



ДАЄ НАДІЮ НА ЩАСЛИВЕ МАТЕРИНСТВО

Сприяє:

- нормалізації овуляції при СПКЯ
- покращенню якості ооцитів в циклах ЕКЗ

Діюча речовина – D-chiro-inositol.

На правах реклами. Не є лікарським засобом. Висновок ДСЕЕ № 05.03.02-03/53222 від 01.12.2015.

Представництво «Дельта Медікел Промоушнз АГ». Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, завідувач відділення ендокринної гінекології, **Л.В. Калугіна**, д. мед. н., провідний науковий співробітник відділення ендокринної гінекології, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Перспективи використання інозитолів у корекції інсулінорезистентності у жінок із синдромом полікістозних яєчників

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), який характеризується оваріальною дисфункцією, є однією з основних причин ановуляторного безпліддя, а також гормональних та метаболічних порушень, наявність яких є фактором ризику розвитку раку ендометрія та молочної залози, цукрового діабету (ЦД) 2 типу, кардіоваскулярних та інших порушень. Важливу роль у виникненні СПКЯ (у 62-75% випадків) відіграє інсулінорезистентність (ІР) [1-6]. Відомо, що ІР спостерігається приблизно у 80% жінок із СПКЯ на тлі андройдного ожиріння та до 40% тих, які мають нормальну масу тіла. Інсулін діє синергічно з лютеїнізуючим гормоном (ЛГ), вступаючи у взаємодію з відповідними активованими рецепторами, у тому числі з рецепторами інсуліноподібного фактора росту (IGF) 1. Внаслідок цього посилюється продукція андрогенів тека-клітинами яєчників, знижується продукція глобуліна, що зв'язує статеві стероїди та сприяє підвищенню у плазмі вільних фракцій андрогенів, особливо тестостерону [3].

Вивчення ІР як патогенетичного механізму розвитку СПКЯ розпочалося ще у 80-ті рр. минулого століття. У 1980 році Burghen та співавт. показали, що у жінок із СПКЯ за результатами тесту на толерантність до глюкози визначається гіперінсулінемія, яка не відповідає ступеню ожиріння, а також позитивна кореляція з рівнями інсуліну та андрогенів [1].

Основним порушенням дії інсуліну при СПКЯ на молекулярному рівні вважають пострецепторний дефект на початкових етапах сигнальної трансдукції – дефект фосфатидилінозиту, який є вторинним відносно надлишкового фосфорилування серинової основи у структурі рецептора інсуліну та рецептора IGF. Фосфорилування серину модулює активність основного ферменту біосинтезу андрогенів – P450c17. Окрім того, при СПКЯ порушується продукція GLUT4-білків (мембранних переносників глюкози), а також регуляція ліполізу. Резистентність до інсуліну є селективною: порушення дії інсуліну при СПКЯ переважно характерні для адипоцитів та скелетних м'язів, фіброblastів шкіри, гранульозних і тека-клітин яєчників [8].

Виявлення порушення у передачі інсулінового сигналу, яке пов'язане з дефектом у провідному шляху вторинного посередника – інозитолфосфоглікану, відкрило нові горизонти в лікуванні СПКЯ [12]. Дослідження показали, що активність інсуліну тісно пов'язана з функцією інозитолфосфатної системи, зокрема з недостатністю D-кіро-інозиту (DCI) [9, 10], що може підвищувати ІР у пацієнок із порушеною толерантністю до інсуліну, як це спостерігається при ЦД 2 типу. Продемонстровано також, що призначення метформіну покращує чутливість до інсуліну у жінок із СПКЯ через підвищення інсуліноопосередкованого вивільнення DCI. Порушення метаболізму DCI або інозитолфосфогліканових посередників, яке виявили у жінок із СПКЯ, може сприяти розвитку ІР [11, 14].

Значний внесок у розвиток наукових уявлень про дію інсуліну зробили J. Lape та співавт. У дослідженні 1988 року вони дійшли висновку, що два стереоізомери інозиту – міоінозитол (МІ) та DCI – є хімічними медіаторами інсуліну. Вони мають подібну структуру (відрізняються лише однією гідроксильною групою), але діють через різні механізми [13]. Слід зазначити, що джерелом інозитолів може бути як ендогенний біосинтез у нирках, так і надходження з їжею (мускусна диня, горіхи, бобові). МІ синтезується з глюкозо-6-фосфату у дві стадії. На 1-й стадії відбувається ізомеризація глюкозо-6-фосфату у міоінозитол-1-фосфат, на 2-й – його дефосфорилування ферментом інозитол-монофосфатазою з утворенням вільного МІ, який за рахунок інсулінозалежного ферменту епімерази синтезується у DCI [26].

Основною функцією інозитолів та їх похідних є участь у внутрішньоклітинній передачі сигналу та забезпеченні функціонування цілої низки рецепторів (інсуліну, репродуктивних гормонів, факторів росту, катехоламінів та ін.). Інозитол-залежні білки є необхідними для підтримання функціонування серцево-судинної, імунної (зниження аутоімунних запальних реакцій), центральної нервової системи (запобігання розвитку когнітивних порушень, депресії, панічним атакам та ін.), а також беруть участь у метаболізмі глюкози (у сигнальному каскаді інсуліну). Інозитолі є синергістами вітамінів (B5, PP), мінералів (кальцію, магнію) та фолатів. У клітинних мембранах інозитол знаходиться у вигляді фосфатидил-міоінозиту, який є попередником інозиттрифосфату, відіграє роль

вторинного месенджера, регулюючи дію низки гормонів, таких як інсулін та фолікулостимулюючий гормон (ФСГ). Показано, що інозитол впливає на функцію і рухливість сперматозоїдів, регулює осмолярність та об'єм сім'яної плазми, експресію білків, необхідних для ембріогенезу [2, 22].

Зауважимо, що ще у 1998 році компанія Insmad Pharmaceuticals отримала патент стосовно ефективності використання DCI у пацієнок з СПКЯ. Цей патент ґрунтується на даних, оприлюднених у The New England Journal of Medicine та отриманих у першому клінічному плацебо-контрольованому дослідженні оцінки ефективності DCI при СПКЯ [17]. У клінічному випробуванні узяли участь 44 пацієнтки з діагнозом СПКЯ та ожирінням, які приймали 1200 мг DCI або плацебо протягом 6-8 тижнів. Результати показали, що DCI підвищує ІР, знижує рівень вільного тестостерону, діастолічний та систолічний тиск, а також концентрацію тригліцеридів у сироватці крові. Овуляція настала у 86% жінок, які отримували DCI, та лише у 27% жінок у групі плацебо [18]. Отримані у цьому дослідженні результати заклали основу для подальших досліджень.

У 1999 році Nestler та Allan опублікували дані клінічного дослідження за участю пацієнок із СПКЯ без ожиріння, в якому вивчили вплив DCI на рівні інсуліну та андрогенів у сироватці крові та на частоту овуляції. Отримані результати підтвердили попередні висновки про те, що DCI знижує концентрацію інсуліну та андрогенів, корегує деякі метаболічні порушення, позитивно впливає на функцію яєчників [19]. Окрім цього, група дослідників встановила, що DCI пригнічує стимульовану адреналіном секрецію глюкози печінкою за інсулін-незалежним механізмом [26].

У 2013 році на міжнародній погоджувальній конференції, на якій розглянуто застосування МІ та DCI в акушерстві та гінекології, було визначено, що МІ та DCI є цільовими молекулами в схемах лікування СПКЯ, і це стимулювало продовження досліджень у цьому напрямі [9].

Так, результати дослідження, проведеного у 2014 році італійськими вченими, за участю 48 пацієнок із СПКЯ, які отримували DCI 1 г/добу та фолієву кислоту 400 мкг/добу протягом 6 міс, показали статистично значиме зниження систолічного артеріального тиску, індексу Феррімана – Галлея, рівня ЛГ, співвідношення ЛГ/ФСГ, рівнів загального та вільного тестостерону, D-4-андростендіону, пролактину та індексу інсулінорезистентності НОМА. Наприкінці дослідження у 62,5% жінок (p<0,05) спостерігалася нормалізація менструального циклу [16].

Результати багаторічних експериментальних досліджень показали позитивний вплив DCI стосовно покращення якості яйцеклітин та ембріогенезу, а також зниження частоти дефекту нервової трубки (ДНТ) плода [15]. Це дало поштовх до активного використання інозитолів у клініках допоміжних репродуктивних технологій з метою отримання ооцитів високої якості, зменшення дози гормонів, які використовуються для стимуляції яєчників [23-25].

P. Piomboni та співавт. провели оцінку рівня оксидативного стресу фолікулярної рідини та якості яйцеклітин у 86 жінок із СПКЯ, яким була призначена стимуляція яєчників за різними протоколами із застосуванням DCI та метформіну. У цьому дослідженні вперше виявлено на молекулярному рівні вплив DCI та метформіну на зменшення оксидативного стресу фолікулярної рідини у жінок із СПКЯ. Кількість вільних SH-груп білків

значно збільшилася у результаті використання обох схем стимуляції яєчників, що посприяло підвищенню якості яйцеклітин. Отримані результати дійсно цікаві, адже добре відомо, що багато пацієнтів, які приймають метформін, повідомляють про серйозні побічні ефекти, такі як нудота, блювання, біль у шлунку, що зумовлює низький комплаєнс та призводить до припинення його прийому, в той час як при використанні засобів, що містять у своєму складі DCI, жодних побічних ефектів не зареєстровано [7, 20, 21].

Лікування СПКЯ є надзвичайно важливим для здоров'я жінки з позицій не тільки відновлення фертильності, а й корекції метаболічних порушень, профілактики серцево-судинної патології та розвитку раку ендометрія. Підсумовуючи дані про позитивні результати застосування схем лікування СПКЯ, доповнених DCI, які були отримані у численних дослідженнях, у поле нашої клінічної зацікавленості потрапив полікомпонентний засіб Проталіс (Protalis). Він містить у своєму складі DCI – 500 мг; фолієву кислоту (вітамін B₉) – 200 мкг; ціанокобаламін (вітамін B₁₂) – 1,25 мкг; марганець – 1,0 мг.

Інозитолі, впливаючи на процеси метилювання ДНК, беруть участь у забезпеченні біологічних ефектів фолатів. Біотрансформація фолієвої кислоти тісно пов'язана з трансформацією амінокислоти метіоніну, цикл перетворення якого включає гомоцистеїн, S-аденозилметіонін, S-аденозилгомоцистеїн. Окрім того, фолієва кислота, стимулюючи еритропоез, лейко- і тромбогенез, бере участь у синтезі амінокислот (метіоніну, серину та ін.), нуклеїнових кислот, пуринів та піримідинів, а також в обміні холіну. Проведення профілактики гіпергомоцистеїнемії знижує ризик розвитку ДНТ плода, що робить фолієву кислоту необхідним компонентом прегравідарної підготовки [15].

Вітамін B₁₂ має важливе значення в акушерсько-гінекологічній практиці для профілактики невиношування вагітності та передчасних пологів, патології плаценти, порушення внутрішньоутробного розвитку та ДНТ плода. Окрім цього, слід зауважити його важливу роль у процесах формування червоних клітин крові, адже його дефіцит призводить до розвитку зляканої анемії. Ціанокобаламін є необхідним для відновлення фолієвої кислоти, саме тому рекомендують сумісний прийом цих вітамінів. Нейропротективна дія вітаміну B₁₂ зумовлена тим, що він сприяє підвищенню концентрації уваги та покращенню пам'яті, зниженню дратівливості. Метаболічний ефект цього вітаміну проявляється в участі в обміні жирів (знижує рівень холестерину в крові) та вуглеводів, а також у посиленні синтезу та накопичення білків. Вітамін B₁₂ також сприяє покращенню функції репродуктивних органів [20].

Особливу увагу слід звернути на біологічні переваги марганцю, які полягають у його впливі на корекцію метаболічних порушень. Окрім цього, він має антиоксидантні властивості, чинить ліпотропну та гіпохолестеринемічну дію, а також потенціює гіпоглікемічний ефект інсуліну [6].

Отже, комплексний засіб Проталіс завдяки полікомпонентному складу рекомендований до застосування при СПКЯ для нормалізації функції яєчників та стимуляції спонтанної овуляції, покращення якості ооцитів, а також для зниження оксидативного та запального стресу, зменшення рівня загального тестостерону та підвищення фертильності.

Метою нашого дослідження було вивчити ефективність використання полікомпонентного засобу, що містить DCI, для корекції ІР у пацієнок із СПКЯ.



Т.Ф. Татарчук



Л.В. Калугіна

