

ІНОЗИТОЛИ В РЕПРОДУКТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ВСТУП

Організм здорової людини має дуже точне і тонке налаштування всіх складових систем, і навіть невеликий збій активує ланцюжок взаємопов'язаних подій, що призводить до дисбалансу і відхилення від норми. Провідними регуляторами репродуктивної системи людини є гормони, їхній рівень та співвідношення в кожен момент часу, наявність достатньої кількості чутливих рецепторів, рівні та активність коактиваторів та корепресорів. Важливішу роль у нормальному функціонуванні репродуктивної системи відіграють мікронутрієнти, в тому числі вітаміни. Несвоєчасна якісна або кількісна зміна будь-якої з перерахованих ланок призводить спочатку до малопомітного, але все ж таки збою в роботі репродуктивної системи.

Інозитол – це циклічний поліол, зазвичай називається вітаміном B₈, проте він є не істинним вітаміном, а вітаміноподібною речовиною, оскільки близько 3/4 добової потреби інозитулу виробляється самим організмом людини. Добова потреба організму дорослого в інозитолі складає від 4 до 8 г [1, 23, 27, 53, 62]. Із продуктами харчування людині потрібно отримувати 1–2 г інозитолів щоденно, що в цілому здається не так складно, оскільки інозитол входить до складу багатьох овочів, фруктів і тваринних продуктів. Недостатнє надходження інозитолів в організм людини або недостатній його синтез довгий час недооцінювалися [1].

Однак інозитолі значно руйнуються під час термічної обробки. Крім того, дослідження показали, що такі поширені і регулярно споживані нами продукти, як чай і кава, а також алкоголь і деякі лікарські препарати знижують як продукцію ендogenous інозитулу, так і засвоюваність того, що надійшов іззовні, до 50–70%. Оскільки інозитол синтезується з глюкози, то порушення її метаболізму негативно впливає на його синтез. Також умовами синтезу достатньої кількості інозитулу в нирках є їхнє здоров'я і достатня кількість нефронів. Такі захворювання, як ниркова форма артеріальної гіпертензії, пієлонефрит, гломерулонефрит, тубулопатії, нефроз, діабетична нефропатія, токсичні ураження нирок, а також лікарське навантаження на них різко знижують синтез міо-інозитулу (MI) в нирках і підсилюють втрати цього мікронутрієнта з сечею. Відповідно, якщо у пацієнтки існують ті чи інші порушення функції нирок, то необхідна корекція дефіциту

MI, забезпеченість яким важлива для функціонування репродуктивної системи [1, 2].

Тобто сучасна людина має дефіцит інозитолів, особливо у випадках, пов'язаних із гіперінсулінемією (ГІ) та інсулінорезистентністю (ІР), а також із захворюваннями нирок.

Існує 9 різних молекул інозитулу, відомих як стереоізомери, до яких належать: MI, сцило-інозитол, муко-інозитол, епі-інозитол, цис-інозитол, ало-інозитол, нео-інозитол, L-хіро-інозитол, D-хіро-інозитол (DXI) [27]. З усіх інозитолів MI – найбільш поширена форма як в природі, так і в організмі ссавців, і становить до 99% всього інозитулу. Залишок в 1% представлений стереоізомером DXI [23]. Поглинання вільного інозитулу тканинами відбувається за допомогою мембранозалежного натрій-інозитол-котранспортера. У порівнянні з DXI MI має в 10 разів більшу спорідненість до цього котранспортера [53]. MI перетворюється в DXI за допомогою епімерази NAD/NADH, яка, в свою чергу, стимулюється інсуліном [23, 62].

MI – один із ендogenous метаболітів людини, що чинить істотний вплив на функціонування всіх тканин, в т. ч. репродуктивної системи. Він впливає на геном (бере участь у роботі 25 000 генів організму), транскриптом (65 000 транскриптів матричної РНК, синтезованих в ході експресії генома), протеомом (50 000 білків, синтезованих на підставі мРНК транскриптома), метаболомом (47 000 метаболітів в клітинах і рідинах даного організму) і реактомом (2200 каскадів, 11 900 хімічних реакцій, що перебігають в клітинах і тканинах організму) [1].

На сьогодні відомо більше 10 білків (похідних інозитулу), які активно залучені в метаболізм цукрів. Ці білки спільно з іонами кальцію і магнію здійснюють передачу сигналу від інсулінового рецептора всередину клітин різних тканин. Ініційовані похідними інозитулу внутрішньоклітинні процеси в свою чергу приводять до підвищення експресії білка-транспортера глюкози, ініціюють процеси адсорбції інсуліну на рецептори, стимулюють переробку вуглеводів і жирів для підтримки енергетичного метаболізму клітини, тим самим знижуючи ризик розвитку ІР, ГІ, цукрового діабету (ЦД), надмірного підвищення ваги й ожиріння [15, 58].

Загальна роль інозитулу та його похідних в організмі людини:

- трансдукція інсулінового сигналу, перенесення кальцію, метаболізм ліпідів, збірка ци-

О.М. НОСЕНКО
д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології № 1 Одеського національного медичного університету, м. Одеса
ORCID: 0000-0002-7089-2476

О.В. НОВІКОВА
к. мед. н., лікар акушер-гінеколог, медичний директор клініки репродукції та генетики Evaclic IVF, м. Мінськ
ORCID: 0000-0003-3450-3477

Контакти:
Носенко Олена Миколаївна
КНП «Пологовий будинок № 7»
65080, Одеса, Космонавтів, 11Б
Тел.: +38 (050) 638 38 28
email: nosenko.olena@gmail.com

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.56.23-34>

тоскелетних білків, зростання і диференціювання клітин, модуляція серотонінергічних шляхів [23, 28];

- пригнічення запальних процесів, потужна антиоксидантна дія [2, 3];
- участь у регуляції жирового обміну, зниження лептинорезистентності, рівня холестерину, підвищення рівня адипонектину в крові, перешкоджання розвитку атеросклерозу й ожиріння [8, 62];
- вплив на стабілізацію артеріального тиску [2];
- зменшення проявів андрогенозалежних дерматопатій (акне, себорея і гірсутизм) [1, 2];
- покращення реології крові, перешкоджання утворенню тромбів, сприяння еластичності стінок артерій [2];
- нейрональна, антидепресантна, анксиолітична дія, відновлення структури нервової тканини, нормалізація сну, зменшення депресії та інших розладів настрою [33, 40, 70];
- протипухлинні властивості, у тому числі: контроль продукування цукру в ракових клітинах, бустер для підвищення цитотоксичності натуральних клітинних кілерів, продукції супероксиду та фагоцитозу, посилення апоптозу ракових клітин, пригнічення розвитку вторинної кровоносної системи для харчування пухлин і поширення метастазів [5, 66].

ІНОЗИТОЛИ В ГІНЕКОЛОГІЇ

Інозитоловмісні препарати широко використовують у гінекології в терапії порушень менструального циклу (МЦ), овуляторної дисфункції, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) і передменструального синдрому, безпліддя, а також інших захворювань з наявністю гіперандрогенії, П та ІР.

МІ і його похідні необхідні для здійснення ефектів гонадотропінів (гонадотропін-рилізінг-фактора), лютеїнізуючого (ЛГ) і фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ), впливають на функціонування репродуктивної системи і фертильність, інвазію трофобласта при закріпленні бластоцисти, функції яєчників, ооцитів, плаценти [1].

Безпосередню участь МІ в процесах гормональної регуляції МЦ обумовлює його успішне застосування в пацієнток із ановуляторним циклом [25, 26]. Прийом МІ 2 г/добу впродовж 24 тижнів дозволяє знизити кількість ановуляторних циклів в 4 рази [64]. Так, у групі з 70 жінок 18–35 років 35 пацієнток із ановуляторним циклом отримували 200 мкг/добу фолієвої кислоти (ФК) і 2 г/добу МІ впродовж 24 тижнів, а інші 35 пацієнток – плацебо. Після 24 тижнів тільки в 5 з 35 пацієнток, які отримували МІ, спостерігався ановуляторний цикл, тоді як у контрольній групі таких жінок було 14 з 35, що відповідало 4-кратному зниженню ризику ановуляції (відношення шансів 0,25, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,08–0,80) [64].

МІ є вираженим синергістом фолатів. Як відомо, фолати необхідні для метилювання ДНК – процесу, без якого неможливий клітинний розподіл, і, зокрема, для утворення функціонально повноцінних еритроцитів із мегалобластів. Систематичний аналіз МІ-залежних білків показав, що МІ також впливає на процеси метилювання ДНК за допомогою інозитолозалежних білків і є природним синергістом фолатів [2]. Тому в практиці репродуктології МІ використовують спільно з фолатами.

Подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження ефектів комбінації МІ і ФК в групі 92 жінок із СПКЯ по-

казало достовірне покращення функцій яєчників. Пацієнтки контрольної групи (n = 47) отримували 400 мкг/добу ФК, а пацієнтки основної групи (n = 45) – 4 г/добу МІ і 400 мкг/добу ФК. Рівні естрадіолу були достовірно вищими в основній групі, починаючи вже з 1-го тижня лікування. Застосування МІ сприяло підвищенню рівнів ліпопротеїдів високої щільності і зниженню рівнів тригліцеридів. В основній групі частка пацієнток, які овулювали, була вищою (25% проти 15% в контрольній групі), а час до настання овуляції – значно коротшим (25 днів в основній групі, 95% ДІ 18–31; 41 доба в контрольній групі, 95% ДІ 27–54, p < 0,05) [26].

Нині багато досліджень показують важливість порушення чутливості до інсуліну як причини багатьох симптомів СПКЯ [27, 62]. Як відзначається у Кокранівському огляді 2018 р., у тканинах жінок із СПКЯ існують змінені метаболічні параметри та знижена доступність інозитулу. Ця нездатність адекватно синтезувати або метаболізувати інозитол може сприяти розвитку ІР та П, що викликає аномальний стероїдогенез в яєчниках [56]. Підвищений інсулін через вторинних посередників активно впливає на збільшення синтезу гормонів в організмі жінки, таких як ЛГ в гіпофізі, і безпосередньо андрогенів в тканинах яєчників. При стані ІР відбувається активне стимулювання інсуліном (через його похідні) синтезу саме андрогенів, яких стає більше, ніж потрібно. Естрогени синтезуються з андрогенів під впливом гіпофізарного ФСГ, синтез якого не збільшується. У подібній ситуації в жіночому організмі і виникає надлишок андрогенів/нестача естрогенів, що призводить до зупинки росту фолікулів. Яйцеклітина не дозріває, овуляції не відбувається, а фолікул, зупинившись у розвитку, трансформується в кістозне утворення. Повторювані цикли, які не переходять у стадію овуляції, накопичують в яєчниках недорозвинені фолікули (фолікулярні кісти або кістозні атретичні тіла), що й призводить до полікістозних змін яєчників.

Вважається, що інозитолі є терапевтичними засобами для СПКЯ, оскільки вони діють як сенсibilізатори до інсуліну та поглиначі вільних радикалів, а також сприяють овуляції [26]. МІ допомагає регулювати рівень гормонів (сплеск ЛГ), МЦ, овуляцію, рівень циркулюючих вільних андрогенів, андрогенні дерматопатії [14, 51, 56, 69]. Інозитолі покращують метаболічну функцію в пацієнток із СПКЯ: зокрема, вони сприяють зниженню систолічного артеріального тиску і зниженню співвідношення ЛГ/ФСГ, а також збільшують рівень білка, що зв'язує статеві гормони [16, 59].

У 2018 р. інозитолі було включено в керівництво Європейського товариства репродукції та ембріології людини (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) з лікування СПКЯ [59]. У клінічній практиці інозитолі застосовуються як препарати МІ, ДХІ, а також у вигляді комбінації МІ і ДХІ.

Фізіологічне співвідношення МІ і ДХІ в організмі людини різниться між тканинами, і обидва стереоізомери регулюються інсулінозалежною епімеразою, активність якої знижується в умовах ІР. МІ перетворюється у вторинний месенджер інсуліну інозитолфосфоглікан (МІ-ІФГ) і бере участь у поглинанні глюкози клітинами, тоді як ДХІ перетворюється у вторинний месенджер інсуліну ДХІ-ІФГ і бере участь у синтезі глікогену. В яєчнику МІ-ІФГ бере участь у

передачі сигналів ФСГ, тоді як ДХІ-ІФГ – в опосередкованій інсуліном продукції андрогенів. Таким чином, порушення співвідношення МІ:ДХІ в яєчниках може негативно впливати на передачу сигналів ФСГ і погіршувати якість ооцитів [45, 46].

Дослідження з вивчення дії МІ і ДХІ на якість ооцитів у пацієнток із СПКЯ встановило, що загальна кількість ооцитів в основній (жінки з СПКЯ, які приймали МІ) та контрольній (жінки з СПКЯ, які не приймали МІ) групах не відрізнялась, тоді як кількість зрілих ооцитів, ембріонів хорошої якості і вагітностей була істотно вищою в групі пацієнток, які отримували МІ [61]. Це, ймовірно, пояснюється тим, що на відміну від таких тканин, як м'язи і печінка, яєчники не набувають резистентності до інсуліну [22, 29, 63].

Вивчення концентрації МІ і ДХІ у фолікулярній рідині пацієнток із СПКЯ в порівнянні зі здоровими жінками [29] показало, що у фолікулярній рідині здорових жінок при спонтанних МЦ міститься висока концентрація МІ і низька ДХІ, а при СПКЯ співвідношення цих двох речовин прямо протилежне. Ці дані підтверджують концепцію «парадоксу ДХІ», відповідно до якої для СПКЯ характерна посилена епімеризація МІ в ДХІ, виснаження запасів МІ і, як наслідок, низька якість ооцитів. Яєчники пацієнток із СПКЯ багаті на ДХІ, тому його додатковий прийом не потрібен, адже висока доза введення ДХІ може пошкодити ооцити. Аналіз фолікулярної рідини пацієнток із СПКЯ показав 500-разове зниження кількості МІ, пов'язане зі збільшенням ІР, ГІ і високим рівнем ЛГ [7]. Зниження співвідношення МІ:ДХІ у фолікулярній рідині жінок із СПКЯ призводить до локального дефіциту МІ і низької якості ооцитів, чинить негативний ефект при стимуляції ФСГ й овуляції [31, 35].

Інозитол належить до вітамінів групи В і значуще потенціює їхній вплив на організм людини. Більш того, виявляється, що коли організму не вистачає інозитолу, то інші вітаміни групи В майже повністю втрачають свої корисні властивості, їхній вплив на організм помітно знижується. ФК відноситься до вітамінів групи В, отже, інозитол підсилює її корисний вплив. Крім дефіциту ФК, у жінки може спостерігатися резистентність до неї, тобто незасвоєння ФК, що може призвести до описаних тяжких наслідків. Інозитол допомагає подолати подібну резистентність як до ФК, так і до інших вітамінів групи В, а відтак підсилює її корисну дію [1].

На сьогодні на фармацевтичному ринку України з'явилося декілька препаратів інозитолів, серед яких своїм складом виділяється комбінований препарат Міофолік®, розроблений британською компанією Атаха LTD: одне його саше містить МІ – 2000 мг, вітамін В₁₂ – 2,5 мкг, ФК у формі глюкозамінової солі 6(S)-5-метилтетрагідрофолату – 200 мкг. Міофолік® не містить білків коров'ячого молока, лактози, підсолоджувачів, тому може бути призначений людям із непереносимістю цих речовин. Переваги застосування препарату Міофолік® обумовлені його складом: МІ – ізомер, який покриває до 90% потреби в інозитолі; ФК 4-го покоління зі 100% біодоступністю незалежно від можливих поліморфізмів генів фолатного циклу; вітамін В₁₂, який сприяє кращому засвоєнню ФК і синергічності дії.

Міофолік® сприяє зниженню ІР/ГІ, що приводить до зниження рівня андрогенів і усунення андрогенних порушень

у жінок. Це в свою чергу сприяє відновленню функції яєчників, овуляції, метаболічних і гормональних показників. За даними Р.А. Regidor et al. [47], після прийому МІ двічі по 2000 мг на добу і ФК двічі по 0,2 мг протягом 10,5 тижнів у 70% пацієнток з СПКЯ відновилися МЦ й овуляція, а понад 15% жінок завагітніли.

Поліпшити протокол ведення жінок із СПКЯ, резистентних до терапії МІ, допомагає поєднання МІ і α-лактоальбуміну (α-ЛА) [38]. У відкритому перспективному дослідженні за участю 37 інозитолорезистентних жінок із СПКЯ в результаті поєднаної терапії МІ (2 г двічі на добу) та α-ЛА (50 мг двічі на добу) досягалося підвищення ефективності, оскільки α-ЛА поліпшував біодоступність МІ і посилював проходження Ca²⁺-залежного сигналу. В підсумку сумарний відсоток жінок, які овулювали, підвищився з 62% (при прийомі тільки МІ) до 86% (при прийомі МІ та α-ЛА МІ-резистентними жінками) [38].

ІНОЗИТОЛИ І ДОПОМІЖНІ РЕПРОДУКТИВНІ ТЕХНОЛОГІЇ

Відновлення овуляції – перший крок до настання бажаної вагітності в природному циклі. Водночас МІ може бути рекомендований для використання в протоколах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), оскільки його застосування підвищує ембріологічні і клінічні результати ДРТ [43, 57, 59].

Інозитол є попередником фосфоінозитидів, що беруть участь у сигнальній трансдукції гормонів за допомогою стимуляції мембранних рецепторів та інших вторинних месенджерів, включаючи діацилгліцерол та інозитолтрифосфат. Останній активує вивільнення внутрішньоклітинного кальцію, що важливо на стадії дозрівання як жіночих, так і чоловічих гамет, а отже, і під час процесу запліднення [12].

Прийом МІ позитивно корелює з кількістю вилучених ооцитів і, що важливіше, з їхньою високою якістю. Це означає скорочення числа дегенеративних і незрілих ооцитів, а отже, покращення якості отриманих після запліднення ембріонів і підвищення частоти імплантації [11, 12, 43].

МІ також бере участь у профілактиці синдрому гіперстимуляції яєчників (СГЯ). Добре відомо, що даний синдром є важким ятрогеним ускладненням в циклах ДРТ, і у хворих на СПКЯ існує високий ризик розвитку СГЯ. Недавні випробування вказують на те, що МІ ефективний в запобіганні СГЯ шляхом дії, подібної до метформіну [4, 60].

Застосування МІ позитивно корелює з кількістю і якістю ооцитів. Так, при прийомі МІ, розпочатому за три місяці до початку контрольованої оваріальної стимуляції, відзначені наступні ефекти:

- значне покращення гормональної відповіді;
- зменшення кількості рекомбінантного ФСГ (рФСГ), необхідного для оптимального розвитку фолікулів;
- зниження рівня естрадіолу в день тригера овуляції, що веде до зниження ризику розвитку СГЯ і меншого числа скасованих циклів [11, 22, 48].

Через це прийом МІ видається справді перспективним при проведенні ДРТ.

Також встановлений вплив МІ на якість ооцитів і ембріонів у безплідних жінок без СПКЯ (т. зв. «бідних відповіда-

чок»). F. Lisi et al. [36] досліджували вплив прийому інозиту на якість ооцитів і ембріонів у безплідних жінок, що беруть участь у циклах ДРТ за допомогою екстракорпорального запліднення або інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI). 100 пацієнок без СПКЯ у віці до 40 років і з базальним рівнем ФСГ < 10 мМО/мл, які пройшли контрольовану оваріальну стимуляцію, випадковим чином були розділені на дві групи: група А отримувала 400 мкг ФК протягом 3 місяців до і під час введення рФСГ, група В – 4 г MI 2 рази/добу на додаток до 400 мкг ФК протягом 3 місяців до і під час введення рФСГ. Група В показала зменшення кількості отриманих зрілих ооцитів і числа використовуваних гонадотропінів, тоді як частота імплантації і частота клінічної вагітності підвищилися [36].

Ефект прийому MI на функцію яєчників також оцінювався у «бідних відповідачок», які проходили процедуру ICSI [21]: група А – 38 пацієнок приймали MI (4 г/добу) і ФК (400 мкг/добу) за 3 місяці до початку контрольованої оваріальної стимуляції, група Б – 38 пацієнок приймали тільки ФК 400 мкг/добу за той же період. Стимуляція яєчників здійснювалась за допомогою протоколу з антагоністами гонадотропного релізінг-гормону в обох групах. Не було суттєвої різниці між двома групами за рівнем естрадіолу, але кількість використаного рФСГ була значно нижчою ($p < 0,004$), а питома вага ооцитів в метафазі II – значно вищою в групі А ($p < 0,01$). Індекс чутливості яєчників був вищим і досягав статистичної значущості ($p < 0,05$) у групі пацієнок, які попередньо отримали MI, що свідчить про поліпшення чутливості яєчників до гонадотропінів. Автори вважають, що застосування MI «бідними відповідачками» збільшує кількість ооцитів, отриманих у метафазі II, і чутливість яєчників до гонадотропіну, що вказує на роль MI в покращенні реакції яєчників на гонадотропіни [21].

MI характеризується наступними ефектами у жінок при безплідді:

- покращує репродуктивну функцію в пацієнок із СПКЯ, зменшує гіперінсулінемічні стани, які впливають на секрецію ЛГ [24, 43];
- збільшує частоту овуляцій [17, 25, 42];
- покращує дозрівання фолікула [11];
- збільшує число ембріонів високої якості в пацієнок із СПКЯ [43];
- відновлює спонтанну активність яєчників, і отже, фертильність у більшості пацієнок із СПКЯ, не викликаючи багатоплідної вагітності [41];
- зменшує кількість зародкових пухирців і дегенеративних ооцитів при заборі яйцеклітин без зменшення загального числа виділених ооцитів [43];
- сприяє зменшенню кількості рФСГ, днів стимуляції і поліпшення якості ембріона з позитивною тенденцією частоти вагітностей [17].

Дослідження з вивчення препарату Міофолік® у сфері ДРТ показали, що його прийом протягом 3 місяців збільшував число овуляторних циклів на 70% і нормалізував МЦ [42], підвищував ймовірність імплантації, покращував якість яйцеклітин, збільшував шанси на успіх при проведенні ДРТ і дозволяв знизити загальну дозу гонадотропінів [43].

ІНОЗИТОЛИ В АНДРОЛОГІЇ

На сьогодні накопичений певний досвід застосування MI в андрології. Зокрема встановлено, що концентрація MI в сім'яних канальцях вище, ніж в сироватці крові [39]. Більше того, рівні MI збільшуються за рахунок переміщення сперматозоїдів через епідіміс і відвідний канал [30].

Пацієнти, які страждають на олігоастенотератозоспермію (OAT), мають сперматозоїди, повністю покриті «аморфним волокнистим матеріалом», що знижує рухливість сперматозоїдів. Прийом MI може допомогти зменшити об'єм цього матеріалу [13].

MI також відіграє вирішальну роль в осморегуляції сім'яної рідини [37] і, як наслідок, у збільшенні прогресивної рухливості і швидкості сперматозоїдів, підвищенні їхнього мітохондріального потенціалу [13, 50]. Науковці встановили, що при OAT MI збільшує кількість сперматозоїдів із високим мембранним потенціалом на 22%, підвищує загальне число рухливих сперматозоїдів і сперматозоїдів зі швидким лінійним прогресивним рухом [14]. За результатами дослідження A. Dincova et al. [19], близько 35% зі 109 пацієнтів з OAT, які приймали MI протягом 3 місяців, відновили нормальну рухливість спермів.

У дослідженні T. Korosi et al. [34] 22 пари з OAT проходили процедуру фізіологічної інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection, PICS) після невдачі попередніх процедур. При цьому пацієнтів-чоловіків лікували MI протягом 2 місяців, а під час процедури PICS сперму інкубували протягом 2 год з MI. Інші 13 пар з пацієнтами з OAT без будь-якого лікування склали групу ретроспективного контролю. В результаті в групі лікування ($n = 22$) настало 11 вагітностей, в контрольній ($n = 13$) – 0. Індекс фертильності відповідно склав 84,8% і 60,5%. Таким чином, MI і послідовна інкубація сперми з MI покращують: індекс фертильності, якість ембріонів, шанси успіху в циклах ДРТ [34].

З огляду на вищезазначене спеціально для чоловіків компанією Атаха LTD було розроблено Міофолік® MEN – полікомпонентний препарат, що містить у своєму складі MI – 1000 мг, екстракт плодів *Tribulus terrestris* (якірців сланких) – 200 мг, L-аргінін – 300 мг, L-карнітин – 100 мг, активний фолат – 200 мкг, вітаміни та мікроелементи.

ІНОЗИТОЛИ В АКУШЕРСТВІ

Сьогодні в світі внаслідок неадекватної дієти і нестачі вітамінів та мінералів 2 млрд людей мають мікронутрієнтний дефіцит [71]. Найбільшу увагу слід приділяти зв'язку між поганим харчуванням матері і підвищеним ризиком захворювань у неї та її потомства, оскільки недостатнє харчування на будь-якому етапі життя жінки порушує МЦ і впливає на наступні етапи життя, включаючи майбутні покоління. Материнські фактори харчування забезпечують сигнали для плода в критичні періоди пластичності розвитку, викликаючи епігенетичні й інші реакції, тривало впливають на здоров'я потомства та можуть передаватися наступному поколінню. Тому експерти Міжнародної федерації акушерів та гінекологів (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) рекомендують вагітним отримувати ранню комплексну допологову допомогу, яка, серед іншого,

включає консультацію з харчування та нутритивну підтримку. Важливу роль у нутритивній профілактиці гестаційних ускладнень відіграють MI та його комбінації з ФК.

Доведено, що призначення вагітним добавок із MI та ФК значно знижує ймовірність загрози переривання вагітності, багатоводдя, прееклампсії, плацентарної дисфункції, макросомії, гестаційного ЦД (ГЦД), діабетичної фетопатії, вад розвитку (*spina bifida* тощо), а також зменшує оксидативний стрес у плода [28, 44, 52, 55, 67].

Під час вагітності фізіологічне посилення IP відбувається через викид плацентарних гормонів. Ці гормони сприяють засвоєнню поживних речовин плодом, особливо в другому і третьому триместрі. З іншого боку, IP, пов'язана з вагітністю, є основним патогенетичним механізмом, що призводить до розвитку ГЦД. Проведене M.O. Islam et al. (2019) дослідження показало зниження рівня плацентарного інозитулу при ГЦД [32]. Лікування інозитолом 4 г/добу на ранніх термінах вагітності знижувало ризик ГЦД в групі ризику [32]. За даними R. D'Anna et al., MI в дозуванні 4 г/добу + ФК дозволяє втричі знизити ризик ГЦД [17].

Захворюваність на ГЦД вивчалася в трьох рандомізованих контрольованих дослідженнях після прийому добавок MI в дозуванні 4 г/добу вагітними (після I триместру) з різними факторами ризику: сімейний анамнез ЦД II типу [18], ожиріння [16] і надмірна вага [52]. У порівнянні з плацебо частота ГЦД була значно знижена у жінок, які отримували MI у всіх групах лікування. Зокрема в жінок із сімейним анамнезом ЦД II типу частота ГЦД становила 6% (проти 15,3% у групі плацебо, $p = 0,04$); у жінок з ожирінням – 14% (проти 33,6% у групі плацебо, $p = 0,001$), а в жінок із надмірною вагою – 11,6% (проти 27,4% у групі плацебо, $p = 0,004$). У трьох дослідженнях відношення шансів виникнення ГЦД у пацієнток, які отримували MI, становило 0,35 (95% ДІ 0,13–0,96); 0,34 (95% ДІ 0,17–0,68) і 0,33 (95% ДІ 0,15–0,70) відповідно.

Доведено, що високий рівень інозитулу в плаценті може захистити плід від проадіпогенних ефектів материнської глікемії [10].

Поглинання інозитулу ембріоном та утворення інозитол-фосфоінозитидів і поліфосфатів інозитулу необхідні для краніальної нейруляції. Екзогенний інозитол потенційно може впливати на причинний дефект, відповідальний за дефекти нервової трубки (ДНТ), та/або посилити нормальні процеси, необхідні для прогресування закриття нервової трубки [20]. Як відомо, окислювальний стрес при гіперглікемії приводить до зниження експресії гена *Rax3*, що може призвести до розвитку такої вади, як *spina bifida*. I ЦД, й ожиріння є незалежними факторами ризику *spina bifida*. Додавання ФК знижує частоту *spina bifida* серед діабетичних вагітностей, оскільки зменшує окислювальний стрес ембріонів, обумовлений підвищеним рівнем глюкози [44].

Пілотне подвійне сліпе рандомізоване клінічне випробування інозитулу було проведено в Сполученому Королівстві в період з 2009 по 2013 рік, щоб домогтися подальшого прогресу у визначенні того, чи буде використання добавок інозитулу з ФК мати більший захисний ефект, ніж сама ФК. У дослідження з профілактики ДНТ за допомогою інозитулу PONTI (Prevention Of Neural Tube defects by Inositol) були включено 47 жінок з однією або декількома попередніми

вагітностями з ДНТ плода, які планували наступну дитину [28]. Дизайн дослідження включав рандомізацію рівного числа вагітностей в групі інозитулу (1 г/доба) + ФК (5 мг/доба) або плацебо + ФК. Більшість рандомізованих жінок (46 з 47) мали в анамнезі одну вагітність із ДНТ плода (31 ущелина хребта та 15 аненцефалій); одна жінка мала 2 попередні вагітності з аненцефалією. З 14 спостережуваних вагітностей у групі інозитол + ФК усі жінки народили здорових дітей. З 19 встановлених вагітностей у групі плацебо + ФК 18 привели до нормальних результатів, тоді як в одного плода була діагностована аненцефалія на УЗД.

Концентрація фолатів у материнській сироватці асоціюється із захисним фактором при прееклампсії [55]. В таких випадках дуже важливо застосовувати активну форму ФК (яка зокрема міститься в препараті Міофолік®), оскільки неактивна форма ФК може знижувати чутливість α - і β -фолатних рецепторів до 5метилтетрагідрофолату. В такому разі дефіцит фолатів може виникати навіть на фоні прийому препаратів ФК. Доведено, що Міофолік® знижує ризик розвитку ГЦД на 65% [58], прееклампсії в пацієнток із СПКЯ, ДНТ плода [49].

Добавки MI вагітним жінкам із метаболічним синдромом можуть мати терапевтичну користь для зменшення розвитку поведінки, схожої на аутизм, у випадку генетично нормального потомства [20]. У дослідженні CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) вдалося встановити кореляцію між споживанням матір'ю ФК під час вагітності і ризиком розвитку аутизму в дітей. Було доведено, що прийом 800 мкг ФК на добу знижує ризик розвитку аутизму в дитини на 38% [54]. Тому застосування препарату Міофолік® може бути корисним і з цього погляду, що потребує подальших досліджень.

ВИСНОВОК

MI є важливим мікронутрієнтом для профілактики та лікування гінекологічних захворювань на фоні гіперглікемії та IP, гіперандрогенних станів, жіночого і чоловічого безпліддя як при природній концепції, так і в циклах ДРТ. Призначення вагітним добавок з комбінацією MI та ФК знижує ймовірність загрози переривання вагітності, багатоводдя, прееклампсії, плацентарної дисфункції, макросомії, діабетичної фетопатії, вад розвитку (*spina bifida* та ін.), а також зменшує оксидативний стрес у плода. Гармонійне використання всіх можливих резервів мікронутрієнтної підтримки прекоцепційного періоду та вагітності із застосуванням препаратів Міофолік® та Міофолік® MEN є перспективним профілактичним і лікувальним напрямком у сучасній репродуктивній медицині.

INOSITOLS IN REPRODUCTIVE MEDICINE

LITERATURE REVIEW

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2020.56.23-34>

O.M. NOSENKO

MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Odesa National Medical University, Odesa
ORCID: 0000-0002-7089-2476

O.V. NOVIKOVA

PhD, obstetrician-gynecologist, medical director of Clinic for reproduction and genetics
Evaclinic IVF, Minsk
ORCID: 0000-0003-3450-3477

Contacts:

Olena M. Nosenko

CNE "Maternity hospital No. 7"
65080, Odesa, Cosmonavtiv street, 11B

Tel.: +38 (050) 638 38 28

email: nosenko.olena@gmail.com

INTRODUCTION

The body of a healthy person has a very precise and fine-tuning of all its constituent systems, and even a small failure activates a chain of interrelated events, which leads to imbalance and deviation from the norm. The leading regulators of the human reproductive system are hormones, their level and ratio at any given time, the presence of a sufficient number of sensitive receptors, levels and activity of coactivators and corepressors. Micronutrients, including vitamins, play a more important role in the normal functioning of the reproductive system. Untimely qualitative or quantitative change of any of the listed links leads at first to an inconspicuous, but, nevertheless, failure in work of reproductive system.

Inositol is a cyclic polyol, commonly called vitamin B₈, but it is not a true vitamin but a vitamin-like substance, as about 3/4 of the daily requirement of inositol is produced by the human body itself. The body's daily need for inositol is from 4 to 8 g [1, 23, 27, 53, 62]. With food, a person needs to receive 1–2 g of inositol daily, which, in general, does not seem so difficult, as inositol is part of many vegetables, fruits and animal products. Insufficient intake of inositol in the human body or insufficient synthesis has long been underestimated [1].

However, inositols are significantly destroyed by heat treatment. In addition, studies have shown that such common and almost daily products we consume, such as tea, coffee, alcohol and some drugs, reduce both the production of endogenous inositol and the digestibility of what came from the outside to 50–70%. Because inositol is synthesized from glucose, impaired glucose metabolism adversely affects its synthesis. Also, the conditions for the synthesis of sufficient amounts of inositol in the kidneys are their perfect health and a sufficient number of nephrons. Diseases such as renal hypertension, pyelonephritis, glomerulonephritis, tubulopathy, nephrosis, diabetic nephropathy, toxic kidney damage, and drug load on the kidneys dramatically reduce the synthesis of myo-inositol (MI) in the kidneys and increase the loss of this micronutrient. Accordingly, if the patient has certain renal dysfunction, the necessary correction of MI deficiency, the provision of which is important for the functioning of the reproductive system [1, 2]. That is, modern man is deficient in inositol, especially in cases associated with hyperinsulinemia and insulin resistance, kidney disease.

There are 9 different molecules of inositol, known as stereoisomers, these include: myo-inositol (MI), scylo-inositol, muco-inositol, epi-inositol, cis-inositol, allo-inositol, neo-inositol, L-chiro-inositol, D-chiro-inositol (DCI) [27]. Of all the inositols, MI is the most common form in both nature and in mammals, and accounts for up to 99% of all inositol. The residue of 1% is represented by the stereoisomer DCI [23]. Absorption of free inositol by tissues occurs by means of membrane-dependent sodium-inositol cotransporter. Compared to DCI, MI has 10 times greater affinity for this cotransporter [53]. MI is converted to DXI by NAD/NADH epimerase, which in turn is stimulated by insulin [23, 62].

MI is one of the endogenous metabolites of man, which has a significant impact on the functioning of all tissues, including the reproductive system. It affects: genome (involved in the work of 25,000 genes in the body), transcript (65,000 mRNA transcripts synthesized during genome expression), proteome (50,000 proteins synthesized on the basis of mRNA transcriptome), metabolite (47,000 metabolites in cells and fluids of the organism) and the reagent (2200 cascades, 11,900 chemical reactions occurring in the cells and tissues of the organism) [1].

To date, more than 10 proteins (inositol derivatives) are known to be actively involved in sugar metabolism. These proteins, together with calcium and magnesium ions and transmit a signal from the insulin receptor into the cells of various tissues. These intracellular processes initiated by inositol derivatives, in turn, lead to increased expression of the glucose transporter protein, initiate the adsorption of insulin on receptors, stimulate the processing of carbohydrates and fats to support energy metabolism of the cell, thereby reducing the risk of insulin weight, and obesity [15, 58].

The general role of inositol and its derivatives in the human body:

- insulin signal transduction, calcium transfer, lipid metabolism, cytoskeletal protein assembly, cell growth and differentiation, modulation of serotonergic pathways [23, 28];
- suppression of inflammatory processes, powerful antioxidant effect [2, 3];
- participation in the regulation of fat metabolism, reducing leptin resistance, cholesterol, increasing the level of adiponectin in the blood, preventing the development of atherosclerosis and obesity [8, 62];

- effect on blood pressure stabilization [2];
- reduction of androgen-dependent dermatopathies (acne, seborrhea and hirsutism) [1, 2];
- improving blood rheology, preventing the formation of blood clots, promoting the elasticity of arterial walls [2];
- neuronal, antidepressant, anxiolytic action, restoration of nervous tissue structure, normalization of sleep, reduction of depression and other mood disorders [33, 40, 70];
- antitumor properties, including: control of sugar production in cancer cells, booster to increase the cytotoxicity of natural cell killers, production of superoxide and phagocytosis, increased apoptosis of cancer cells, inhibition of secondary circulatory system for tumor nutrition and metastasis [5, 66].

INOSITOLS IN GYNECOLOGY

Preparations containing inositol are widely used in gynecology in the treatment of menstrual disorders, ovulatory dysfunction, polycystic ovary syndrome (PCOS) and premenstrual syndrome, infertility and other diseases with hyperandrogenism, hyperinsulinemia and insulinostomy.

MI and its derivatives are necessary for the effects of gonadotropins (gonadotropin-releasing factor), luteinizing (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH), affect the functioning of the reproductive system and fertility, invasion of trophoblast 1, fixation in fixing blastocysts, ovarian, oocyte, and placental functions [1].

The direct participation of MI in the processes of hormonal regulation of the menstrual cycle determines the successful use of MI in patients with an anovulatory cycle [25, 26]. Taking MI 2 g/day for 24 weeks can reduce the number of anovulatory cycles by 4 times [64]. In a group of 70 women aged 18–35 years, 35 patients with an anovulatory cycle received 200 µg/day of folic acid (FA) and 2 g/day of MI for 24 weeks, and the other 35 patients received placebo. After 24 weeks, only 5 of the 35 patients who received MI had an anovulatory cycle, while in the control group there were 14 of 35, which corresponded to a 4-fold reduction in the risk of anovulation (OR 0.25, 95% CI 0.08–0, 80) [64].

MI is a pronounced synergist of folate. It is known that folates are necessary for DNA methylation – a process without which cell division is impossible and, in particular, for the formation of functionally complete erythrocytes from megaloblasts. Systematic analysis of MI-dependent proteins has shown that MI also affects the processes of DNA methylation by inositol-dependent proteins and is a natural synergist of folate [2]. Therefore, in the practice of reproductive medicine MI is used in conjunction with folate.

Double-blind RCT effects of the combination of MI and FA in a group of 92 women with PCOS showed a significant improvement in ovarian function. Patients in the control group (n = 47) received 400 µg/day of folic acid, and patients in the main group (n = 45) – MI (4 g/day) and FA (400 µg/day). Estradiol levels were significantly higher in the main group, starting from the 1st week of treatment. The use of MI contributed to increased levels of high-density lipoprotein and decreased levels of triglycerides. In the main group, the proportion of ovulating patients was higher (25% vs. 15% in the control group), and the time before ovulation was much shorter (in the main

group – 25 days, 95% CI 18–31; in the control group – 41 days, 95% CI 27–54, p < 0.05) [26].

Currently, many studies show the importance of impaired insulin sensitivity as the cause of many symptoms of PCOS [27, 62]. The Cochrane Review of 2018 indicates that in the tissues of women with PCOS there are altered metabolic parameters and reduced availability of inositol. This inability to adequately synthesize or metabolize inositol may contribute to insulin resistance and hyperinsulinemia, which causes abnormal steroidogenesis in the ovaries [56]. Elevated insulin through secondary mediators actively influences the increase in the synthesis of hormones in the body of a woman, such as LH in the pituitary gland, and directly androgens in the ovarian tissues. At a condition of insulin resistance there is an active stimulation by insulin (through its derivatives) of synthesis of androgens which become excess. Estrogens are synthesized from androgens under the influence of pituitary FSH, the synthesis of which does not increase. In a similar situation, in the female body and there is an excess of androgens/lack of estrogen, which leads to the cessation of follicle growth. The egg does not mature, ovulation does not occur, and the follicle, having stopped developing, is transformed into a cystic formation. Repeated, but not ovulating, cycles accumulate underdeveloped follicles (follicular cysts or cystic atretic bodies) in the ovaries, which leads to polycystic ovary changes.

Inositols are thought to be therapeutic agents for PCOS because they act as insulin sensitizers and free radical scavengers, promoting ovulation [26]. MI helps regulate hormones (burst of LH), menstrual cycle, ovulation, circulating free androgens, androgenic dermatopathies [14, 51, 56, 69]. Inositols improve metabolic function in patients with PCOS: in particular, they determine a decrease in systolic blood pressure and a decrease in the ratio of LH/FSH, as well as increase the level of protein that binds sex hormones [16, 59].

In 2018, inositol was included in the guidelines of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) for the treatment of PCOS [59]. In clinical practice, inositol is used as a drug MI, DCI, as well as a combination of MI and DCI.

The physiological ratio of MI and DCI in the human body differs between tissues, and both stereoisomers are regulated by insulin-dependent epimerase, the activity of which is reduced under conditions of insulin resistance. MI is converted to the secondary messenger of insulin inositolphosphoglycan (MI-IPG) and is involved in the uptake of glucose by cells, while DCI is converted to the secondary messenger of insulin DCI-IPG and is involved in glycogen synthesis. In the ovary, MI-IPG is involved in FSH signaling, while DCI-IPG is involved in insulin-mediated androgen production. Thus, violations of the MI:DCI ratio in the ovaries can disrupt the transmission of FSH signals and degrade the quality of oocytes [45, 46].

The results of a study to study the effect of MI and DCI on the quality of oocytes in patients with PCOS found that the total number of oocytes in the main (women with PCOS took MI) and control (women with PCOS did not receive MI) did not differ, while the number of mature oocytes Good quality embryos and pregnancies were significantly higher in the group of patients receiving MI [61]. This is probably due to the fact

that, unlike tissues such as muscle and liver, the ovaries do not acquire insulin resistance [22, 29, 63].

The study of the concentration of MI and DCI in the follicular fluid of patients with PCOS in comparison with healthy women [29] showed that the follicular fluid of healthy women during spontaneous menstrual cycles contains high concentrations of MI and low DCI, and in PCOS the ratio of these two substances is opposite. These data confirm the concept of the "DCI paradox", according to which PCOS is characterized by increased epimerization of MI in DCI, depletion of MI reserves and, as a consequence, low quality oocytes. The ovaries of patients with PCOS are rich in DCI, therefore no additional intake of this substance is required, a high dose of DCI can damage oocytes. Analysis of follicular fluid in patients with PCOS showed a 500-fold decrease in MI associated with increased insulin resistance, hyperinsulinemia, and high LH levels [7]. Decreased MI:DCI ratio in the follicular fluid of women with PCOS leads to local deficiency of MI and low quality of oocytes, has a negative effect on the stimulation of FSH and ovulation [31, 35].

Inositol belongs to the B vitamins and significantly potentiates their effects on the human body. Moreover, it turns out that if the body lacks inositol, other B vitamins almost completely lose their useful properties and their effect is significantly reduced. FA belongs to the B vitamins and, therefore, inositol enhances its beneficial effects. In addition to FA deficiency, women may have resistance to FA, i.e., failure to assimilate FA, which can lead to the described serious consequences. Inositol helps to overcome such resistance to FA and other B vitamins and, therefore, inositol enhances its beneficial effects [1].

Today, several inositol drugs have appeared on the pharmaceutical market of Ukraine, among which the combined drug Miofolic[®], developed by Amaxa Pharma, stands out with its composition: 1 sachet contains: MI - 2000 mg, vitamin B₁₂ - 5 mcg, FA in the form of glucosamine salt 6(S)-5-methyltetrahydrofolate - 200 µg. Miofolic[®] does not contain cow's milk proteins, lactose, sweeteners, so it can be prescribed to people who are intolerant to these substances. The advantages of using Miofolic[®] are due to its composition. Its components are MI - an isomer that covers up to 90% of the need for inositol; 4th generation FA with 100% bioavailability regardless of possible polymorphisms of folate cycle genes; vitamin B₁₂ promotes better absorption of FA and synergistic action.

Miofolic[®] reduces insulin resistance/hyperinsulinemia, which leads to lower levels of male sex hormones and elimination of androgenic disorders in women, which in turn helps to restore ovarian function, metabolic and hormonal parameters, restore ovulation. According to P.A. Regidor et al. [47] after taking MI twice at 2000 mg per day and FA twice at 0.2 mg for 10.5 weeks in 70% of patients with PCOS, the cycle and ovulation resumed. More than 15% of PCOS patients become pregnant.

A combination of MI and α -lactalbumin (α -LA) helps to improve the management of women with PCOS who are resistant to MI therapy [38]. The open-label prospective study included 37 inositol-resistant women with PCOS. When using combination therapy of MI (2 g twice a day) with α -LA (50 mg twice a day) increased efficiency was achieved, as α -LA improved the bioavailability of MI and enhanced the passage

of Ca²⁺-dependent signal. As a result, the total percentage of women who ovulate increased from 62% (only when taking MI) to 86% (with MI + α -LA in MI-resistant women) [38].

INOSITOLS AND ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

Restoration of ovulation is the first step to the desired pregnancy in the natural cycle. But MI may be recommended for use in assisted reproductive technology (ART) protocols. The use of MI increases the embryological and clinical results of ART [43, 57, 59].

Inositol is a precursor to phosphoinositides involved in signal transduction of hormones by stimulating membrane receptors and other secondary messengers, including diacylglycerol and inositol triphosphate. The latter activates the release of intracellular calcium, which is an important process at the stage of maturation of gametes, both female and male, and, consequently, the process of fertilization [12].

MI intake is positively correlated with the number of oocytes removed and, more importantly, with their high quality. This means a reduction in the number of degenerative and immature oocytes, and hence an improvement in the quality of embryos obtained after fertilization, and an increase in the frequency of implantation [11, 12, 43].

MI is also involved in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). It is well known that this syndrome is a severe iatrogenic complication in ART cycles, and patients with PCOS have a high risk of developing OHSS. Recent trials indicate that MI is effective in preventing OHSS by a metformin-like action [4, 60].

The use of MI is positively correlated with the number and quality of oocytes. Thus, MI, started three months before the onset of controlled ovarian stimulation, had the following effects:

- significantly improves the hormonal response;
- reduces the amount of recombinant FSH (rFSG) required for optimal follicle development;
- reduces the level of estradiol on the day of the ovulation trigger, which reduces the risk of developing OHSS and a smaller number of canceled cycles [11, 22, 48].

For these reasons, the reception of MI seems really promising in ART.

The effect of MI on the quality of oocytes and embryos in infertile women without PCOS (so-called "poor responders") has also been established. F. Lisi et al. (2012) [36] investigated the effect of inositol on the quality of oocytes and embryos in infertile women participating in ART cycles by in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection (ICSI). 100 patients without PCOS under the age of 40 years and with a basal FSH level <10 mIU/ml, who underwent controlled ovarian stimulation, were randomly divided into two groups: group A received 400 µg of FA for 3 months before and during the introduction of rFSG, group B - 4 g MI 2 times/day in addition to 400 µg of FA for 3 months before and during the introduction of rFSG. Group B showed a decrease in the number of mature oocytes obtained and the number of gonadotropins used, while the frequency of implantation and the frequency of clinical pregnancy increased [36].

The effect of MI on ovarian function was also assessed in “poor responders” who underwent ICSI procedure [21]: group A – 38 patients received MI (4 g/day) and FA (400 µg/day) 3 months before the start of controlled ovarian stimulation, group B – 38 patients received only FA 400 µg/day for the same period. Ovarian stimulation was performed using a protocol with gonadotropin-releasing hormone antagonists in both groups. There was no significant difference between the two groups in estradiol levels, but the amount of rFSG used was significantly lower ($p < 0.004$), and the proportion of oocytes in metaphase II was significantly higher ($p < 0.01$) in group A. Ovarian sensitivity index was higher, reaching statistical significance ($p < 0.05$), in the group of patients who had previously received MI, indicating an improvement in ovarian sensitivity to gonadotropins. The authors believe that the use of MI in patients with poor responses increases the number of oocytes obtained in metaphase II and the sensitivity of the ovaries to gonadotropins, indicating the role of MI in improving the response of the ovaries to gonadotropins [21].

MI is characterized by the following effects in women with infertility:

- improves reproductive function in patients with PCOS, reduces hyperinsulinemic conditions that affect LH secretion [24, 43];
- increases the frequency of ovulation [17, 25, 42];
- improves follicle maturation [11];
- increases the number of high quality embryos in PCOS patients [43];
- restores spontaneous ovarian activity and, consequently, fertility in most patients with PCOS, without causing multiple pregnancies [41];
- reduces the number of embryonic vesicles and degenerative oocytes during egg collection without reducing the total number of isolated oocytes [43];
- helps to reduce the number of rFSG, days of stimulation and improve the quality of the embryo with a positive trend in the frequency of pregnancies [17].

Studies of Miofolic® in the field of ART showed that taking it for 3 months increased the number of ovulatory cycles by 70% and normalized the menstrual cycle [42], increased the likelihood of implantation, improved egg quality, increased chances of success in ART. total dose of gonadotropins [43].

INOSITOLS IN ANDROLOGY

To date, experience has been gained in the use of MI in andrology.

The concentration of MI in the seminal tubules has been found to be higher than in serum [39]. Moreover, MI levels increase due to the movement of sperm through the epididymis and drainage channel [30].

Patients suffering from oligoasthenoteratozoospermia (OAT) have sperm completely covered with “amorphous fibrous material”, which reduces sperm motility. Taking MI can help reduce the presence of this amorphous material [13].

MI also plays a crucial role in the osmoregulation of seminal fluid [37] and, as a consequence, in increasing the progressive motility and speed of sperm, increasing the mitochondrial potential of sperm [13, 50]. The researchers found that MI in

OAT increases the number of sperm with high membrane potential by 22%, increases the total number of motile sperm, the number of sperm with rapid linear progressive movement [14]. According to a study by A. Dincova et al. [19], about 35% of 109 patients with OAT who took MI for 3 months, restored normal sperm motility.

In a study by T. Korosi et al. [34] 22 couples with OAT who underwent physiological intracytoplasmic sperm injection (PICSI) after failure of previous procedures were treated with MI for 2 months and semen was incubated for 2 h with MI during the PICSI procedure. The other 13 patients with OAT without any treatment were in the retrospective control group. As a result, in the treatment group ($n = 22$) there were 11 pregnancies, in the control ($n = 13$) – 0. The fertility index was 84.8% and 60.5%, respectively. Thus, MI and sequential incubation of sperm with MI improve: fertility index, embryo quality, chances of success in ART cycles [34].

In view of the above, Amaxa Pharma has developed Miofolic MEN® – a multicomponent drug containing MI – 1000 mg, fruit extract *Tribulus terrestris* – 200 mg, L-arginine – 300 mg, L-carnitine – 100 mg, active folate – 200 mcg, vitamins and trace elements.

Miofolic MEN® has the following effects: improves libido and potency; contributes to increased levels of endogenous testosterone (17% in men with idiopathic infertility and 46% – with metabolic diseases [6, 39]), the number and motor activity of sperm (24% in men with idiopathic infertility [6]); increases the number of sperm with high mitochondrial potential (90% in men with OAT [14]); normalizes the hormonal background; has antioxidant and immunomodulatory effects; reduces insulin resistance (HOMA index decreases by 43% [39]). This drug is recommended to take 1–2 sachets per day for 3 to 6 months.

INOSITOLS IN OBSTETRICS

Today in the world due to inadequate diet and lack of vitamins and minerals 2 bln people are micronutrient deficient [71]. Most attention should be paid to the link between poor nutrition of the mother and the increased risk of disease in her and her offspring, as malnutrition at any stage of a woman's life disrupts the menstrual cycle and affects subsequent stages of life, including future generations. Maternal nutritional factors provide signals to the fetus during critical periods of plasticity of development, causing epigenetic and other reactions, long-term effects on the health of offspring and can be passed on to the next generation. Therefore, experts from the International Federation of Obstetricians and Gynecologists (FIGO) recommend that pregnant women receive early comprehensive antenatal care, which also includes nutrition counseling and nutritional support. MI and its combination with FA play an important role in the nutritional prevention of gestational complications.

It has been proven that the appointment of supplements with MI and FA significantly reduces the likelihood of abortion, polyhydramnios, preclampsia, placental dysfunction, macrosomia, gestational diabetes mellitus (GDM), diabetic fetopathy, malformations (spina bifida, etc.), and reduces fetal stress [28, 44, 52, 55, 67].

During pregnancy, the physiological increase in insulin resistance occurs due to the release of placental hormones. These hormones promote the absorption of nutrients by the fetus, especially in the second and third trimesters. On the other hand, insulin resistance associated with pregnancy is the main pathogenetic mechanism that leads to the development of GDM. Conducted by M.O. Islam et al. [32] the study showed that the level of placental inositol is reduced in GDM. Treatment with inositol 4 g/day in early pregnancy reduced the risk of GDM in the risk group [32]. According to R. D'Anna et al. [17] MI in a daily dosage of 4 g + FA can reduce the risk of such pathology of pregnancy as gestational diabetes three times.

The incidence of GDM was studied in three randomized controlled trials after taking 4 g/day of MI supplements in pregnant women (after the first trimester) with different risk factors: family history of type 2 diabetes [18], obesity [16], and overweight [52]. Compared with placebo, the incidence of GDM was significantly reduced in women who received MI in all treatment groups. In particular, in women with a family history of type 2 diabetes, the incidence of GDM was 6% (vs. 15.3% in the placebo group, $p = 0.04$); in obese women it was 14% (against 33.6% in the placebo group, $p = 0.001$), and in overweight women – 11.6% (against 27.4% in the placebo group, $p = 0.004$). In three studies, the ratio of the chances of developing GDM in patients receiving MI was 0.35 (95% CI: 0.13–0.96); 0.34 (95% CI: 0.17–0.68) and 0.33 (95% CI: 0.15–0.70), respectively.

It has been proven that high levels of inositol in the placenta can protect the fetus from the proadipogenic effects of maternal glycemia [10].

The uptake of inositol by the embryo and the formation of inositol phosphoinositides and inositol polyphosphates are necessary for cranial neuralulation. Exogenous inositol can potentially act to overcome the causal defect responsible for neural tube defects and/or to enhance the normal processes required for neural tube closure to progress [20]. It is known that oxidative stress in hyperglycemia leads to decreased expression of the Pax3 gene, which can lead to the development of a defect such as spina bifida. Both diabetes and obesity are independent risk factors for spina bifida. The addition of FA reduces the incidence of spina bifida in diabetic pregnancies because it reduces oxidative stress in embryos caused by elevated glucose levels [44].

A pilot double-blind randomized clinical trial of inositol was conducted in the United Kingdom involving the study from 2009 to 2013 to make further progress in determining whether the use of inositol supplements with FA would have a greater protective effect than single FA. The PONTI study (Prevention Of Neural Tube defects by Inositol) included women with one or more previous pregnancies with neural tube defects in the fetus who were planning a subsequent pregnancy [28]. The study design included randomization of an equal number of pregnancies into the groups inositol (1 g per day) + FA (5 mg per day) or placebo + FA, and of the 99 eligible women who applied to the research center, 47 agreed to be randomized. The majority of randomized women (46 out of 47) had a history of one pregnancy with neural tube defects (31 spinal fissure and 15 anencephaly); one woman had two previous pregnancies

with anencephaly. Of the 14 pregnancies observed in the inositol + FA group, all women gave birth to healthy children. Of the 19 established pregnancies in the placebo + FA group, 18 resulted in normal results, while one fetus was diagnosed with anencephaly on ultrasound [28].

Folate concentrations in maternal serum are associated as a protective factor in preeclampsia [55]. It is very important in these cases to use the active form of FA (which, in particular, is contained in the drug Miofolic®), because its inactive form can reduce the sensitivity of α - and β -folate receptors to 5-methylenetetrahydrofolate. In this case, folate deficiency may occur even against the background of FA drugs. Miofolic® has been shown to reduce the risk of developing GDM by 65% [58], preeclampsia in patients with PCOS, fetal neural tube defects [49].

MI supplements for pregnant women with metabolic syndrome may have therapeutic benefits in reducing the development of autism-like behavior in the case of genetically normal offspring [20]. The CHARGE study (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) was able to establish a correlation between the mother's consumption of FA during pregnancy and the risk of developing autism in children. It has been shown that taking 800 $\mu\text{g/day}$ reduces the risk of developing autism in a child by 38% [54]. Therefore, the use of Miofolic® may be useful in this direction, which requires further research.

CONCLUSION

MI is an important micronutrient for the prevention and treatment of gynecological diseases on the background of hyperglycemia and insulin resistance, hyperandrogenic conditions, female and male infertility both in natural conception and in ART cycles. Prescribing supplements to pregnant women with a combination of MI and FA reduces the likelihood of abortion, polyhydramnios, preeclampsia, placental dysfunction, macrosomia, diabetic fetopathy, malformations (spina bifida, etc.), and reduces oxidative stress in the fetus. Harmonious use of all possible reserves of micronutrient support for pre-conception and pregnancy with the use of Miofolic® and Miofolic® MEN is a promising preventive and curative direction in modern reproductive medicine.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Громова, О.А.
Роль мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетрашвили // ПМЖ. — 2018. — №1. — С. 88–95. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95
2. Лиманова, О.А.
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. 32–57.
3. Limanova, O.A., Gromova, O.A., Torshin, I.Y., et al.
"Systematic analysis of the molecular physiological effects of myo-inositol: evidence from molecular biology, experimental and clinical medicine." *Effective pharmacotherapy* 28 (2013): 32–57.
4. Abdali, D., Samson, S.E., Grover, A.K.
"How effective are antioxidant supplements in obesity and diabetes?" *Med Princ Pract* 24.3 (2015): 201–15. DOI: 10.1159/000375305
5. Aoulghar, M.
"Symposium: Update on prediction and management of OHSS. Prevention of OHSS." *Reprod Biomed Online* 19.1 (2009): 33–42. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60043-0
6. Bizzari, M., Dincola, S., Bevilacqua, A., Cucina, A.
"Broad Spectrum Anticancer Activity of Myo-Inositol and Inositol Hexakisphosphate." *Int J Endocrinol* 2016 (2016): 5616807. DOI: 10.1155/2016/5616807
7. Calogero, A.E., Gullo, G., La Vignera, S., et al.
"Myo-inositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study." *Andrology* 3.3 (2015): 491–5. DOI: 10.1111/andr.12025
8. Carlomagno, G., Unfer, V., Roseff, S.
"The D-chiro-inositol paradox in the ovary." *Fertil Steril* 95.8 (2011): 2515–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.027
9. Chatterjee, S., Thongmaen, N., Tantivejkul, K., et al.
"Role of Inositols and Inositol Phosphates in Energy Metabolism." *Molecules* 25.21 (2020): 5079. DOI: 10.3390/molecules25215079
10. Chauvin, T.R., Griswold, M.D.
"Characterization of the expression and regulation of genes necessary for myo-inositol biosynthesis and transport in the seminiferous epithelium." *Biol Reprod* 70.3 (2004): 744–51. DOI: 10.1095/biolreprod.103.022731
11. Chu, A.H.Y., Tint, M.T., Chang, H.F., et al.
"High placental inositol content associated with suppressed pro-adipogenic effects of maternal glycaemia in offspring: the GUSTO cohort." *Int J Obes (Lond)* (2020). DOI: 10.1038/s41366-020-0596-5
12. 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* 15.5 (2011): 509–14. DOI: 10.1093/humrep/dei364
13. Colazingari, S., Treglia, M., Najjar, R., Bevilacqua, A.
"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* 288.6 (2013): 1405–11. DOI: 10.1007/s00404-013-2855-3
14. Colone, M., Marelli, G., Unfer, V., et al.
"Inositol activity in oligoasthenoteratospermia — an in vitro study." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 14.10 (2010): 891–6.
15. 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* 15.2 (2011): 129–34.
16. Costantino, D., Minozzi, G., Minozzi, E., Guaraldi, C.
"Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 13.2 (2009): 105–10.
17. D'Anna, R., Di Benedetto, A., Scilipoti, A., et al.
"Myo-inositol Supplementation for Prevention of Gestational Diabetes in Obese Pregnant Women: A Randomized Controlled Trial." *Obstet Gynecol* 126.2 (2015): 310–5. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000958
18. D'Anna, R., Di Benedetto, V., Rizzo, P., et al.
"Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women." *Gynecol Endocrinol* 28.6 (2012): 440–2. DOI: 10.3109/09513590.2011.633665
19. D'Anna, R., Scilipoti, A., Giordano, D., et al.
"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* 36.4 (2013): 854–7. DOI: 10.2337/dc12-1371
20. Dinkova, A., Martinov, D., Konova, E.
"Efficacy of myo-inositol in the clinical management of patients with asthenozoospermia." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21 Suppl. 2 (2017): 62–5.
21. Fangxian, L., Alrais, M., Ontiveros, A.E., et al.
"Effect of inositol supplementation during pregnancy on neurobehavioral outcome of offspring born to pregnant dams with metabolic syndrome." *American Journal of Obstetrics & Gynecology* P852 (2017): 488.
22. Ferraretti, A.P., La Marca, A., Fauser, B.C., et al.
"ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria." *Hum Reprod* 26.7 (2011): 1616–24. DOI: 10.1093/humrep/der092
23. Galletta, M., Grasso, S., Vairelli, A., Roseff, S.J.
"Bye-bye chiro-inositol — myo-inositol: true progress in the treatment of polycystic ovary syndrome and ovulation induction." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15/10 (2011): 1212–4.
24. Garg, D., Tal, R.
"Inositol Treatment and ART Outcomes in Women with PCOS." *Int J Endocrinol* 2016 (2016): 1979654. DOI: 10.1155/2016/1979654
25. Genazzani, A.D., Lanzoni, C., Ricchieri, F., Jasonni, V.M.
"Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome." *Gynecol Endocrinol* 24.3 (2008): 139–44. DOI: 10.1080/09513590801893232
26. 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* 7.6 (2003): 151–9.
27. Gerli, S., Papaleo, E., Ferrari, A., Di Renzo, G.C.
"Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 11.5 (2007): 347–54.
28. Gunkov, S., Tatarchuk, T., Zhminko, P., Regeda, S.
"Effect of manganese and nickel on prolactin levels in women with polycystic ovary syndrome." *Georgian Med News* 289 (2019): 21–5.
29. Greene, N.D., Leung, K.Y., Copp, A.J.
"Inositol, neural tube closure and the prevention of neural tube defects." *Birth Defects Res* 109.2 (2017): 68–80. DOI: 10.1002/bdra.23533
30. Harwood, K., Vuguin, P., Di Martino-Nardi, J.
"Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth." *Horm Res* 68.5 (2007): 209–17. DOI: 10.1159/000101538
31. Hinton, B.T., White, R.W., Setchell, B.P.
"Concentrations of myo-inositol in the luminal fluid of the mammalian testis and epididymis." *J Reprod Fertil* 58.2 (1980): 395–9. DOI: 10.1530/jrf.0.0580395
32. Isabella, R., Raffone, E.
"Expression of Concern to: Does ovary need D-chiro-inositol?" *J Ovarian Res* 11.1 (2018): 98. DOI: 10.1186/s13048-018-0470-4
33. Islam, M.O., Selvam, P., Appukkuttan Pillai, R., et al.
"An enzymatic assay for quantification of inositol in human term placental tissue." *Anal Biochem* 586 (2019): 113409. DOI: 10.1016/j.ab.2019.113409
34. Kim, H., McGrath, B.M., Silverstone, P.H.
"A Review of the Possible Relevance of Inositol and the Phosphatidylinositol Second Messenger System (PI-Cycle) to Psychiatric Disorders — Focus on Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) Studies." *Hum Psychopharmacol* 20 (2005): 309–26. DOI: 10.1002/hup.693
35. Korosi, T., Barta, C., Rokob, K., Torok, T.
"Physiological Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (PICSI) outcomes after oral pretreatment and semen incubation with myo-inositol in oligoasthenoteratozoospermic men: results from a prospective, randomized controlled trial." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 21 Suppl. 2 (2017): 66–72.
36. Laganà, A.S., Rossetti, P., Buscema, M., et al.
"Metabolism and Ovarian Function in PCOS Women: A Therapeutic Approach with Inositols." *Int J Endocrinol* 2016 (2016): 6306410. DOI: 10.1155/2016/6306410
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* 10 (2012): 52. DOI: 10.1186/1477-7827-10-52
38. Liu, D.Y., Clarke, G.N., Baker, H.W.
"Hyper-osmotic condition enhances protein tyrosine phosphorylation and zona pellucida binding capacity of human sperm." *Hum Reprod* 21.3 (2006): 745–52. DOI: 10.1093/humrep/dei364
39. Montanino Oliva, M., Buonomo, G., Calcagno, M., Unfer, V.
"Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women." *J Ovarian Res* 11.1 (2018): 38. DOI: 10.1186/s13048-018-0411-2
40. Montanino Oliva, M., Minutolo, E., Lipa, A., et al.
"Effect of Myo-inositol and Antioxidants on Sperm Quality in Men with Metabolic Syndrome." *Int J Endocrinol* 2016 (2016): 1674950. DOI: 10.1155/2016/1674950
41. Mukai, T., Kishi, T., Matsuda, Y., Iwata, N.
"A meta-analysis of inositol for depression and anxiety disorders." *Hum Psychopharmacol* 29.1 (2014): 55–63. DOI: 10.1002/hup.2369
42. Pacchiarotti, A., Carlomagno, G., Antonini, G., Pacchiarotti, A.
"Effect of myo-inositol and melatonin versus myo-inositol, in a randomized controlled trial, for improving in vitro fertilization of patients with polycystic ovarian syndrome." *Gynecol Endocrinol* 32.1 (2016): 69–73. DOI: 10.3109/09513590.2015.1101444
43. Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, J.P., et al.
"Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction." *Gynecol Endocrinol* 23.12 (2007): 700–3. DOI: 10.1080/09513590701672405
44. 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* 91.5 (2009): 1750–4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.088
45. Parker, S.E., Yazdy, M.M., Tinker, S.C., et al.
"The impact of folic acid intake on the association among diabetes mellitus, obesity, and spina bifida." *Am J Obstet Gynecol* 209.3 (2013): 239.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.05.047
46. Pizzo, A., Laganà, A.S., Barbaro, L.
"Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS." *Gynecol Endocrinol* 33.3 (2014): 205–8. DOI: 10.3109/09513590.2013.860120
47. 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* 26.4 (2010): 275–80.
48. Regidor, P.A., Schindler, A.E.
"Myo-inositol as a Safe and Alternative Approach in the Treatment of Infertile PCOS Women: A German Observational Study." *Int J Endocrinol* 2016 (2016): 9537632. DOI: 10.1155/2016/9537632
49. Rizzo, P., Raffone, E., Benedetto, V.
"Effect of the treatment with MI-inositol plus folic acid plus melatonin in comparison with a treatment with MI-inositol plus folic acid on oocyte quality and pregnancy outcome in IVF cycles. A prospective, clinical trial." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 14 (2010): 555–61.
50. Rosenquist, T.H., Ratashak, S.A., Selhub, J.
"Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid." *Proc Natl Acad Sci U S A* 93.26 (1996): 15227–32. DOI: 10.1073/pnas.93.26.15227
51. Artini, P.G., Casarosa, E., Carletti, E., et al.
"In vitro effect of myo-inositol on sperm motility in normal and oligoasthenospermia patients undergoing in vitro fertilization." *Gynecol Endocrinol* 33.2 (2017): 109–12. DOI: 10.1080/09513590.2016.1254179
52. Sacchinelli, A., Venturella, R., Lico, D., et al.
"Corrigendum to: "The Efficacy of Inositol and N-Acetyl Cysteine Administration (Ovaric HP) in Improving the Ovarian Function in Infertile Women with PCOS with or without Insulin Resistance." *Obstet Gynecol Int* 2016 (2016): 2026056. DOI: 10.1155/2016/2026056
53. Santamaria, A., Di Benedetto, A., Petrella, E., et al.
"Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial." *J Matern Fetal Neonatal Med* 29.19 (2016): 3234–7. DOI: 10.3109/14767058.2015.1121478
54. Sasseville, L.J., Longpre, J.P., Wallendorf, B., Lapointe, J.Y.
"The transport mechanism of the human sodium/myo-inositol transporter 2 (SMIT2/SGIT6), a member of the Leu1 structural family." *Am J Physiol Cell Physiol* 307.5 (2014): 431–41. DOI: 10.1152/ajpcell.00054.2014
55. Schmidt, R.J., Tancredi, D.J., Ozonoff, S., et al.
"Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study." *Am J Clin Nutr* 96.1 (2012): 80–9. DOI: 10.3945/ajcn.110.00416
56. Serrano, N.C., Quintero-Lesmes, D.C., Becerra-Bayona, S., et al.
"Association of pre-eclampsia risk with maternal levels of folate, homocysteine and vitamin B12 in Colombia: A case-control study." *PLoS One* 13.12 (2018): e0208137. DOI: 10.1371/journal.pone.0208137
57. Showell, M.G., Mackenzie-Proctor, R., Jordan, V., et al.
"Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome." *Cochrane Database Syst Rev* 12.12 (2018): CD012378. DOI: 10.1002/14651858.CD012378.pub2
58. Simi, G., Genazzani, A.R., Obino, M.E., et al.
"Inositol and In Vitro Fertilization with Embryo Transfer." *Int J Endocrinol* 2017 (2017): 5469409. DOI: 10.1155/2017/5469409
59. Tahir, F., Majid, Z.
"Inositol Supplementation in the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus." *Cureus* 11.9 (2019): e5671. DOI: 10.7759/cureus.5671
60. Teede, H.J., Misso, M.L., Costello, M.F., et al.; International PCOS Network.
"Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome." *Hum Reprod* 33.9 (2018): 1602–18. DOI: 10.1093/humrep/dey256
61. Turan, G.A., Eskicioglu, F., Sivrikoc, O.N., et al.
"Myo-inositol is a promising treatment for the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): an animal study." *Arch Gynecol Obstet* 292.5 (2015): 1163–71. DOI: 10.1007/s00404-015-3747-5
62. 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* 15 (2011): 452–7.
63. Unfer, V., Nestler, J.E., Kamenov, Z.A., et al.
"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
64. Unfer, V., Porcaro, G.
"Updates on the myo-inositol plus D-chiro-inositol combined therapy in polycystic ovary syndrome." *Expert Rev Clin Pharmacol* 7.5 (2014): 623–31. DOI: 10.1586/17512433.2014.925795
65. Venturella, R., Mocciano, R., De Trana, E., et al.
"Assessment of the modification of the clinical, endocrine and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol." *Minerva Ginecol* 64.3 (2012): 239–43.
66. Vitagliano, A., Saccone, G., Cosmi, E., et al.
"Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Arch Gynecol Obstet* 299.1 (2019): 55–68. DOI: 10.1007/s00404-018-5005-0
67. Vukelic, I.
"Anticancer Properties of Inositol Hexaphosphate and Inositol: An Overview." *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 65 (2019) (Supplement): S18–S22. DOI: 10.3177/jnsv.65.518
68. Wang, Y., Zhao, N., Qiu, J., et al.
"Folic acid supplementation and dietary folate intake, and risk of preeclampsia." *Eur J Clin Nutr* 69.10 (2015): 1145–50. DOI: 10.1038/ejcn.2014.295
69. Wojciechowska, A., Osowski, A., Józwick, M., et al.
"Inositols' Importance in the Improvement of the Endocrine-Metabolic Profile in PCOS." *Int J Mol Sci* 20.22 (2019): 5787. DOI: 10.3390/ijms20225787
70. Zaccà, 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* 25.8 (2009): 508–13. DOI: 10.1080/09513590903015544
71. Zulfarina, M.S., Syarifah-Noratiqah, S.B., Nazrun, S.A., et al.
"Pharmacological Therapy in Panic Disorder: Current Guidelines and Novel Drugs Discovery for Treatment-resistant Patient." *Clin Psychopharmacol Neurosci* 17.2 (2019): 145–54. DOI: 10.9758/cpn.2019.17.2.145
72. Hanson, M.A., Bardsley, A., De-Regil, L.M., et al.
"The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First." *Int J Gynecol Obstet* 131 Suppl. 4 (2015): S213–53. DOI: 10.1016/S0020-7292(15)30034-5

ІНОЗИТОЛИ В РЕПРОДУКТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

Огляд літератури

О.М. Носенко, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, м. Одеса

О.В. Новикова, к. мед. н., лікар акушер-гінеколог, медичний директор клініки репродукції та генетики Evaclinic IVF, м. Мінськ

У статті поданий огляд літературних даних щодо ролі інозитолу та його похідних в організмі людини, результати використання міо-інозитолу (MI) при гінекологічних захворюваннях, лікуванні жіночого та чоловічого безпліддя, у тому числі в циклах допоміжних репродуктивних технологій, в профілактиці гестаційних і перинатальних ускладнень. Показано, що нездатність адекватно синтезувати або метаболізувати інозитол може сприяти порушенням передачі внутрішньоклітинних сигналів, порушенню активності сигнальних каскадів інсуліну, розвитку резистентності до інсуліну та гіперінсулінемії, що викликає аномальний стероїдогенез у гонадах і метаболічні порушення.

Висвітлена концепція «парадоксу D-хіро-інозитолу», відповідно до якої для жінок із синдромом полікістозних яєчників характерна посилена епімеризація MI в D-хіро-інозитол, виснаження запасів MI і, як наслідок, низька якість ооцитів. Доведено, що призначення вагітним біологічно активних добавок з MI та фолієвою кислотою знижує ймовірність загрози переривання вагітності, преєклампсії, плацентарної дисфункції, гестаційного цукрового діабету, діабетичної фетопатії, вад розвитку, а також оксидативний стрес у плода.

Накопичений досвід застосування міо-інозитолу в андрології: він відіграє вирішальну роль в осморегуляції сім'яної рідини і, як наслідок, у збільшенні прогресивної рухливості і швидкості сперматозоїдів, підвищенні мітохондріального потенціалу сперматозоїдів, покращує лібідо та потенцію, сприяє підвищенню рівня ендогенного тестостерону, нормалізує гормональний фон чоловіків.

Інозитол є синергістами фолатів та інших вітамінів групи B і значуще потенціюють їхній вплив на організм людини, що є підґрунтям переваги використання в клініці жіночої та чоловічої репродукції комбінованих біологічних добавок, таких як Міофолік® та Міофолік® MEN. Гармонійне використання всіх можливих резервів мікронутрієнтної підтримки прекоцепційного та гестаційного періоду із застосуванням біологічно активних добавок MI в комбінації з фолієвою кислотою та вітаміном B₁₂ є перспективним профілактичним і лікувальним методом у підтримці функціонування репродуктивної системи, розвитку ембріона, нейропротекції мозку плода, забезпеченні активності сигнальних каскадів інсуліну.

Ключові слова: репродуктивна система, інозитол, міо-інозитол, синдром полікістозних яєчників, парадокс D-хіро-інозитолу, жіноча і чоловіча репродукція, прекоцепційна підготовка, гестаційні ускладнення.

INOSITOLS IN REPRODUCTIVE MEDICINE

Literature review

O.M. Nosenko, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, Odesa National Medical University, Odesa

O.V. Novikova, PhD, obstetrician-gynecologist, medical director of Clinic for reproduction and genetics Evaclinic IVF, Minsk

The article presents literature data on the role of inositol and its derivatives in human body, results of the myo-inositol (MI) use in gynecological diseases, treatment of female and male infertility, including in cycles of assisted reproductive technologies, in the prevention of gestational and perinatal complications. It has been shown that the inability to adequately synthesize or metabolize inositol can contribute to disturbances in the transmission of intracellular signals, disturbances in the activity of insulin signaling cascades, development of insulin resistance and hyperinsulinemia, which cause abnormal steroidogenesis in the gonads and metabolic disorders.

The concept of "D-chiro-inositol paradox" is highlighted, according to which women with polycystic ovary syndrome are characterized by increased epimerization of MI to D-chiro-inositol, depletion of MI reserves and low oocyte quality. Prescribing biologically active supplements with MI and folic acid for pregnant women reduces the likelihood of threatened abortion, preeclampsia, placental dysfunction, gestational diabetes mellitus, diabetic fetopathy, malformations, oxidative stress in the fetus.

Experience has also been accumulated about myo-inositol use in andrology: it plays a decisive role in osmoregulation of seminal fluid and, as a consequence, increasing the progressive sperm motility and speed, increasing the mitochondrial sperm potential, improves libido and potency, helps to increase the endogenous testosterone, and normalizes the men's hormonal balance.

Inositol is a synergist of folates and other B vitamins and significantly potentiates their effect on the human body; it is the basis for the advantages of using combined biological supplements such as Miofolik® and Miofolik® MEN in the clinic for female and male reproduction. Harmonious use of all possible reserves of micronutrient support for the preconception and gestational period with the use of biologically active supplements of MI in combination with folic acid and vitamin B₁₂ is a promising preventive and therapeutic agent in supporting of reproductive system, embryo development, neuroprotection of the fetal brain, ensuring the activity of signaling cascades insulin.

Keywords: reproductive system, inositol, myo-inositol, polycystic ovary syndrome, D-chiro-inositol paradox, female and male reproduction, preconception preparation, gestational complications.

ІНОЗИТОЛИ В РЕПРОДУКТИВНІЙ МЕДИЦИНІ

Обзор литературы

Е.Н. Носенко, д. мед. н., професор кафедри акушерства та гінекології ОНМедУ, г. Одеса

Е.В. Новикова, к. мед. н., врач акушер-гинеколог, медицинский директор клиники репродукции и генетики Evaclinic IVF, г. Минск

В статье представлены литературные данные о роли инозитола и его производных в организме человека, результаты использования мио-инозитола (МИ) при гинекологических заболеваниях, в лечении женского и мужского бесплодия, в том числе в циклах вспомогательных репродуктивных технологий, в профилактике гестационных и перинатальных осложнений. Показано, что неспособность адекватно синтезировать или метаболлизировать инозитол может способствовать нарушениям передачи внутриклеточных сигналов, сбою активности сигнальных каскадов инсулина, развитию инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, вызывающих аномальный стероидогенез в гонадах и метаболіческие нарушения.

Освещена концепция «парадокса D-хіро-інозитола», согласно которой для женщин с синдромом поликистозных яичников характерна усиленная эпімеризация MI в D-хіро-інозитол, истощение запасов MI и, как следствие, низкое качество ооцитов. Назначение беременным биологически активных добавок с MI и фолієвой кислотой снижает вероятность угрозы прерывания беременности, преєклампсии, плацентарной дисфункції, гестаційного сахарного діабета, діабетическої фетопатії, пороков розвитку, а также уменьшает оксидативный стресс у плода.

Накоплен опыт применения мио-інозитола в андрології: он играет решающую роль в осморегуляции семенной жидкости и, как следствие, в увеличении прогрессивной подвижности и скорости сперматозоидов, повышении митохондріального потенціала сперматозоїдов, улучшает лібідо и потенцію, способствует повышению уровня ендогенного тестостерона, нормализует гормональный фон мужчин.

Інозитолі являються синергістами фолатів та інших вітамінів групи B і значимо потенціюють їх вплив на організм людини, що є основою переваги використання в клініці жіночої та чоловічої репродукції комбінованих біологічних добавок, таких як Міофолік® і Міофолік® MEN. Гармонічне використання всіх можливих резервів мікронутрієнтної підтримки прекоцепційного та гестаційного періоду з використанням біологічно активних добавок MI в поєднанні з фолієвою кислотою та вітаміном B₁₂ являється перспективним профілактичним і лікувальним методом у підтримці функціонування репродуктивної системи, розвитку ембріона, нейропротекції мозку плода, забезпеченні активності сигнальних каскадів інсуліну.

Ключевые слова: репродуктивная система, инозитол, мио-инозитол, синдром поликистозных яичников, парадокс D-хіро-інозитола, женская и мужская репродукция, прекоцепционная подготовка, гестационные осложнения.