

ВПЛИВ ІНОЗИТОЛУ НА ОРГАНІЗМ ТА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЖІНКИ

©С. В. Хміль, О. В. Денефіль, Н. Ю. Терлецька, М. С. Хміль, Н. Я. Петришин

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Мета роботи – визначити склад, біологічну функцію інозитулу, вплив міо-інозитулу на організм жінки, репродуктивну функцію та лікування гінекологічних захворювань, роль у регуляції вуглеводного та ліпідного обмінів.

Матеріал і методи. У дослідженні використано загальнонаукові методи дослідження: аналіз і синтез, індукція та дедукція, аналогія, абстрагування і конкретизація, системний аналіз, формалізація.

Результати. Під час виконання дослідження було проаналізовано 53 джерела сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури щодо інозитулу, міо-інозитулу та впливу його на організм та репродуктивну систему жінки.

Висновки. Аналіз літературних джерел показав, що міо-інозитол є важливим мікронутрієнтом для профілактики та лікування гінекологічних захворювань на фоні глікемії; жіночого безпліддя, як у природній концепції так і в циклах допоміжних репродуктивних технологій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інозитол; міо-інозитол; репродуктивна система; оваріальний резерв; фертильність жінки; інсулін; FT500 plus®.

Вступ. Інозитолфосфати є групою органічних сполук фосфору, поширених у природному середовищі, але вони представляють найбільший розрив у нашому розумінні глобального циклу фосфору. Вони існують у вигляді інозитолів у різних станах фосфорилування [1].

Інозитол, або вітамін В8, – це циклічний шестиатомний спирт циклогексану (C₆H₁₂O₆), який має 9 стереоізомерів [2–5]. Уперше відкрив його у 1848 р. німецький вчений Ю. Лібіх [2, 6–8]. З усіх інозитолів міо-інозитол – найпоширеніша форма як в природі, так і в організмі ссавців, що становить до 99 % всього інозитулу. Залишок в 1 % представлений стереоізомером D-хіро-інозитолом [9, 10].

Добова потреба дорослого організму в інозитолі складає від 4 до 8 г [9]. В організмі запаси міо-інозитулу поновлюються з їжею, проте, коли екзогенні джерела інозитулу відсутні або є їх дефіцит – порушується чутливість специфічних рецепторів до інсуліну [2, 11]. Джерелом надходження інозитулу для людини є рослинні продукти: злакові, свіжі фрукти та овочі, бобові, кукурудза та горіхи [2–14].

Велика частина міо-інозитулу синтезується в нирках, головному мозку, статевих залозах, зазвичай по кілька грамів протягом дня [15–17]. Такі захворювання, як ниркова форма артеріальної гіпертензії, пієлонефрит, гломерулонефрит, а також токсичні ураження нирок, різко знижують синтез міо-інозитулу і посилюють втрати цього мікронутрієнта з сечею [9].

На сьогоднішній день, при овуляторній дисфункції, у профілактиці та лікуванні синдрому полікістозних яєчників, при безплідді, а також при інших захворюваннях, що супроводжуються гіперандрогенією [14, 10].

D-хіро-інозитол та міо-інозитол відіграють важливу роль у процесах передачі інсуліну та гормонального синтезу в яєчниках, а також у дозріванні ооцитів, заплідненні, імплантації та розвитку після імплантації [18]. Найпоширенішим стереоізомером є міо-інозитол.

Міо-інозитол бере участь у продукції лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулоstimулювального (ФСГ) гормонів, стероїдогенезі, зокрема, синтезі ряду ключових гормонів жіночої репродуктивної системи, таких як естріол та естрадіол, тоді як D-хіро-інозитол відповідає за інсулінопосередкований синтез андрогенів і може діяти як інгібітор ароматази [16, 18].

Інозитолозалежні білки відіграють важливу роль у регуляції вуглеводного та жирового обміну. За їх участю здійснюється передача сигналу від інсулінового рецептора до цитоплазми клітини, що, в свою чергу, призводить до підвищення експресії транспортера глюкози і тим самим стимулює метаболізм вуглеводів та жирів [16]. Ряд проведених досліджень показали, що міо-інозитол знижує ризик гестаційного діабету на 65 % серед жінок із сімейним анамнезом діабету 2-го типу, а також із надмірною вагою та ожирінням [18].

Відновлення овуляції – перший крок до настання бажаної вагітності в природному циклі. З цієї метою міо-інозитол може бути рекомендований для використання в протоколах допоміжних репродуктивних технологій, оскільки його застосування підвищує ембріологічні і клінічні результати допоміжних репродуктивних технологій [9, 19–21].

Інозитол зв'язує Ca²⁺ канали та стимулює внутрішньоклітинне вивільнення Ca²⁺. Збільшення внутрішньоклітинного рівня Ca²⁺ відіграє важливу роль у дозріванні, заплідненні ооцитів та розвитку ембріона. Достатня концентрація інозитулу

в фолікулярній рідині знижує рівень вільних радикалів та ушкодження мембранних білків і збільшує кількість ооцитів доброї якості. Його дефіцит призводить до атрезії фолікула [22, 23].

Е. Raffone та співавтори (2010) повідомили, що у 65 % пацієнтів, які отримували міо-інозитол, відновлювалася спонтанна овуляція, порівняно з 50 % пацієнтів, які отримували метформін [18].

За даними Т. Chiu, Rogers M. S. та Law E. L. [16,24], рівень міо-інозитулу у фолікулярній рідині зрілих запліднених ооцитів значно вищий, ніж у рідині, отриманій із незрілих та незапліднених ооцитів, причому його кількість корелює з величиною естріолу в фолікулярній рідині, що підкреслює роль міо-інозитулу в процесах дозрівання яйцеклітин. Дослідники рекомендують використовувати величину цього показника як маркер ооцитів хорошої якості [16].

У дослідженні Е. Paraleo 6-місячне застосування міо-інозитулу привело до нормалізації менструального циклу. Подібні результати були отримані в дослідженні М. Le Donne (2019), у якому прийом міо-інозитулу асоціювався з вищою частотою овуляції [18].

Міо-інозитол характеризується наступними ефектами у жінок при безплідді:

- Ген [9, 25, 26];
- збільшує частоту овуляцій [9, 27–29];
- покращує дозрівання фолікула [9, 30];
- збільшує число ембріонів високої якості в пацієнток із синдромом полікістозних яєчників [9, 31];
- відновлює спонтанну активність яєчників, і отже, фертильність у більшості пацієнток із синдромом полікістозних яєчників, не викликаючи багатоплідної вагітності [9, 32];
- зменшує кількість зародкових пухирців і дегенеративних ооцитів при заборі яйцеклітин без зменшення загального числа виділених ооцитів [9, 31];
- сприяє зменшенню кількості рекомбінантного фолікулостимулювального гормону, днів стимуляції і покращення якості ембріона з позитивною тенденцією частоти вагітностей [9, 27].

Е. Lisi et al. [33] досліджували вплив прийому інозитулу на якість ооцитів і ембріонів у безплідних жінок, що беруть участь у циклах допоміжних репродуктивних технологій за допомогою екстракорпорального запліднення або інтрацитоплазматичної ін'єкції сперматозоїда (Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI). 100 пацієнток без синдрому полікістозних яєчників у віці до 40 років і з базальним рівнем фолікулостимулювального гормону <10 мМО/мл, які пройшли контрольовану оваріальну стимуляцію, випадковим чином були поділені на дві групи: група А отримувала 400 мкг фолі-

свої кислоти протягом 3 місяців до і під час введення рекомбінантного фолікулостимулювального гормону, група В – 4 г міо-інозитулу 2 рази/добу на додаток до 400 мкг фолієвої кислоти протягом 3 місяців до і під час введення рекомбінантного фолікулостимулювального гормону. Група В показала зменшення кількості отриманих зрілих ооцитів і числа використовуваних гонадотропінів, тоді як частота імплантації і частота клінічної вагітності підвищилися [9].

При прийомі міо-інозитулу за три місяці до початку контрольованої оваріальної стимуляції виявлено такі 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 синдрому гіперстимуляції яєчників і меншого числа скасованих циклів [9, 30, 34, 35].

Перспективним є використання комплексного препарату на основі інозитулу – FT-500 plus®. Це дієтична добавка з міо-інозитолом та активними антиоксидантами (глутатіон, селен, вітаміни С і Е та цинк) [36], що сприяють захисту клітин від окисного стресу, нормалізації жіночої фертильності та репродуктивної функції, у тому числі при підготовленні до екстракорпорального запліднення. Кожен елемент цього продукту був залучений до оптимізації результатів фертильності. Міо-інозитол сприяє зростанню фолікулів і фізіологічному дозріванню ооцитів [37–39]. Добавка міо-інозитулу значно покращила якість ооцитів за рахунок зниження часу стимуляції та ризику синдрому гіперстимуляції яєчників у пацієнток, які перебувають на стадії стимуляції яєчників [37, 40]. Зрештою, високі концентрації міо-інозитулу в фолікулярній рідині корелюють з покращенням якості яйцеклітин і швидкістю запліднення в пацієнток, яким виконують інтрацитоплазматичну ін'єкцію сперми (ICSI) [37, 41]. Прийом фолієвої кислоти в період перед заплідненням значно знижує кількість передчасних пологів та ускладнень вагітностей. Вітаміни С і Е знижують відсоток атретичних фолікулів і допомагають протидіяти окислювальному стресу в ооцитах і гранульозних клітинах [37, 42]. Введення вітамінів С і Е жінкам, які проходять екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ), приводить до збільшення їх концентрації у фолікулярній рідині та позитивно впливає на показники вагітності [37, 42–44]. Селен і цинк посилюють ендогенний антиоксидантний захист жінки і діють як кофактори для ферментативної захисної системи проти реактивних видів [37, 45, 46]. Зокрема, виснаження цинку під час дозріван-

ня яйцеклітини, а саме на початкових стадіях мейозу, визначає переривання процесу поділу клітин, тим самим зупиняючи дозрівання ооцитів [37, 47, 48].

Отже, доведено позитивний вплив даного препарату на результати програм допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям при синдромі полікістозних яєчників. Біологічна добавка покращує якість та кількість зрілих ооцитів за рахунок скорочення як часу стимуляції, так і ризику синдрому гіперстимуляції яєчників у пацієнток, які пройшли контрольовану стимуляцію яєчників [36, 49, 50–53].

ЛІТЕРАТУРА

1. Inositol phosphates in the environment / B. L. Turner, M. J. Papházy, P. M. Haygarth, I. D. McKelvie // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences.* – 2002. – Vol. 357 (1420). – P. 449–469.
2. Перспективи використання інозитулу в жінок із синдромом полікістозних яєчників (огляд літератури) / М. С. Хміль, А. С. Хміль-Досвальд, С. В. Хміль, І. Я. Підгайна // *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* – 2018. – № 4. – С. 82–89.
3. Громова О. А. Перспективы использования миоинозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, О. А. Лиманова // *Эффективная фармакотерапия.* – 2013. – № 5 (51). – С. 12–23.
4. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины / О. А. Лиманова, О. А. Громова, И. Ю. Торшин [и др.] // *Эффективная фармакотерапия.* – 2013. – № 28. – С. 4–12.
5. Чернуха Г. Е. Новые возможности коррекции нарушений функции репродуктивной системы при синдроме поликистозных яичников / Г. Е. Чернуха, Е. К. Каприна, А. А. Найдуква // *Медицинский совет.* – 2015. – № 9. – С. 34–38.
6. Калугина Л. В. Мио-инозитол: терапевтические возможности и прегравидарная подготовка при синдроме поликистозных яичников / Л. В. Калугина, Т. И. Юско // *Репродуктивная эндокринология.* – 2018. – № 4. – С. 42.
7. Garg D. Inositol treatment and ART outcomes in women with PCOS / D. Garg, R. Tal // *International Journal of Endocrinology.* – 2016. DOI: 10.1155/2016/1979654.
8. Zheng X. Relationship between myo-inositol supplementary and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis / X. Zheng, Z. Liu, Y. Zhang // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94 (42).
9. Носенко О. М., Новікова О. В., Носенко Е. Н., Новікова, Е. В. (2021). Інозитолі в репродуктивній медицині: огляд літератури.
10. Сюсюка, В. Г., Макуріна, Г. І., Сергієнко, М. Ю., Чорненська, А. С., & Колокот, Н. Г. (2022, October). Діагностика гіперандрогенії у жінок репродуктивного віку. In *The 4th International scientific and practical conference "Discussion and development of modern scientific research"* (October 18-21, 2022) Helsinki, Finland. International Science Group. 2022. 487 p. (p. 274).
11. Benelli E. A combined therapy with myo-inositol and d-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women / E. Benelli, S. Del Ghianda, C. Di Cosmo // *International Journal of Endocrinology.* – 2016. DOI: 10.1155/2016/3204083.
12. Ісламова Г. О. Прегравидарна підготовка жінок із синдромом полікістозних яєчників / Г. О. Ісламова // *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY.* – 2020. – Т. 53. – С. 30–34.
13. Understanding and supporting women with polycystic ovary syndrome: a qualitative study in an ethnically diverse UK sample / M. Hadjiconstantinou, H. Mani, N. Patel [et al.] // *Endocrine Connections.* – 2017. – Vol. 6. – P. 323–330.
14. Носенко О. М. Інозитолі в репродуктивній медицині / О. М. Носенко, О. В. Новікова // *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY.* – 2020. – Т. 56. – С. 23–34.
15. Ночвіна О. Роль інозиту та його ізомерів у метаболізмі глюкози: огляд літератури / О. Ночвіна, Є. Сливка // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2021. – № 62. – С. 104–109. DOI: 10.18370/2309-4117.2021.62. 104-109
16. Ципкун, А. Г. Фармакологічна характеристика та застосування міоінозитулу в гінекологічній практиці / Ципкун, А. Г. // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2015. – № 25. – С. 28–30. DOI: 10.18370/2309-4117.2015. 25.28-30
17. Berridge M. J. Inositol phosphate and cell signaling / M. J. Berridge, R. F. Irvine // *Nature.* – 1989. – Vol. 36. – P. 197–205.
18. Зайченко Г. В. Роль інозитолів у менеджменті синдрому полікістозних яєчників залежно від репродуктивних планів жінки.
19. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial / E. Papaleo, V. Unfer, J. P. Bail-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

- largeon [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 91 (5). – P. 1750–1754. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.088.
20. Inositol and In Vitro Fertilization with Embryo Transfer / G. Simi, A. R. Genazzani, M. E. Obino [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 5. Article ID 5469409. DOI: 10.1155/2017/5469409.
21. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome / H. J. Teede, M. L. Misso, M. F. Costello [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2018. – Vol. 33 (9). – P. 1602–1618. DOI: 10.1093/humrep/dey256.
22. Ефективність склеротерапії та прегравідарної підготовки у жінок із безпліддям на тлі ендометріозу / С. В. Хміль, І. І. Кулик. Вісник медичних і біологічних досліджень. – 2020. – № 4. – С. 89–96.
23. Хміль С. В. Антиоксидантна терапія у жінок із безпліддям на фоні ендометріозу / С. В. Хміль, І. І. Кулик, Р. П. Микула // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2018. – № 4. – С. 56–63.
24. Follicular fluid and serum concentration of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality / T. T. Chiu, M. S. Rogers, E. L. Law [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17 (6). – P. 1591–1596.
25. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome / A. D. Genazzani, C. Lanzoni, F. Ricchieri, V. M. Jasonni // *Gynecol. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 24 (3). – P. 139–144. DOI: 10.1080/09513590801893232.
26. Зінченко В. М. Синдром полікістозних яєчників у дівчат-підлітків пубертатного періоду: діагностика та тактика лікування. – 2022.
27. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women / R. D'Anna, V. Di Benedetto, P. Rizzo [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 28 (6). – P. 440–442. DOI: 10.3109/09513590.2011.633665.
28. Gerli S. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial / S. Gerli, M. Mignosa, G. C. Di Renzo // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2003. – Vol. 7 (6). – P. 151–159.
29. Papaleo E. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction / E. Papaleo, V. Unfer, J. P. Baillargeon // *Gynecol. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23 (12). – P. 700–703. DOI: 10.1080/09513590701672405.
30. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double-blind trial / L. Ciotta, M. Stracquadanio, I. Pagano [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 15 (5). – P. 509–514.
31. 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 / A. Pacchiarotti, G. Carlomagno, G. Antonini, A. Pacchiarotti // *Gynecological Endocrinology.* – 2016. – Vol. 32 (1). – P. 69–73.
32. Act 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.* – 2016. – Vol. 32 (1). – P. 69–73. DOI: 10.3109/09513590.2015.1101444.
33. Pretreatment with myo-inositol in non-polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study / F. Lisi, P. Carfagna, M. M. Oliva [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 52. DOI: 10.1186/1477-7827-10-52.
34. Bye-bye chiro-inositol – myo-inositol: true progress in the treatment of polycystic ovary syndrome and ovulation induction / M. Galletta, S. Grasso, A. Vaiarelli, S. J. Roseff // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 15 (10). – P. 1212–1214.
35. Rizzo P. 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 / P. Rizzo, E. Raffone, V. Benedetto // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2010. – Vol. 14. – P. 555–561.
36. The effect of FT500 Plus® on ovarian stimulation in PCOS women / C. Alviggi, F. Cariati, A. Conforti [et al.] // *Reproductive Toxicology.* – 2016. – Vol. 59. – P. 40–44.
37. Скорейко Р. С. Порушення менструальної функції у жінок раннього репродуктивного віку із ожирінням: прогнозування та тактика лікування. – 2022.
38. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality / T. T. Chiu, M. S. Rogers, E. L. Law [et al.] // *Hum. Reprod.* – 2002. – Vol. 17 (6). – P. 1591–1596. DOI: 10.1093/humrep/17.6.1591.
39. Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes / T. T. Chiu, M. S. Rogers, C. Briton-Jones, C. Haines // *Hum. Reprod.* – 2003. – Vol. 18 (2). – P. 408–416. DOI: 10.1093/humrep/deg113.
40. Myo-inositol rather than D-chiroinositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial / Unfer V., Carlomagno G., Rizzo P., Raffone E., Roseff S. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 15 (4). – P. 452–457. PMID: 21608442.
41. Brusco G. F. Mariani M. Inositol: effects on oocyte quality in patients undergoing ICSI. An open study / G. F. Brusco // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 17 (22). – P. 3095–3102. PMID: 24302192.
42. Effects of L-ascorbic acid, alphatocopherol and co-culture on in vitro developmental potential of porcine cumulus cells free oocytes / Y. Tao, H. Chen, N. N. Tian [et al.] // *Reprod. Domest. Anim.* – 2010. – Vol. 45 (1). – P. 19–25. DOI: 10.1111/j.1439-0531.2008.01129.x. RDA1129.
43. Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect / H. Henmi, T. Endo, Y. Kitajima [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2003. – Vol. 80 (2). – P. 459–461. DOI: S0015028203006575.
44. Multivitamin and mineral supplementation modulates oxidative stress and antioxidant vitamin levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization / M. O. Ozkaya, M. Naziroglu // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 94 (6). – P. 2465–2466. DOI: S0015-0282(10)00141-X [PII] 10.1016/j.fertnstert.2010.01.066.
45. Homocysteine concentrations in follicular fluid are associated with poor oocyte and embryo qualities in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction / B. Berker, C. Kaya, R. Aytac, H. Satiroglu // *Hum. Reprod.* – 2009. – Vol. 24 (9). – P. 2293–2302. DOI: dep069 [PII] 10.1093/humrep/dep069.

46. Selenium dependent glutathione peroxidase activity in human follicular fluid / T. Paszkowski, A. I. Traub, S. Y. Robinson, D. McMaster // *Clin. Chim. Acta.* – 1995. – Vol. 236 (2). – P. 173–180. DOI: 0009898195981309 [PII].

47. Zinc availability regulates exit from meiosis in maturing mammalian oocytes / A. M. Kim, S. Vogt, T. V. O'Halloran, T. K. Woodruff // *Nat. Chem. Biol.* – 2010. – Vol. 6 (9). – P. 674–681. DOI: nchembio.419 [PII] 10.1038/nchembio.419.

48. Role of micronutrients in the periconceptual period / I. Cetin, C. Berti, S. Calabrese // *Hum. Reprod. Update.* – 2010. – Vol. 16 (1). – P. 80–95. DOI: dmp025 [PII] 10.1093/humupd/dmp025.

49. DeLeo V. Evaluation of the treatment with D-chiro-inositol on levels of oxidative stress in pcos patients / V. DeLeo, A. LaMarca, Cappelli V. Etal // *Minerva Ginecol.* – 2012. – Vol. 64, No. 6. – P. 531–538.

50. Unfer V. Effects of myoinositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials / V. Unfer, G. Carlomagno, Dante G. [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2012. – Vol. 28, No. 7. – P. 509–515.

51. Хміль С. В. Оптимізація комплексної прегравідарної підготовки та протоколів контрольованої стимуляції овуляції в пацієток із синдромом полікістозних яєчників у програмах допоміжних репродуктивних технологій / С. В. Хміль, М. С. Хміль // *Вісник наукових досліджень.* – 2018. – № 4. – С. 108–113.

52. Индукция овуляции мио-инозитолом, отдельно и в сочетании с цитратом кломифена при синдроме поликистозных яичников с инсулинорезистентностью / З. Каменов, Г. Коларов, А. Гатва [и др.] // *Гинекологическая эндокринология.* – 2015. – Т. 31, № 2. – С. 131–138.

REFERENCES

1. Turner, B.L., Papházy, M.J., Haygarth, P.M., & McKelvie, I.D. (2002). Inositol phosphates in the environment. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 357(1420), 449-469.

2. Khmil, M.S., Khmil-Dosvald, A.S., Khmil, S.V., & Pidhayna, I.Ya. (2018). Perspektyvy vykorystannya inozytolu v zhinok iz syndromom polikistoznykh yayechnykyv (ohlyad literatury) [Prospects for the use of inositol in women with polycystic ovary syndrome (literature review)]. *Visnyk sotsialnoyi hihiyeny ta orhanizatsiyi okhorony zdorovya Ukrainy – Herald of Social Hygiene and Health Care Organization of Ukraine*, 4, 82-89 [in Ukrainian].

3. Gromova, O.A. Torshin, I.Yu., & Limanova, O.A. (2013). Perspektivy ispolzovaniya mio-inozitola u zhen-shchin s polikistozom yaichnikov i insulinorezistentnostyu v programmakh pregravidarnoy podgotovki k ekstrakorporal'nomu oplodotvorennyu [Prospects for the use of myo-inositol in women with polycystic ovaries and insulin resistance in the programs of preconception preparation for in vitro fertilization]. *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective Pharmacotherapy*, 5(51), 12-23 [in Russian].

4. Limanova, O.A., Gromova, O.A., & Torshin, I.Yu. (2013). Sistematcheskyy analiz molekulyarno-fiziologicheskikh effektov mio-inozitola: dannyye molekulyarnoy biologii, eksperimentalnoy i klinicheskoy meditsyny [Systematic analysis of the molecular physiological effects of myo-inositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine] *Effektivnaya farmakoterapiya – Effective Pharmacotherapy*, 28, 4-12 [in Russian].

5. Chernukha, G.Ye., Kaprina, Ye.K., & Naydukova, A.A. (2015). Novyye vozmozhnosti korrektsii narusheniy funktsii reproduktivnoy sistemy pri sindrome polikistoznykh yaichnikov [New possibilities for correcting reproductive system dysfunctions in polycystic ovary syndrome]. *Meditsinskiy sovet – Medical Advice*, 9, 34-38 [in Russian].

6. Kalugina, L.V., & Yusko, T.I. (2018). Mio-inozitol: terapevticheskiye vozmozhnosti i pregravidarnaya podgotovka pri sindrome polikistoznykh yaichnikov [Myo-inositol: therapeutic possibilities and preconception preparation in polycystic ovary syndrome]. *Reproduktivnaya endokrinologiya – Reproductive Endocrinology*, 4, 42 [in Russian].

7. Garg, D., & Tal, R. (2016). Inositol treatment and ART outcomes in women with PCOS. *International Journal of Endocrinology*. DOI: 10.1155/2016/1979654.

8. Zheng, X., Liu, Z., & Zhang, Y. (2015). Relationship between myo-inositol supplementary and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 94(42).

9. Nosenko, O.M., Novikova, O.V., Nosenko, E.N., & Novykova, E.V. (2021). Inozytoly v reproduktyvniy medytyni: ohlyad literatury [Inositols in reproductive medicine: a review of the literature] [in Ukrainian].

10. Syusyuka, V. G., Makurina, G. I., Sergienko, M. Yu., Chornenka, A. S., & Kolokot, N. G. (2022). Diagnosis of hyperandrogenism in women of reproductive age. In The 4th International scientific and practical conference "Discussion and development of modern scientific research" (October 18-21, 2022). Helsinki, Finland. International Science Group, 2022, 487 p. (p. 274).

11. Benelli, E., Del Ghianda, S., & Di Cosmo C. (2016). A combined therapy with myo-inositol and d-chiro-inositol improves endocrine parameters and insulin resistance in PCOS young overweight women. *International Journal of Endocrinology*. DOI: 10.1155/2016/3204083.

12. Islamova, H.O. (2020). Pregravidarna pidhotovka zhinok iz syndromom polikistoznykh yayechnykyv [Pre-pregnancy preparation of women with polycystic ovary syndrome]. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, 53, 30-34 [in Ukrainian].

13. Hadjiconstantinou, M., Mani, H., & Patel, N. (2017). Understanding and supporting women with polycystic ovary syndrome: a qualitative study in an ethnically diverse UK sample. *Endocrine Connections*, 6, 323-330.

14. Nosenko, O.M., & Novikova, O.V. (2020). Inositols in reproductive medicine. *REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY*, 56, 23-34.

15. Nochvina, O., & Slyvka, Ye. (2021). Rol inozytu ta yoho izomeriv u metabolizmi hlyukozy: ohlyad literatury [The role of inositol and its isomers in glucose metabolism: a review of the literature]. *Reproduktyvna endokrynologiya – Reproductive Endocrinology*, 62, 104-109. DOI: 10.18370/2309-4117.2021.62.104-109 [in Ukrainian].

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

16. Tsypkun, A.H. (2015). Farmakologichna kharakterystyka ta zastosuvannya mioinozytolu v hinekologichniiu praktyttsi [Pharmacological characteristics and use of myo-inositol in gynecological practice]. *Reproduktyvna endokrynolohiya – Reproductive Endocrinology*, (25), 28-30. DOI: 10.18370/2309-4117.2015.25.28-30 [in Ukrainian].
17. Berridge, M.J., & Irvine, R.F. (1989). Inositol phosphate and cell signaling. *Nature*, 36, 197-205.
18. Zaychenko, H.V. Rol inozytoliv u menedzhmenti syndromu polikistozykh yayechnykh zalezho vid reproduktyvnykh planiv zhinky [The role of inositols in the management of polycystic ovary syndrome depending on a woman's reproductive plans] [in Ukrainian].
19. Papaleo, E., Unfer, V., & Baillargeon, J.P. (2009). Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil. Steril.*, 91(5), 1750-1754. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.088.
20. Simi, G., Genazzani, A.R., & Obino, M.E. (2017). Inositol and In Vitro Fertilization with Embryo Transfer. *Int. J. Endocrinol.*, 2017, 5. Article ID 5469409. DOI: 10.1155/2017/5469409.
21. Teede, H.J., Misso, M.L., & Costello, M.F. (2018). International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, 33(9), 1602-1618. DOI: 10.1093/humrep/dey256.
22. Khmil, S. V., & Kulyk, I. I. (2020). Efektyvnist skleroterapii ta prehravidarnoi pidhotovky u zhink iz bezpliddiam na tli endometriozu [Effectiveness of sclerotherapy and pregravidary preparation in women with fertility due to endometriosis] *Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen – Bulletin of Medical and Biological Research*, 4, 89-96 [in Ukrainian].
23. Khmil, S.V., Kulyk, I.I., & Mykula, R.P. (2018). Antyoksydantna terapiya u zhink iz bezpliddiam na foni endometriozu [Antioxidant therapy in women with infertility due to endometriosis]. *Visnyk sotsialnoyi hihiyeny ta orhanizatsiyi okhorony zdorovya Ukrayiny – Herald of Social Hygiene and Health Care Organizations of Ukraine*, 4, 56-63 [in Ukrainian].
24. Chiu, T.T., Rogers, M.S., & Law, E.L. (2002): Follicular fluid and serum concentration of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum. Reprod.*, 6(17) 1591-1596.
25. Genazzani, A.D., Lanzoni, C., Ricchieri, F., & Jasonni, V.M. (2008). Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol. Endocrinol.*, 24(3), 139-144. DOI: 10.1080/09513590801893232.
26. Zinchenko, V.H. (2022). Syndrom polikistozykh yayechnykh u divchat-pidlitkiv pubertatnoho periodu: diahnostyka ta taktyka likuvannia [Polycystic ovary syndrome in adolescent girls in the pubertal period: diagnosis and treatment tactics] [in Ukrainian].
27. D'Anna, R., Di Benedetto, V., & Rizzo, P. (2012). Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol. Endocrinol.*, 28(6), 440-442. DOI: 10.3109/09513590.2011.633665.
28. Gerli, S., Mignosa, M., & Di Renzo, G.C. (2003). 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), 151-159.
29. Papaleo, E., Unfer, V., & Baillargeon, J.P. (2007). Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol. Endocrinol.*, 23(12), 700-703. DOI: 10.1080/09513590701672405.
30. Ciotta, L., Stracquadanio, M., & Pagano, I. (2011). Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double-blind trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 15(5), 509-514.
31. Pacchiarotti, A., Carlomagno, G., Antonini, G., & Pacchiarotti, A. (2016). 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. *Gynecological Endocrinology*, 32(1), 69-73.
32. (2016). Act 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), 69-73. DOI: 10.3109/09513590.2015.1101444.
33. Lisi, F., Carfagna, P., & Oliva, M.M. (2012). Pre-treatment with myo-inositol in non-polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 10, 52. DOI: 10.1186/1477-7827-10-52.
34. Galletta, M., Grasso, S., Vaiarelli, A., & Roseff, S.J. (2011). 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), 1212-1214.
35. Rizzo, P., Raffone, E., & Benedetto, V. (2010). 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, 555-561.
36. Alviggi, C., Cariati, F., Conforti, A., De Rosa, P., Val-lone, R., Strina, I., ... & De Placido, G. (2016). The effect of FT500 Plus® on ovarian stimulation in PCOS women. *Reproductive Toxicology*, 59, 40-44.
37. Skoreyko, R.S. (2022). Porushennia menstrualnoyi funktsii u zhink rannioho reproduktyvnoho viku iz ozhyrinniam: prohnozuvannia ta taktyka likuvannia [Disorders of menstrual function in women of early reproductive age with obesity: prognosis and treatment tactics] [in Ukrainian].
38. Chiu, T.T., Rogers, M.S., Law, E.L., Briton-Jones, C.M., Cheung, L.P., & Haines, C.J. (2002). Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum. Reprod.*, 17(6), 1591-1596. DOI: 10.1093/humrep/17.6.1591.
39. Chiu, T.T., Rogers, M.S., Briton-Jones, C., & Haines, C. (2003). Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum. Reprod.*, 18(2), 408-416. DOI: 10.1093/humrep/deg113.
40. Unfer, V., Carlomagno, G., Rizzo, P., Raffone, E., & Roseff, S. (2011). Myo-inositol rather than D-chiroinositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 15(4), 452-457. PMID: 21608442.
41. Brusco, G.F., & Mariani, M. (2013). Inositol: effects on oocyte quality in patients undergoing ICSI. An open

- Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення**
- study. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 17(22), 3095-3102. PMID:24302192.
42. Tao, Y., Chen, H., Tian, N.N., Huo, D.T., Li, G., Zhang, Y.H. (2010). Effects of L-ascorbic acid, alphas-tocopherol and co-culture on in vitro developmental potential of porcine cumulus cells free oocytes. *Reprod. Domest. Anim.*, 45(1), 19-25. DOI:10.1111/j.1439-0531.2008.01129.x. RDA1129.
43. Henmi, H., Endo, T., Kitajima, Y., Manase, K., Hata, H., & Kudo, R. (2003). Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect. *Fertil. Steril.*, 80(2), 459-461. DOI:S0015028203006575.
44. Ozkaya, M.O., & Naziroglu, M. (2010). Multivitamin and mineral supplementation modulates oxidative stress and antioxidant vitamin levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 94(6), 2465-2466. DOI: S0015-0282(10)00141-X [PII] 10.1016/j.fertnstert.2010.01.066.
45. Berker, B., Kaya, C., Aytac, R., & Satiroglu, H. (2009). Homocysteine concentrations in follicular fluid are associated with poor oocyte and embryo qualities in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction. *Hum. Reprod.*, 24(9), 2293-2302. DOI: dep069 [PII] 10.1093/humrep/dep069.
46. Paszkowski, T., Traub, A.I., Robinson, S.Y., McMaster, D. (1995). Selenium dependent glutathione peroxidase activity in human follicular fluid. *Clin. Chim. Acta.*, 236(2), 173-180. DOI: 0009898195981309 [PII].
47. Kim, A.M., Vogt, S., O'Halloran, T.V., & Woodruff, T.K. (2010). Zinc availability regulates exit from meiosis in maturing mammalian oocytes. *Nat. Chem. Biol.*, 6(9), 674-681. DOI: nchembio.419 [PII] 10.1038/nchembio.419.
48. Cetin, I., Berti, C., & Calabrese, S. (2010). Role of micronutrients in the periconceptual period. *Hum. Reprod. Update*, 16(1), 80-95. DOI: dmp025 [PII] 10.1093/humupd/dmp025.
49. DeLeo, V., LaMarca, A., & Cappelli, V. Etal (2012). Evaluation of the treatment with D-chiro-inositol on levels of oxidative stress in pcos patients. *Minerva Ginecol.*, 64(6), 531-538.
50. Unfer, V., Carlomagno, G., & Dante, G. Etal (2012). Effects of myoinositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol. Endocrinol.*, 28(7), 509-515.
51. Khmil, S.V., & Khmil, M.S. (2018). Optymizatsiya kompleksnoyi prehravidarnoyi pidhotovky ta protokoliv kontrolovanoyi stymulyatsiyi ovulyatsiyi v patsiyentok iz syndromom polikistoznykh yayechnykh u prohramakh dopomizhnykh reproduktyvnykh tekhnolohiy [Optimization of complex pre-gravid preparation and protocols of controlled stimulation of ovulation in patients with polycystic ovary syndrome in programs of assisted reproductive technologies]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Herald of Scientific Research*, 4, 108-113 [in Ukrainian].
52. Kamenov, Z., Kolarov, G., & Gatva, A. (2015). Induktsiya ovulyatsii mio-inozitolom, otdelno i v sochetanii s tsitratom klomifena pri sindrome polikistoznykh yaichnikov s insulinno rezistentnostyu [Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome with insulin resistance]. *Ginekologicheskaya endokrinologiya – Gynecological Endocrinology*, 31(2), 131-138 [in Russian].

INFLUENCE OF INOSITOL ON THE BODY AND REPRODUCTIVE FUNCTION OF A WOMAN

©S. V. Khmil, O. V. Denefil, N. Yu. Terletska, M. S. Khmil, N. Ya. Petryshyn

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. The aim – determine what is inositol, its composition, biological function and treatment of gynecological diseases, the role in the regulation of hydrocarbon and lipid.

Material and Methods. General scientific research methods were used in the research: analysis and synthesis, induction and deduction, analogy, abstraction and concretization, system analysis, formalization.

Results. During the study, 53 sources of modern domestic and foreign literature on inositol, myo-inositol and its effect on the body and reproductive system of women were analyzed.

Conclusions. Analysis of the literature has shown that myo-inositol is an important micronutrient for the prevention and treatment of gynecological diseases on the background of glycemia, female infertility, both in natural contraception and in cycles of assisted reproductive technologies.

KEY WORDS: inositol; myo-inositol; reproductive system; ovarian reserve; female fertility; insulin; FT500 plus®.

Отримано 28.11.2022

Електронна адреса для листування: khmil@tdmu.edu.ua