

Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола

О.А. Громова^{1,2}, И.Ю. Торшин^{1,2}, Е.В. Уварова^{3,4}, Н.И. Тапильская^{5,6}, А.Г. Калачева⁷

¹ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

✉ unesco.gromova@gmail.com

Аннотация

D-хироинозитол (ДХИ) – один из 9 изомеров инозитола, который входит в состав инозитоловых фосфолипидов, являющихся медиаторами действия инсулина. Обмен ДХИ и мио-инозитола (МИ) нарушается на фоне инсулинорезистентности, в том числе у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Цель. Выделить наиболее характерные фармакологические свойства ДХИ.

Материалы и методы. Систематический компьютерный анализ 45 600 публикаций по биологическим ролям инозитолов методами топологической теории распознавания и системно-биологического анализа белков протеома человека.

Результаты. Описан комплекс взаимодействий между нарушениями обмена ДХИ, СПКЯ, нарушениями овуляции, ожирением, ассоциированными с многочисленными нарушениями гормональной активности. Дотации ДХИ и МИ способствуют повышению чувствительности клеток к инсулину и нормализации метаболизма андрогенов. Важным отличием ДХИ от МИ является наличие ДХИ в составе инозитоловых фосфолипидов, опосредующих действие инсулина на клетки, а также его участие в реализации терапевтических эффектов метформина. Использование комбинации МИ+ДХИ позволяет достичь положительной динамики в снижении избыточной массы тела, нормализации уровней липидов, глюкозы и инсулина в крови, восстановления овуляторного менструального цикла, повышения качества ооцитов, способствует профилактике гестационного диабета у беременных и макросомии у плода. ДХИ более эффективен, чем МИ, в снижении риска фолат-резистентных дефектов нервной трубки.

Заключение. Очевиден терапевтический потенциал ДХИ в комбинации с МИ для лечения женщин с СПКЯ и гиперандрогенией. В зависимости от терапевтической целесообразности в препаратах для терапии СПКЯ и нарушений углеводного и липидного обмена могут использоваться различные соотношения МИ:ДХИ.

Ключевые слова: восстановление чувствительности к инсулину, инозитолы, овуляция, гиперандрогения, метаболизм андрогенов, Дикироген.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Уварова Е.В. и др. Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола. Гинекология. 2020; 22 (3): 21–28. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200210

Review

Systematic analysis of the biological roles and pharmacological properties of D-chiro-inositol

Olga A. Gromova^{1,2}, Ivan Yu. Torshin^{1,2}, Elena V. Uvarova^{3,4}, Natalya I. Tapilskaya^{5,6}, Alla G. Kalacheva⁷

¹Federal Research Center "Computer Science and Management", Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

³Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

⁴Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁵Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia;

⁶Saint Petersburg State Paediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁷Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

✉ unesco.gromova@gmail.com

Abstract

D-chiroinositol (DCI) is one of the 9 inositol isomers that forms inositol phosphoglycans, which are mediators of the action of insulin. The metabolism of DCI and myo-inositol (MI) is impaired against the background of insulin resistance, including the patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Aim. Highlight the most characteristic pharmacological properties of DCI.

Materials and methods. Systematic computer analysis of 45 600 publications on the biological roles of inositol by methods of the topological theory of pattern recognition and systems biology analysis of human proteome.

Results. A complex of interactions between metabolic disorders of DCI, PCOS, ovulation disorders, obesity associated with numerous hormonal disorders is described. Supplements with DCI and MI increase the sensitivity of cells to insulin and normalize the metabolism of androgens. An important difference between DCI and MI is the presence of DCI in the composition of inositol phosphoglycans that mediate the action of insulin on cells, as well as its participation in the realization of the therapeutic effects of metformin. The use of the MI+DCI combination allows achieving positive dynamics in reducing excess body weight, normalizing blood lipids, glucose and insulin levels, restoring the ovulatory menstrual cycle, improving oocyte quality, and helps prevent gestational diabetes in pregnant women and macrosomia of the fetus. DCI is more effective than MI in reducing the risk of folate-resistant neural tube defects.

Conclusion. The therapeutic potential of DCI in combination with MI for treating PCOS and hyperandrogenism is evident. Depending on the therapeutic expediency, various ratios of MI:DCI can be used for the treatment of PCOS and disorders of carbohydrate and lipid metabolism.

Key words: restoration of insulin sensitivity, inositol, ovulation, hyperandrogenism, androgen metabolism, Dikirogen.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Uvarova E.V. et al. Systematic analysis of the biological roles and pharmacological properties of D-chiro-inositol. Gynecology. 2020; 22 (3): 21–28. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200210

| Результаты системно-биологического протеомного анализа белков, активность которых нарушается на фоне нарушений обмена ДХИ The results of a system-biological proteomic analysis of proteins which activity is altered due to DCI metabolism disorders | | |
|--|---|--|
| Ген | Белок | Функция белка |
| FOXP3 | Белок FOXP3 | Сигнальный путь AKT-FoxO1 модулирует функцию регуляторных Т-клеток (Treg), ингибирует экспрессию ИЛ-2 и интерферона- γ и дифференцировку Т-хелперов (Th17) |
| CYP17A1 | 17- α -гидроксипрогестерон альдолаза | Преобразует прегненолон и прогестерон в 17- α -гидроксированные продукты, затем в дегидроэпиандростерон и андростендион |
| HSD3B1 | 3- β -гидроксистероиддегидрогеназа (стероид дельта-изомераза) | Катализирует превращение прегненолона в прогестерон, 17- α -гидроксипрегненолона в 17- α -гидроксипрогестерон, дегидроэпиандростерон в 4-андростендион |
| SRD5A2 | Стероид 5- α -редуктаза 2-го типа | Преобразует тестостерон в 5- α -дигидротестостерон |
| AKR1C3 | Синтаза простагландина F | Превращает 11- β -простагландин F ₂ в простагландин D ₂ |
| CYP19A1 | Ароматаза (эстроген-синтаза) | Катализирует образование C18-эстрогенов из C19-андрогенов |
| DMC1 | Мейотический белок DMC1/LIM15 | Поддерживает репарацию ДНК при мейозе |
| HSD17B3 | Тестостерон 17- β -дегидрогеназа 3-го типа | Обеспечивает восстановление андростендиона до тестостерона |
| HSD3B2 | Стероид Δ -изомераза (прогестерон редуктаза) | Поддерживает окислительную конверсию кетостероидов |
| LEF1 | Лимфоидный энхансерсвязывающий фактор 1 | Необходим для морфогенеза фолликулов |
| LHCGR | Рецептор ЛГ | Реализует эффекты ЛГ через G-белки и активацию аденилатциклаза |
| REC8 | Когезин Rec8 β | Необходим при мейозе для разделения гомологичных хромосом |
| SCGB1A1 | Утероглобин (белок мочи 1) | Ингибирует фосфолипазу A ₂ , иммуномодуляция |
| SRD5A1 | Стероид 5- α -редуктаза 1-го типа | Преобразует тестостерон в 5- α -дигидротестостерон и прогестерон в 5- α -3-оксостероиды, центральную роль в физиологии андрогенов |
| STAR | Стероидогенный регуляторный белок STAR1 | Усиливает метаболизм холестерина в прегненолон, активируя транспорт холестерина от внешней к внутренней митохондриальной мембране |

Примечание. Белки упорядочены по убыванию вероятности их взаимосвязи с биологической активностью ДХИ.
Note. Proteins are ordered by decreasing probability of their relationship with DCI biological activity.

Полученная карта молекулярно-патологических процессов описывает сложные взаимодействия между нарушениями обмена ДХИ, СПКЯ (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – E28.2), нарушениями овуляции, ожирением, ассоциированными с многочисленными нарушениями гормональной активности. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что обмен ДХИ тесно взаимосвязан с такими биологическими процессами, как:

- **ИР и глюкозотолерантность** (GO:0042567 – Инсулиноподобный фактор роста, GO:0005009 – Инсулиновый рецептор, GO:0010189 – Витамин E, биосинтез, GO:0009374 – Связывание биотина, избыточная масса тела, дислипидемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину);
- **воспаление** (эндометриоз, атопический дерматит, ревматоидный артрит, ишемическая болезнь сердца, GO:0004957 – Рецептор простагландина E, GO:0032713 – Снижение интерлейкина – ИЛ-4, GO:0032714 – Снижение ИЛ-5, GO:0045085 – Снижение ИЛ-2);
- **метаболизм андрогенов и эстрогенов** (GO:0006702 – Биосинтез андрогенов, GO:0006703 – Биосинтез эстрогена, GO:0003854 – 3- β -гидрокси-d-5-стероиддегидрогеназа, GO:0042448 – Метаболизм прогестерона, GO:0061370 – Биосинтез тестостерона, GO:0047442 – 17- α -гидроксипрогестерон альдолаза);
- **созревание ооцитов** (GO:0004964 – Рецептор ЛГ, GO:0032275 – Секреция ЛГ, GO:0042699 – Сигнал ФСГ, GO:0097211 – Ответ на GnRH, GO:0022602 – Цикл овуляции);
- **нарушения обмена нейротрансмиттеров** (GO:0031697 – β -1-адренорецептор, GO:0060408 – Метаболизм ацетилхолина, GO:0008328 – Ионотропный рецептор глутамата).

Полученный список наиболее информативных рубрик и биологических процессов позволил описать молекулярно-физиологические роли ДХИ и выделить белки, активность которых затрагивается при нарушениях обмена ДХИ (см. таблицу). К этим белкам относятся белки регуляции иммунитета (FOXP3, AKR1C3, SCGB1A1), белки метаболизма прогестерона (CYP17A1), эстрогенов и андрогенов (HSD3B1, SRD5A2, CYP19A1, HSD17B3, HSD3B2, SRD5A1, STAR) и белки, участвующие в созревании ооцитов (DMC1, LEF1, LHCGR, REC8).

Отдельные данные подтверждают взаимосвязи между ДХИ и активностью некоторых из белков в таблице. Напри-

мер, в эксперименте комплекс марганца и галактопиранозил-ДХИ снижал аппетит посредством уменьшения экспрессии орексигенного нейропептида Y (NPY) и повышения экспрессии анорексигенного нейропептида проопиомеланокортина. Модуляция экспрессии этих нейропептидов в зоне аппетита гипоталамуса дозозависимо взаимосвязана с активацией сигнального пути AKT-FoxO1, частью которого является белок FOXP3 [11].

ДХИ обладает противодиабетическим, противовоспалительным, противоопухолевым и геронтопротекторным действием (продлевает продолжительность жизни мушек дрозофил на 20–30%). Увеличение продолжительности жизни (в среднем на 10 сут) сопровождалось защитой от окислительного стресса, связанной с усилением внутриядерной локализации фактора dFOXO сигнального пути AKT-FoxO1 на фоне применения ДХИ [12]. Также исследуются взаимосвязи между ДХИ и активностью ароматазы CYP19A1 [13].

В целом анализ всей имеющейся научной литературы по ДХИ указал на участие ДХИ в метаболизме инсулина (включая синергизм ДХИ с марганцем и другими микронутриентами). Также описаны гепатопротекторные свойства ДХИ, роли соотношения МИ:ДХИ в биологических субстратах и вопросы об оптимальной пропорции МИ:ДХИ при использовании инозитоловых препаратов в клинической практике.

Нарушения обмена ДХИ и формирование резистентности к инсулину

ДХИ принимает непосредственное участие в реализации биологических эффектов инсулина [14]. Более того, схожие с ДХИ молекулы характеризуются инсулиноподобным действием [15]. ДХИ ускоряет дефосфорилирование гликогенсинтазы и пируватдегидрогеназы, ограничивающей скорость ферментов метаболизма глюкозы. В модели диабета у крыс (линия GK-2) установлен генетический дефект, связанный с эпимеризацией МИ в ДХИ в чувствительных к инсулину тканях. Введение ДХИ крысам, макак-резусам на фоне диабета ускоряет переработку глюкозы и сенсбилизирует клетки к действию инсулина [16].

При ожирении и СПКЯ нарушается взаимосвязь между действием инсулина и высвобождением медиатора ДХИ-фосфогликана (DCI-IPG). Потеря этой взаимосвязи способствует повышению резистентности к инсулину. В норме

уровни фосфогликана DCI-IPG значительно увеличивались в течение первых 45 мин действия инсулина ($p=0,046$), а при СПКЯ активность DCI-IPG остается неизменной при воздействии инсулина [17].

Для доставки ДХИ внутрь клеток существуют специальные транспортные белки. В частности, установлено существование стереоспецифического МИ/ДХИ натрий-зависимого транспортера в клетках печени HepG2 [18]. Этот белок-транспортер МИ/ДХИ позволяет клеткам использовать ДХИ в присутствии относительно большого количества МИ.

Поступая внутрь клеток поджелудочной железы, ДХИ стимулирует секрецию инсулина. Псевдодисахарид INS-2, состоящий из ДХИ и галактозамина, действует как медиатор, стимулирующий секрецию инсулина в клетках поджелудочной железы линии MIN6. Молекула INS-2 ингибировала чувствительный к сульфонилмочевине канал КАТР (калийный канал АВСС8, регулятор высвобождения инсулина); рис. 2 [19].

Гипогликемическое и гепатопротекторное действие водного экстракта гречихи у мышей на диете с высоким содержанием фруктозы во многом обусловлено ДХИ (содержание ДХИ в экстракте составило 34%). У мышей, которых поили 20% раствором фруктозы в течение 8 нед, проявлялись гипергликемия, гиперинсулинемия, дислипидемия, стеатоз печени и окислительный стресс ($p<0,01$). ДХИ дозозависимо снижал вызванное избытком фруктозы повышение массы тела, уровня глюкозы в сыворотке крови, уровня инсулина, общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности, а также уровней маркеров дисфункции печени и воспаления (аспартатамино-трансфераза, аланинаминотрансфераза, С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа) в крови. Прием ДХИ увеличивал активность супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы в печени, снижая уровни малонового альдегида в крови. Гистологический анализ подтвердил гепатопротекторное действие ДХИ [20].

ДХИ значительно улучшал метаболизм глюкозы у мышей с диабетом линии Db/Db: отмечено снижение гликирования белков, повреждений ткани печени и повышение синтеза гликогена в печени. Эти эффекты ДХИ ассоциированы с активацией субстрата инсулинового рецептора IRS2, фосфоинозитидкиназы PI3K, сигнальной киназы АКТ, транспортера глюкозы GLUT4 и ингибированием гликоген синтетазы GSK3 [21].

ДХИ и резистентность к инсулину: клинические исследования

Клинические исследования показали, что у пациентов с СД нарушается метаболизм ДХИ. В норме средняя экскреция ДХИ с мочой составляет 2,1 мкмоль/сут. У пациентов с инсулинонезависимым СД экскреция ДХИ возрастала до 12 мкмоль/сут ($p<0,0001$), а у пациентов с инсулинзависимым СД – до 74 мкмоль/сут ($p<0,0001$). Концентрации ДХИ в моче пациентов с СД коррелировали с уровнем глюкозы натощак в плазме крови ($r=0,568$; $p<0,0001$), уровнями гликированного гемоглобина ($r=0,529$; $p<0,0001$) и глюкозы в моче ($r=0,368$; $p=0,01$). Введение инсулина снижало на 63% потери ДХИ с мочой и повышало концентрацию ДХИ в плазме крови в 8,8 раза [22].

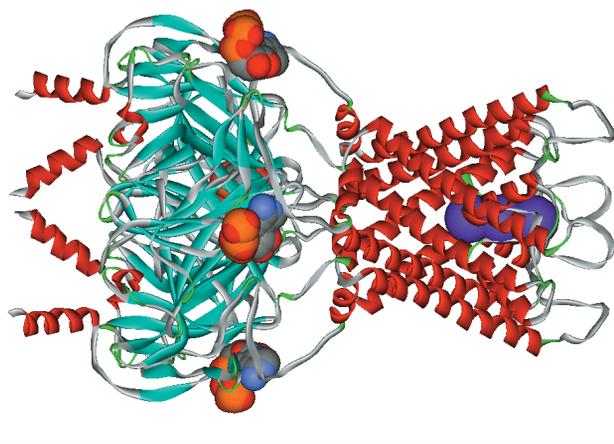
Потери ДХИ характерны и для гестационного СД. У женщин, заболевших гестационным СД на ранних сроках беременности (6–14 нед), усиливалась экскреция МИ и ДХИ с мочой. При этом потери МИ и ДХИ с мочой увеличивались в 2–3 раза на ранних сроках беременности и в 4,5–5,5 раз – на поздних [23].

Дотации ДХИ способствуют восстановлению чувствительности клеток к гормонам, снижению ИР и нормализации метаболизма тестостерона при СПКЯ. Например, прием ДХИ пациентами с СПКЯ приводил к снижению уровня антимюллерова гормона в сыворотке и улучшению значений показателей углеводного обмена [24].

Дотации ДХИ (600 мг/сут в течение 6–8 нед) женщинам с СПКЯ и нормальным индексом массы тела ($n=20$) улучшили результаты нагрузочного теста глюкозой. В част-

Рис. 2. Пространственная структура калиевого канала АВСС8/КАТР, который ингибируется соединением ДХИ с галактозамином, что усиливает секрецию инсулина в клетках поджелудочной железы. Фиолетовые сферы – ионы калия, проходящие через ионный канал, другие сферические модели соответствуют АТФ.

Fig. 2. The spatial structure of the ABC8 / CATR potassium channel, which is inhibited by the combination of DCI with galactosamine, that enhances insulin secretion in cells of the pancreas. Violet spheres are potassium ions passing through the ion channel, other spherical models correspond to ATP.



ности, отмечено снижение площади под кривой концентрации инсулина в плазме крови (от 8343 ± 1149 до 5335 ± 1792 МЕ/мл в минуту) без значительных изменений в группе плацебо ($p=0,03$). При приеме ДХИ концентрация тестостерона в сыворотке крови снижалась от $0,83\pm0,11$ до $0,22\pm0,03$ нг/дл, тогда как в группе плацебо не отмечено изменений ($p=0,01$). В группе женщин, получавших ДХИ, у 60% восстановились овуляции (в группе плацебо – только у 20%) [25].

ДХИ (1200 мг/сут, 6–8 нед) усиливает действие инсулина у пациенток с СПКЯ ($n=44$), тем самым улучшая овуляторную функцию и снижая концентрации тестостерона в сыворотке крови. В нагрузочном тесте с глюкозой средняя площадь под кривой инсулина в плазме крови снизилась с 13417 до 5158 МЕ/мл в минуту ($p=0,07$ по сравнению с плацебо). Концентрация свободного тестостерона в сыворотке крови уменьшилась с $1,1\pm0,8$ до $0,5\pm0,5$ нг/дл ($p=0,006$ по сравнению с плацебо). Концентрация триглицеридов в плазме крови снизилась с 184 ± 88 до 110 ± 61 мг/дл ($p=0,002$) без каких-либо изменений в группе плацебо [26].

Интересно отметить, что ДХИ связан с реализацией противодиабетических эффектов метформина. Терапия метформином увеличивает стимулируемое инсулином высвобождение ДХИ-содержащего инозитолфосфогликана у женщин с СПКЯ [27]. Можно считать, что эффекты метформина в улучшении действия инсулина у женщин с СПКЯ достигаются именно благодаря высвобождению медиаторов на основе ДХИ [28].

Синергизм ДХИ с другими микронутриентами в снижении ИР

Показано антигипергликемическое действие ДХИ в комплексе с марганцем у крыс со стрептозотоциновой моделью СД. ДХИ, даваемый болосом 15 мг/кг, приводил к снижению повышенного уровня глюкозы в плазме крови на 21% ($p<0,05$), а в комплексе с марганцем – на 47% ($p<0,05$) [29].

Еще в одном эксперименте соль марганца усиливала антигипергликемическое действие ДХИ в стрептозотоциновой модели СД у крыс. ДХИ и соль марганца вводили перорально по отдельности или совместно в течение 21 сут. По сравнению с контролем монотерапия ДХИ снижала уровень глюкозы в крови на 23%, а комбинация ДХИ и соли марганца – на 40%. Дальнейший интерес представляет снижение массы тела самок и самцов крыс, получавших ДХИ и

марганец: на 25% у самок и на 21% у самцов по сравнению с контролем в течение 21 дня [30].

Прием беременными с нарушением толерантности к глюкозе 1,75 г/сут МИ, 250 мг/сут ДХИ, 12,5 мг/сут цинка, 400 мкг/сут 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты профилактировало возникновение гестационного СД и макросомии у новорожденных [31].

Прием ДХИ (1000 мг/сут) + фолиевой кислоты (400 мкг/сут) в течение 24 нед снижает уровни гликированного гемоглобина у пациенток с избыточной массой тела, страдающих СД 1-го типа ($n=26$; $7,5\pm 0,9\%$, плацебо – $7,9\pm 1,7\%$; $p<0,05$) [32].

Прием комбинации МИ, ДХИ, фолиевой кислоты и марганца в течение 60 дней во II триместре беременности ($n=48$) улучшал показатели углеводного и липидного обмена: холестерина ($p=0,0001$), липопротеинов низкой плотности ($p=0,0001$), липопротеинов высокой плотности ($p=0,0001$), триглицеридов ($p=0,0001$), гликемии ($p=0,0064$) [33].

Гепатопротекторные свойства ДХИ

В эксперименте ДХИ снижал стеатоз печени, вызванный диетой с высоким содержанием жиров. ДХИ ослаблял поглощение свободных жирных кислот печенью посредством ингибирования липидного обмена и уменьшения транслокации РКС в печени. ДХИ снижал выработку глюкозы в печени, уровни экспрессии ферментов PEPCK и G6Pase у мышей, устойчивых к инсулину, посредством сигнального пути РКС-IRS/PI3K/AKT. Эффекты ДХИ подтверждены в экспериментах на клетках печени линии HepG2 в культуре, в которых резистентность к инсулину вызывалась пальмитиновой кислотой [34].

ДХИ улучшал секрецию желчных кислот и ослаблял холестаза у крыс с перевязкой желчных протоков. После воспроизведения модели крысам давали ДХИ (150 мг/кг в сутки) в питьевой воде в течение 2 нед. ДХИ снижал уровни аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы в сыворотке, ослаблял пролиферацию желчных протоков, некроз и фиброз паренхимы печени, повышал уровни желчных кислот в желчи посредством повышения экспрессии генов, кодирующих транспортеры желчных кислот BSEP (Abcb11) и MRP2 (Abcc2). ДХИ снижал уровни провоспалительных факторов CD68 и NF- κ B, малонового диальдегида и повышал активность супероксиддисмутазы в сыворотке крови и тканях печени [35].

О ролях соотношения МИ и ДХИ в биологических субстратах

Соотношение МИ:ДХИ регулируется инсулинзависимой эпимеразой [36]. В фолликулярной жидкости отношение концентраций МИ:ДХИ составляет 100:1. При наличии ИР активность эпимеразы повышается, что снижает значение отношения МИ:ДХИ [37]. Однако при гиперинсулинемии также усиливается выведение ДХИ с мочой. Например, клиренс ДХИ при ИР увеличивается в 6 раз по сравнению с нормой ($p=0,001$), в то время как клиренс МИ практически не изменяется ($p=0,10$). При этом концентрация ДХИ в моче прямо пропорциональна степени резистентности к инсулину. СПКЯ, который характеризуется ИР, ассоциируется с селективным повышением клиренса ДХИ и нарушением высвобождения DSI-IPG в ответ на действие инсулина с последующим снижением доступности для тканей или утилизации тканями ДХИ [38].

Соотношение МИ:ДХИ в фолликулярной жидкости связывают с различными показателями качества ооцитов. В некоторых исследованиях делается вывод о том, что соотношение МИ:ДХИ значительно выше в образцах blastocyst хорошего качества [39]. Однако данные выводы, как правило, не учитывают наличие у пациенток коморбидных патологий, а делаются только на основании результатов исследования МИ и ДХИ как возможных биомаркеров «качества ооцитов».

Соотношение МИ:ДХИ в тканях яичников может существенно влиять на риск формирования фоллат-резистентных

пороков развития плода. В эксперименте ДХИ более эффективен, чем МИ в профилактике фоллат-резистентных дефектов нервной трубки у мышей. ДХИ уменьшал риск расщелин позвоночника на 73–86%, а МИ – только на 53–56% [40].

О соотношении МИ и ДХИ в различных клинических ситуациях

Установление соотношения МИ:ДХИ, оптимального для достижения того или иного клинического эффекта, является актуальной задачей практического применения инозитоловых препаратов. В ряде исследований отмечено, что соотношение 40:1 оптимально для терапии нарушений менструальной функции. Например, в рандомизированном исследовании пациентки в течение 3 мес получали 4 г/сут инозитолов в соотношениях МИ/ДХИ, равных 1:3,5; 2,5:1; 5:1; 20:1; 40:1. Авторы утверждают, что соотношение 40:1 МИ/ДХИ является наилучшим для восстановления овуляции у пациенток с СПКЯ ($n=56$). В то же время по отношению к ИР (индекс НОМА) и постпрандиальным уровням инсулина не выявлено различий при использовании различных соотношений МИ:ДХИ [41].

Прием МИ и ДХИ в соотношении 40:1 ускорял снижение избыточной массы тела у женщин с СПКЯ ($n=43$). В течение 6 мес пациентки получали специальную диету и были разделены на 3 группы: контроль ($n=21$); МИ 4 г/сут + фолиевая кислота 400 мкг/сут ($n=10$); МИ 1,1 г/сут + ДХИ 27,6 мг/сут + фолиевая кислота 400 мкг/сут ($n=13$). Масса тела, индекс массы тела, окружность талии и бедер значительно уменьшились во всех группах. Восстановление регулярности менструального цикла ($p=0,02$) наблюдалось только в группе МИ+ДХИ [42].

В пользу того, что соотношение МИ:ДХИ, равное 40:1, не является единственно возможным в клинической практике, говорят результаты других клинических исследований МИ/ДХИ. Например, при лечении пациенток с СПКЯ ($n=50$) между использованием МИ или комбинации МИ:ДХИ в соотношении 40:1 не обнаружено значительных различий [43].

Пациентки с СПКЯ ($n=70$) получали 1100 мг/сут инозитола (МИ:ДХИ в соотношении 10:1) в течение 6 мес. Наблюдалась отчетливая положительная динамика в снижении избыточной массы тела, уровней свободного тестостерона, гормонов ФСГ, ЛГ и инсулина (что указывает на восстановление чувствительности к этим гормонам). Терапия МИ:ДХИ 10:1 приводила к улучшению показателей глюкозотолерантного теста и улучшению состояния кожи (снижение жирности кожи и элементов акне) [44].

Сравнивались эффекты 2 комбинаций МИ:ДХИ у женщин с СПКЯ, проходящих курс экстракорпорального оплодотворения ($n=60$). В течение 12 нед пациентки получали 1100 мг/сут МИ + 300 мг/сут ДХИ (3:1) или 1100 мг/сут МИ + 28 мг/сут ДХИ (40:1). Показатели наступления беременности были значительно выше в группе 3:1, чем в группе 40:1 (65%, 40:1 – 26%; $p=0,003$). Число живорожденных детей также было выше в группе 3:1 (55%, 40:1 – 15%; $p=0,002$). Риск синдрома гиперстимуляции яичников был ниже в группе 3:1 (3,44%, 40:1 – 18,5%; тренд $p=0,07$) [45].

Дотации 550 мг/сут МИ + 300 мг/сут ДХИ (1,8:1) женщинам с СПКЯ, проходящим курс экстракорпорального оплодотворения, приводили к повышению качества цитоплазмы и плазматической мембраны ооцитов ($p=0,00672$) по сравнению с дотацией МИ:ДХИ в соотношении 20:1 (550 мг/сут МИ + 27,6 мг/сут ДХИ) [46].

Пациентки с СПКЯ ($n=50$), получавшие 400 мкг/сут фолиевой кислоты, разделены на 2 группы: в одной группе пациентки получали 4 г/сут МИ ($n=25$), в другой – 1 г/сут ДХИ ($n=25$) в течение 6 мес. Обе изоформы инозитола эффективны в улучшении функции яичников и метаболизма у пациенток с СПКЯ. МИ показал наиболее выраженное влияние на метаболический профиль, тогда как ДХИ в большей степени снижал гиперандрогению [47].

Заключение

Проведенный анализ массива публикаций по инозитолем показал, что МИ гораздо более изучен (более 40 тыс.

публикаций), чем ДХИ (250 публикаций). Важным отличием ДХИ от МИ является наличие ДХИ в составе инозитоловых фосфогликанов, опосредующих действие инсулина на клетки. Очевиден терапевтический потенциал ДХИ в комбинации с МИ для лечения женщин с СПКЯ и гиперандрогенией.

Использование комбинации МИ+ДХИ позволяет достичь хорошей динамики в снижении избыточной массы тела, нормализации уровней липидов, глюкозы и инсулина в крови, восстановлении овуляторного менструального цикла, повышении качества ооцитов, профилактике гестационного СД у беременных и макросомии у плода. ДХИ более эффективен, чем МИ, в снижении риска фоллат-резистентных дефектов нервной трубки.

Дополнение комбинации МИ+ДХИ фолиевой кислотой и марганцем может повысить эффективность лечения ИР (в частности, достичь более выраженного снижения повышенного уровня глюкозы) и профилактики пороков развития плода. Ионы марганца необходимы для поддержания менструального цикла, структуры соединительной ткани, системы антиоксидантной защиты и биологических эффектов железа у беременной и плода [48].

Важной особенностью ДХИ является его участие в реализации терапевтических эффектов метформина. Учитывая участие ДХИ в молекулярном механизме действия метформина, можно предположить, что дотации ДХИ способствуют повышению эффективности действия метформина. Снижение дозировки метформина на фоне приема ДХИ позволит сократить риск побочных эффектов метформина (лактатный ацидоз, нарушения всасывания витамина В₁₂, нарушения функции печени, гепатит).

В России зарегистрирован витаминно-минеральный комплекс Дикироген (Pizeta Pharma, Италия), включающий 1000 мг МИ и 200 мг ДХИ (т.е. в соотношении 5:1), фолиевую кислоту (200 мкг) и марганец (5 мг). Дикироген рекомендован при нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, гиперандрогении (в том числе СПКЯ) и для предгравидарной подготовки. Марганец в составе Дикирогена представлен в виде органической соли (пирироглутамат марганца), характеризующейся хорошими органолептическими свойствами, высокой биодоступностью марганца и низкой токсичностью. С приемом Дикирогена не ассоциировано серьезных нежелательных реакций.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований 20-07-00537.

This work was supported by a grant from the Russian Foundation for Basic Research 20-07-00537

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA et al. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol* 2016; 2016: 1849162. DOI: 10.1155/2016/1849162
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р. и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013; 28: 32–41. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Grishina T.R. et al. Systematic analysis of the molecular physiological effects of myoinositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effective pharmacotherapy*. 2013; 28: 32–41 (in Russian).]
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Тетруашвили Н.К. Роли миоинозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018; 1 (1): 88–95. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95 [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G. et al. The role of myo-inositol in maintaining the reproductive health of women. *Improving the effectiveness*

of in vitro fertilization technologies. Breast cancer. Mother and Child 2018; 1 (1): 88–95. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95 (in Russian).]

- Thomas MP, Mills SJ, Potter BV. The "Other" Inositols and Their Phosphates: Synthesis, Biology, and Medicine (with Recent Advances in myo-Inositol Chemistry). *Angew Chem Int Ed Engl* 2016; 55 (5): 1614–50. DOI: 10.1002/anie.201502227
- Vitagliano A, Saccone G, Cosmi E et al. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299 (1): 55–68. DOI: 10.1007/s00404-018-5005-0
- Giménez-Bastida JA, Zieliński H. Buckwheat as a Functional Food and Its Effects on Health. *J Agric Food Chem* 2015; 63 (36): 7896–913. DOI: 10.1021/acs.jafc.5b02498
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: properties of compactness. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016; 26 (2): 274.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2016; 26 (3): 483–96.
- Torshin I.Yu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis* 2013; 23 (2): 319–27.
- Torshin I.Yu., Rudakov K.V. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2017; 27 (2): 184–99.
- Jeon Y, Aja S, Ronnett GV, Kim EK. D-chiro-inositol glycan reduces food intake by regulating hypothalamic neuropeptide expression via AKT-FoxO1 pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 470 (4): 818–23. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.01.115
- Hada B, Yoo MR, Seong KM et al. D-chiro-inositol and pinitol extend the life span of *Drosophila melanogaster*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68 (3): 226–34. DOI: 10.1093/geronl/gls156
- Laganà AS, Unfer V. D-Chiro-Inositol's action as aromatase inhibitor: rationale and potential clinical targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23 (24): 10575–6. DOI: 10.26355/eurrev.201912_19752
- Larner J. D-chiro-inositol in insulin action and insulin resistance-old-fashioned biochemistry still at work. *IUBMB Life* 2001; 51 (3): 139–48. DOI: 10.1080/152165401753544205
- Rendle PM, Kassibawi F, Johnston KA et al. Synthesis and biological activities of d-chiro-inositol analogues with insulin-like actions. *Eur J Med Chem* 2016; 122: 442–51. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.06.047
- Larner J. D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res* 2002; 3 (1): 47–60. DOI: 10.1080/15604280212528
- Baillargeon JP, Iuorno MJ, Apridonidze T, Nestler JE. Uncoupling between insulin and release of a D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women With polycystic ovary syndrome. *Metab Syndr Relat Dis* 2010; 8 (2): 127–36. DOI: 10.1089/met.2009.0052
- Ostlund RE Jr, Seemayer R, Gupta S et al. A stereospecific myo-inositol/D-chiro-inositol transporter in HepG2 liver cells. Identification with D-chiro-[3-3H]inositol. *J Biol Chem* 1996; 271 (17): 10073–8. DOI: 10.1074/jbc.271.17.10073
- Lazarenko R, Geisler J, Bayliss D et al. D-chiro-inositol glycan stimulates insulin secretion in pancreatic β cells. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 387 (1–2): 1–7. DOI: 10.1016/j.mce.2014.02.004
- Hu Y, Zhao Y, Ren D et al. Hypoglycemic and hepatoprotective effects of D-chiro-inositol-enriched tartary buckwheat extract in high fructose-fed mice. *Food Funct* 2015; 6 (12): 3760–9. DOI: 10.1039/c5fo00612k
- Fan C, Liang W, Wei M et al. Effects of D-Chiro-Inositol on Glucose Metabolism in db/db Mice and the Associated Underlying Mechanisms. *Front Pharmacol* 2020; 11: 354. DOI: 10.3389/fphar.2020.00354
- Ostlund RE Jr, McGill JB, Herskowitz I et al. D-chiro-inositol metabolism in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90 (21): 9988–92. DOI: 10.1073/pnas.90.21.9988
- Murphy A, Shamshirsaz A, Markovic D et al. Urinary Excretion of Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol in Early Pregnancy Is Enhanced in Gravidas With Gestational Diabetes Mellitus. *Reprod Sci* 2016; 23 (3): 365–71. DOI: 10.1177/1933719115602767
- La Marca A, Grisendi V, Dondi G et al. The menstrual cycle regularization following D-chiro-inositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31 (1): 52–6. DOI: 10.3109/09513590.2014.964201

25. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP et al. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2002; 8 (6): 417–23. DOI: 10.4158/EP.8.6.417
26. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340 (17): 1314–20. DOI: 10.1056/NEJM199904293401703
27. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ et al. Metformin therapy increases insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (1): 242–9. DOI: 10.1210/jc.2003-030437
28. Galazis N, Galazi M, Atiomo W. D-Chiro-inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27 (4): 256–62. DOI: 10.3109/09513590.2010.538099
29. Fonteles MC, Almeida MQ, Larner J. Antihyperglycemic effects of 3-O-methyl-D-chiro-inositol and D-chiro-inositol associated with manganese in streptozotocin diabetic rats. *Horm Metab Res* 2000; 32 (4): 129–32. DOI: 10.1055/s-2007-978606
30. Gluck G, Anguelova T, Heimark D, Larner J. Synergistic Effects of d-Chiro-Inositol and Manganese on Blood Glucose and Body Weight of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Curr Bioactive Compounds* 2010; 6: 90. DOI: 10.2174/157340710791184831
31. Dell'Edera D, Sarlo F, Allegretti A et al. The influence of D-chiro-inositol and D-myo-inositol in pregnant women with glucose intolerance. *Biomed Rep* 2017; 7 (2): 169–72. DOI: 10.3892/br.2017.939
32. Maurizi AR, Menduni M, Del Toro R et al. A pilot study of D-chiro-inositol plus folic acid in overweight patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2017; 54 (4): 361–5. DOI: 10.1007/s00592-016-0954-x
33. Malvasi A, Casciaro F, Minervini MM et al. Myo-inositol, D-chiro-inositol, folic acid and manganese in second trimester of pregnancy: a preliminary investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (2): 270–4. PMID: 24488919.
34. Cheng F, Han L, Xiao Y et al. D-chiro-Inositol Ameliorates High Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis and Insulin Resistance via PKCε-PI3K/AKT Pathway. *J Agric Food Chem* 2019; 67 (21): 5957–67. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b01253
35. Zhao SS, Li NR, Zhao WL et al. D-chiro-inositol effectively attenuates cholestasis in bile duct ligated rats by improving bile acid secretion and attenuating oxidative stress. *Acta Pharmacol Sin* 2018; 39 (2): 213–21. DOI: 10.1038/aps.2017.98
36. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril* 2011; 95 (8): 2515–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.027
37. Laganà AS, Garzon S, Casarin J et al. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. *Trends Endocrinol Metab* 2018; 29 (11): 768–80. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.001
38. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE Jr et al. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29 (2): 300–5. DOI: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1070
39. Ravanos K, Monastra G, Pavlidou T 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
40. Cogram P, Tesh S, Tesh J et al. D-chiro-inositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects. *Hum Reprod* 2002; 17 (9): 2451–8. DOI: 10.1093/humrep/17.9.2451
41. Nordio M, Basciani S, Camajani E. The 40: 1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23 (12): 5512–21. DOI: 10.26355/eurrev_201906_18223
42. Le Donne M, Metro D, Alibrandi A et al. Effects of three treatment modalities (diet, myo-inositol or myo-inositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23 (5): 2293–301. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17278
43. Nordio M, Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 (5): 575–81. PMID: 22774396.
44. Januszewski M, Issat T, Jakimiuk AA et al. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Pol* 2019; 90 (1): 7–10. DOI: 10.5603/GP.2019.0002
45. Mendoza N, Diaz-Ropero MP, Aragon M et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35 (8): 695–700. DOI: 10.1080/09513590.2019.1576620
46. Mendoza N, Galan MI, Molina C et al. High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol* 2020; 36 (5): 398–401. DOI: 10.1080/09513590.2019.1681959
47. Pizzo A, Laganà AS, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30 (3): 205–8. DOI: 10.3109/09513590.2013.860120
48. Громова О.А., Торшин И.Ю., Андреева Е.Н. и др. Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020; 19 (1): 103–13. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-103-113 [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Andreeva E.N. et al. System-biological analysis of the roles of manganese in obstetrics and gynecology: reproductive health of women, regulation of the menstrual cycle and prevention of fetal malformations. *Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020; 19 (1): 103–13. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-103-113 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ, вед. науч. сотр. Центра хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; SPIN-код: 6317-9833; Author ID: 94901; Scopus Author ID 7003589812; WOS ID J-4946-2017

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, канд. хим. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ, Центр хранения и анализа больших данных ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274, SPIN-код: 1375-1114, Author ID: 54104, WOS ID C-7683-2018

Уварова Елена Витальевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. 2-м гинекологическим отд.-нием (детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АПТ им. акад. В.И. Кулакова», проф. каф. акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Тапильская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. репродуктологии ФГБНУ «НИИ АПР им. Д.О. Отта», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. ORCID: 0000-0001-5309-0087

Калачева Алла Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА. E-mail: alla_kalacheva@mail.ru; ORCID: ORCID 0000-0001-6144-5781

Olga A. Gromova – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Research Center "Computer Science and Management", Lomonosov Moscow State University. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X; SPIN-код: 6317-9833; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WOS ID J-4946-2017

Ivan Yu. Torshin – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Cand. Sci. (Chem.), Federal Research Center "Computer Science and Management", Lomonosov Moscow State University. ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274, SPIN-код: 1375-1114, Author ID: 54104, WOS ID C-7683-2018

Elena V. Uvarova – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Natalya I. Tapilskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg State Paediatric Medical University. ORCID: 0000-0001-5309-0087

Alla G. Kalacheva – Cand. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical Academy. E-mail: alla_kalacheva@mail.ru; ORCID: ORCID 0000-0001-6144-5781

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.06.2020