

Пасечко Н.В. , Кульчінська В.М. , Кадубець С.В. 

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Україна

## Застосування міо-інозитулу в жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом та ожирінням на тлі дефіциту вітаміну D

For citation: Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(5):443-447. doi: 10.22141/2224-0721.17.5.2021.241525

**Резюме. Актуальність.** Захворювання щитоподібної залози на сьогодні посідають перше місце серед усієї ендокринної патології. Тісний функціональний взаємозв'язок тиреоїдної та репродуктивної систем зумовлює високу ймовірність розвитку поєднаних порушень при розладах однієї з цих ланок гомеостазу. Проблема порушень репродуктивного здоров'я зумовлює особливо серйозне занепокоєння у всьому світі та є актуальною щодо вивчення характеру впливу захворювань щитоподібної залози як на період фертильності, так і на саму вагітність, особливо за умов коморбідності. **Метою дослідження** було вивчити вплив міо-інозитулу на репродуктивну функцію жінок із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту та ожиріння. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 98 пацієнток віком 18–40 років із субклінічним гіпотиреозом, надмірною масою тіла або ожирінням на тлі аутоімунного тиреоїдиту, які були рандомізовані на дві групи. Пацієнтки першої групи ( $n = 49$ ) до основного лікування отримували міо-інозитол у дозі 2000 мг/добу та холекальциферол у дозі 2000 МО/добу. Пацієнтки другої групи ( $n = 49$ ) до основного лікування отримували лише холекальциферол у дозі 2000 МО/добу. **Результати.** У 90,81 % жінок із субклінічним гіпотиреозом відзначався дефіцит вітаміну D, у 9,19 % — недостатність вітаміну D. Було виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та рівнем антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) ( $r = -0,189$ ,  $p < 0,05$ ). Виявлено негативний кореляційний зв'язок слабкої сили між рівнем 25(OH)D та рівнем індексу НОМА ( $r = -0,168$ ,  $p < 0,05$ ). Призначення міо-інозитулу разом з вітаміном D призвело до вірогідного підвищення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, а також до зниження титру антитіл до ТПО. **Висновки.** Встановлено позитивний вплив міо-інозитулу в поєднанні з вітаміном D на функціональний стан щитоподібної залози, на рівень антитіл до ТПО та рівень індексу НОМА в жінок репродуктивного віку з субклінічним гіпотиреозом та ожирінням.

**Ключові слова:** субклінічний гіпотиреоз; міо-інозитол; вітамін D

### Вступ

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) на сьогодні посідають перше місце серед усієї ендокринної патології та залишаються однією з найбільш складних проблем [1, 2]. Гіпотиреоз є однією з найпоширеніших форм тиреоїдної патології і визначається у 8 % дорослого населення нашої планети. Частота гіпотиреозу серед жінок становить від 4 до 21 % [3, 4].

Саме гіпотиреоз є найчастішим варіантом порушень функції ЩЗ у жінок з неплідністю. Частота його в цій групі перебуває в межах від 2 до 25 % [5].

Субклінічний гіпотиреоз (підвищений рівень тиротропного гормону (ТТГ) при нормальному рівні вільного тироксину) у жінок репродуктивного віку часто є причиною порушень менструального циклу та, в подальшому, виникнення безпліддя [6]. І навіть якщо при субклінічному гіпотиреозі вагітність може наступити, в цих жінок спостерігається високий ризик невиношування вагітності, порушення розвитку плода й акушерських ускладнень [7].

Тісний функціональний взаємозв'язок тиреоїдної та репродуктивної систем зумовлює високу ймовір-



© 2021. The Authors. This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Кульчінська Вероніка Миколаївна, аспірант кафедри внутрішньої медицини № 1, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: v.m.kulchinska@gmail.com, тел.: +38 (097) 848 42 06.

For correspondence: Veronika Kulchinska, graduate student of the Department of internal medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: v.m.kulchinska@gmail.com, phone: +38 (097) 848 42 06.

Full list of authors information is available at the end of the article.

ність розвитку поєднаних порушень при розладах однієї з цих ланок гомеостазу. Проблема порушень репродуктивного здоров'я зумовлює особливо серйозне занепокоєння в усьому світі та є актуальною щодо вивчення характеру впливу захворювань ЩЗ як на період фертильності, так і на саму вагітність, особливо за умов коморбідності [8].

На сьогодні все більше сучасних клінічних досліджень підтверджують необхідність застосування міо-інозитулу при різноманітних патологічних станах, включаючи захворювання ЩЗ, оскільки міо-інозитол є попередником синтезу фосфоінозитидів, які беруть участь у передачі сигналу фосфатидилінозитулу та відіграють вирішальну роль у декількох клітинних процесах [9]. У клітинах ЩЗ фосфатидилінозитол бере участь у сигналізації внутрішньоклітинного ТТГ за допомогою фосфатидилінозитулу-3,4,5-трисфосфату. В останні роки зростаючий інтерес до ролі міо-інозитулу в патофізіології ЩЗ став поштовхом до нових досліджень щодо його можливої участі при субклінічному гіпотиреозі й аутоімунному тиреоїдиті (АІТ) [10].

**Мета:** дослідити вплив міо-інозитулу на репродуктивну функцію жінок із субклінічним гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту та ожиріння.

## Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 98 пацієнток віком від 18 до 40 років із субклінічним гіпотиреозом, надмірною масою тіла або ожирінням на тлі АІТ. З дослідження виключали пацієнток із супутніми хронічними соматичними захворюваннями тяжкого або прогресуючого перебігу. Відповідно до рівня ТТГ була призначена замісна терапія препаратами левотироксину.

В свою чергу, жінки з субклінічним гіпотиреозом, надмірною масою тіла або ожирінням на тлі АІТ були рандомізовані на дві групи. Пацієнтки першої групи ( $n = 49$ ) до основного лікування отримували міо-інозитол у дозі 2000 мг/добу та холекальциферол у дозі 2000 МО/добу. Пацієнтки другої групи ( $n = 49$ ) до основного лікування отримували лише холекальциферол у дозі 2000 МО/добу.

Включеним у дослідження пацієнткам проводилося клінічне, антропометричне та біохімічне обстеження. Вимірювали ріст (см), масу тіла (кг), індекс маси тіла (ІМТ), визначали рівень ТТГ, вільного тироксину ( $vT_4$ ), вільного трийодтироніну ( $vT_3$ ), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ ТПО), індекс НОМА, рівень вітаміну D — 25(ОН)D.

Функціональний стан ЩЗ досліджували шляхом визначення рівнів ТТГ,  $vT_4$ ,  $vT_3$  у сироватці крові за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на автоматичному аналізаторі Roche «Cobas-411» з використанням реактивів компанії Roche Diagnostics (Німеччина). Рівень АТ ТПО визначали за допомогою набору Orgentec GmbH (Німеччина). Діагноз АІТ встановлювали на основі підвищеного рівня ТТГ, підвищеного принаймні вдвічі титру АТ ТПО і даних ультразвукової діагностики ЩЗ. Індекс інсулінорезистентності (індекс НОМА) розраховували за формулою:  $\text{НОМА-IR} = \text{інсу-$

лін натше (мкМО/мл)  $\times$  глюкоза натше (ммоль/л)/22,5. Нормальним значенням вважали показник  $< 3,0$ .

Рівень вітаміну D — 25(ОН)D визначали за допомогою імунохемілюмінесцентного методу ECLIA на аналізаторі Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина) з використанням тест-систем cobas. Дослідження проводили в осінньо-зимовий період.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з застосуванням пакета програм для статистичного аналізу STATISTICA 12. Для оцінки ступеня взаємозв'язку проводили кореляційний аналіз із розрахунком лінійного коефіцієнта кореляції ( $r$ ) та його вірогідності ( $p$ ). Метод Пірсона вважають найточнішим для вивчення кореляції, оскільки ми одночасно отримуємо інформацію про напрямок взаємодії (пряма +, обернена –) та силу зв'язку (від 0 до 1). Якщо  $r = 0$ , вважають, що зв'язок відсутній, інтервал  $0-0,3$  вказує на слабку кореляцію, проміжок  $0,3-0,7$  свідчить про асоціацію середньої сили, а відрізок від  $0,7$  до  $1,0$  — про сильний зв'язок. Значущість відмінностей між величинами вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

Всіма пацієнтками було підписано інформовану згоду на участь у дослідженні. Після отримання висновку етичної комісії при Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського (протокол 63 від 16.03.2020) виконувалося дослідження з дотриманням усіх морально-етичних принципів із урахуванням Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень (World Medical Association Declaration of Helsinki).

## Результати

Серед обстежених 98 пацієнток із субклінічним гіпотиреозом, надмірною масою тіла або ожирінням та АІТ у 89 (90,81 %) відзначався дефіцит вітаміну D (вміст 25(ОН)D  $< 20$  нг/мл), у 9 (9,19 %) — недостатність вітаміну D (вміст 25(ОН)D  $20-30$  нг/мл).

У всіх обстежених жінок рівень АТ ТПО перевищував 85 МО/мл. Був виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнями 25(ОН)D та АТ ТПО ( $r = -0,189$ ,  $p < 0,05$ ).

При розрахунку індексу НОМА виявлено його рівень  $5,12 \pm 1,46$ , при цьому в жінок з надмірною вагою індекс НОМА становив  $4,22 \pm 0,68$ , тоді як у жінок з ожирінням —  $5,18 \pm 0,78$ . Виявлено негативний кореляційний зв'язок слабкої сили між рівнем 25(ОН)D та рівнем індексу НОМА ( $r = -0,168$ ,  $p < 0,05$ ).

Пацієнтки обох досліджуваних груп були порівнянні за віком, антропометричними показниками, рівнями вітаміну D, індексом НОМА та рівнем тиреоїдних гормонів (табл. 1, 2).

Після трьох місяців лікування пацієнтів першої групи міо-інозитолом у дозі 2000 мг/добу та холекальциферолом у дозі 2000 МО/добу, а пацієнтів другої групи — лише холекальциферолом у дозі 2000 МО/добу була виявлена вірогідна різниця між показниками в обох досліджуваних групах (табл. 3).

Призначення препарату міо-інозитулу в дозі 2000 мг/добу разом із холекальциферолом 2000 МО/до-

бу сприяло вірогідному підвищенню рівня вітаміну 25(OH)D у сироватці крові, зниженню рівня ТТГ, а також зниженню рівня АТ ТПО та індексу НОМА.

## Обговорення

Інозитол (вітамін В<sub>8</sub>) — це циклічний шестиатомний спирт циклогексану (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>), який має 9 стереоізомерів [11, 12]. Міо-інозитол та D-хіро-інозитол — це два основні стереоізомери інозиту, що утворюються після епімеризації гідроксильних груп інозиту та мають інсуліносенситайзерні властивості [13]. Декілька досліджень продемонстрували, що міо-інозитол є попередником синтезу фосфоінозитидів, які є частиною шляху трансдукції сигналу фосфатиділінозиту через плазматичну мембрану, за допомогою другого месенджера 1,4,5-трифосфату, який модулює внутрішньоклітинний викид Ca<sup>2+</sup> [14]. Тому він виступає в ролі другого месенджера, що регулює діяльність гормонів, таких як інсулін, фолікулостимулюючий гормон та ТТГ [15]. Щодо передачі сигналів ТТГ, то після зв'язування ТТГ з його рецептором на поверхні клітин ЩЗ на додаток до синтезу тиреоїдних гормонів він стимулює ріст і диференціацію клітин. Це зв'язування з рецепторами ТТГ активує два пострецепторні каскади: один включає аденилілциклазу, що призводить до збільшення внутрішньоклітинного циклічного АМФ та фосфорилування протеїнкінази А, а також до активації цито-

зольних та ядерних білків-мішеней; інший — залежний від інозиту і включає шлях, залежний від фосфоліпази С, інозитол-фосфату Ca<sup>2+</sup>/діацилглицерину, що призводить до посилення утворення перекису водню (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Крім того, хоча шлях цАМФ бере більшу участь у зростанні клітин, їх диференціації та секреції гормонів ЩЗ (Т<sub>4</sub>-Т<sub>3</sub>), інозитол-залежний шлях регулює опосередковане H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> йодування тиреоглобуліну [16].

У 2013 році М. Nordio та R. Rajalich досліджували ефективність перорального лікування міо-інозитолом жінок із субклінічним гіпотиреозом, пов'язаним з АПТ. Сорок вісім пацієток, у яких рівень ТТГ становив від 4,01 до 9,99 мМО/л на тлі позитивних титрів антитіл до ТПО і тиреоглобуліну, були розподілені на дві групи, які отримували або 600 мг міо-інозиту та 83 мкг селену, або лише 83 мкг селену протягом шести місяців. Наприкінці дослідження автори виявили вірогідне покращення показників функціонального стану ЩЗ у групі жінок, які отримували комбіноване лікування міо-інозитолом та селеном: зниження рівня ТТГ на 31 % (від 4,4 ± 0,9 до 3,1 ± 0,6 мМО/мл), зниження рівня антитіл до ТПО на 44 % та зменшення рівня антитіл до ТГ на 48 % (p < 0,01 для кожного показника). На відміну від цього, у жінок групи, яка отримувала лише селен, спостерігалось зниження лише рівня антитіл, без зміни рівня ТТГ [17].

Подальші дослідження також підтверджують позитивний вплив міо-інозиту. G. Morgante та співавт. досліджу-

**Таблиця 1. Вік та антропометричні показники пацієток досліджуваних груп**

Показник	Пацієтки першої групи (n = 49)	Пацієтки другої групи (n = 49)
Вік, роки	28,46 ± 4,80	29,14 ± 5,20
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,12 ± 3,90	29,76 ± 3,60
Доза левотироксину, мкг/добу	37,5 ± 12,5	37,5 ± 12,5

**Таблиця 2. Досліджувані показники рівня вітаміну D, функціонального стану щитоподібної залози, титру АТ ТПО, індексу НОМА в обох обстежуваних групах до лікування**

Показник	Пацієтки першої групи (n = 49)	Пацієтки другої групи (n = 49)	P
25(OH)D, нг/мл	16,8 ± 6,4	15,6 ± 6,6	> 0,05
ТТГ, мМО/л	5,2 ± 1,2	5,5 ± 1,4	> 0,05
Т <sub>4</sub> вільний, пмоль/л	12,1 ± 1,7	11,8 ± 1,6	> 0,05
Т <sub>3</sub> вільний, пмоль/л	3,1 ± 0,6	2,8 ± 0,7	> 0,05
АТ ТПО, МО/мл	598,4 ± 118,8	542,0 ± 120,2	> 0,05
Індекс НОМА	5,8 ± 1,2	5,3 ± 0,9	> 0,05

**Таблиця 3. Досліджувані показники рівня вітаміну D, функціонального стану щитоподібної залози, титру АТ ТПО, індексу НОМА в обох обстежуваних групах після трьох місяців лікування**

Показник	Пацієтки першої групи (n = 49)	Пацієтки другої групи (n = 49)	P
25(OH)D, нг/мл	33,2 ± 0,8	32,6 ± 1,2	> 0,05
ТТГ, мМО/л	2,7 ± 0,8	3,6 ± 1,2	< 0,05
Т <sub>4</sub> вільний, пмоль/л	15,4 ± 2,1	15,1 ± 1,9	> 0,05
Т <sub>3</sub> вільний, пмоль/л	3,8 ± 0,5	3,3 ± 0,7	> 0,05
АТ ТПО, МО/мл	296,6 ± 80,4	376,2 ± 96,4	< 0,05
Індекс НОМА	3,9 ± 0,9	4,6 ± 0,8	> 0,05

вали поширеність субклінічного гіпотиреозу у пацієнок з інсулінорезистентністю на тлі синдрому полікістозних яєчників та можливий ефект міо-інозитулу як сенсibiliзатора інсуліну. Через 6 місяців лікування міо-інозитолом у поєднанні з метформіном рівень ТТГ вірогідно зменшився (з  $4,00 \pm 1,98$  до  $2,35 \pm 1,65$  мМО/л) порівняно з показниками в групі жінок, які використовували лише метформін [18].

Подальші дослідження оцінювали ефект лікування міо-інозитолом у більшій когорті пацієнтів. Клінічне випробування на 86 пацієнтах із субклінічним гіпотиреозом та АІТ, які отримували 600 мг міо-інозитулу та 83 мкг селену протягом шести місяців, продемонструвало вірогідне зниження рівня ТТГ (з  $4,32 \pm 0,06$  мМО/л до  $3,12 \pm 0,09$  мМО/л;  $p \leq 0,001$ ). Крім того, ці пацієнти повідомили про значне покращення якості життя, оцінене за допомогою суб'єктивного симптоматичного тесту [19].

Опубліковане у 2018 році дослідження продемонструвало ефективність і безпеку призначення міо-інозитулу та селену у вагітних жінок. Пацієнтки з рівнем ТТГ від 1,6 до 2,5 мМО/мл додатково отримували 600 мг міо-інозитулу та 83 мкг селену упродовж першого та другого триместрів. Результати показали стабілізацію показників ТТГ і вТ<sub>4</sub>, що можна розцінювати як профілактику субклінічного гіпотиреозу [20].

Окрім поліпшення рівня ТТГ, що свідчить про покращений синтез тиреоглобуліну тиреоцитами, міо-інозитол позитивно впливає на рівень антитиреоїдних антитіл і зменшує активність аутоімунного процесу. АІТ характеризується підвищеним рівнем інтерферону  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), який стимулює природні клітини-кілери та лімфоцити CD4+ та CD8+ до секреції цитокіну CXCL10. CXCL10 є важливим маркером запалення ЩЗ [21].

У нещодавніх дослідженнях порівнювали гістологічні зразки ЩЗ у здорових пацієнтів із пацієнтами з незлоякісними вузловими захворюваннями, фолікулярною аденомою та карциномою ЩЗ, зосереджуючи увагу на потенційній ролі міо-інозитулу при вузлових тиреоїдних захворюваннях. Дослідження визначило міо-інозитол як можливий маркер злоякісної пухлини ЩЗ [22]. Інше ретроспективне дослідження вивчало вплив прийому 600 мг міо-інозитулу протягом 6 місяців на доброякісні вузли у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом та АІТ. Автори виявили суттєво позитивні результати щодо зменшення діаметра (з  $16,72 \pm 1,32$  до  $12,44 \pm 1,81$  мм) і кількості вузлів (з  $1,39 \pm 0,16$  до  $1,05 \pm 0,15$ ) [23].

Сучасні клінічні дослідження все більше підтверджують корисність міо-інозитулу для лікування субклінічного гіпотиреозу [24, 25]. Цей підхід дозволяє уникнути прогресування явного гіпотиреозу та сповільнити початок або відтермінувати збільшення дози постійної гормональної терапії у цих пацієнтів, розширивши терапевтичне використання міо-інозитулу та формуючи подальші клінічні дослідження щодо лікування субклінічного гіпотиреозу.

## Висновки

1. Серед 98 обстежених пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом, надмірною масою тіла або ожирінням та аутоімунним тиреоїдитом у 89 (90,81 %) відзначався дефіцит вітаміну D.

2. Був виявлений негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D та рівнем антитіл до ТПО ( $r = -0,189$ ,  $p < 0,05$ ).

3. Призначення міо-інозитулу разом з вітаміном D призвело до вірогідного підвищення вмісту 25(OH)D у сироватці крові, покращення функціонального стану щитоподібної залози, а також до зниження титру антитіл до ТПО та індексу НОМА.

**Конфлікт інтересів.** Автори констатують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

**Внесок кожного автора у написання статті:** Пасечко Н.В. — концепція та дизайн дослідження, критичний огляд статті, остаточне затвердження статті; Кульчінська В.М. — збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті; Кадубець С.В. — аналіз та інтерпретація даних, написання статті.

## References

1. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 May;14(5):301-316. doi:10.1038/nrendo.2018.18.
2. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar;99(3):923-931. doi:10.1210/jc.2013-2409.
3. Tkachenko VI, Maksymets YaA, Vudyborets NV, Kovalenko OF. Analysis of the prevalence of thyroid pathology and morbidity in the middle of the population of Kyiv region and Ukraine for 2007-2017. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2018;14(3):279-284. doi:10.22141/2224-0721.14.3.2018.136426. (in Ukrainian).
4. Tronko M, Brenner AV, Bogdanova T, et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int J Cancer.* 2017 Oct 15;141(8):1585-1588. doi:10.1002/ijc.30857.
5. Yalamanchi S, Cooper DS. Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2015 Dec;27(6):406-415. doi:10.1097/GCO.000000000000226.
6. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical hypothyroidism: a review. *JAMA.* 2019 Jul 9;322(2):153-160. doi:10.1001/jama.2019.9052.
7. Dong AC, Stagnaro-Green A. Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2019 Feb;29(2):278-289. doi:10.1089/thy.2018.0475.
8. Ahmad S, Geraci SA, Koch CA. Thyroid disease in pregnancy: *Women's Health Series.* *South Med J.* 2013 Sep;106(9):532-538. doi:10.1097/SMJ.0b013e3182a66610.
9. Benvenga S, Antonelli A. Inositol(s) in thyroid function, growth and autoimmunity. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016 Dec;17(4):471-484. doi:10.1007/s11154-016-9370-3.
10. Chhetri DR. Myo-inositol and its derivatives: their emerging role in the treatment of human diseases. *Front Pharmacol.* 2019 Oct 11;10:1172. doi:10.3389/fphar.2019.01172.
11. Croze ML, Soulage CO. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie.* 2013 Oct;95(10):1811-1827. doi:10.1016/j.biochi.2013.05.011.
12. Ferrari SM, Elia G, Ragusa F, et al. The protective effect



of myo-inositol on human thyrocytes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018 Dec;19(4):355-362. doi:10.1007/s11154-018-9476-x.

13. Reeh K, Summers PA, Gould IR, Woscholski R, Vilar R. Design, synthesis and evaluation of a tripodal receptor for phosphatidylinositol phosphates. *Sci Rep*. 2020 Oct 28;10(1):18450. doi:10.1038/s41598-020-75484-w.

14. Song F, Zhang J, Zhao Y, Chen W, Li L, Xi Z. Synthesis and antitumor activity of inositol phosphotriester analogues. *Org Biomol Chem*. 2012 May 14;10(18):3642-3654. doi:10.1039/c2ob00031h.

15. Aiba T, Sato M, Umegaki D, et al. Regioselective phosphorylation of myo-inositol with BINOL-derived phosphoramidites and its application for protozoan lysophosphatidylinositol. *Org Biomol Chem*. 2016 Jul 12;14(28):6672-6675. doi:10.1039/c6ob01062h.

16. Frej AD, Clark J, Le Roy CI, et al. The Inositol-3-Phosphate Synthase Biosynthetic Enzyme Has Distinct Catalytic and Metabolic Roles. *Mol Cell Biol*. 2016 May 2;36(10):1464-1479. doi:10.1128/MCB.00039-16.

17. Nordio M, Pajalich R. Combined treatment with Myo-inositol and selenium ensures euthyroidism in subclinical hypothyroidism patients with autoimmune thyroiditis. *J Thyroid Res*. 2013;2013:424163. doi:10.1155/2013/424163.

18. Morgante G, Musacchio MC, Orvieto R, Massaro MG, De Leo V. Alterations in thyroid function among the different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Gynecol Endocrinol*. 2013 Nov;29(11):967-969. doi:10.3109/09513590.2013.829445.

19. Nordio M, Basciani S. Treatment with Myo-Inositol and Selenium Ensures Euthyroidism in Patients with Autoimmune Thyroiditis. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:2549491.

doi:10.1155/2017/2549491.

20. Porcaro G, Angelozzi P. Myo-inositol and selenium prevent subclinical hypothyroidism during pregnancy: an observational study. *IJMDAT*. 2018;1(2):e164.

21. Fallahi P, Ferrari SM, Elia G, et al. Myo-inositol in autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018 Dec;19(4):349-354. doi:10.1007/s11154-018-9477-9.

22. Deja S, Dawiskiba T, Balcerzak W, et al. Follicular adenomas exhibit a unique metabolic profile. <sup>1</sup>H NMR studies of thyroid lesions. *PLoS One*. 2013 Dec 23;8(12):e84637. doi:10.1371/journal.pone.0084637.

23. Nordio M, Basciani S. Evaluation of thyroid nodule characteristics in subclinical hypothyroid patients under a myo-inositol plus selenium treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Apr;22(7):2153-2159. doi:10.26355/eurrev\_201804\_14749.

24. Benvenga S, Nordio M, Laganà AS, Unfer V. The role of inositol in thyroid physiology and in subclinical hypothyroidism management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 May 10;12:662582. doi:10.3389/fendo.2021.662582.

25. Pankiv IV, Pashkovska N, Koval G, et al. Efficacy of a combined administration of myo-inositol and vitamin D in patients with autoimmune thyroiditis. *Endocrine Abstracts*. 2021;73:PEP10.4. doi:10.1530/endoabs.73.PEP10.4.

Отримано/Received 03.06.2021

Рецензовано/Revised 14.07.2021

Прийнято до друку/Accepted 02.08.2021 ■

#### Information about authors

N.V. Pasyechko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of internal medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: pasyechkonv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>

Veronika Kulchinska, graduate student of the Department of internal medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: v.m.kulchinska@gmail.com, phone: +38 (097) 848 42 06; <https://orcid.org/0000-0003-2048-7576>

S.V. Kadubets, 6<sup>th</sup> year student of Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: solomia2208@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6494-5594>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

**Authors' contribution.** Pasyechko N.V. — conception and design of the study, critical preview of the article, final approval of the article; Kulchinska V.M. — collecting material, analysis and interpretation of the material, writing the article; Kadubets S.V. — analysis and interpretation of the material, writing the article.

N.V. Pasyechko, V.M. Kulchinska, S.V. Kadubets

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

### Myo-inositol supplementation in women of reproductive age with subclinical hypothyroidism and obesity on the background of vitamin D deficiency

**Abstract. Background.** In recent years, thyroid diseases occupy the top places in the structure of the endocrine pathology. There exists a tight functional relationship between the thyroid and reproductive systems, which leads to a high probability of the development of combined disorders in one of these links of homeostasis. The problem of reproductive health disorders is of particular concern around the world and is relevant to the study of the impact of thyroid diseases on both fertility and pregnancy, especially in conditions of comorbidity. The purpose of the study was to investigate the effect of myo-inositol on the reproductive function of women with subclinical hypothyroidism on the background of autoimmune thyroiditis and obesity. **Materials and methods.** The study included 98 patients aged 18–40 years with subclinical hypothyroidism, overweight, or obesity on the background of autoimmune thyroiditis. They were randomly subdivided into two groups. Patients of the first group (n = 49) before the basic treatment received myo-inositol at a dose of 2000 mg/day

and cholecalciferol at a dose of 2000 IU/day. Patients of the second group (n = 49) before the basic treatment received only cholecalciferol at a dose of 2000 IU/day. **Results.** Vitamin D deficiency was observed in 90.81 % of women with subclinical hypothyroidism, and vitamin D insufficiency in 9.19 %. A negative correlation was found between the level of 25(OH)D and the level of TPO-Ab (r = -0.189; p < 0.05). There was a weak negative correlation between the level of 25(OH)D and the level of the HOMA-IR (r = -0.168; p < 0.05). The administration of myo-inositol together with vitamin D led to a significant increase in the content of 25(OH)D, as well as to a decrease in the titer of TPO-Ab. **Conclusions.** The positive effect of myo-inositol drugs together with vitamin D on the functional state of the thyroid gland, on the level of TPO-Ab and HOMA-IR in women of reproductive age with subclinical hypothyroidism and obesity has been established.

**Keywords:** subclinical hypothyroidism; myo-inositol; vitamin D