

Нутритивная поддержка ооцитогенеза, овуляторных менструальных циклов витаминами фолатного цикла (витаминами B1, B6, B12, активной формой B9) и витамерами витамина B8 (Мио- и D-хироинозитол в соотношении 40:1) при предгравидарной подготовке

О. А. Громова¹, И. Ю. Торшин¹, Н. К. Тетруашвили²

¹ ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“» Российской академии наук, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Роли фолатов (витамин B9) в формировании здоровых ооцитов (что важно для предупреждения пороков развития) хорошо известны. Для реализации физиологических эффектов фолатов необходимы и другие витамины группы В – витамины B1, B6, B12 и B8 (инозитолы). Миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ) – два наиболее изученных инозитола, необходимых для поддержки ооцитов, восстановления овуляторных циклов и профилактики фолат-резистентных пороков. Обмен ДХИ и МИ нарушается на фоне инсулинорезистентности, в т.ч. у пациенток с ожирением и с синдромом поликистоза яичников (СПЯ). И наоборот, дотации пациенткам МИ и ДХИ в физиологическом соотношении 40:1 способствуют устранению инсулинорезистентности, гиперандрогении, ановуляции, препятствующих формированию здоровых ооцитов и, следовательно, зачатию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: чувствительность клеток к глюкозе, гормональный обмен, инозитолы в оптимальном соотношении 40:1, овуляция, профилактика пороков развития, Элевит Зачатие.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nutritional support of oocyteogenesis, ovulatory menstrual cycles with folate cycle vitamins (vitamins B1, B6, B12, active form B9) and vitamin B8 vitamers (Myo- and D-chiroinositol in a ratio of 40:1) during pre-conception preparation

O. A. Gromova¹, I. Yu. Torshin¹, N. K. Tetruashvili²

¹ Federal Research Centre 'The Informatics and Management', Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology n.a. academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

SUMMARY

The roles of folates (vitamin B9) in the formation of healthy oocytes (which is important for preventing malformations) are well known. Other B vitamins are also necessary for the physiological effects of folates to be realized: vitamins B1, B6, B12, and B8 (inositols). Myoinositol (MI) and D-chiroinositol (DCI) are the two most studied inositols necessary for supporting oocytes, restoring ovulatory cycles, and preventing folate-resistant malformations. DCI and MI metabolism is impaired against the background of insulin resistance, including in patients with obesity and polycystic ovary syndrome (PCOS). Conversely, supplementing patients with MI and DCI in a physiological ratio of 40:1 helps eliminate insulin resistance, hyperandrogenism, and anovulation, which prevent the formation of healthy oocytes and, consequently, conception.

KEYWORDS: cell sensitivity to glucose, hormonal metabolism, inositols in an optimal ratio of 40:1, ovulation, prevention of developmental defects, Elevit Conception.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflict of interest.

Введение

Согласно данным формы № 12 федерального статистического наблюдения, в 2023 г. в РФ число женщин с бесплодием составило 254,8 тыс. человек, из них с впервые установленным диагнозом – 66,8 тыс. человек [1]. Среди многочисленных клинических форм бесплодия одними из наиболее частых являются женское бесплодие неуточненное (диагноз N97.9 по МКБ-10) и бесплодие, связанное с отсутствием овуляции (N97.0).

Женское бесплодие неразрывно связано с качеством ооцитов. Ожирение, синдром поликистоза яичников (СПЯ) и сопровождающая эти нарушения инсулинорезистентность резко ускоряют соматическое и репродуктивное старение, снижая количество и качество ооцитов. После 35 лет не только образуется меньшее количество ооцитов, но и возрастает число дефектных ооцитов, что повышает риск врожденных пороков развития плода (ВПР). Кроме ожирения и повышенного индекса массы тела (ИМТ),

повреждающие факторы для ооцитов включают нарушение диеты (дефициты эссенциальных микронутриентов), деструктивные привычки (курение, алкоголь, аборт в анамнезе и т.п.), неблагоприятную экологическую среду, хронические соматические заболевания, гестационный диабет [2]. Крупномасштабные доказательные данные многократно подтвердили, что на снижение качества ооцитов и формирование ВПР у плода одинаково негативно влияет и активное, и пассивное курение женщины [3].

Нормализация диеты и веса женщины считается важнейшим фактором лечения бесплодия [1]. Действительно, поддержка микронутриентного баланса организма – важнейший подход к оптимизации качества ооцитов [4] и к профилактике ВПР [5]. В работе [6] были представлены результаты системного анализа результатов более 3200 научных исследований по взаимосвязи витаминов группы В и других микронутриентов с патофизиологией дисфункции ооцитов. Одним из важных выводов данного анализа являлось фундаментальное участие витаминов группы В в гормональной регуляции женской репродуктивной сферы, включающей процессы формирования яйцеклеток, подготовку эндометрия матки к имплантации оплодотворенной яйцеклетки [6]. Это указывает на необходимость использования витаминно-минеральных комплексов (ВМК) с витаминами группы В и для поддержки ооцитов, и для профилактики ВПР.

Напомним, что гипоталамо-гипофизарная ось, регулирующая гормоны яичников, определяет репродуктивный потенциал. Эта ось тесно связана с гормональной активностью других систем органов (поджелудочная железа, надпочечники, щитовидная железа и др.), и нарушения в этих системах отрицательно скажутся на гомеостазе гормонов репродукции. В частности, инсулинорезистентность сопровождается резистентностью клеток яичников и к репродуктивным гормонам: лютеинизирующему гормону (ЛГ), фолликул-стимулирующему гормону (ФСГ), антимюллерову гормону (АМГ) [7].

Чувствительность клеток (в т.ч. ооцитов) к гормонам можно восстановить нутрицевтически, посредством дозаций различных витаминов и других микронутриентов. Перспективным направлением нутрициологической поддержки ооцитов является использование витамина В8 (инозитолов), этих шестиатомных спиртов, концентрирующихся в проростках растений (мио-, D-хиро-, L-хиро-, цис-, эпи-, алло-, муко-, нео-, скилло-инозитолы). Среди девяти перечисленных витаминеров В8 мио-инозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ) встречаются наиболее часто и наилучшим образом изучены (рис. 1) [8]. В организме более 95 % инозитолов находятся в форме миоинозитола, который является депо инозитолов [9].

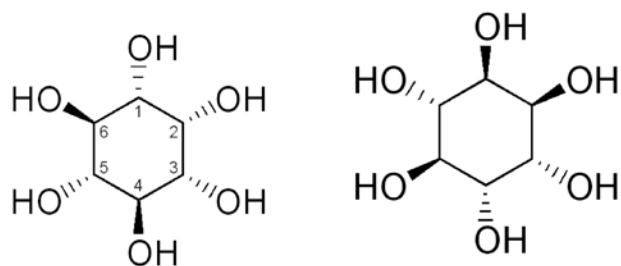


Рисунок 1. Химическая структура миоинозитола (слева) и D-хироинозитола (справа)

Важность инозитолов для регуляции гормонального обмена обусловлена тем, что реализация эффектов гормонов осуществляется посредством молекул инозитол-фосфатов, необходимых для передачи сигнала от многочисленных гормональных рецепторов, в т.ч. в передаче внутриклеточного сигнала от рецептора инсулина [10]. Фундаментальными и клиническими исследованиями подтверждена перспективность использования МИ и ДХИ для повышения чувствительности клеток к гормонам.

Системный анализ 45000 исследований по МИ и ДХИ подтвердил, что обмен D-хироинозитола тесно взаимосвязан с такими патофизиологическими процессами, как (1) инсулинорезистентность и глюкозотолерантность, (2) хроническое воспаление, (3) дисфункция метаболизма андрогенов и эстрогенов, (4) нарушения созревания ооцитов, (5) нарушения обмена нейротрансмиттеров. В препаратах для терапии СПЯ и нарушений обмена сахаров используют инозитол в физиологичном соотношении МИ:ДХИ как 40:1 [11]. Метаанализ подтвердил, что потребление МИ было ассоциировано с более низким риском гестационного диабета и ранних родов без каких-либо побочных эффектов [12]. В настоящей работе приводятся данные о перспективах комбинированного применения МИ и ДХИ с другими витаминами группы В для поддержки гормональной регуляции и качества ооцитов.

Далее последовательно рассмотрены эффекты МИ, ДХИ и других витаминов группы В на (1) устранение резистентности к инсулину, (2) нормализацию гормонального профиля «эстрогены-андрогены», (3) поддержку молекулярных каскадов реализации эффектов ЛГ, ФСГ и других белковых репродуктивных гормонов, (4) овуляцию, выживание ооцитов и оптимизацию процедур ЭКО. Отдельно рассмотрены вопросы оптимального соотношения МИ:ДХИ в биосубстратах и в составе ВМК.

Миоинозитол, D-хироинозитол и фолаты в преодолении инсулинорезистентности как фактора бесплодия

Резистентность ооцитов к инсулину препятствует не только нормофизиологическому формированию ооцитов и зачатию. Наглядным примером этого является СПЯ – одна из важных причин бесплодия вследствие метаболических, гормональных дисфункций и яичников. СПЯ коморбиден с инсулинорезистентностью и существенно повышает риск гиперплазии и рака эндометрия, рака молочной железы, ожирения, инфаркта миокарда и инсульта. Женщины с поликистозом яичников имеют повышенный риск ановуляторного цикла, бесплодия и невынашивания [13, 14]. Путем снижения гиперинсулинемии становится возможным улучшение эндокринных и репродуктивных нарушений у пациенток [15].

МИ и ДХИ играют важнейшие роли в преодолении инсулинорезистентности. являясь т.н. вторичным сигналом, миоинозитол совместно с ионами кальция и магния осуществляет передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клеток различных тканей (рис. 2). Эти внутриклеточные процессы приводят к повышению экспрессии транспортера глюкозы, инициируют процессы адсорбции рецептора инсулина, стимулируют переработку углеводов и жиров

для поддержания энергетического метаболизма клетки и необходимы для снижения риска инсулинорезистентности, диабета, избыточного веса и ожирения.

Эффекты приема МИ на инсулинорезистентность у беременных ($n=69$) были изучены в рандомизированном исследовании. Беременные получали миоинозитол (4 г/сут) и фолиевую кислоту (400 мкг/сут) или только фолиевую кислоту (400 мкг/сут). Прием МИ приводил к снижению уровней глюкозы натощак и инсулина, так что оценка индекса НОМА достоверно снизилась у 50% участников в основной группе и только у 29% в контрольной ($p=0,0001$). Миоинозитол способствовал повышению уровней адипонектина ($p=0,009$) [16].

D-хироинозитол также принимает непосредственное участие в реализации биологических эффектов инсулина [17]. ДХИ ослабляет стимулируемую адреналином секрецию глюкозы печенью по инсулиннезависимому механизму [18]. При инсулинорезистентности нарушается взаимосвязь инсулина и высвобождения медиатора ДХИ-фосфогликана (DCI-IPG), что усиливает резистентность к инсулину [19]. Для доставки МИ и ДХИ внутрь клеток существуют специальные транспортные белки. В частности, установлено существование стереоспецифического мио-инозитол/D-хироинозитол натрий-зависимого транспортера в клетках печени HepG2 [20]. Этот белок-транспортер МИ/ДХИ отличается от транспортера SLC 5A11, т.к. позволяет клеткам использовать D-хироинозитол в присутствии относительно большого количества мио-инозитола.

Клинические исследования показали, что у пациентов с сахарным диабетом нарушается метаболизм D-хироинозитола. Потери ДХИ характерны и для сахарного диабета 2 типа (СД2), и для гестационного диабета. У женщин с гестационным диабетом на ранних сроках беременности (6–14 недель) усиливалась экскреция МИ и ДХИ с мочой. При этом потери МИ и ДХИ с мочой увеличивались в 2–3 раза на ранних сроках беременности и в 4,5–5,5 раз на поздних сроках беременности [21]. Напомним, что раннее (в первом триместре) развитие гестационного диабета ассоциировано с возрастанием риска фолат-резистентных ВПР [14].

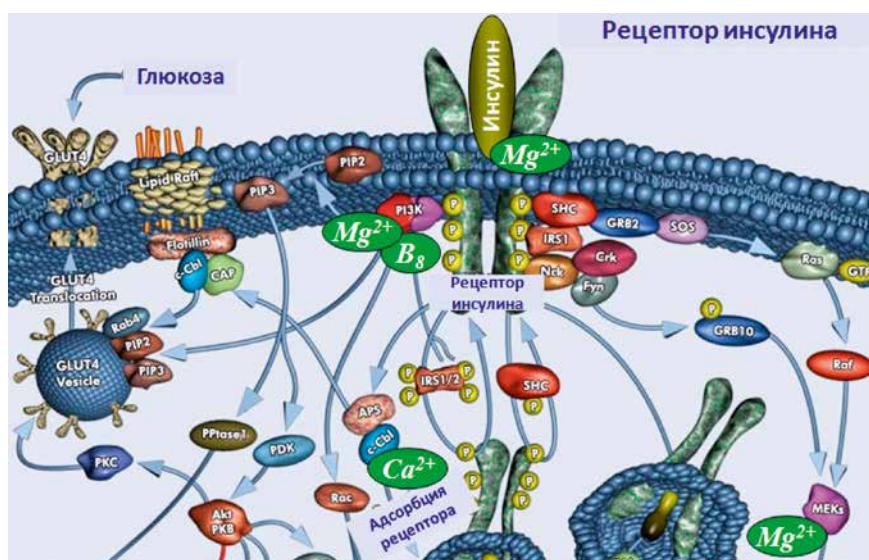


Рисунок 2. Сигнальный каскад рецептора инсулина, в котором принимают непосредственное участие различные производные миоинозитола (обозначены как «B8»), ионы кальция и магния

Установлена взаимосвязь между действием инсулина и уровнями ДХИ-производных внутри клеток у женщин с ожирением и СПЯ. У женщин с ожирением без СПЯ уровни производных ДХИ-фосфогликанов значительно увеличились в течение 45 мин после стимуляции инсулином ($p=0,046$), а затем снизились до базового уровня. У пациенток с СПЯ не происходило увеличения ДХИ-производных [22]. Это указывает на особую необходимость дотаций ДХИ пациенткам с СПЯ.

Дотации D-хироинозитола (600 мг/сут в течение 6–8 нед) пациенткам с СПЯ и с нормальным ИМТ ($n=20$) также улучшали результаты нагрузочного теста глюкозой. В частности, отмечено снижение площади под кривой концентрации инсулина в плазме крови (от 8343 ± 1149 до 5335 ± 1792 мЕ/мл/мин) без значительных изменений в группе плацебо ($p=0,03$). При приеме ДХИ концентрация тестостерона сыворотки снижалась от $0,83 \pm 0,11$ до $0,22 \pm 0,03$ нг/дл, тогда как в группе плацебо не было отмечено изменений ($p=0,01$). В группе женщин, получавших ДХИ, у 60% восстановились овуляции (в группе плацебо – только у 20%) [23].

Интересно отметить, что ДХИ связан с реализацией противодиабетических эффектов метформина. Терапия метформином увеличивает стимулированное инсулином высвобождение D-хироинозитол-содержащего инозитолфосфогликана у женщин с СПЯ. Можно считать, что эффекты метформина в улучшении действия инсулина у женщин с СПЯ достигаются именно благодаря высвобождению медиаторов на основе ДХИ [24].

Синергизм миоинозитола и D-хироинозитола с другими витаминами группы В в снижении инсулинорезистентности

Миоинозитол в физиологическом соотношении с D-хироинозитолом (40:1) улучшает липидный профиль у пациенток с СПЯ. Оценка липидного профиля у 20 пациенток с ожирением (ИМТ 34 ± 6 кг/м²) до и после 6 месяцев терапии указала на повышение уровней ЛПВП (на $+0,1$ ммоль/л; $p<0,05$), снижение уровней ЛПНП (от $3,50 \pm 0,8$ до $3,0 \pm 1,2$ ммоль/л; $p<0,05$) и триглицеридов (от $2,3 \pm 1,5$ до $1,75 \pm 1,8$ ммоль/л; $p<0,05$) на фоне снижения инсулинорезистентности [25].

Прием миоинозитола (2 г/сут, 8 нед) в сочетании с 400 мкг/сут фолиевой кислоты в группе пациентов с ожирением и СПЯ ($n=42$) позволил снизить ИМТ, уровни инсулина, наряду с уровнями ЛГ и отношения ЛГ/ФСГ. При разделении пациентов в соответствии с их уровнями инсулина натощак (группа А – $n=15$, инсулин <12 мкЕд/мл; группа В – $n=27$, инсулин >12 мкЕд/мл) было установлено, что прием миоинозитола снижает уровни инсулина в плазме крови именно в группе В, т.е. у пациентов с выраженной инсулинорезистентностью (от $20,3 \pm 1,8$ до $12,9 \pm 1,8$ мкЕд/мл; $p<0,00001$). Также именно в группе В отмечено снижение площади под кривой инсулина при проведении нагрузочного теста на толерантность к глюкозе [26].

Прием беременными с непереносимостью глюкозы 1,75 г/сут D-миоинозитола, 250 мг/сут D-хироинозитола, 12,5 мг/сут цинка, 400 мкг/сут 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты профилактировал возникновение гестационного сахарного диабета и макросомии у новорожденных [27].

Прием D-хироинозитола (1000 мг/сут) + фолиевой кислоты (400 мкг/сут) в течение 24 недель снижает уровни гликированного гемоглобина у пациенток с избыточным весом, страдающих диабетом 1 типа ($n=26$) ($7,5\pm0,9\%$, плацебо – $7,9\pm1,7\%$; $p<0,05$) [28].

Прием комбинации мио-инозитола, D-хироинозитола, фолиевой кислоты и марганца в течение 60 дней во втором триместре беременности ($n=48$) улучшал показатели углеводного и липидного обмена: холестерина ($p=0,0001$), ЛПНП ($p=0,0001$), ЛПВП ($p=0,0001$), ТГ ($p=0,0001$), гликемии ($p=0,0064$) [29].

Витамин В1 (тиамин) принципиально важен для преодоления инсулинорезистентности. Общеизвестно, что для лечения СД2 используются и сам тиамин, и его химически модифицированные формы. Систематический протеомный анализ указал на непреходящую важность тиамина для поддержки энергетического метаболизма клетки (синтез АТФ, митохондрии, цикл Кребса, в т. ч. в ооцитах) и метаболизма углеводов [30].

Эти эффекты тиамина обусловлены воздействием на витамин-В1-зависимые ферменты. Например, пируват дегидрогеназа Е1 субъединица альфа (ген *PDHAI*) катализирует превращение пирувата в ацетил-КоА, тем самым связывая гликолитический путь с циклом Кребса [31]. Транскетолаза (ген *TKTL1*) катализирует перенос двухуглеродной кетоловой группы от донора кетозы к акцептору альдозы через ковалентное промежуточное соединение с кофактором тиаминпирофосфатом [32], что важно для усиления чувствительности ооцитов к инсулину и для развития мозга плода.

Инозитолы (МИ/ДХИ) и регуляция андроген-эстрогенового баланса

Гиперинсулинемия способствует, в частности, нарушениям метаболизма андрогенов. Взаимосвязь между нарушением прохождения сигнала по каскаду инсулина с андрогенными нарушениями при СПЯ была подтверждена в клинических исследованиях [33]. Так как МИ/ДХИ необходимы для оптимизации передачи внутриклеточного сигнала от рецепторов инсулина, то прием соответствующих препаратов является простым, безопасным и эффективным методом лечения нарушений метаболизма андрогенов у пациенток.

Препараты инозитолов могут непосредственно использоваться для устранения андрогенных нарушений при СПЯ. Например, 50 пациенток с СПЯ получали миоинозитол в течение 6 месяцев. Через 3 месяца уровни ЛГ, тестостерона, свободного тестостерона, инсулина в плазме существенно снизились на фоне снижения таких проявлений гиперандрогении, как гирсутизм и акне [34].

Терапия миоинозитолом в двойном слепом исследовании 42 пациенток с СПЯ приводила к достоверным снижениям уровней тестостерона, триглицеридов, инсулина и способствовала нормализации АД и восстановлению овуляции. Уровень общего тестостерона снизился от 99 ± 7

до 35 ± 4 нг/дл (группа плацебо – от 116 ± 15 до 109 ± 8 нг/дл; $p=0,003$), свободного тестостерона сыворотки – от $0,85\pm0,1$ до $0,24\pm0,33$ нг/дл (группа плацебо: от $0,89\pm0,12$ до $0,85\pm0,13$ нг/дл; $p=0,01$). Триглицериды плазмы снизились от 195 ± 20 до 95 ± 17 мг/дл (группа плацебо – от 166 ± 21 до 148 ± 19 мг/дл; $p=0,001$). Площадь под кривой инсулина плазмы крови после нагрузочного теста глюкозой снизилась от $8,5\pm1,2$ до $5,5\pm1,8$ мкЕд/мл/мин (группа плацебо – от $8,9\pm1,2$ до $9,1\pm1,2$ мкЕд/мл/мин; $p=0,03$). Систолическое артериальное давление снизилось с 131 ± 2 до 127 ± 2 мм (группа плацебо – увеличение от 128 ± 1 до 130 ± 1 мм рт. ст.; $p=0,002$). Диастолическое артериальное давление снизилось от 88 ± 1 до 82 ± 3 мм рт. ст. (группа плацебо – от 86 ± 1 до 90 ± 1 мм рт. ст.; $p=0,001$). У 16 из 23 женщин, принимавших миоинозитол, восстановилась овуляция (4 из 19 в группе плацебо, ОШ 8,6, 95% ДИ 2,5–35; $p=0,0016$) [35, 36].

D-хироинозитол (1200 мг/сут, 6–8 недель) усиливает действие инсулина у пациенток с СПЯ ($n=44$), тем самым улучшая овуляторную функцию и снижая концентрацию тестостерона в сыворотке крови. В нагрузочном тесте с глюкозой средняя площадь под кривой инсулина в плазме крови снизилась с 13417 до 5158 МЕ/мл/мин ($p=0,07$ по сравнению с плацебо). Концентрация свободного тестостерона в сыворотке крови снизилась с $1,1\pm0,8$ до $0,5\pm0,5$ нг/дл ($p=0,006$ по сравнению с плацебо). Концентрация триглицеридов в плазме крови снизилась с 184 ± 88 до 110 ± 61 мг/дл ($p=0,002$) без каких-либо изменений в группе плацебо [37].

Миоинозитол, D-хироинозитол и физиологическая активность репродуктивных гормонов

Специфические воздействия МИ и ДХИ на репродуктивную функцию связаны с участием фосфопродуктов этих инозитолов в сигнальных каскадах белковых рецепторов гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг гормона), лютеинизирующего гормона и фолликул-стимулирующего гормона (рис. 3). Эти и другие миоинозитол-зависимые белки, активность которых важна для репродуктивной системы, перечислены в таблице 1.

Участие миоинозитола в передаче сигнала от рецептора инсулина и осуществлении эффектов основных репродуктивных гормонов обеспечивает более полное вызревание ооцитов при приеме миоинозитола. Проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование показало, что миоинозитол улучшает функциональное состояние ооцитов у пациенток с СПЯ, прошедших циклы интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов (ИКСИ) [38].

Синергизм инозитолов с витаминами группы В

Фолаты и другие витамины группы В синергичны описанным выше механизмам воздействия МИ и ДХИ на активность репродуктивных гормонов. Этот синергизм осуществляется на стадии взаимодействия молекулярных сигнальных каскадов ФСГ/ЛГ/АМГ с геномной ДНК. Дело в том, что фолатный метаболизм, поддерживаемый витаминами В6, В12 и В1, необходим для эпигенетических процессов (метилирование ДНК и метилирование белков-гистонов). Напомним, что гистоны формируют своего рода «катушки», на которые буквально «наматывается»

Таблица 1

Инозитол-зависимые белки, непосредственно участвующие в овуляции и в других аспектах репродуктивной функции (названия генов расположены в алфавитном порядке)

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

двойная спираль ДНК (эти гистоновые «катушки» называются в молекулярной биологии нукleosомами). Нарушения метилирования ДНК приводят к нарушениям экспрессии генов, а нарушения метилирования гистонов – к изменениям структуры хроматина (и в конечном счете также к нарушениям экспрессии генов) [39].

И метилирование ДНК посредством ферментов ДНК-метилтрансфераз (англ. DNMT), и метилирование гистонов посредством гистон-метилтрансфераз (англ. HMT) осуществляется в клетках при участии специального субстрата, SAM (S-аденозилметионина). S-аденозилметионин синтезируется при участии различных форм активных фолатов, поэтому нарушения фолатного метаболизма приводят к измененным состояниям метилирования ДНК и, таким образом, к нарушениям пластичности клеток эмбриона и формированию пороков развития плода.

Фолаты, поступающие с пищей и с ВМК, метаболизируются в рамках цикла метилирования (т.н. одноуглеродного цикла), в который также вовлечены производные и других витаминов группы В (рис. 4). Поэтому если фолиевая кислота и другие фолаты снижают риск ДНТ через участие в цикле метилирования, то можно ожидать дальнейшее снижение риска при приеме других кофакторов ферментов данного цикла. Действительно, клинические исследования подтвердили снижение риска ДНТ при приеме дотаций витаминов В12 и В6, холина, бетаина и метионина [40]. Дотации витамина В12 улучшают развитие ооцитов путем модуляции митохондрий в кофейной модели стресса у *Caenorhabditis elegans* [41].

Из диаграммы на рисунке 2 следует, что не только фолаты, но и другие витамины группы В необходимы для эпигенетического метилирования ДНК и гистонов, которые, таким образом, регулируют концентрации S-аденозилгомоцистеина и S-аденозилметионина – молекул, непосредственно вовлеченных в активность ферментов-метилаз ДНК (DNMT). Также напомним, что биотрансформации неактивной фолиевой кислоты в активные фолаты осуществляются рядом витамин-В-зависимых ферментов [42].

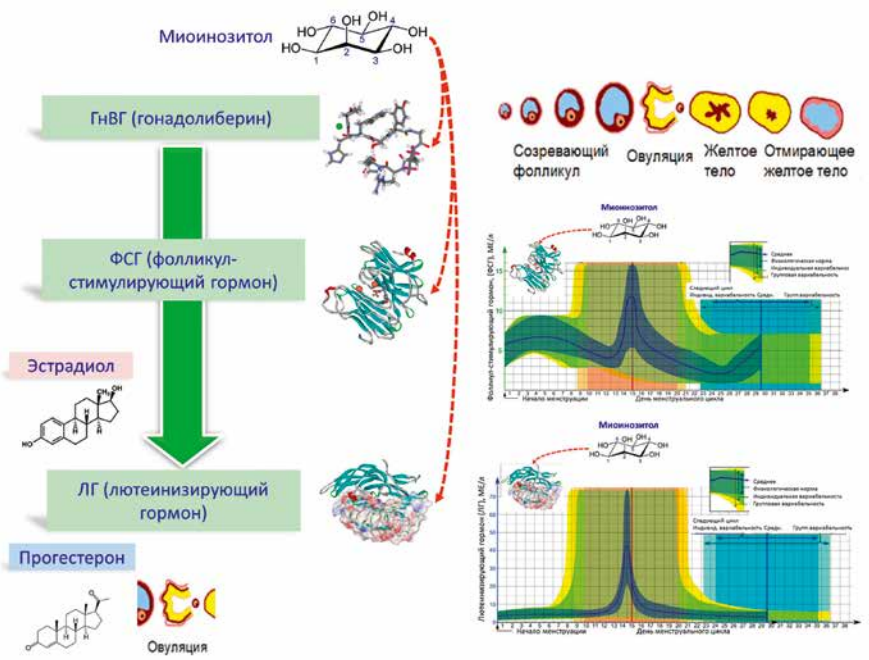


Рисунок 3. Миоинозитол воздействует на передачу сигнала от трех белковых репродуктивных гормонов: гонадолиберина (гонотропин-рилизинг гормона), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликул-стимулирующего гормона (ФСГ)

Миоинозитол, D-хироинозитол, фолаты, витамины группы В и ооциты

Участие инозитолов в поддержке инсулин-зависимой регуляции углеводного обмена и в описанной выше реализации эффектов репродуктивных гормонов чрезвычайно важно для нормального протекания менструального цикла, возникновения физиологической беременности и, следовательно, созревания и качества ооцитов. Кроме того, некоторые из инозитол-зависимых

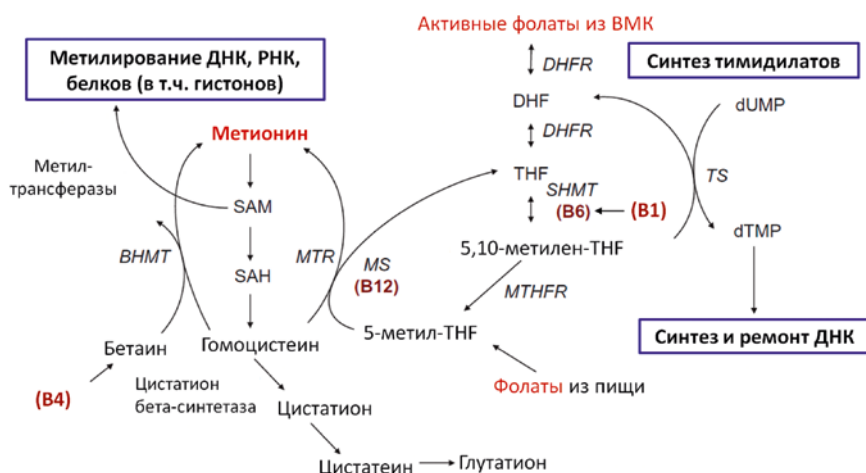


Рисунок 4. Упрощенная диаграмма биохимии «одноуглеродного цикла»

Примечание. BHMT – бетаин-гомоцистеинметилтрансфераза; DHF – дигидрофолат; DHFR – дигидрофолатредуктаза; dTMP – тимидилат; dUMP – дезоксиуридилат; MS – метионинсинтаза; MTHFR – метил-тетрагидрофолат редуктаза; MTR – 5-метилтетрагидрофолат гомоцистеин метилтрансфераза; SAH – S-аденозилгомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин; SHMT – серин-гидроксиметил трансфераза; TGF – тетрагидрофолат; TS – тимидилатсинтаза.

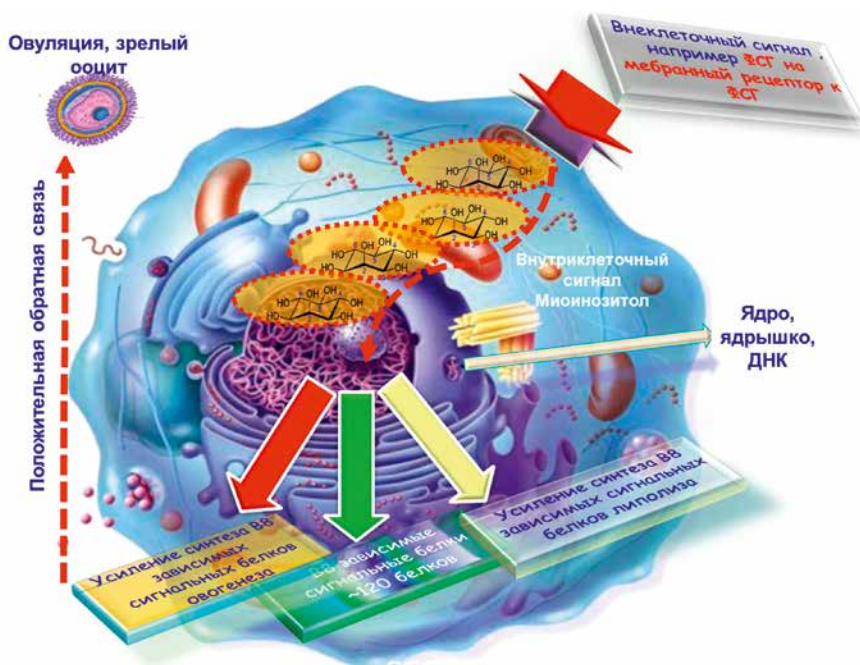


Рисунок 5. Внутриклеточные сигнальные каскады инозитолов, связанные с овуляцией

белков вовлечены в осуществление физиологических эффектов ряда других микронутриентов, что важно для успешного зачатия (рис. 5).

Вследствие инсулин-сенситизирующей активности и своей роли в созревании ооцитов прием МИ/ДХИ полезен при индукции овуляции у пациенток с СПЯ. Прием миоинозитола (2 г/сут, 3 мес) приводил к увеличению числа фолликулов диаметром >15 мм, числа активных ооцитов, среднего числа образованных эмбрионов и оценки эмбрионов по шкале S1. Одновременно отмечено значительное снижение среднего числа незрелых ооцитов [43].

Миоинозитол улучшает функционирование репродуктивной оси у пациенток с СПЯ (в частности, за счет снижения гиперинсулинемических состояний, негативно влияющих на секрецию ЛГ). Рандомизированное исследование группы 50 пациенток с избыточным весом и СПЯ показало, что прием 2 г/сут миоинозитола + 200 мкг/сут фолиевой кислоты в течение 12 недель достоверно нормализует уровни ЛГ (в т.ч. отношение ЛГ/ФСГ), пролактина и инсулина, улучшая чувствительность к инсулину и восстанавливая менструальный цикл. Никаких изменений не отмечено у пациенток, получавших только фолиевую кислоту [44].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффектов миоинозитола в группе 92 женщин с СПЯ указало на достоверное улучшение функций яичников. Пациентки контрольной группы (n=47) получали 400 мкг фолиевой кислоты в качестве плацебо, а пациентки основной группы (n=45) миоинозитол плюс фолиевую кислоту (4 г/сут миоинозитола, 400 мкг/сут фолиевой кислоты). Уровни эстрадиола достоверно были выше в основной группе начиная уже с первой недели лечения. Прием миоинозитола способствовал увеличению уровней липопротеинов высокой плотности. В основной группе частота овулирующих пациенток была выше (25%, плацебо – 15%), а время до первой овуляции существенно короче (25 сут, 95% ДИ 18–31; плацебо – 41 сут, 95% ДИ 27–54; p<0,05) [45]. Существенного улучшения не было отмечено у пациенток с тяжелой формой ожирения (ИМТ>37) [46].

В группе 70 женщин 18–35 лет 35 пациенток с ановуляторным циклом получали 200 мкг/сут фолиевой кислоты и 2 г/сут миоинозитола в течение 24 недель, а другие 35 пациенток – плацебо. После 24 недель только 5 из 35 получавших миоинозитол пациенток имели ановуляторный цикл, в то время как в контрольной группе 14 из 35 пациенток остались ановуляторными, что соответствовало 4-кратному снижению риска ановуляторного цикла (ОШ 0,25, 95% ДИ 0,08–0,80; p=0,016) [47].

Следует подчеркнуть высокую безопасность использования миоинозитола в клинической практике. Очень высокие дозы миоинозитол (12 г/сут) вызывали всего лишь легкие побочные эффекты со стороны ЖКТ (тошнота, метеоризм и диарея), причем тяжесть побочных эффектов не возрастает с увеличением дозы [48]. Принимая во внимание, что в терапии СПЯ обычно используются дозы порядка 2 г/сут, безопасность препаратов миоинозитола в терапевтических дозах можно считать весьма высокой. Результаты настоящего систематического анализа, проведенного с использованием той же технологии машинного обучения, что использовалась в работе [49], указали на высокую эффективность перорального употребления миоинозитола в терапии СПЯ и коморбидных патологий.

На модели дефицита витамина B1 у самок мышей линии Ctrl: CD1 нарушалось созревание ооцитов. Концентрация витамина B1 в яичниках была примерно на 30% ниже, чем в контроле. Частота аномальных ооцитов увеличивалась при дефиците витамина B1 по сравнению с контролем и составила 43,7%, против 13,8% ($p=0,0071$). Острый дефицит витамина B1 подавляет мейотическое созревание ооцитов [50].

Витамин B6 участвует в обезвреживании конечных продуктов гликирования белков и липидов, которые отрицательно влияют на развитие ооцитов. Поддержка ооцитов витамином B6 смягчает митохондриальную дисфункцию в ооцитах, подвергнутых воздействию продуктами гликации, улучшает темпы созревания, оплодотворения и формирования бластоцист, улучшая репродуктивные результаты [51].

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) – вспомогательная репродуктивная технология, используемая в случае бесплодия. Во время ЭКО яйцеклетку извлекают из организма женщины и оплодотворяют искусственно, *in vitro*, что оказывает экстремальное воздействие на ооцит. Использование МИ/ДХИ в программах подготовки к ЭКО повышает адаптивность ооцитов, что позволяет снизить гормональную нагрузку и повысить эффективность процедуры.

В группе женщин ($n=100$) в возрасте <40 лет без СПЯ и с базальным уровнем ФСГ <10 МЕ/мл пациентки получали рФСГ (150 МЕ) в течение 6 дней. За 3 месяца до начала процедур ЭКО группа была рандомизирована на получение МИ и фолиевой кислоты ($n=50$) или только фолиевой кислоты ($n=50$). Использование миоинозитола позволило снизить общее количество гонадотропина, число использованных ооцитов, увеличить число случаев успешной имплантации ооцитов [52].

Проспективное контролируемое рандомизированное исследование показало, что миоинозитол улучшает функциональное состояние ооцитов у пациентов с СПЯ, прошедших циклы интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов (ИКСИ) [53]. Прием миоинозитола (2 г/сут, 3 мес.) приводил к увеличению числа фолликулов диаметром >15 мм, числа активных ооцитов, среднего числа образованных эмбрионов и оценки эмбрионов по шкале S1. Одновременно отмечено значительное снижение среднего числа незрелых ооцитов [54]. Использование при проведении ЭКО МИ в сочетании с D-хироинозитолом (1,1 г МИ, 27 мг ДХИ, т.е. 40:1) приводило к улучшению качества ооцитов и эмбрионов [55].

О ролях соотношения миоинозитола и D-хироинозитола в биологических субстратах

Соотношение МИ : ДХИ регулируется инсулинозависимой эпимеразой [56]. В фолликулярной жидкости соотношение концентраций МИ : ДХИ составляет 100:1. При наличии инсулинорезистентности активность эпимеразы повышается, что снижает значение соотношения МИ : ДХИ [57]. Однако при гиперинсулинемии также усиливается выведение ДХИ с мочой. Например, клиренс ДХИ при инсулинорезистентности увеличивается в шесть раз по сравнению с нормой ($p=0,001$), в то время как клиренс МИ практически не изменяется ($p=0,10$). При этом концентрация ДХИ в моче прямо пропорциональна степени резистентности к инсулину [58].

Соотношение МИ : ДХИ в фолликулярной жидкости связывают с различными показателями качества ооцитов. В некоторых исследованиях делается вывод о том, что соотношение МИ : ДХИ значительно выше в образцах бластоцист хорошего качества [59]. Однако данные выводы, как правило, не учитывают наличия у пациенток коморбидных патологий, а делаются на основании только оценки «качества ооцитов» при исключении всей остальной информации о пациентке.

Соотношение МИ : ДХИ в тканях яичников может существенно влиять на риск формирования фолат-резистентных пороков развития плода. В эксперименте ДХИ был более эффективен, чем МИ в профилактике фолат-резистентных дефектов нервной трубки у мышей. В самом деле, ДХИ уменьшал риск расщелин позвоночника на 73–86%, а МИ – на 53–56% [60].

Об оптимальном соотношении миоинозитола и D-хироинозитола при фармакологическом применении

Пациентки с СПЯ ($n=50$), получавшие 400 мкг/сут фолиевой кислоты, были разделены на две группы: в одной группе пациентки получали 4 г/сут МИ ($n=25$), в другой группе – 1 г/сут ДХИ ($n=25$) в течение 6 месяцев. Обе изоформы инозитола были эффективны в улучшении функции яичников и метаболизма у пациенток с СПЯ. МИ показал наиболее выраженное влияние на метаболический профиль, тогда как ДХИ в большей степени снижал гиперандрогению [61].

Установление соотношения МИ : ДХИ, оптимального для достижения того или иного клинического эффекта, является актуальной задачей практического применения инозитоловых препаратов. В ряде исследований показано, что соотношение 40:1 оптимально для терапии нарушений менструальной функции. Например, в рандомизированном исследовании пациентки получали 4 г/сут инозитолов (3 мес) в соотношениях МИ : ДХИ, равных 1:3,5; 2,5:1; 5:1; 20:1; 40:1. Авторы показывают, что соотношение 40:1 МИ : ДХИ было наилучшим для восстановления овуляции у пациенток с СПЯ ($n=56$) [62].

Важно отметить, что увеличение в комбинации доли ДХИ приводило к потере положительного эффекта на репродуктивном уровне. Повышение дозы ДХИ нежелательно, т.к. при этом:

- качество ооцитов и эмбрионов прогрессивно ухудшается;
- нарушается абсорбция МИ в связи с конкуренцией за транспорт с ДХИ;
- у женщин с СПЯ и инсулинорезистентностью в яичниках уровень ДХИ значительно выше физиологического, что ведет к нарушению стероидогенеза и овуляции. Поэтому повышение дозы ДХИ может привести к еще большему нарушению стероидогенеза и повышению уровня тестостерона.

Приём МИ и ДХИ в соотношении 40:1 ускорял снижение избыточного веса у женщин с СПЯ ($n=43$). В течение 6 месяцев пациентки получали специальную диету и были разделены на три группы: контроль ($n=21$); МИ 4 г/сут +

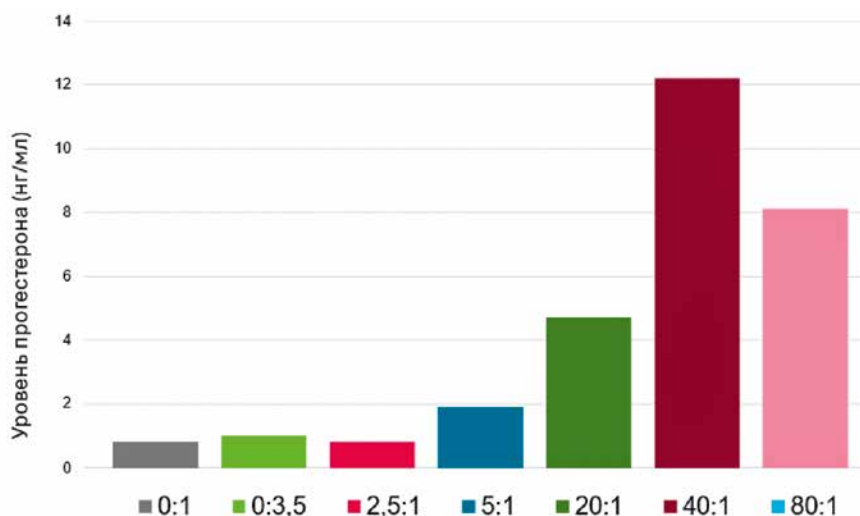


Рисунок 6. Уровень прогестерона (нг/мл) через 3 месяца применения комбинации Мио-и D-хироинозитола в разных соотношениях. Только при применении комбинации Мио-и D-хироинозитола в соотношении 40:1 восстанавливалась овуляция у женщин с синдромом поликистозных яичников [62]

фолиевая кислота 400 мкг/сут (n=10); МИ 1,1 г/сут + ДХИ 27,6 мг/сут + фолиевая кислота 400 мкг/сут (n=13). Масса тела, ИМТ, окружность талии и бедер значительно уменьшились во всех группах. Восстановление регулярности менструального цикла (p=0,02) наблюдалась только в группе МИ+ДХИ, 40:1 [63].

Влияние формы выпуска препаратов инозитола на фармакокинетические характеристики: преимущество капсул по сравнению порошком

Результаты некоторых исследований указывают на возможность существования резистентности к терапии инозитолом, которая может быть связана с недостаточным всасыванием инозитола. В качестве решения проблемы недостаточного усвоения и резистентности рассматривается выпуск препаратов инозитола в форме желатиновых капсул. Так, по данным изучения фармакокинетики, показано, что применение миоинозитола в желатиновых капсулах по фармакокинетическим параметрам сопоставимо с применением инозитола в форме порошка с вдвое большей дозировкой действующего вещества [64, 65].

Заключение

В клинических рекомендациях по бесплодию делается акцент на немедикаментозные методы лечения, включающие прежде всего диету и нормализацию массы тела пациентки. Среди микронутриентов рекомендованы синтетическая фолиевая кислота и йод, которые могут быть назначены как монопрепараты или в составе витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Витаминно-минеральные комплексы для предгравидарной подготовки, выпускаемые в течение последних 40 лет, как правило, не содержали витамина В8. Результаты исследований, полученных к настоящему периоду времени, указывают на принципиальную важность использования таких форм витаминов В8, как МИ и ДХИ в ВМК для предгравидарного периода. Синергидные В8 витамины В9, В1, В6, В12 будут существенно усиливать положительные эффекты инозитолов на формирование ооцитов.

Важным отличием ДХИ от МИ является вхождение ДХИ в состав инозитоловых фосфогликанов, опосредующих действие инсулина на клетки. Очевиден терапевтический потенциал D-хироинозитола в комбинации с миоинозитолом для лечения у женщин синдрома поликистоза яичников с гиперандрогенией. Использование комбинации МИ+ДХИ позволяет достичь хорошей динамики в снижении избыточного веса, нормализации уровней липидов, глюкозы и инсулина в крови, в восстановлении овуляторного менструального цикла и в повышении качества ооцитов.

В России зарегистрирован витаминно-минеральный комплекс «Элевит Зачатие», выпускаемый в форме капсул, содержащий МИ: ДХИ в соотношении 40:1. Две капсулы содержат 975,6 мг МИ; 25,6 мг ДХИ; 508 мкг активного фолата Метафолин® – кальция L-метилфолат, что соответствует 400 мкг в пересчете на фолиевую кислоту; 2,25 мг витамина В1; 3 мг витамина В6; 4,5 мкг витамина В12. МИ/ДХИ, фолаты, витамины В1, В6, В12 необходимы для повышения качества ооцитов и способствуют профилактике ВПР, в т.ч. фолат-резистентных. Дополнительно такие ВМК, усиливая цитопroteкцию ооцитов, могут играть решающую роль в успехе современных репродуктивных технологий.

Список литературы / References

1. Женское бесплодие. Клинические рекомендации РФ 2024 (Россия). Российское общество акушеров-гинекологов. 22.07.2024. <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%B6%D0%B5%D0%BD%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B5%D0%B1%D0%B5%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%BE%D0%B4%D0%B8%D0%B5%D0%BA%D1%80%D1%84-2024/18106>
2. Barati M, Nasehi N, Aberoumand S, Najafian M, Emami Moghadam A. Factors causing timely referral for fetal echocardiography in the final diagnosis of congenital heart malformations: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2022 Jul 6; 20 (6): 477–482. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i6.11443>
3. Finn J, Suhl J, Kancherla V, Conway KM, Oleson J, Sidhu A, Nestoridi E, Fisher SC, Rasmussen SA, Yang W, Romitti PA; National Birth Defects Prevention Study. Maternal cigarette smoking and alcohol consumption and congenital diaphragmatic hernia. *Birth Defects Res*. 2022 Aug 1; 114 (13): 746–758. <https://doi.org/10.1002/bdr2.2059>
4. Доброхотова Ю.Э., Дзюхадзе Л.С. Комплексная прегравидарная подготовка – реальный путь улучшения перинатальных исходов. *Проблемы репродукции*. 2019; 25 (6): 38–43. Доброхотова Ю.Э., Дзюхадзе Л.С. Comprehensive pregravid preparation is a real way to improve perinatal outcomes. *Problems of reproduction*. 2019; 25 (6): 38–43. <https://doi.org/10.17116/repro20192506138>
5. Czeizel AE. Periconceptional folic acid-containing multivitamin supplementation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998; 75: 151–161.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю., Иловайская И.А. Ооциты и холин-содержащие микронутриентные комплексы. Систематический анализ фармакологических эффектов. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2024; 23 (2): 61–72. Громова О.А., Торшин И.Ю., Иловайская И.А. Oocytes and choline-containing micronutrient complexes. A systematic review of pharmacological effects. *Vopr. ginekolog. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2024; 23(2): 61–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2024-2-61-72>
7. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, 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. Epub 2016 Oct 23. PMID: 27843451.
8. Thomas MP, Mills SJ, Potter BV. The «Other» Inositols and Their Phosphates: Synthesis, Biology, and Medicine [with Recent Advances in myo-Inositol Chemistry]. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2016 Jan 26; 55(5):1614–50. DOI: 10.1002/anie.201502227. Epub 2015 Dec 22. PMID: 26694856.
9. Sun TH, Heimark DB, Nguyen T, Nadler JL, Lerner 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*. 2002; 293 (3): 1092–1098.

10. Lamer J. D-chiro-inositol-its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res*. 2002; 3 (1): 47–60. DOI: 10.1080/15604280212528. PMID: 11900279.
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Уварова Е.В., Тапильская Н.И., Калачева А.Г. Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола. *Гинекология*. 2020; 22 (3): 21–28. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Uvarova E.V., Tapilskaya N.I., Kalacheva A.G. Systematic analysis of the biological roles and pharmacological properties of D-chiro-inositol. *Gynecology*. 2020; 22 (3): 21–28. (In Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200210
12. Giménez-Bastida JA, Zieliński H. Buckwheat as a Functional Food and Its Effects on Health. *J Agric Food Chem*. 2015 Sep 16; 63 (36): 7896–913. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b02498. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26270637.
13. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Роли мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018; 1 (1): 88–95. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Tetruashvili N.K. The role of myo-inositol in maintaining women's reproductive health. Improving the efficiency of in vitro fertilization technologies. *RMJ. Mother and Child*. 2018; 1 (1): 88–95. DOI: 10.32364/2618-8430-0-2018-1-1-88-95.
14. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., Демидов В.И. Мио-инозитол: микронутриент для «тонкой настройки» женской репродуктивной сферы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018; 1 (2): 148–155. Torshin I. Yu., Gromova O.A., Tetruashvili N.K., Demidov V.I. Myo-inositol: a micro-nutrient for "fine-tuning" the female reproductive system. *RMJ. Mother and Child*. 2018; 1 (2): 148–155. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-148-155
15. Musacchio MC, Cappelli V, Di Sabatino A, Morgante G, De Leo V. Valutazione dell'associazione mio-inositolo-monoacolina K sull'iperandrogenismo e sui parametri del metabolismo lipidico in donne con PCOS [Evaluation of the myo-inositol-monoacolin K association on hyperandrogenism and on the lipidic metabolism parameters in PCOS women]. *Minerva Ginecol*. 2013 Feb; 65 (1): 89–97. Italian. PMID: 23412023.
16. Corrado F, D'Anna R, Di Vieste G, Giordano D, Pintaudi B, Santamaria A, Di Benedetto A. The effect of myo-inositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabet Med*. 2011 Aug; 28 (8): 972–5. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03284.x. PMID: 21414183.
17. Larner J. D-chiro-inositol in insulin action and insulin resistance-old-fashioned biochemistry still at work. *IUBMB Life*. 2001 Mar; 51 (3): 139–48. DOI: 10.1080/15216540173544205. PMID: 11547915.
18. Whiting L, Danaher RN, Ruggiero K, Lee CC, Chaussade C, Mulvey T, Phillips A, Loomes KM. D-chiro-inositol attenuates epinephrine-stimulated hepatic glucose output in the isolated perfused liver independently of insulin. *Horm Metab Res*. 2013 May; 45 (5): 394–7. DOI: 10.1055/s-0032-1330016. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23225249.
19. Baillargeon JP, Luomo MJ, Apridonidze T, Nestler JE. 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 Apr; 8 (2): 127–36. DOI: 10.1089/met.2009.0052. PMID: 20156067; PMCID: PMC3140116.
20. Ostlund RE Jr, Seemayer R, Gupta S, Kimmel R, Ostlund EL, Sherman WR. A stereospecific myo-inositol/D-chiro-inositol transporter in HepG2 liver cells. Identification with D-chiro-[3-³H]inositol. *J Biol Chem*. 1996 Apr 26; 271 (17): 10073–8. DOI: 10.1074/jbc.271.17.10073. PMID: 8626564.
21. Murphy A, Shamshirsaz A, Markovic D, Ostlund R, Koos B. Urinary Excretion of Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol in Early Pregnancy Is Enhanced in Gravidas with Gestational Diabetes Mellitus. *Reprod Sci*. 2016 Mar; 23 (3): 365–71. DOI: 10.1177/1933719115602767. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26355118.
22. Baillargeon JP, Luomo MJ, Apridonidze T, Nestler JE. 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 Apr; 8 (2): 127–36. DOI: 10.1089/met.2009.0052. PMID: 20156067.
23. Luomo MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, Nestler JE. Effects of D-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2002 Nov-Dec; 8 (6): 417–23. DOI: 10.4158/EP.8.6.417. PMID: 15251831.
24. Galazis N, Galazi M, Atiomo W. D-Chiro-inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Apr; 27 (4): 256–62. DOI: 10.3109/09513590.2010.538099. Epub 2010 Dec 10. PMID: 21142777.
25. Minozzi D, Nordio M, Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Feb; 17(4):537–40. PMID: 23467955.
26. Genazzani AD, Prati A, Santagni S, Ricchieri F, Chierchia E, Rattighieri E, Campedelli A, Simoncini T, Artini PG. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Dec; 28 (12): 969–73. DOI: 10.3109/09513590.2012.685205. Epub 2012 May 21. PMID: 22612517.
27. Dell'Edera D, Sarlo F, Allegrretti A, Simone F, Lupo MG, Epifania AA. The influence of D-chiro-inositol and D-myo-inositol in pregnant women with glucose intolerance. *Biomed Rep*. 2017 Aug; 7 (2): 169–172. DOI: 10.3892/br.2017.939. Epub 2017 Jul 4. PMID: 28804631.
28. Maurizi AR, Menduni M, Del Toro R, Kyanvash S, Maggi D, Guglielmi C, Pantano AL, DeFeudis G, Fioriti E, Manfredi S, Pozzilli P. A pilot study of D-chiro-inositol plus folic acid in overweight patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2017 Apr; 54 (4): 361–365. DOI: 10.1007/s00592-016-0954-x. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28039583.
29. Malvasi A, Casciaro F, Minervini MM, Kosmas I, Mynbaev OA, Pacella E, Monti Condensniff V, Creanza A, Di Renzo GC, Tinelli A. Myo-inositol, D-chiro-inositol, folic acid and manganese in second trimester of pregnancy: a preliminary investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18 (2): 270–4. PMID: 24488919.
30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гусев Е.И. Синергические нейропротекторные эффекты тиамина, пиридоксина и цианокобаламина в рамках протеома человека. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2017; 1: 40–51. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Gusev E.I. Synergistic neuroprotective effects of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin within the human proteome. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017; (1): 40–51.
31. Kato M, Wynn RM, Chuang JL, Tso SC, Machius M, Li J, Chuang DT. Structural basis for inactivation of the human pyruvate dehydrogenase complex by phosphorylation: role of disordered phosphorylation loops. *Structure*. 2008 Dec 10; 16 (12): 1849–59. DOI: 10.1016/j.str.2008.10.010. PMID: 19081061
32. Gao R, Liu Z, Meng M, Song X, He J. Neurogenesis-Associated Protein, a Potential Prognostic Biomarker in Anti-PD-1 Based Kidney Renal Clear Cell Carcinoma Patient Therapeutics. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Mar 30; 17 (4): 451. DOI: 10.3390/ph17040451. PMID: 38675412.
33. Yen HW, Jakimiuk AJ, Munir I, Magoffin DA. Selective alterations in insulin receptor substrates-1, -2 and -4 in theca but not granulosa cells from polycystic ovaries. *Mol Hum Reprod*. 2004 Jul; 10 (7): 473–9. DOI: 10.1093/molehr/gah066. Epub 2004 May 21. PMID: 15155816.
34. Zacchè MM, Caputo L, Filippis S, Zacchè G, Dindelli M, Ferrari A. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009 Aug; 25 (8): 508–13. DOI: 10.1080/09513590903015544. PMID: 19551544.
35. Costantino D, Minozzi G, Minozzi G, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009 Mar-Apr; 13 (2): 105–10. PMID: 19499845.
36. Giordano D, Corrado F, Santamaria A, Quattrone S, Pintaudi B, Di Benedetto A, D'Anna R. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2011 Jan; 18 (1): 102–4. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181e8e1b1. PMID: 20811299.
37. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovarulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999 Apr 29; 340 (17): 1314–20. DOI: 10.1056/NEJM199904293401703. PMID: 10219066.
38. Papaleo E, Molgora M, Quaranta L, Pellegri A, De Michele F. Myo-inositol products in polycystic ovary syndrome (PCOS) treatment: quality, labeling accuracy, and cost comparison. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Feb; 15 (2): 165–74. PMID: 21434483.
39. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. 2-е изд., перераб. и доп. ГЭОТАР-Медиа, 2022. 832 с. Gromova O.A., Torshin I. Yu. Micronutrients and reproductive health. Guide. 2nd edition, revised, revised and supplemented. GEOTAR-Media, 2022. 832 p. ISBN 978-5-9704-6786-2.
40. Petersen JF, Parker SE, Crider KS, Tinker SC, Mitchell AA, Werler MM. One-Carbon Cofactor Intake and Risk of Neural Tube Defects Among Women Who Meet Folic Acid Recommendations: A Multicenter Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. 2019 Jun 1; 188 (6): 1136–1143. DOI: 10.1093/aje/kwz040. PMID: 30976786.
41. Min H, Lee M, Kang S, Shim YH. Vitamin B12 Supplementation Improves Oocyte Development by Modulating Mitochondria and Yolk Protein in a Caffeine-Ingested Caenorhabditis elegans Model. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Dec 28; 13 (1): 53. DOI: 10.3390/antiox13010053. PMID: 38247478; PMCID: PMC10812423.
42. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Керимкулова Н.В., Рудаков К.В. Дозозависимость защитных эффектов фолиевой кислоты в прегравидарный период, во время беременности и в период лактации. *РМЖ. Мать и дитя*. 2014; 1: 27–34. Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I. Yu., Kerimkulova N.V., Rudakov K.V. Dose dependence of the protective effects of folic acid in the pregravid period, during pregnancy and lactation. *RMJ. Mother and Child*. 2014; 1: 27–34.
43. Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 May; 15 (5): 509–14. PMID: 21744744.
44. Artini PG, Di Berardino OM, Papini F, Genazzani AD, Simi G, Ruggiero M, Cela V. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Apr; 29 (4): 375–9. DOI: 10.3109/09513590.2012.743020. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23365594.
45. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Refraction Note: 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*. 2023 Sep; 27 (18): 8323. DOI: 10.26355/eurev_202309_33752. PMID: 37782148.
46. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2003 Nov-Dec; 7(6):151–9. PMID: 15206484.
47. Venturella R, Mocciano R, De Trana E, D'Alessandro P, Morelli M, Zullo F. Valutazione delle modificazioni del profilo clinico, endocrino e metabolico di pazienti con sindrome dell'ovaio policistico in trattamento con mio-inositolo [Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol]. *Minerva Ginecol*. 2012 Jun; 64 (3): 239–43. Italian. PMID: 22635019.
48. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Aug; 15 (8): 931–6. PMID: 21845803.
49. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Лиманова О.А. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013; 28–42. Gromova O.A., Torshin I. Yu., Grishina T.R., Gromov A.N., Limanova O.A. Systematic analysis of molecular-physiological effects of myo-inositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effective Pharmacotherapy*. 2013; 28: 4–12.
50. Tsuji A, Nakamura T, Shibata K. Effects of Mild and Severe Vitamin B1 Deficiencies on the Meiotic Maturation of Mice Oocytes. *Nutr Metab Insights*. 2017 Mar 15; 10: 1178638817693824. DOI: 10.1177/1178638817693824. PMID: 28469464; PMCID: PMC5395269.
51. Mokhtari S, Mahdavi AH, Jafarpour F, Andani MR, Dattilo M, Nasr-Esfahani MH. Taurine, alpha lipoic acid and vitamin B6 ameliorate the reduced developmental competence of immature mouse oocytes exposed to methylglyoxal. *Sci Rep*. 2024 Aug 2; 14 (1): 17937. DOI: 10.1038/s41598-024-66785-5. PMID: 39095405; PMCID: PMC11297043.
52. Lisi F, Carfagna P, Oliva MM, Rago R, Lisi R, Poverini R, Manna C, Vaquero E, Caserta D, Raparelli V, Marci R, Moscarini M. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Jul 23; 10: 52. DOI: 10.1186/1477-7827-10-52. PMID: 22823904; PMCID: PMC3416732.
53. Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P, Raffone E, Roffe S. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 Apr; 15 (4): 452–7. PMID: 21608442.
54. Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 May; 15 (5): 509–14. PMID: 21744744.

55. 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*. 2013 Dec; 288 (6): 1405–11. DOI: 10.1007/s00404-013-2855-3. Epub 2013 May 25. PMID: 23708322.
56. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril*. 2011 Jun 30; 95 (8): 2515–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.027. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21641593
57. Laganà AS, Garzon S, Casarin J, Franchi M, Ghezzi F. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. *Trends Endocrinol Metab*. 2018 Nov; 29 (11): 768–780. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.001. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30270194.
58. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE Jr, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 2006 Feb; 29 (2): 300–5. DOI: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1070. PMID: 16443877.
59. Ravanos K, Monasta G, Pavlidou T, Goudakou M, Papas N. Can high levels of D-chiro-inositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Dec; 21 (23): 5491–5498. DOI: 10.26355/eur-rev_201712_13940. PMID: 29243796.
60. Cogran P, Tesh S, Tesh J, Wade A, Allan G, Greene ND, Copp AJ. D-chiro-inositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects. *Hum Reprod*. 2002 Sep; 17 (9): 2451–8. DOI: 10.1093/humrep/17.9.2451. PMID: 12202440.
61. Pizzo A, Laganà AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol*. 2014 Mar; 30 (3): 205–8. DOI: 10.3109/09513590.2013.860120. Epub 2013 Dec 19. PMID: 24351072.
62. Nordio M, Basciani S, Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Jun; 23 (12): 5512–5521. DOI: 10.26355/eur-rev_201906_18223. PMID: 31298405.
63. Le Donne M, Metro D, Alibrandi A, Papa M, Benvenia S. Effects of three treatment modalities (diet, myo-inositol or myo-inositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Mar; 23 (5): 2293–2301. DOI: 10.26355/eur-rev_201903_17278. PMID: 30915778.
64. Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, Soulage CO, Greene ND, Bizzari M, Laganà AS, Chan SY, Bevilacqua A, Pkhaladze L, Benvenia S, Stringaro A, Barbaro D, Appetecchia M, Aragona C, Bezerra Espinola MS, Cantelmi T, Cavalli P, Chiu TT, Copp AJ, D'Anna R, Dewailly D, Di Lorenzo C, Diamanti-Kandarakis E, Hernández Marín I, Hod M, Kamenov Z, Kandaraki E, Monasta G, Montanino Oliva M, Nestler JE, Nordio M, Ozay AC, Papalou O, Porcaro G, Prapas N, Roseff S, Vazquez-Levin M, Vucenik I, Wdowiak A. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 30; 22 (19): 10575. DOI: 10.3390/ijms221910575. PMID: 34638926; PMCID: PMC8508595.
65. Carlomagno G, De Grazia S, Unfer V, Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012 Mar; 9 (3): 267–71. DOI: 10.1517/17425247.2012.662953. PMID: 22339497.

Статья поступила / Received 07.02.2025
Получена после рецензирования / Revised 14.02.2025
Принята в печать / Accepted 17.02.2025

Сведения об авторах

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф., в н.с., научный руководитель¹.
РИНЦ SPIN-код: 6317–9833, AuthorID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812,
ORCID: 0000-0002-7663-710X, WOS ID J4946–2017

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.м.н., к.х.н., с.н.с.¹. Scopus Author ID: 7003300274,
РИНЦ SPIN-код: 1375–1114, Author ID: 54104, ORCID: 0000-0002-2659-7998,
WOS ID C-7683–2018

Тетруашвили Нана Картлосовна, д.м.н., зав. 2-м отделением акушерским
патологии беременности². E-mail: n_tetruashvili@oparina4.ru

¹ ФГУ «Федеральный исследовательский центр „Информатика и управление“»
Российской академии наук, Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава
России, Москва, Россия

Автор для переписки: Громова Ольга Алексеевна.
E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

About author

Gromova Olga A., DM Sci (habil.), prof., leading researcher, scientific supervisor¹,
leading researcher². Scopus Author ID: 7003589812, ORCID: 000-0002-7663-710X,
WOS ID J4946–2017

Torshin Ivan Yu., PhD in Applied Mathematics, PhD Chemical Sci, senior
researcher¹. Scopus Author ID: 7003300274, SPIN-код: 1375–1114, AuthorID: 54104,
ORCID: 0000-0002-2659-7998, WOS ID C-7683–2018

Tetruashvili Nana K., DM Sci (habil.), head of Dept of Pregnancy Loss Prevention
and Therapy². E-mail: n_tetruashvili@oparina4.ru

¹ Federal Research Centre 'The Informatics and Management', Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
n.a.r academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

Corresponding author: Gromova Olga A. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Нутритивная под-
держка ооцитогенеза, овulatorных менструальных циклов витаминами фолатного
цикла (витаминами B1, B6, B12, активной формой B9) и витамирами витамина B8
(М-ио- и D-хироинозитол в соотношении 40:1) при предгравидарной подготовке.
Медицинский алфавит. 2025; (7): 51–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-51-60>

For citation: Gromova O.A., Torshin I. Yu., Tetruashvili N.K. Nutritional support of oocy-
teogenesis, ovulatory menstrual cycles with folate cycle vitamins (vitamins B1, B6, B12,
active form B9) and vitamin B8 vitamers (Myo- and D-chiroinositol in a ratio of 40:1)
during pre-conception preparation. *Medical alphabet*. 2025; (7): 51–60. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-51-60>

