

Новикова Е.В.
Клиника репродукции и генетики Evaclinic IVF, Минск, Беларусь

Novikava A.
Evaclinic IVF Reproduction and Genetics Clinic, Minsk, Belarus

Прегавидарная подготовка – что нового?*

Pregravid Preparation - What's New?

Резюме

В статье приведены обзорные данные о применении фолатов и мио-инозитола в качестве микронутриентов на этапе планирования беременности. В настоящее время неуклонно растет количество бесплодных пар, отмечается ухудшение показателей репродуктивного здоровья молодежи, увеличивается возраст рождения первого ребенка. Высок процент женщин, страдающих от ожирения, а также инсулинрезистентности и синдрома поликистозных яичников. Также представляет интерес подготовка женщин к программам экстракорпорального оплодотворения. Особую проблему составляет категория пациенток, имеющих дефект фермента метилентетрагидрафолатредуктазы, участвующего в метаболизме фолиевой кислоты. Показана разница между фолиевой кислотой и «активными» формами фолатов. Кроме того, что применение фолатов в прегавидарной подготовке является общеизвестной мировой практикой, в статье показана целесообразность назначения мио-инозитола, учитывая его потенцирующий эффект при совместном применении с витаминами группы В, а также его позитивное влияние на показатели углеводного обмена, качество ооцитов, имплантацию и исходы циклов вспомогательной репродукции.

Ключевые слова: мио-инозитол, инозитол, фолат, фолиевая кислота, прегавидарная подготовка, миофоллик.

Abstract

The article provides an overview of the use of folates and myo-inositol as micronutrients during pregnancy planning. Currently, the number of infertile couples is steadily growing, the reproductive health indicators of young people are deteriorating, and the age of birth of the first child is increasing. There is a high percentage of women suffering from obesity, insulin resistance and polycystic ovary syndrome. Also, of interest is the preparation of women for in vitro fertilization programs. A special problem is the category of patients with a defect in the enzyme methylenetetrahydrofolate reductase, which is involved in the metabolism of folic acid. The difference between folic acid and the "active" forms of folate has been shown. In addition to the fact that the use of folates in preparation to pregnancy is a well-known in world practice, the article shows the feasibility of prescribing myo-inositol, given its potentiating effect when used together with B vitamins, as well as its positive effect on carbohydrate metabolism, oocyte quality, implantation, etc. outcomes of assisted reproduction cycles.

Keywords: myo-inositol, inositol, folate, folic acid, pregravid preparation, myofolic.

* На правах рекламы.

Проблемы репродукции в настоящее время находятся в центре внимания исследователей. Несмотря на существенные достижения современной медицины, ежегодное количество семейных пар, сталкивающихся с бесплодием, неуклонно возрастает [3]. Так, во всем мире каждая 8–10-я пара испытывает трудности с зачатием. В Республике Беларусь в 2019 году количество женщин с диагнозом «бесплодие» достигло 15 496 случаев, при этом наблюдается увеличение частоты встречаемости эндокринного бесплодия, ожирения и инсулинрезистентности среди женщин молодого возраста [4].

Урбанизация, вредные привычки, в том числе и увлечение фаст-фудом, стрессы и раннее начало сексуальных отношений, а также откладывание деторождения на более поздний возраст – все это негативно сказывается на репродуктивном здоровье как женщин, так и мужчин. В таких условиях особую актуальность приобретает прегравидарная подготовка – наилучший доказанный способ снижения акушерских и перинатальных осложнений: материнской и перинатальной смертности, распространенности врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомных аномалий у плода, частоты самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов, а также социальных и экономических последствий для общества, связанных с недоношенностью и детской инвалидностью [2, 5]. Нормализация режима дня и достаточная физическая активность, исключение вредных привычек, стрессов и сбалансированный режим питания являются важными составляющими прегравидарной подготовки, наряду с оптимизацией микронутриентного статуса женщины. Следует помнить, что дефицит фолатов вызывает нарушение эмбриогенеза и формирование ВПР у плода, в том числе дефектов нервной трубки, аномалий конечностей, ушей, мочевыделительной системы, расщелин верхнего неба, омфалоцеле, различных аномалий сердечно-сосудистой системы [7]. Всем женщинам, планирующим беременность, необходимо назначать прием фолатов в суточной дозе 400–800 мкг не менее чем за 1 месяц до наступления беременности и до достижения 12 недель гестации. Мужчине при планировании зачатия рекомендовано принимать такую же профилактическую дозу фолатов, их регулярное употребление оказывает положительное влияние на количественные и качественные характеристики эякулята, а также профилактирует анеуплоидии, соответственно, уменьшает риск рождения детей с хромосомными аномалиями: синдромом Дауна, Шерешевского – Тернера, Клайнфельтера. Назначая фолаты, следует помнить, что в настоящее время около четверти женщин репродуктивного возраста могут иметь недиагностированный полиморфизм генов фолатного цикла, что ухудшает или делает невозможным достаточное усвоение фолиевой кислоты. Кроме того, эндокринные факторы: синдром поликистозных яичников, ожирение, метаболический синдром и инсулинрезистентность – все чаще диагностируются у женщин репродуктивного возраста [8]. Таким образом, возникает необходимость учитывать современные тенденции в репродуктивной медицине при выборе препаратов для преемственной подготовки.

Фолат и фолиевая кислота – это разные формы витамина В9. Нередко их названия используют как взаимозаменяемые, хотя разница между ними значительная. Витамин В9 в природе встречается именно в виде

фолат. Термин «фолат» является обобщающим для целого ряда соединений: метилтетрагидрофолат, метилфолат, 5-метилтетрагидрофолат, L-5-метилтетрагидрофолат, N5-метилфолат, левомефолиевая кислота и т. п. Все они обладают аналогичными питательными свойствами. Активная форма витамина B9 представляет собой фолат, известный как 5-MTHF (5-метилтетрагидрофолат) – органическое соединение, самая биологически активная форма витамина B9, используемая на клеточном уровне для биосинтеза ДНК, в процессе метаболизма фолатов, в цикле преобразования гомоцистеина в метионин, а P5P-зависимые ферменты – в цистеин. 5-метилтетрагидрофолат (5MTHF) усваивается лучше обычной фолиевой кислоты: пик концентрации активного метаболита в плазме при аналогичной дозировке в несколько раз выше, чем при приеме фолиевой кислоты. В то же время известная всем фолиевая кислота получается в результате химического синтеза, она не является метаболически активным веществом и в организме проходит процесс ферментативного восстановления при участии фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR). Этот процесс метаболизирования фолиевой кислоты медленный и низкоэффективный. В результате неметаболизируемая фолиевая кислота обычно обнаруживается в кровотоке человека, даже в состоянии дефицита B9. Поэтому назначение 5-метилтетрагидрофолата взамен традиционной фолиевой кислоты является более целесообразным на этапе прегравидарной подготовки.

Большой интерес исследователей в последние годы вызывает применение инозитола для подготовки семейных пар к беременности, а также к программам вспомогательной репродукции. Мио-инозитол (инозитол, инозит, витамин B8) – шестиатомный спирт циклогексана, существующий в виде девяти стереоизомеров, из которых наиболее часто встречающимся в организме является цис-1,2,3,5-транс-4,6-циклогексангексол. Нередко его называют витамином B8, однако, учитывая, что 75% его суточной потребности вырабатывается в организме, мио-инозитол относится к группе витаминоподобных веществ. Основные его эффекты – это влияние на саму структуру клеток и обмен веществ в клетках головного и спинного мозга, метаболизм жиров и потребление энергии, реакцию на стресс. Мио-инозитол используется яичниками в процессе стероидогенеза, оказывает позитивное воздействие на созревание и оплодотворяемость ооцитов в циклах экстракорпорального оплодотворения [9]. Фосфат-производные мио-инозитола осуществляют передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клеток разных тканей, что приводит к повышению экспрессии транспортера глюкозы, инициирует процессы адсорбции рецептора инсулина, стимулирует переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки. Мио-инозитол и его производные необходимы для реализации эффектов гонадолиберина, лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), тем самым они оказывают положительное влияние на репродуктивную функцию, нормализуя соотношение ЛГ/ФСГ [12]. Кроме того, есть данные о позитивном эффекте мио-инозитола на имплантацию бластоцисты и инвазию трофобласта [1].

Мио-инозитол снижает уровень циркулирующих андрогенов и пролактина, повышает чувствительность к инсулину и уровень глобулина,

связывающего половые гормоны. Инозитолфосфат, из которого синтезируется инозитол, активирует высвобождение внутриклеточного кальция (Ca²⁺), что является важной стадией в созревании женских и мужских половых клеток и, соответственно, процесса оплодотворения.

В крупном обсервационном исследовании [14] с участием 3602 женщин с бесплодием в течение 2–3 месяцев применяли 4000 мг MI + 400 мкг ФК в день. В течение этого времени у 70% женщин восстановилась овуляция и были зафиксированы 545 случаев беременности. Это означает, что показатель беременности составил 15,1% от всех пациенток, принимающих MI и ФК. Уровни тестостерона и прогестерона изменились соответственно с 96,6 до 43,3 нг/мл и с 2,1 до 12,3 нг/мл (p<0,05) после 12 недель лечения. Побочные эффекты отсутствовали.

Результаты исследования по изучению эффектов мио-инозитола при искусственном оплодотворении показали, что у пациенток с синдромом поликистозных яичников, принимавших мио-инозитол, выявлено значительно большее количество зрелых яйцеклеток и эмбрионов хорошего качества, и, соответственно, у них отмечалась высокая частота наступления беременности (Genazzani A.D., Lanzoni C. et al., 2007).

Следует отметить, что мио-инозитол потенцирует эффекты витаминов группы В, мало того, существуют данные о том, что при дефиците инозитола в организме прием витаминов группы В практически бесполезен. Соответственно и фолаты (витамин В9) значительно лучше усваиваются в комплексе с мио-инозитолом, особенно это важно при назначении прегравидарной подготовки женщинам с диагностированным дефицитом фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, наличии в анамнезе самопроизвольного прерывания беременности, пороков развития плода и пациентам с бесплодием, особенно при его эндокринной форме [10].

Мио-инозитол является незаменимым компонентом как в гинекологии и в андрологии, так и в акушерстве, принимает участие в нормальном функционировании репродуктивной системы и развитии ооцитов, сперматозоидов, гамет, эмбриона и плода, а также необходим для осуществления биологических эффектов фолатов, других витаминов и минералов, которые влияют на течение беременности и состояние системы «мать – плацента – плод».

Миофолик – комбинированный современный препарат производства компании Атаха Pharma, в составе 1 саше которого имеется 1500 мг мио-инозитола и 200 мкг 5-метилтетрагидрофолата. Таким образом, прием 2 саше **миофолика** позволяет обеспечить суточную потребность организма на этапе прегравидарной подготовки. Миофолик нормализует менструальный цикл, снижает риск развития гестационного диабета, преэклампсии, дефектов нервной трубки плода, способствует уменьшению массы тела, проявлений акне и гирсутизма. Преимуществом данного препарата является то, что женщины могут его использовать в комплексе с другими мерами начиная с этапа прегравидарной подготовки в течение 3–6 месяцев и продолжать прием в течение всей беременности. Удобная форма выпуска, применение в виде раствора, приятного на вкус, обеспечивает хороший комплаенс на этапе прегравидарной подготовки женщин и беременности.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Zhabchenko I.A. (2019) Sovremennyy vzglyad na rol' folatov v profilaktike perinatal'nyh problem [Modern view of the role of folate in the prevention of perinatal problems]. *Reproduktivna endokrinologiya*, no 2 (46), pp. 57–61.
2. Radzinskii V.E. (2016) *Pregravidarnaya podgotovka: klinicheskij protokol* [Pregavid preparation: clinical protocol]. M.: Redakciya zhurnala StatusPraesens, 80 p. (in Russian)
3. Radzinskii V.E., Pustotina O.A. (2015) Planirovanie sem'i v XXI veke [Family planning in the 21st century]. M.: GEOTAR-Media, 17 p. (in Russian)
4. Rinkevich E.P., Pribushenya O.V., Kamlyuk A.M., Dus' L.L. (2019) Analiz chastoty i struktury prichin zhenskogo besplodiya [Analysis of the frequency and structure of the causes of female infertility]. *Sovremennye perinatal'nye medicinskie -tehnologii v reshenii problem demograficheskoy bezopasnosti*, Minsk, pp. 117–122. (in Russian)
5. (2017) *Rekomendacii VOZ po okazaniyu dorodovoj pomoshchi dlya formirovaniya polozhitel'nogo opyta beremennosti* [WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience]. Zheneva: Vsemirnaya organizaciya zdoravoohraneniya; Licenziya: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Cavalli P., Tonni G., Grosso E., Poggiani C. (2011) Effects of inositol supplementation in a cohort of mothers at risk of producing an NTD pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 91, pp. 962–965.
7. Czeizel A.E., Dudás I. (1992) Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.*, no 327, pp. 1832–5.
8. Unfer V., Carlomagno G., Dante G. (2012) Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol. Endocrinol.*, no 28, vol. 7, pp. 509–515.
9. Ciotta L., Stracquadanio M., Pagano I., Carbonaro A., Palumbo M., and Gulino F. (2011) Effects of Myo-Inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 15, no 5, pp. 509–514.
10. Lisi F. (2012) Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study. (angl.). *Reproductive biology and endocrinology. RB&E*, vol. 10, pp. 52.
11. Papaleo E. (2009) Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. (angl.). *Fertility and sterility*, vol. 91, no 5, pp. 1750–1754.
12. Pedro-Antonio Regidor and Adolf Eduard Schindler. (2016) Myoinositol as a Safe and Alternative Approach in the Treatment of Infertile PCOS Women: A German Observational Study. *International Journal of Endocrinology*, ID 9537632, 5 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9537632>
13. Wojciechowska A., Osowski A., Jóźwik M., Górecki R., Rynkiewicz A. (2019) *Wojtkiewicz J. Int J Mol Sci.*, Nov 18; 20(22), pp. 5787. doi: 10.3390/ijms20225787.
14. Regidor P.-A., Schindler A.E. (2017) Mio-inositol as a safe and alternative approach in the treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: an observational study (Germany). *Gynecology. Women Health*, 8.

Поступила/Received: 20.10.2020

Контакты/Contacts: eva.enovikova@gmail.com