DOI: 10.31550/2712-8598-2024-2-8-ZhZiR

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРАЙМИНГА МИО-ИНОЗИТОЛОМ У ПАЦИЕНТОК С «БЕДНЫМ» ОТВЕТОМ В ПРОГРАММЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

**Е.А. Заковряшин✉, И.Е. Корнеева, Е.В. Митюрина, Е.С. Санникова**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

Резюме

**Цель исследования.** Оценить влияние приема мио-инозитола в периконцепционном периоде на параметры стимулированного цикла, эмбриологического этапа и репродуктивные исходы программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) у пациенток с ожидаемым «бедным» ответом яичников.

**Дизайн.** Проспективное когортное исследование

**Материалы и методы.** В исследование были включены 98 женщин с низким овариальным резервом, соответствующие 3-й и 4-й группам классификации POSEIDON (количество антральных фолликулов < 5; уровень антимюллерова гормона < 1,2 нг/мл), планировавшие лечение в программе ЭКО. Конвертным методом производилось разделение участниц на две группы. Пациентки 1-й группы (n = 47) принимали ежедневно в течение трех месяцев перед вступлением в программу ЭКО Иноферт Форте (ITALFARMACO, Италия), суточная доза которого содержала 1200 мг мио-инозитола с альфа-лактальбумином и 400 мкг фолиевой кислоты. Женщины 2-й группы (n = 51) на этапе подготовки к протоколу лечения принимали 400 мкг фолиевой кислоты.

**Результаты.** Суммарная доза гонадотропинов (2250 (2025; 2287) МЕ) оказалась значимо ниже у пациенток 1-й группы, принимавших мио-инозитол, по сравнению с аналогичным показателем женщин 2-й группы (2400 (2250; 2662) МЕ), p = 0,017. Между пациентками 1-й и 2-й групп наблюдалась существенная разница в количестве ооцитов на стадии метафазы II (2,61 ± 0,6 против 2,19 ± 0,7, p = 0,046), частоте оплодотворения (79% против 70%, p = 0,043) и числе зигот (1,95 ± 0,5 против 1,57 ± 0,6, p = 0,030) соответственно. Общее количество бластоцист у женщин, принимавших инозитолсодержащие комплексы, статистически значимо превышало значение данного параметра у пациенток 2-й группы и составило 1,33 ± 0,6 против 1,0 ± 0,3 (p = 0,025) при равнозначном проценте бластуляции (69% и 67%). Доля бластоцист класса А в 1-й группе была 42% от их общего числа, в то время как у женщин 2-й группы этот показатель не превышал 24% (p = 0,174).

При анализе исходов программ ЭКО/ИКСИ отмечена тенденция к увеличению частоты наступления клинической и прогрессирующей беременности в группе применения прайминга мио-инозитолом без достижения статистически значимых результатов по сравнению с группой со стандартной подготовкой к программе ЭКО.

**Заключение.** Применение мио-инозитола в периконцепционном периоде может быть одним из возможных вариантов стратегии повышения эффективности программ ВРТ у женщин с ожидаемым «бедным» ответом яичников на стимуляцию.

*Ключевые слова:* экстракорпоральное оплодотворение, бесплодие, прайминг, мио-инозитол, «бедный» ответ яичников.

Для цитирования

Заковряшин Е.А., Корнеева И.Е., Митюрина Е.В., Санникова Е.С. Эффективность праймин-га мио-инозитолом у пациенток с «бедным» ответом в программе экстракорпорального оплодотворения. *Женское здоровье и репродукция.* 2024. № 2 (63). DOI: 10.31550/2712-8598-2024-2-8-ZhZiR. URL: https://journalgynecology.ru/statyi/effektivnost-prajminga-mio-inozitolom-u-pacientok-s-bednym-otvetom-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreniya/ (дата обращения: дд.мм.гггг)

Авторы

**Заковряшин Евгений Алексеевич**✉ — аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. https://orcid.org/0009-0002-3908-7230. E-mail: 324155hf@mail.ru

**Корнеева Ирина Евгеньевна** — д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий имени Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. https://orcid.org/0000-0002-0904-585X. E-mail: irina.korneeva@inbox.ru

**Митюрина Елена Викторовна** — к. м. н., старший научный сотрудник научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий имени Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. https://orcid.org/0000-0001-8830-2158. E-mail: e_mityurina@oparina4.ru

**Санникова Елена Сергеевна** — эмбриолог научно-клинического отделения вспомогательных репродуктивных технологий имени Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. https://orcid.org/0009-0009-2351-3400. Email: el.sannikowa2013@yandex.ru

# THE EFFECTIVENESS OF PRIMING WITH MYO-INOSITOL IN PATIENTS WITH A "POOR" RESPONSE IN THE IN VITRO FERTILIZATION PROGRAM

**E.A. Zakovryashin**✉**, I.E. Korneeva, E.V. Mityurina, E.S. Sannikova**

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; 4 Oparina Str., Moscow, Russian Federation 117997

Abstract

**Aim.** To evaluate the effect of myo-inositol administration in the periconceptional period on the parameters of the stimulated cycle, embryological stage and reproductive outcomes of in vitro fertilization (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) programs in patients with expected "poor" ovarian response.
**Design.** Prospective cohort study
**Materials and methods.** The prospective cohort study included 98 women with low ovarian reserve, corresponding to groups 3 and 4 of the POSEIDON classification (number of antral follicles < 5; anti-Mullerian hormone level < 1.2 ng/ml), planning treatment in the IVF program. The participants were divided into two groups using the envelope method. Patients of group 1 (n = 47) took the drug Inofert Forte (ITALFARMACO, Italy) daily for three months before entering the IVF program, the daily dose of which contained 1200 mg of myo-inositol with alpha-lactalbumin and 400 μg of folic acid. Women in group 2 (n = 51) took 400 mcg of folic acid during preparation for the treatment protocol.
**Results.** The total dose of gonadotropins (2250 (2025; 2287) IU) was significantly lower in group 1 patients taking myo-inositol compared to group 2 women (2400 (2250; 2662) IU), p = 0.017. There was a significant difference in the number of oocytes at metaphase II stage (2.61 ± 0.6 vs. 2.19 ± 0.7, p = 0.046), fertilization rate (79% vs. 70%, p = 0.043), and number of zygotes (1.95 ± 0.5 vs. 1.57 ± 0.6, p = 0.030) between group 1 and group 2 patients, respectively. The total number of blastocysts in women taking inositol-containing preparations was statistically significantly higher than in group 2 and amounted to 1.33 ± 0.6 vs. 1.0 ± 0.3 (p = 0.025), with an equal percentage of blastulation (69% and 67%). The number of class A blastocysts in group 1 amounted to 42% of their total number,

while in group 2 women this indicator did not exceed 24% (p = 0.174). When analyzing the outcomes of IVF/ICSI programs, there was a tendency to increase the frequency of clinical and progressive pregnancy in the group of myo-inositol priming without achieving statistically significant results compared to the group with standard preparation for the IVF program.
**Conclusion.** The using of myo-inositol in the periconceptional period may be one of the possible variants of the strategy to increase the effectiveness of ART programs in women with expected "poor" ovarian response to stimulation.

*Key words:* in vitro fertilization, infertility, priming, myo-inositol, poor ovarian response.

## Введение

Несмотря на значительный прогресс в области вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), ведение пациенток с низким овариальным резервом остается серьезной проблемой репродуктивной медицины. Частота случаев низкого овариального резерва, сопровождающегося снижением ответа яичников на стимуляцию в программах ВРТ, варьирует от 9 до 24% [1]. Однако с учетом того, что во всем мире отмечается устойчивая тенденция к позднему деторождению, распространенность данной патологии может достигать 45–47% среди всех женщин, проходящих лечение с использованием ВРТ [2].

Известно, что в 65% случаев низкий овариальный резерв закономерно связан с исходно сниженными показателями овариального резерва (количество антральных фолликулов (КАФ) < 5 или уровень антимюллерова гормона (АМГ) < 1,2 нг/мл) [3]. В настоящее время для оптимизации программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) у пациенток с прогнозируемым низким ответом яичников изучаются возможные стратегии применения модифицированных протоколов овариальной стимуляции и предварительной подготовки с помощью адъювантных препаратов, таких как дегидроэпиандростерон, гормон роста и коэнзим Q10 [4]. Поскольку убедительные доказательства значимой эффективности различных методов терапии, направленных на активацию фолликулогенеза у данной когорты женщин, отсутствуют, необходимы не только более масштабные рандомизированные исследования для оценки целесообразности их использования, но и поиск новых соединений, потенциально пригодных для применения в качестве адъювантов.

Результаты фундаментальных исследований, посвященных изучению многокомпонентного влияния мио-инозитола и его производных на ключевые этапы развития ооцитов и эмбрионов, позволили предложить стратегию адъювантного применения инозитолсодержащих препаратов в качестве одного из возможных подходов к повышению эффективности программ ЭКО/интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) у женщин с прогнозируемым низким ответом яичников.

**Цель исследования** — оценить влияние приема мио-инозитола в периконцепционном периоде на параметры стимулированного цикла, эмбриологического этапа и репродуктивные исходы программ ЭКО/ИКСИ у пациенток с ожидаемым «бедным» ответом яичников.

## Материалы и методы

В проспективное когортное исследование были включены 98 женщин с низким овариальным резервом, соответствующие 3-й и 4-й группам классификации POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing IndividualizeD Oocyte Number, 2015) (КАФ < 5; уровень АМГ < 1,2 нг/мл), планировавшие проведение программы ЭКО в научно-клиническом отделении вспомогательных репродуктивных технологий имени Фредерика Паулсена ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России в период с марта 2023 года по февраль 2024 года. Критериями включения были: возраст от 21 до 38 лет, индекс массы тела от 18,5 до 29,9 кг/м², уровень фолликулостимулирующего гормона < 15 МЕ/мл. В исследование не включались пациентки с противопоказаниями к переносу эмбрионов в свежем цикле (наличием внутриматочной патологии, гидросальпинкса), а также с выраженным мужским фактором бесплодия (установленной тяжелой олигоастенотератозооспермией, криптозооспермией или получением сперматозоидов в результате оперативного вмешательства у партнеров).

Методом конвертной рандомизации участницы были разделены на две группы. Пациентки 1-й группы (n = 47) принимали ежедневно в течение трех месяцев перед вступлением в программу ЭКО препарат Иноферт Форте (ITALFARMACO, Италия), суточная доза которого содержала 1200 мг мио-инозитола с альфа-лактальбумином и 400 мкг фолиевой кислоты. Женщины 2-й группы (n = 51) на этапе подготовки к протоколу лечения принимали 400 мкг фолиевой кислоты. Участницам было рекомендовано исключить из рациона другие биологически активные добавки за 3 месяца до программы ЭКО.

Гормональные показатели определяли на иммунохемилюминесцентном автоматическом анализаторе Immulite 2000 (Siemens, США) с использованием реагентов этой же компании, уровень АМГ — с помощью иммуноферментного набора AMH GEN II ELISA (Beckman Coulter, Inc., США).

Оценку овариального резерва осуществляли путем определения уровня АМГ в сыворотке крови на 2–3-й день менструального цикла и подсчета КАФ по данным ультразвукового исследования.

Стимуляцию функции яичников проводили с использованием фоллитропина-альфа в суточной дозе 225–300 МЕ начиная со 2–3-го дня менструального цикла. Цетрореликс в дозе 0,25 мг подкожно назначали ежедневно при достижении диаметра лидирующего фолликула 14 мм. При размере хотя бы одного фолликула 16–17 мм вводили триггер овуляции — хорионический гонадотропин (10 000 МЕ в/м). Через 36 часов после введения триггера выполняли трансвагинальную пункцию яичников.

Оплодотворение во всех случаях проводили методом ИКСИ. Индекс чувствительности яичников рассчитывался путем деления суммарной дозы гонадотропинов на количество ооцит-кумулюсных комплексов. Подсчет количества зигот с двумя пронуклеусами производили через 17–19 часов после оплодотворения. На 5-е сутки культивирования эмбрионы оценивали по качеству в соответствии с классификацией, предложенной D.K. Gardner и соавт. в 1999 году [5]. По морфологическим критериям эмбрионы были условно разделены на 3 класса: A, B и C. При наличии бластоцист осуществляли перенос эмбрионов в свежем цикле.

Для поддержки лютеиновой фазы использовали микронизированный вагинальный прогестерон (Ипрожин, ITALFARMACO, Италия) в дозе 600 мг в сутки, введение которого начинали со следующего дня после трансвагинальной пункции. Уровень β-субъединицы хорионического гонадотропина в сыворотке крови определяли через 14 дней после переноса эмбрионов. В случае положительного результата при сроке беременности 5–6 недель выполняли ультразвуковое исследование для диагностики клинической беременности.

Оценивались следующие показатели: суммарная доза гонадотропинов, длительность стимуляции, количество ооцит-кумулюсных комплексов, ооцитов на стадии метафазы II, зигот, число и качество бластоцист, частота клинической и прогрессирующей беременности, частота ранних репродуктивных потерь.

Статистический анализ произведен с помощью программного обеспечения Statistical Package for the Social Sciences v. 27.0.1.0. Результаты представлены как средние значения ± стандартное отклонение (M ± SD) с использованием непарного t-критерия для независимых данных. При отсутствии нормального распределения данных показатели представлены в виде медианы (Me), нижних и верхних квартильных значений (Q1; Q3, где Q1 — 25-й, Q3 — 75-й квартиль). Для сравнения непараметрических данных применялся критерий Манна — Уитни, для сравнения номинальных переменных — критерий хи-квадрат. Значение $p < 0,05$ установлено как статистически значимое.

Проведение данного исследования было одобрено комитетом по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. Все женщины подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

## Результаты

Клинико-анамнестические данные пациенток, включенных в исследование, представлены в *таблице 1*.

Группы были сопоставимы по анамнестическим данным и структуре факторов бесплодия.

**Таблица 1**

**Клинико-анамнестические данные женщин обследуемых групп**

| Показатели | 1-я группа (n = 47) | 2-я группа (n = 51) | P |
|---|---|---|---|
| Возраст, годы (Me (Q1; Q3)) | 35 (33; 37) | 34 (32; 36) | 0,220 |
| Индекс массы тела, кг/м$^2$ (Me (Q1; Q3)) | 26,3 (24,4; 27,9) | 26,3 (25,3; 27,9) | 0,407 |
| Длительность бесплодия, годы (Me (Q1; Q3)) | 5 (3; 6) | 5 (4; 6) | 0,554 |
| Неудачные попытки ЭКО в анамнезе, n (%) | 34/47 (72,3%) | 29/51 (52,4%) | 0,204 |
| Резекция яичников по поводу доброкачественных новообразований, n (%) | 9/47 (19,1%) | 8/51(15,7%) | 0,651 |
| Трубно-перитонеальный фактор, n (%) | 13/47 (27,7%) | 19/51 (37,3%) | 0,312 |
| Мужской фактор, n (%) | 14/47 (29,8%) | 13/51 (25,5%) | 0,634 |
| Сочетанный фактор, n (%) | 9/47 (19,1%) | 11/51 (21,6%) | 0,767 |
| Неясный генез, n (%) | 11/47 (21,3%) | 8/51 (15,7%) | 0,334 |
| Первичное бесплодие, n (%) | 23/47 (48,9%) | 29/51 (56,9%) | 0,432 |
| Вторичное бесплодие, n (%) | 24/47 (51,1%) | 22/51 (43,1%) | |
| Медицинский аборт, n (%) | 9/24 (37,5%) | 11/22(50%) | 0,393 |
| Неразвивающаяся беременность, n (%) | 10/24 (41,7%) | 7/22 (31,8%) | 0,489 |
| Своевременные роды, n (%) | 7/24 (29,2%) | 5/22 (22,7%) | 0,619 |

Отмечено, что оперативные вмешательства на яичниках по поводу доброкачественных новообразований ранее были выполнены у 19,1% женщин 1-й группы и 15,7% — 2-й. Неудачные попытки ЭКО в анамнезе имели 72,3% пациенток 1-й группы и 52,4% — 2-й. Около половины женщин из числа обследованных указали на наличие беременностей в анамнезе, которые в 41,7% и 31,8% случаев завершились ранними репродуктивными потерями, и только в каждом третьем случае — своевременными родами.

Результаты оценки гормонального статуса и параметров овариального резерва 98 пациенток на момент начала овариальной стимуляции представлены в *таблице 2*.

Показатели овариального резерва, определенные на основании подсчета КАФ по данным ультразвукового исследования на 2–3-й день цикла и уровня АМГ в сыворотке крови, были снижены у всех женщин, включенных в настоящее исследование. Базальные концентрации гонадотропных гормонов, тиреотропного гормона и эстрадиола соответствовали нормативным значениям и не различались между группами.

Параметры овариальной стимуляции и эмбриологического этапа программы ЭКО/ИКСИ представлены в *таблице 3*.

Параметры стимулированного цикла демонстрировали сопоставимые стартовые дозы гонадотропинов и равную продолжительность овариальной стимуляции в обеих группах исследования. Однако суммарная доза рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (2250 (2025; 2287) МЕ) оказалась статистически значимо ниже у пациенток

**Таблица 2**

**Гормональный статус и параметры овариального резерва**

| Показатели | 1 группа (n = 47) | 2 группа (n = 51) | P |
|---|---|---|---|
| Количество антральных фолликулов, абс. (M ± SD) | 3,24 ± 0,7 | 3,3 ± 0,6 | 0,669 |
| Антимюллеров гормон, нг/мл (Me (Q1; Q3)) | 0,76 (0,55; 0,89) | 0,79 (0,61; 1,01) | 0,344 |
| Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл (Me (Q1; Q3)) | 9,7 (8,2; 10,2) | 8,62 (8,1; 10,5) | 0,189 |
| Лютеинизирующий гормон, мМЕ/мл, (Me (Q1; Q3)) | 4,2 (3,4; 4,9) | 4,3 (3,3; 4,5) | 0,436 |
| Эстрадиол, пмоль/л (Me (Q1; Q3)) | 122 (111; 135) | 125 (115; 143) | 0,249 |
| Тиреотропный гормон, МЕ/л (Me (Q1; Q3)) | 1,49 (1,44; 1,62) | 1,58 (1,46; 1,66) | 0,091 |

**Таблица 3**

**Параметры стимулированного цикла и эмбриологического этапа программы ЭКО/ИКСИ**

| Показатели | 1-я группа (n = 47) | 2-я группа (n = 51) | P |
|---|---|---|---|
| Стартовая доза гонадотропинов, МЕ (M ± SD) | 242 ± 32 | 253 ± 37 | 0,325 |
| Продолжительность стимуляции, дни (M ± SD) | 9,52 ± 0,5 | 9,76 ± 0,7 | 0,243 |
| Суммарная доза гонадотропинов, МЕ (Me (Q1; Q3)) | 2250 (2025; 2287) | 2400 (2250; 2662) | 0,017 |
| Количество преовуляторных фолликулов (M ± SD) | 3,19 ± 0,75 | 3,10 ± 0,7 | 0,673 |
| Количество ооцит-кумулюсных комплексов (M ± SD) | 2,81 ± 0,7 | 2,62 ± 0,8 | 0,432 |
| Количество ооцитов MII (M ± SD) | 2,61 ± 0,6 | 2,19 ± 0,7 | 0,046 |
| Индекс чувствительности яичников (суммарная доза гонадотропинов/количество ооцит-кумулюсных комплексов) (Me (Q1; Q3)) | 800 (750; 1125) | 833 (750; 1200) | 0,030 |
| Количество зигот (M ± SD) | 1,95 ± 0,5 | 1,57 ± 0,6 | 0,032 |
| Частота оплодотворения (%) | 79% | 70% | 0,043 |
| Количество бластоцист (M ± SD) | 1,33 ± 0,6 | 1 ± 0,3 | 0,025 |
| Процент бластуляции (%) | 69% | 67% | 0,857 |
| Количество бластоцист класса A (M ± SD) | 0,52 ± 0,5 | 0,24 ± 0,4 | 0,059 |
| Процент бластоцист класса A (%) | 42% | 24% | 0,174 |
| Количество бластоцист класса B (M ± SD) | 0,57 ± 0,6 | 0,38 ± 0,5 | 0,268 |
| Количество бластоцист класса C (M ± SD) | 0,24 ± 0,4 | 0,39 ± 0,6 | 0,377 |
| Количество перенесенных эмбрионов (M ± SD) | 1,24 ± 0,5 | 1,0 ± 0,4 | 0,088 |

1-й группы, принимавших мио-инозитол (Иноферт Форте), по сравнению с аналогичным показателем женщин 2-й группы (2400 (2250; 2662) МЕ), p = 0,017.

Количество преовуляторных фолликулов и число полученных ооцит-кумулюсных комплексов в группах не различались. Статистически значимые различия касались увеличения числа ооцитов на стадии метафазы II у пациенток 1-й группы (2,61 ± 0,6) по сравнению со 2-й (2,19 ± 0,7, p = 0,046), частоты оплодотворения (79% против 70%, p = 0,043) и количества зигот (1,95 ± 0,5 против 1,57 ± 0,6, p = 0,030) соответственно.

Общее число бластоцист у женщин 1-й группы, принимавших инозитол-содержащий препарат, оказалось статистически значимо выше аналогичного показателя пациенток 2-й группы и составило 1,33 ± 0,6 против 1,0 ± 0,3 (p = 0,025), несмотря на сопоставимый процент бластуляции (69% и 67%). Количество бластоцист классов A, B, C не различалось по группам, однако у пациенток 1-й группы 42% от их общего числа составили бластоцисты класса A, в то время как у женщин 2-й группы этот показатель не превышал 24% (p = 0,174).

Перенос эмбрионов был выполнен 44 (93,6%) и 46 (90%) пациенткам в 1-й и 2-й группах соответственно. Число перенесенных эмбрионов в группах не различалось. Исходы программ ЭКО/ИКСИ представлены в *таблице 4*.

Несмотря на то, что пациентки обеих групп были сопоставимы по исходам программ ЭКО/ИКСИ, отмечена тенденция к увеличению частоты наступления клинической и прогрессирующей беременности в группе пациенток, принимавших мио-инозитол (Иноферт Форте). Однако разница между этими показателями не достигала статистической значимости, возможно, ввиду малой выборки пациенток.

## Обсуждение

Молекула мио-инозитола представляет собой спирт циклогексана, участвующий во многих биологических процессах организма человека, в том числе во внутриовариальной координации функционирования женской репродуктивной системы. Производные мио-инозитола и его стереоизомеры являются важными компонентами ооцитарного микроокружения, регулирующими работу сигнальных путей от рецептора фолликулостимулирующего гормона, синтез стероидных гормонов, а также отвечающими за внутриклеточные колебания Ca2+ во время процесса оплодотворения [6, 7].

Одним из показателей эффективности дозы фолликулостимулирующего гормона является количество ооцитов, полученных в цикле ВРТ. Несмотря на наличие доказательств положительной взаимосвязи «доза – ответ», существуют противоречивые данные относительно того, действительно ли высокие дозы гонадотропинов полезны для получения большего числа ооцитов. Появляется все больше доказательств, демонстрирующих отсутствие позитивного эффекта высоких доз фолликулостимулирующего гормона даже у пациенток с низким овариальным резервом и «бедным» ответом. По данным некоторых авторов, использование чрезмерных доз гонадотропинов независимо от возраста женщины приводит к преждевременной экспансии кумулюсных клеток, нарушению регуляции созревания ооцитов, снижению их качества и частоты живорождения [8]. Кроме того, обсуждается негативное влияние высоких доз гонадотропинов на рецептивность эндометрия из-за возрастания уровней эстрадиола и прогестерона и, как следствие, смещения окна имплантации [9].

Результаты настоящего исследования показали, что применение мио-инозитола (Иноферт Форте) на этапе подготовки к программе ЭКО/ИКСИ у пациенток 1-й группы с низким овариальным резервом приводило к снижению курсовой дозы гонадотропинов (2250 (2025; 2287) МЕ против 2400 (2250; 2662) МЕ, p = 0,017), необходимой для адекватного ответа яичников на стимуляцию, получению большего количества зрелых ооцитов (2,61 ± 0,6 против 2,19 ± 0,70, p = 0,032) и уменьшению индекса чувствительности яичников (800 (750; 1125) против 833 (750; 1200), p = 0,030), имеющего положительную прогностическую ценность в отношении наступления беременности.

В исследованиях F. Caprio и соавт. (2015) и S. Mohammadi и соавт. (2021), изучавших возможность применения мио-инозитола для улучшения исходов программ ЭКО у пациенток с низким овариальным резервом, также отмечено снижение суммарной дозы гонадотропинов (1975 ± 298 МЕ против 2212 ± 312 МЕ, p < 0,05 и 4752 ± 432 МЕ против 5490 ± 492 МЕ, p < 0,001 соответственно) и индекса чувствительности яичников (p < 0,05) [10, 11]. Снижение порога чувствительности яичников к гонадотропинам при приеме инозитолсодержащих препаратов объясняется тем, что мио-инозитол является фундаментальным

**Таблица 4**

**Исходы программ ЭКО/ИКСИ**

| Исходы | 1-я группа (n = 47) | 2-я группа (n = 51) | P |
|---|---|---|---|
| Биохимическая беременность | 12/44 (27,3%) | 8/46 (17,4%) | 0,260 |
| Клиническая беременность | 8/44 (18,2%) | 3/46 (6,5%) | 0,091 |
| Ранние репродуктивные потери | 4/44 (9,1%) | 2/46 (4,3%) | 0,367 |
| Прогрессирующая беременность | 4/44 ( 9,1%) | 1/46 (2,2%) | 0,152 |

компонентом сложных инозитолфосфатных макромолекул, играющих ключевую роль в передаче сигналов от рецепторов фолликулостимулирующего гормона к нижележащим структурам гранулезных клеток. Насыщение клеточных мембран вторичными инозитолфосфатными мессенджерами обеспечивает повышенную активность сигнальных путей, идущих от эффекторных Gq-белков рецептора фолликулостимулирующего гормона, и тем самым положительно влияет на рост и дифференцировку клеток гранулезы, стимулирует процесс стероидогенеза. Кроме того, установлен фолликулостимулирующий гормон-независимый механизм регуляции синтеза стероидных гормонов: мио-инозитол усиливает продукцию фермента ароматазы, что приводит к повышению выработки эстрогенов [12].

Поскольку ооциты не способны к гликолизу, синтезу холестерина и производству определенных аминокислот, для их развития требуется метаболическая кооперативность с гранулезными клетками. Через щелевые трансзональные контакты обеспечивается транспорт в ооциты сигнальных молекул и метаболитов, включая циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ) и энергетические субстраты (молочную кислоту и пируват), необходимые для созревания ядра и цитоплазмы, а также для предотвращения преждевременного возобновления мейоза на более поздних стадиях развития. Понимание ключевой роли инозитол-опосредованных сигнальных путей в пролиферации и дифференцировке соматических фолликулярных клеток, стероидогенезе, важности метаболического синергизма между клетками гранулезы и ооцитом позволило предположить, что применение препаратов мио-инозитола может положительно влиять на компетентность ооцитов [13]. К аналогичному выводу в ходе своего исследования пришли K. Ravanos и соавт. (2017), которые установили сильную корреляцию между высокими концентрациями мио-инозитола в фолликулярной жидкости и получением большего количества зрелых ооцитов, бластоцист хорошего и отличного качества [14].

По результатам настоящей работы у пациенток обследованных групп с исходно сопоставимыми пулами антральных фолликулов не было выявлено различий по количеству преовуляторных фолликулов (3,19 ± 0,75 и 3,10 ± 0,7, p = 0,673) и полученных ооцит-кумулюсных комплексов (2,81 ± 0,7 и 2,62 ± 0,8, p = 0,432). Однако число ооцитов на стадии метафазы II было значительно больше у пациенток 1-й группы, принимавших мио-инозитол — Иноферт Форте (2,61 ± 0,6 против 2,19 ± 0,7, p = 0,046). В исследовании F. Caprio и соавт. (2015) на фоне приема мио-инозитола у пациенток с низким овариальным резервом также не было отмечено увеличение количества полученных ооцит-кумулюсных комплексов, но доля зрелых ооцитов показала статистически значимую положительную динамику (80,5% против 66,6%, p < 0,05). S. Mohammadi и соавт. (2021) тоже наблюдали тенденцию к получению большего количества ооцит-кумулюсных комплексов, ооцитов на стадии метафазы II в группе пациенток, принимавших мио-инозитол в комбинации с 400 мкг фолиевой кислоты, однако эти показатели не достигли статистической значимости [10, 11].

Поскольку качество и зрелость ооцитов играют решающую роль в успешном оплодотворении, мы оценили влияние приема мио-инозитола в периконцепционном периоде на эмбриологические параметры программы ЭКО/ИКСИ и установили, что количество зигот у пациенток 1-й группы статистически значимо превышало их число у женщин 2-й группы (1,95 ± 0,5 и 1,57 ± 0,6 соответственно, p = 0,030). Частота оплодотворения составила 79% и 70% (p = 0,043). Полученные нами данные контрастировали с итогами пилотного исследования F. Caprio и соавт., не обнаружившими улучшения оплодотворения в группе пациенток, принимавших мио-инозитол (87% против 85%, p > 0,05). Однако в более поздних работах L. Nazari и соавт. (2020) и S. Mohammadi и соавт. (2021) отметили значимое увеличение частоты оплодотворения в группе вмешательства (88,3% против 72,3%, p = 0,01 и (68,6% против 40,75%, p = 0,02 соответственно) [10, 11, 15].

Можно предположить, что увеличение частоты оплодотворения при приеме мио-инозитола реализуется не только за счет более высокого энергетического потенциала яйцеклетки, но и в результате активного участия инозитолфосфатных мессенджеров в процессе активации ооцита. Процесс возобновления мейоза в ооците инициируется сперматозоидом, когда он высвобождает специфичный фактор PLCζ и активирует сигнальные каскады образования из липида фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата диацилглицерина и инозитол-1,4,5-трифосфата (InsP3). InsP3 связывается со специфическими рецепторами на мембране эндоплазматического ретикулума, вызывает конформационные изменения Ca2+-каналов и выход запасов Ca2+ в цитоплазму яйцеклетки, что приводит к разрушению регуляторов клеточного цикла секурина и циклина B1 и обеспечивает успешное завершение мейотического деления в ооците [16].

Анализируя показатели эмбриологического этапа программы ЭКО/ИКСИ, мы отметили, что у пациенток 1-й группы, принимавших мио-инозитол (Иноферт Форте), число эмбрионов, соответствующих 5-м суткам развития, составило 1,33 ± 0,6 и значимо превышало аналогичный показатель у женщин 2-й группы (1,0 ± 0,3, p = 0,025). Поскольку частота бластуляции в обеих группах была сопоставима (69% и 67%, p = 0,857), вероятным ключевым фактором получения большего числа бластоцист у женщин 1-й группы послужило большее количество ооцитов и зигот. При оценке распределения эмбрионов по классам отмечено некоторое увеличение бластоцист класса A у пациенток 1-й группы (0,52 ± 0,5 против 0,24 ± 0,4 во 2-й группе, p = 0,059). Полученные нами данные согласуются с результатами исследования L. Nazari и соавт. (2020), в котором был выявлен значимый рост количества эмбрионов класса A (67,2% против 36,5%, p < 0,001) и снижение числа бластоцист классов B (22,6% против 35,6%, p = 0,04) и C (10,2% против 28%, p = 0,01) в группе приема инозитолсодержащих препаратов [14].

Анализируя исходы программы ЭКО/ИКСИ в настоящем исследовании, мы не выявили значимой

разницы в частоте наступления клинической (18,2% против 6,5%, p = 0,091) и прогрессирующей (9,1% против 2,2%, p = 0,152) беременностей, хотя тенденция к лучшим показателям отмечена у женщин 1-й группы. Количество ранних репродуктивных потерь в группах не различалось. Аналогичные результаты были получены и в ранее опубликованных исследованиях, проведенных на небольших выборках пациентов, имеющих изначально крайне неблагоприятный прогноз наступления беременности ввиду сниженного овариального резерва, что, по мнению авторов, не позволяет объективно оценить репродуктивные исходы [10, 11]. Поэтому для получения окончательных результатов необходимо продолжить исследования в этом направлении с использованием современных молекулярных методов оценки влияния преконцепционной терапии мио-инозитолом на метаболизм ооцитов и фолликулярных соматических клеток во время овариальной стимуляции.

## Заключение

Применение мио-инозитола в периконцепционном периоде может быть одним из возможных вариантов стратегии повышения эффективности программ ВРТ у женщин со сниженным овариальным резервом и ожидаемым «бедным» ответом яичников.

## Литература


1. Xu Z., Tong W., Yang Z., Zhang H. et al. Comparative efficacy of different growth hormone supplementation protocols in improving clinical outcomes in women with poor ovarian response undergoing assisted reproductive therapy: a network meta-analysis. *Sci. Rep*. 2024;14(1):3377. DOI: 10.1038/s41598-024-53780-z
2. Conforti A., Esteves S.C., Picarelli S., Iorio G. et al. Novel approaches for diagnosis and management of low prognosis patients in assisted reproductive technology: the POSEIDON concept. *Panminerva Med.* 2019;61(1): 24–9. DOI: 10.23736/S0031-0808.18.03511-5
3. Haahr T., Dosouto C., Alviggi C., Esteves S.C. et al. Management strategies for POSEIDON groups 3 and 4. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019;10:614. DOI: 10.3389/fendo.2019.00614
4. Galatis D., Kalopita K., Grypiotis I., Flessas I. et al. Researching the phenomenon of poor ovarian responders and management strategies in IVF: a narrative review. *Acta Med. Acad.* 2022;51(2):108–22. DOI: 10.5644/ama2006-124.379
5. Gardner D.K., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 1999;11(3):307–11
6. Dinicola S., Unfer V., Facchinetti F., Soulage C.O. et al. Inositols: from established knowledge to novel approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10575. DOI: 10.3390/ijms221910575
7. Russo M., Forte G., Montanino Oliva M., Laganà A.S. et al. Melatonin and myo-inositol: supporting reproduction from the oocyte to birth. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(16):8433. DOI: 10.3390/ijms22168433
8. Clark Z.L., Thakur M., Leach R.E., Ireland J.J. FSH dose is negatively correlated with number of oocytes retrieved: analysis of a data set with ~650,000 ART cycles that previously identified an inverse relationship between FSH dose and live birth rate. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2021;38(7):1787–97. DOI: 10.1007/s10815-021-02179-0
9. Munch E.M., Sparks A.E., Zimmerman M.B., Van Voorhis B.J. et al. High FSH dosing is associated with reduced live birth rate in fresh but not subsequent frozen embryo transfers. *Hum. Reprod.* 2017;32(7):1402–9. DOI: 10.1093/humrep/dex094
10. Caprio F., D'Eufemia M.D., Trotta C., Campitiello M.R. et al. Myo-inositol therapy for poor-responders during IVF: a prospective controlled observational trial. *J. Ovarian Res.* 2015;8:37. DOI: 10.1186/s13048-015-0167-x
11. Mohammadi S., Eini F., Bazarganipour F., Taghavi S.A. et al. The effect of Myo-inositol on fertility rates in poor ovarian responder in women undergoing assisted reproductive technique: a randomized clinical trial. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2021;19(1):61. DOI: 10.1186/s12958-021-00741-0
12. Bizzarri M., Monti N., Piombarolo A., Angeloni A. et al. Myo-inositol and D-chiro-inositol as modulators of ovary steroidogenesis: a narrative review. *Nutrients.* 2023;15(8):1875. DOI: 10.3390/nu15081875
13. Bashiri Z., Sheibak N., Amjadi F., Zandieh Z. The role of myo-inositol supplement in assisted reproductive techniques. *Hum. Fertil. (Camb.).* 2023;26(5):1044–60. DOI: 10.1080/14647273.2022.2073273
14. Ravanos K., Monastra G., Pavlidou T., Goudakou M. et al. Can high levels of D-chiro-inositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017;21(23):5491–8. DOI: 10.26355/eurrev_201712_13940
15. Nazari L., Salehpour S., Hosseini S., Saharkhiz N. et al. Effect of myo-inositol supplementation on ICSI outcomes among poor ovarian responder patients: a randomized controlled trial. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 2020;49(5):101698. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101698
16. Uh K., Hay A., Chen P., Reese E. et al. Design of novel oocyte activation methods: the role of zinc. *Biol. Reprod.* 2022;106(2):264–73. DOI: 10.1093/biolre/ioab235

Статья на
**journalgynecology.ru**

**URL:**
https://journalgynecology.ru/statyi/effektivnost-prajminga-mio-inozitolom-u-pacientok-s-bednym-otvetom-v-programme-ekstrakorporalnogo-oplodotvoreniya/