инозитола в организм регулируется посредством обменников Na^+/MI и H^+/MI , локализованных в плазматических мембранах большинства клеток. Инозитолы в клетках присутствуют как в свободной форме, так и в составе фосфолипидов клеточной мембраны и играют структурную и функциональную роль [29].

В фосфолипидах МИ и ДХИ представлены в виде фосфатидинозитолов (MI PIs, DCH PIs), главным образом фосфатидинозитолфосфата (PIP) и его производного фосфатидинозитолбифосфата (PIP2). PIP2 может выступать в качестве отправной точки для разных сигнальных путей посредством активации фосфолипаз (PLPs), фосфатаз и PI3K [30].

МИ и ДХИ являются вторичными мессенджерами инсулина и принимают участие в передаче сигналов в инсулиновом каскаде [31]. В поглощении глюкозы клетками участвует в основном МИ. Наибольшая его концентрация содержится в органах с высоким уровнем потребления глюкозы — мозге и сердце. Кроме того, МИ ингибирует аденилатциклазу,

тем самым снижая выделение свободных жирных кислот из жировой ткани. Высокая концентрация ДХИ наблюдается в тканях, депонирующих гликоген (печени, мышцах, жировой ткани), а низкая — в тканях с высоким потреблением глюкозы (мозге, сердце) [32]. Роль ДХИ как вторичного мессенджера инсулина и инсулиносенситайзера подтверждается данными о том, что ИР коррелирует со снижением биодоступности ДХИ и с повышенной экскрецией ДХИ с мочой у женщин с СПКЯ [33].

РОЛЬ МИО-ИНОЗИТОЛА И D-ХИРО-ИНОЗИТОЛА В КЛЕТОЧНОМ МЕТАБОЛИЗМЕ ГЛЮКОЗЫ

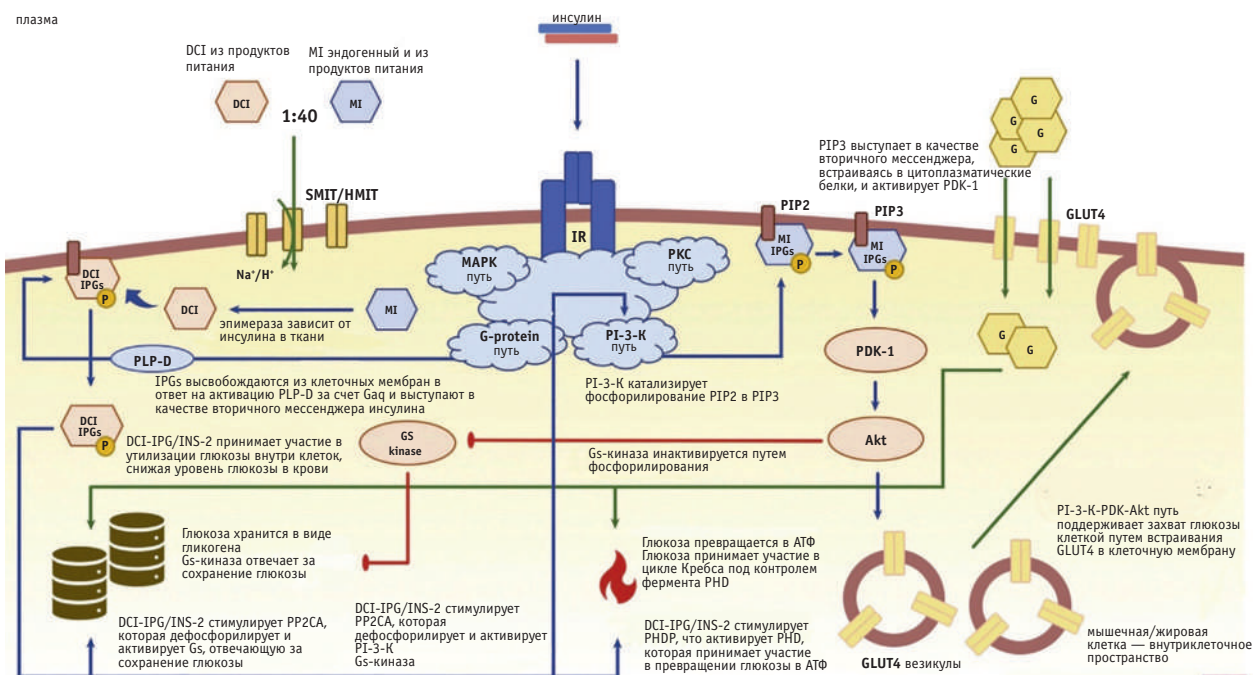
Предполагается, что существует четыре основных пути передачи сигнала инсулина: путь PI3K, путь протеинкиназы C (PCK), путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и активация гетеротримерного G-белка (*рис.*).

Основной путь, в котором принимает участие МИ, представлен PI3K, она катализирует фосфорилирование PIP2 в PIP3 с помощью фосфатидинозитол-зависимой киназы 1 (PDK-1). Она выступает также в качестве вторичного мессенджера активации Akt-пути. Все это приводит к повышению потребления глюкозы клеткой за счет стимуляции встраивания переносчика GLUT4 из цитозоля в плазматическую мембрану [12, 30, 31, 34]. Происходит трансмембранный перенос глюкозы в мио- и адипоциты, а также инактивация киназы гликогенсинтазы (GSK), что приводит к повышению активности GS, отвечающей за сохранение глюкозы в виде гликогена.

Альтернативным путем передачи инсулинового сигнала является индукция гетеротримерного G-белка. Он активирует фосфолипазу D (PLP-D), которая гидролизует фосфатидинозитолы (PIs) в плазматической мембране с образованием инозитолфосфогликанов (IPGs). Один из таких

Рис. Роль мио-инозитола и D-хиро-инозитола в клеточных инсулин-регулируемых путях метаболизма глюкозы [35].

Примечание: AC — аденилатциклаза, DCI — D-хиро-инозитол, E2 — эстрадиол, ER — эндоплазматический ретикулум, Gas — субъединица гетеротримерного Gs-белка, Gαq — субъединица гетеротримерного Gq-белка, HMIT — обменник H^+/MI , IPG — инозитолфосфогликан, MI — мио-инозитол, P — фосфат, SMIT — обменник Na^+/MI , АТФ — аденозинтрифосфат



IPG — ДХИ. Он, как и МИ, выступает в качестве вторичного мессенджера инсулина (INS-2) и инсулиносенситайзера. DCI-IPG/INS-2 связывается с протеинфосфатазой 2Ca (PP2Ca), которая дефосфорилирует и активирует GS и PI3K, стимулируя поглощение глюкозы в инсулин-чувствительных тканях. ДХИ-IPG стимулирует гликолиз путем синтеза фермента фосфатазы пируватдегидрогеназы (PDHP), который активирует пируватдегидрогеназу (PDH), поддерживая продукцию АТФ с помощью стимуляции окислительного катаболизма глюкозы через цикл Кребса [12, 36].

Помимо влияния на углеводный обмен, МИ и ДХИ оказывают существенное воздействие на репродуктивную функцию. В яичниках МИ играет роль вторичного мессенджера ФСГ и ЛГ. Сигнальные пути ФСГ и ЛГ влияют на пролиферацию клеток теки и гранулезы [29, 34]. Так, ФСГ активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу А (РКА), что приводит к пролиферации клеток гранулезы и стероидогенезу через индукцию экспрессии ароматазы. Более высокая плотность ФСГ- и ЛГ-рецепторов воздействует на Ca^{2+} -зависимые пути посредством высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных источников или посредством поступления Ca^{2+} через каналы плазматической мембраны [29, 37, 38]. Этот путь включает фермент фосфолипазу С (PLP-C), которая гидролизует PIP2 до инозитолтрифосфата (IP3) и диацилглицерола. МИ влияет на активность ЛГ/ФСГ через IP3, он активирует выход Ca^{2+} из внутриклеточных источников. В яйцеклетках МИ, действуя на специфический IP3-R1-подтип рецептора IP3, играет ключевую роль в созревании ооцитов, способствует прогрессии мейоза при оогенезе, когда яйцеклетки обладают максимальной чувствительностью к уровню кальция. Производные МИ участвуют в регуляции перестройки цитоскелета и модулируют уровень антимюллерова гормона в сыворотке крови [12, 37, 38].

ВЛИЯНИЕ ИНОЗИТОВ НА КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Началом истории применения стереоизомеров инозитола при СПКЯ стали исследования 1999 года. J.E. Nestler и соавт. изучали влияние ДХИ на метаболический и гормональный профиль женщин с избыточной массой тела и СПКЯ. Через 8 недель приема 1200 мг в сутки ДХИ наблюдалось повышение чувствительности тканей к инсулину и снижение уровня свободного тестостерона, что сопровождалось восстановлением овуляции у 86% пациенток [38]. M.J. Tuorno и соавт. получили аналогичные результаты у пациенток с нормальным ИМТ и СПКЯ [39].

В тот период предполагали, что применение ДХИ может стать перспективным направлением в коррекции эндокринологических нарушений при СПКЯ. Однако последующие исследования показали, что при увеличении дозы ДХИ до 2400 мг у пациенток не только отсутствовал эффект от терапии в отношении чувствительности тканей к инсулину, но и наблюдались ухудшение качества ооцитов, эмбрионов и снижение ответа яичников на ФСГ [40, 41]. Поэтому последующие исследования были направлены на более глубокое изучение пост-рецепторного механизма передачи инсулинового сигнала.

Ряд ученых выдвинули гипотезу о том, что активность эпимеразы является инсулин-зависимой, а ИР может присутствовать в различных тканях (мышцах, печени, жировой ткани), за исключением яичников [41–43]. В связи с этим было высказано предположение о повышении эпимеразной активности в яичниках пациенток с СПКЯ, приводящей

к избыточному накоплению ДХИ и недостаточности МИ [44]. Данная гипотеза была подтверждена рядом исследований. Так, T.T.Y. Chiu и соавт. (2002) выявили, что содержание МИ в фолликулярной жидкости положительно коррелирует с хорошим качеством ооцитов и с концентрацией эстрадиола [45]. В другом исследовании добавление МИ к культуральной среде ооцитов мышей улучшало прогрессирование мейоза ооцитов (T.T.Y. Chiu и соавт., 2003) [46].

В работе D. Neimark и соавт. (2014) показана более высокая активность эпимеразы в тека-клетках яичников у пациенток с СПКЯ по сравнению с таковой у здоровых женщин, что сопровождалось четырехкратным снижением соотношения МИ/ДХИ [44]. Это было подтверждено в исследовании В.К. Агуа и соавт., где сообщалось, что в группе здоровых женщин соотношение МИ к ДХИ составляло 100 : 1, а в группе СПКЯ — 0,2 : 1 [34]. Таким образом, можно сделать вывод, что при СПКЯ наблюдаются недостаточность МИ и избыток ДХИ. По всей видимости, это приводит к нарушению внутриклеточной передачи сигналов ФСГ и снижению качества ооцитов.

Во многих исследованиях продемонстрирована эффективность приема МИ при СПКЯ. Так, суточный прием 4 г МИ в сочетании с фолиевой кислотой (ФК) в течение 6 месяцев приводил к восстановлению овуляции у 72% и наступлению беременности у 40% больных с СПКЯ [47].

В исследовании Z. Kamenov и соавт. (2015) у женщин с ановуляторным фенотипом СПКЯ и ИР даже при трехмесячном приеме МИ отмечались восстановление овуляции (72%) и наступление беременности (37,9%). Более того, у пациенток с СПКЯ, помимо коррекции овуляторной дисфункции, также уменьшались ИМТ и индекс НОМА. Это подтверждает роль МИ в снижении ИР и улучшении функции яичников при СПКЯ [48].

В обзоре V. Unfer и соавт. проанализировано влияние МИ на метаболический и гормональный профиль пациенток с СПКЯ. Авторы оценивали данные 21 исследования, где протоколы приема МИ различались, а суточная доза препарата варьировала от 500 до 1500 мг [49].

Результаты анализа свидетельствуют о том, что у всех женщин с СПКЯ применение МИ сопровождалось нормализацией гормонального профиля: соотношений ЛГ/ФСГ и глюкозы/инсулина, уровней тестостерона, андростендиона и инсулина, индекса НОМА. Кроме того, выявлено снижение концентрации общего холестерина и повышение содержания ЛПВП. Отмечались также уменьшение ИМТ, регуляция менструального цикла, повышение частоты наступления беременности.

Эти данные подтвердила группа исследователей в 2018 году, по результатам их анализа, после 12 недель применения МИ и ФК в стандартной дозировке концентрация общего тестостерона снизилась в 2 раза, свободного тестостерона — в 4 раза, уровень прогестерона вырос в 6 раз.

Полученные данные подтвердили гипотезу о том, что снижение уровня инсулина, вызванное МИ, основано на повышении биодоступности вторичного мессенджера инсулина IPG. Следовательно, для нормализации функционирования эндокринной системы необходимо улучшение внутриклеточного обмена [50]. Механизм влияния МИ на снижение уровней андрогенов в приведенных исследованиях авторы объясняют тем, что сигнальные пути IPG вовлечены в инсулин-опосредованный биосинтез андрогенов тека-клетками, поэтому дефицит МИ и нарушенная конверсия МИ в ДХИ при СПКЯ способствуют гиперандрогении.

Большое внимание уделяется изучению не только эффективности МИ, но и его безопасности, особенно при беремен-

ности. Так, в исследовании F. Fraticelli и соавт. изучалось действие МИ и ДХИ на углеводный обмен и исходы беременности [51]. В него включили 80 беременных с гестационным СД с последующей рандомизацией на 4 группы: 4000 мг МИ + 400 мкг ФК, 500 мг ДХИ + 400 мкг ФК, 1100/27,6 мг МИ/ДХИ + 400 мкг ФК, группа контроля — только ФК. Результаты оценивали через 8 недель применения препаратов и по окончании беременности. Выявленное снижение индекса НОМА отмечено в группе МИ, что сопровождалось более низким весом новорожденных. В группах принимавших МИ и МИ + ДХИ потребовалась также меньшая доза инсулина во время беременности.

В ряде исследований продемонстрировано, что применение во время беременности МИ в дозировке 4 г в сутки не вызывает побочных эффектов и не обладает тератогенным действием [51, 52].

Таким образом, на основании многочисленных исследований высокую эффективность МИ при СПКЯ можно объяснить недостаточностью МИ, который является вторичным мессенджером внутриклеточного сигнала действия инсулина, ЛГ и ФСГ. При восполнении дефицита МИ повышается биодоступность вторичного мессенджера инсулина IРG, следовательно, улучшается внутриклеточный обмен, увеличиваются утилизация глюкозы, передача сигналов ЛГ и ФСГ [32, 37, 53, 54]. Это указывает на то, что для правильного функционирования яичников важно поддерживать физиологическое соотношение МИ/ДХИ (40 : 1–100 : 1) [32, 34].

РОЛЬ ИНОЗИТОЛА В ИСПОЛЬЗОВАНИИ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Как уже указывалось, МИ и ДХИ принимают участие в качестве вторичных мессенджеров в различных клеточных процессах, таких как инсулиновый сигнальный каскад, метаболизм кальция, липидный обмен, рост и дифференцировка клеток, синтез белков цитоскелета. МИ играет важную роль в созревании и оплодотворении ооцитов, поскольку активирует рецептор инозитол 1,4,5-трифосфата (IР3R) и инициирует высвобождение внутриклеточного Ca²⁺ в ответ на действие ЛГ и ФСГ [29, 37, 38]. Помимо этого, МИ в гранулезных и тека-клетках поддерживает стероидогенез путем модуляции структур цитоскелета [12, 37, 38].

После того, как обнаружилось, что инозитол является составляющей фолликулярной жидкости (ФЖ) и его содержание в ФЖ в 3–4 раза выше, чем в сыворотке крови, была выдвинута гипотеза о его влиянии на мейоз яйцеклеток [55]. Т.Т.У. Чиу и соавт. сообщают, что при культивировании преовуляторных ооцитов мышей в среде с высоким содержанием МИ наблюдается рост скорости созревания ооцитов, оплодотворения и последующего деления, а после переноса эмбрионов — более быстрая имплантация [45]. Это исследование

открыло новую страницу в понимании механизмов действия инозитола.

В дальнейшем последовал ряд исследований, доказывающих прямую корреляцию между уровнем МИ в ФЖ, качеством ооцитов и исходом беременности [34, 45, 47, 50, 52, 53]. Р.А. Regidor и соавт. провели исследование на большой выборке женщин с СПКЯ и бесплодием (n = 3602), которые были включены в программу ЭКО. У женщин, принимавших 4 г МИ и ФК (400 мкг/сут) в течение 12 недель, снизилось количество незрелых ооцитов в стадии герминального везикула и ооцитов плохого качества. При этом прием МИ не влиял на общее число полученных яйцеклеток. Более того, в группе женщин, получавших МИ, количество дней стимуляции было меньше (9,7 дня в сравнении с 11,2). Это, вероятно, связано с более быстрой реакцией на стимуляцию ФСГ [50].

Полученные результаты можно объяснить тем, что в процессе созревания ооцитов производные МИ участвуют в формировании кальций-опосредованных сигналов от рецепторов гонадотропинов, которые активируют клетки в момент оплодотворения. Можно сделать вывод, что высокая концентрация МИ в фолликулярной жидкости коррелирует с качеством ооцитов и способствует полноценному фолликулогенезу.

В 2018 году МИ был включен в международные рекомендации по СПКЯ в качестве средства альтернативной терапии [56]. На российском фармацевтическом рынке МИ представлен под следующими торговыми названиями: Фертина (Финляндия), Миоферт, Иноферт (Италия). Это комплексы МИ (1000 мг) и ФК (100 мкг) выпускаются в форме порошка. МИ рекомендуется применять при СПКЯ, ИР, гиперандрогении, предиабете и СД 2 типа, а также в программах ЭКО по 4 г/сут в течение 3–6 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время, несмотря на достаточно большое количество данных о патофизиологических механизмах формирования синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), продолжается поиск методов терапии, отвечающих требованиям эффективности и безопасности. В качестве одного из альтернативных подходов к лечению СПКЯ рассматривается применение препаратов, содержащих мио-инозитол (МИ). МИ принимает участие во многих сигнальных путях, играет важную роль в регуляции репродуктивной системы и в клеточных механизмах фолликулогенеза.

Данными литературы подтверждается, что терапия больных с СПКЯ препаратами мио-инозитола приводит к коррекции эндокринно-метаболического профиля, регуляции менструального цикла и восстановлению овуляторных циклов более чем у 50% больных. Таким образом, применение препаратов МИ можно рассматривать как альтернативный патогенетически обоснованный вариант терапии метаболических нарушений и овуляторной дисфункции при СПКЯ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Homburg R. Polycystic ovary syndrome — from gynecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum. Reprod.* 1996; 11(1): 29–39.
- Azziz R. Polycystic ovary syndrome, reproductive endocrinology and infertility. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132(2): 321–36. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002698
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004; 81(1): 19–25.
- Rojas J., Chávez M., Olivar L., Rojas M., Morillo J., Mejías J. et al. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and obesity: navigating the pathophysiological labyrinth. *Int. J. Reprod. Med.* 2014; 2014: 719050. DOI: 10.1155/2014/719050
- De Sousa S.M., Norman R.J. Metabolic syndrome, diet and exercise. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2016; 37: 140–51. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.01.006

- Benelli E., Del Ghianda S., Di Cosmo C., Tonacchera M. Combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016: 3204083. DOI: 10.1155/2016/3204083
- Tal R., Seifer D.B., Arici A. The emerging role of angiogenic factor dysregulation in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *Semin. Reprod. Med.* 2015; 33(3): 195–207. DOI: 10.1055/s-0035-1552582
- Найдукова А.А., Каприна Е.К., Донников А.Е., Чернуха Г.Е. Генетические аспекты формирования синдрома поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология.* 2016; 3: 16–22. [Naidukova A.A., Kaprina E.K., Donnikov A.E., Chernukha G.E. Geneticheskie aspekty formirovaniya sindroma polikistoznykh yaichnikov. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2016; 3: 16–22. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2016.3.16-22
- Ткачук В.А., Воронников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину. *Сахарный диабет.* 2014; 2: 29–40. [Tkachuk V.A.,

- Vorotnikov A.V. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya rezistentnosti k insulinu. *Sakharnyi diabet*. 2014; 2: 29–40. (in Russian)]
10. Дуоинская Е.Н., Браилова Н.В., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Ткачева О.Н., Шестакова М.В. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения. *Профилактическая медицина*. 2014; 17(2): 35–41. [Dudinskaya E.N., Brailova N.V., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Shestakova M.V. Rol' insulinorezistentnosti v protsessakh sosudistogo stareniya. *Profilakticheskaya meditsina*. 2014; 17(2): 35–41. (in Russian)]
 11. Olatunbosun S.T., Griffing G.T. *Medscape, endocrinology, insulin resistance*. 2017. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/122501-overview#a4> (дата обращения — 15.04.2019).
 12. Laganà A.S., Vitale S.G., Noventa M., Vitagliano A. Current management of polycystic ovary syndrome: from bench to bedside. *Int. J. Endocrinol.* 2018; 7234543. DOI: 10.1155/2018/7234543
 13. Das D., Arur S. Conserved insulin signaling in the regulation of oocyte growth, development, and maturation. *Mol. Reprod. Dev.* 2017; 84(6): 444–59. DOI: 10.1002/mrd.22806
 14. Wu S., Divall S., Nwaopara A., Radovick S., Wondisford F., Ko C. et al. Obesity-induced infertility and hyperandrogenism are corrected by deletion of the insulin receptor in the ovarian theca cell. *Diabetes*. 2014; 63(4): 1270–82. DOI: 10.2337/db13-1514
 15. Dumesic D.A., Oberfield S.E., Stener-Victorin E., Marshall J.C., Laven J.S., Legro R.S. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev.* 2015; 36(5): 487–525. DOI: 10.1210/er.2015-1018
 16. Zuo T., Zhu M., Xu W. Roles of oxidative stress in polycystic ovary syndrome and cancers. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016; 2016: 8589318. DOI: 10.1155/2016/8589318
 17. Toprak S., Yönm A., Akir B., Güler S., Azal O., Ozata M. et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm. Res.* 2016; 55(2): 65–70. DOI: 10.1159/00049972
 18. Papalou O., Victor V.M., Diamanti-Kandarakis E. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Curr. Pharm. Des.* 2016; 22(18): 2709–22.
 19. Genazzani A.D., Battaglia C., Malavasi B., Strucchi C., Tortolani F., Gamba O. Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004; 81(1): 114–9.
 20. Baillargeon J.P., Iuorno M.J., Nestler J.E. Insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2003; 46(2): 325–40.
 21. Чернуха Г.Е., Каприна Е.К., Найдюкова А.А. Новые возможности коррекции нарушений репродуктивной системы при синдроме поликистозных яичников. *Мед. совет.* 2015; 9: 34–8. [Chernukha G.E., Kaprina E.K., Naidukova A.A. Noveye vozmozhnosti korrektsii narushenii reproduktivnoi sistemy pri sindrome polikistoznykh yaichnikov. *Med. sovet*. 2015; 9: 34–8. (in Russian)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-9-34-38
 22. Ferreira G.D., Germeyer A., de Barros Machado A., do Nascimento T.L., Strowitzki T., Brum I.S. et al. Metformin modulates PI3K and GLUT4 expression and Akt/PKB phosphorylation in human endometrial stromal cells after stimulation with androgen and insulin. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 175: 157–62. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.01.009
 23. Strugaru A.M., Botnariu G., Agoroaei L., Grigoriu I.C., Butnaru E. Metformin induced lactic acidosis — particularities and course. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2013; 117(4): 1035–42.
 24. Agrawal A., Mahey R., Kachhawa G., Khadgawat R., Vanamail P., Kriplani A. Comparison of metformin plus myo-inositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol. Endocrinol.* 2019; 1–4. DOI: 10.1080/09513590.2018.1549656
 25. Genazzani A.D. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod. Biomed. Online.* 2016; 33(6): 770–80. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024
 26. Bevilacqua A., Bizzarri M. Inositols in insulin signaling and glucose metabolism. *Int. J. Endocrinol.* 2018; 2018: 1968450. DOI: 10.1155/2018/1968450
 27. Hurrell R.F. Influence of vegetable protein sources on trace element and mineral bioavailability. *J. Nutr.* 2003; 133(9): 2973S–7. DOI: 10.1093/jn/133.9.2973S
 28. Sun T.H., Heimark D.B., Nguyen T., Nadler J.L., Larner J. 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.* 2003; 293(3): 1092–8. DOI: 10.1016/S0006-291X(02)00313-3
 29. Milewska E.M., Czyzyk A., Meczekalski B., Genazzani A.D. Inositol and human reproduction: from cellular metabolism to clinical use. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(9): 690–5. DOI: 10.1080/09513590.2016.1188282
 30. Di Paolo G., De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature.* 2006; 443(112): 651–7. DOI: 10.1038/nature05185
 31. Paul C., Laganà A.S., Maniglio P., Triolo O., Brady D.M. Inositol's and other nutraceuticals' synergistic actions counteract insulin resistance in polycystic ovarian syndrome and metabolic syndrome: state-of-the-art and future perspectives. *Gynecol. Endocrinol.* 2016; 32(6): 431–8. DOI: 10.3109/09513590.2016.1144741
 32. Unfer V., Nestler J.E., Kamenov Z.A., Prapas N., Facchinetti F. Effects of inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016: 1849162. DOI: 10.1155/2016/1849162
 33. Baillargeon J.P., Iuorno M.J., Apridonidze T., Nestler J.E. Uncoupling between insulin and release of a D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2010; 8(2): 127–35. DOI: 10.1089/met.2009.0052
 34. Arya B.K., Haq A.U., Chaudhury K. Oocyte quality reflected by follicular fluid analysis in PCOS: a hypothesis based on intermediates of energy metabolism. *Med. Hypotheses.* 2012; 78(4): 475–8. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.01.009
 35. Laganà A.S., Garzon S., Casarin J., Franchi M., Ghezzi F. Inositol in polycystic ovary syndrome: restoring fertility through a pathophysiology-based approach. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018; 29(11): 768–80. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.001
 36. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., de Vargas A.F., Brik C., Quintero N., Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83(6): 2001–5. DOI: 10.1210/jcem.83.6.4886
 37. Garg D., Tal R. Inositol treatment and art outcomes in women with PCOS. *Int. J. Endocrinol.* 2016; 2016: 1979654. DOI: 10.1155/2016/1979654
 38. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P., Gunn R.D., Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340(17): 1314–20. DOI: 10.1056/NEJM199904293401703
 39. Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P., Dillon P., Gunn R.D., Allan G. et al. Effects of D-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Pract.* 2002; 8(6): 417–23. DOI: 10.4158/EP.8.6.417
 40. Cheang K.I., Baillargeon J.P., Essah P.A., Ostlund R.E., Apridonidze T., Islam L. et al. Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Metabolism.* 2008; 57(10): 1390–7. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.05.008
 41. Isabella R., Raffone E. CONCERN: Does ovary need D-chiroinositol? *J. Ovarian Res.* 2012; 5(1): 14. DOI: 10.1186/1757-2215-5-14
 42. Harwood K., Vuguin P., Di Martino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm. Res.* 2007; 68(5): 209–17. DOI: 10.1159/000101538
 43. Rice S., Christoforidis N., Gadd C., Nikolou D., Seyani L., Donaldson A. et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum. Reprod.* 2005; 20(2): 373–81. DOI: 10.1093/humrep/deh609
 44. Heimark D., McAllister J., Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr. J.* 2014; 61(2): 111–17.
 45. Chiu T.T.Y., Rogers M.S., Law E.L.K., Briton-Jones C.M., Cheung L.P., Haines C.J. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum. Reprod. (Oxf.)*. 2002; 17(6): 1591–6.
 46. Chiu T.T.Y., Rogers M.S., Briton-Jones C.M., Haines C.J. Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum. Reprod. (Oxf.)*. 2003; 18(2): 408–16.
 47. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P., De Santis L., Fusi F., Brigante C. et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol. Endocrinol.* 2007; 23(12): 700–3. DOI: 10.1080/09513590701672405
 48. Kamenov Z., Kolarov G., Gateva A., Carlomagno G., Genazzani A.D. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol. Endocrinol.* 2015; 31(2): 131–5. DOI: 10.3109/09513590.2014.964640
 49. Unfer V., Carlomagno G., Dante G., Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol. Endocrinol.* 2012; 28(7): 509–15. DOI: 10.3109/09513590.2011.650660
 50. Regidor P.A., Schindler A.E., Lesoine B., Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. *New clinical data and review of the literature.* *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2018; 34(2). DOI: 10.1515/hmbci-2017-0067
 51. Fraticelli F., Celentano C., Zecca I.A., Di Vieste G., Pintaudi B., Liberati M. et al. *Acta Diabetol.* 2018; 55(8): 805–12. DOI: 10.1007/s00592-018-1157-4
 52. Celentano C., Matarrelli B., Pavone G., Vitacolonna E., Mattei P.A., Berghella V. et al. The influence of different inositol stereoisomers supplementation in pregnancy on maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes in high-risk patients: a randomized controlled trial. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018; 1–9. DOI: 10.1080/14767058.2018.1500545
 53. Genazzani A.D. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod. Biomed. Online.* 2016; 33(6): 770–80. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024
 54. Simi G., Genazzani A.R., Obino M.E., Papini F., Pinelli S., Cela V. et al. Inositol and in vitro fertilization with embryo transfer. *Int. J. Endocrinol.* 2017; 2017: 5469409. DOI: 10.1155/2017/5469409
 55. Mann J.S., Lowther K.M., Mehlmann L.M. Reorganization of the endoplasmic reticulum and development of Ca²⁺ release mechanisms during meiotic maturation of human oocytes. *Biol. Reprod.* 2010; 83(4): 578–83. DOI: 10.1095/biolreprod.110.085985
 56. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2018; 110(3): 364–79. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004