

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-309-319

Инозитолы: фармакология и данные клинических исследований. Современное состояние вопроса и перспективы

Ю.Э. Доброхотова¹, О.А. Громова², А.С. Духанин¹, З.Х. Кумыкова³,
Е.В. Шереметьева⁴, Г.И. Табеева³

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия

³ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Нарушения репродуктивных функций связаны с метаболическими нарушениями, особенностями питания и образа жизни, в связи с чем в последнее время активно изучается применение различных витаминов и витаминоподобных веществ, в том числе инозитола, у пациенток с нарушением репродуктивных функций и метаболическими нарушениями. Применение инозитола может быть рекомендовано в рамках добавления к основной патогенетической терапии у женщин репродуктивного возраста с метаболическим синдромом и служить дополнительным вариантом в попытках сохранения фертильности и активации овариальной функции у юных пациенток со сниженным овариальным резервом. Миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ) являются стереоизомерами инозитола, проявляющими максимальную метаболическую активность. Правильное соотношение МИ и ДХИ определяет здоровое состояние органов или тканей, в то время как дисбаланс уровней инозитолов или их истощение могут стать причиной различных заболеваний. Комбинация МИ и ДХИ в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой представляет собой оригинальное негормональное средство для улучшения функционального состояния женской репродуктивной системы, а также углеводного и липидного обмена. Кроме того, применение этой комбинации следует рассматривать в качестве перспективной альтернативы коррекции метаболических нарушений у женщин в перименопаузе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: репродуктивная функция, метаболизм, инозитол, миоинозитол, D-хироинозитол, синдром поликистозных яичников, овариальный резерв, менопауза, метаболический синдром, марганец, фолиевая кислота.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Доброхотова Ю.Э., Громова О.А., Духанин А.С. и др. Инозитолы: фармакология и данные клинических исследований. Современное состояние вопроса и перспективы. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(4):309–319. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-309-319.

Inositols: pharmacology and findings of clinical trials. Current evidence and prospects

Yu.E. Dobrokhotova¹, O.A. Gromova², A.S. Dukhanin¹, Z.Kh. Kумыkova³,
E.V. Sheremetyeva⁴, G.I. Tabeeva³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

⁴National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Alterations in reproductive functions are associated with metabolic disorders, eating habits and lifestyle. In this context, a growing body of research is currently focused on the use of various vitamins and vitamin-like substances, such as inositol, in female patients with alterations in reproductive functions and metabolic disorders. Co-administration of inositol with pathogenetic therapy can be recommended to women of reproductive age with metabolic syndrome, as an additional option for preserving fertility and activating ovarian functions in young female patients with diminished ovarian reserve. Myoinositol and D-chiroinositol are inositol stereoisomers demonstrating the highest metabolic activity. The beneficial ratio of Myoinositol (MI) to D-chiroinositol (DCI) ensures the healthy state of organs and tissues, while a misbalance or depletion of inositol levels can cause various diseases. Combination of MI and DCI in a 5:1 ratio with manganese and folic acid is an original non-hormonal formula designed to improve functional state of the female reproductive system as well as carbohydrate and lipid metabolism. In addition, this combination should be considered as a promising alternative for the management of metabolic disorders in perimenopausal women.

KEYWORDS: reproductive function, metabolism, inositol, myoinositol, D-chiroinositol, polycystic ovary syndrome, ovarian reserve, menopause, metabolic syndrome, manganese, folic acid.

FOR CITATION: Dobrokhotova Yu.E., Gromova O.A., Dukhanin A.S. et al. Inositols: pharmacology and findings of clinical trials. Current evidence and prospects. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(4):309–319 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-309-319.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что нарушения репродуктивных функций связаны с метаболическими нарушениями, особенностями питания и образа жизни, в связи с чем в последнее время активно изучается применение различных витаминов и витаминоподобных веществ, в том числе инозитола. Молекула инозитола имеет 9 стереоизомеров, каждый из которых обладает собственным фармакологическим профилем и является вторичным мессенджером сигналов гормонов. При участии акушеров-гинекологов, клинических фармакологов, эндокринологов рассмотрим особенности применения стереоизомеров инозитола в различных клинических ситуациях и в комбинации с различными лекарственными средствами или витаминами.

О.А. Громова «Клиническая фармакология. Синергизм D-хироинозитола и миоинозитола»

Инозитол (инозит, «витамин юности», витамин B₈) открыл в 1848 г. немецкий химик Юстус фон Либих, выделивший инозитол из проростков пшеницы. Миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ) — это 2 из 9 изомеров инозитола, которые образуются после эпимеризации гидроксильных групп инозитола. Только этим 2 изомерам из 9 уделяется наибольшее внимание, поскольку они проявляют максимальную метаболическую активность. Фермент эпимераза конвертирует МИ в ДХИ и обратно. На сегодняшний день МИ гораздо более изучен (более 40 000 публикаций), чем ДХИ (322 публикации).

Анализ 120 миоинозитол-зависимых белков протеома человека показал, что более половины этих белков участвуют в работе сердечно-сосудистой системы, системы иммунитета, в поддержании структуры соединительной ткани, в метаболизме сахаров и в поддержании функционирования центральной нервной системы (включая нейротрофические и нейропротективные эффекты). Белки, участвующие во внутриклеточной передаче сигнала посредством производных миоинозитола, играют важную роль в различных физиологических процессах [1].

Миоинозитол влияет на процессы роста эмбриона. Фермент инозитол 1,3,4-трифосфат 5/6-киназа (ген *Itpk1*) является ключевым регуляторным ферментом синтеза сигнальной молекулы инозитол гексакисфосфата (IP₆) — внутриклеточной сигнальной молекулы, участвующей в регуляции ионных каналов, транспорте нутриентов и строительных материалов через клеточную мембрану (эндоцитоз, экзоцитоз), транскрипции и репарации ДНК [2]. При делеции/инактивации гена *Itpk1* в эмбрионах животных часто обнаруживали дефекты нервной трубки (ДНТ), осевые дефекты скелета, замедленный рост и повышенную гибель нейронов. Миоинозитол-зависимый фермент *Itpk1* необходим для адекватного развития нервной трубки и профилактики ДНТ [3]. В эксперименте ДХИ был более эффективен, чем МИ в профилактике фолат-резистентных ДНТ у мышей. ДХИ уменьшал риск развития *spina bifida* у мышей на 73–86%, а МИ — только на 53–56% [4]. МИ защищает нейроны от глутамата [1].

Миоинозитол и ДХИ оказывают положительное действие на состояние кожи, волос и ногтей за счет нормализации передачи «инсулиновых» сигналов и поддержки процессов дифференцировки и роста различных типов клеток кожи (кератиноцитов, фибробластов, эпителиоци-

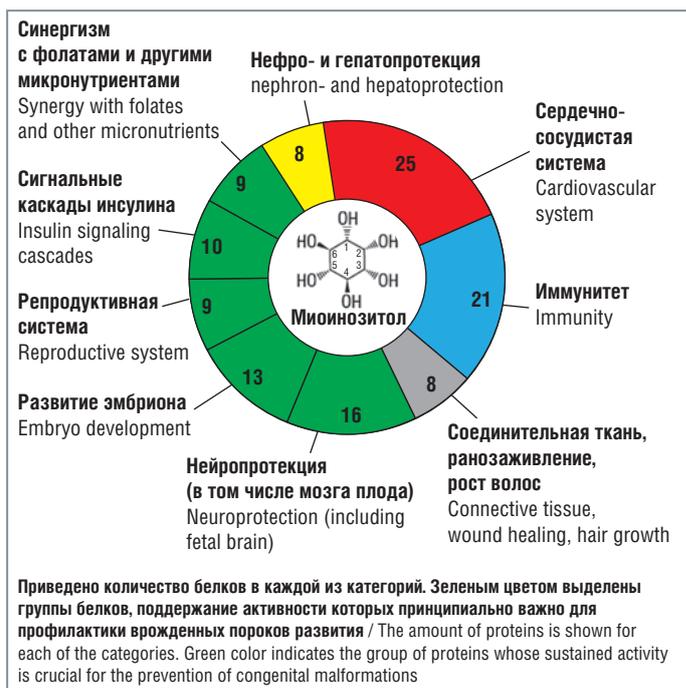


Рис. 1. Результаты анализа биологических и физиологических ролей белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала посредством производных миоинозитола

Fig. 1. Results of the assessment of biological and physiological roles of proteins involved in intracellular signal transduction through myoinositol derivatives

тов и т. д.). Воздействие МИ и ДХИ на кожу и ее придатки, в том числе при ранозаживлении, может быть усилено марганцем, который обеспечивает антиоксидантный эффект и улучшает состояние соединительнотканной основы кожи [5]. В области раны электротаксис кератиноцитов осуществляется через миоинозитол-зависимый белок PI3Kγ. Делеция гена *PI3Kγ* уменьшает способность кератиноцитов передвигаться под воздействием электрического поля и нарушает процесс заживления ран [6].

По нашим данным, в плазме крови МИ обнаруживается в концентрации 0,37–0,76 мг/дл (20,6–42,2 мкмоль/л, в среднем 28 мкмоль/л). Выведение МИ с мочой резко возрастает при нарушениях обмена сахаров и при патологии почек. По нашим предварительным данным, пищевая обеспеченность россиян МИ крайне низка (не более 300 мг/сут). Так, при преимущественном питании фастфудом человек потребляет в среднем около 300 мг/сут инозитола. В то же время по нормам, принятым в РФ, МИ должен поступать в организм взрослого человека в количествах от 500 до 1000 мг/сут (от 225 до 1500 мг/сут на 1800 ккал).

У пациенток 18–30 лет с проблемами репродуктивного здоровья на фоне избыточной массы тела (ИМТ > 26 кг/м²) и высокого уровня стресса по шкале ИДИКС уровни МИ в крови значительно ниже (менее 24 мкмоль/л, в среднем 16 мкмоль/л) [7].

За последние годы отмечен рост количества исследований ДХИ (в 2016 г. — 20 исследований, в 2022 г. — 322 исследования). Был проведен систематический компьютерный анализ 45 600 публикаций о биологической роли инозитолов методами топологической теории распознавания и системно-биологического анализа белков протеома человека. В ходе систематического анализа литературы

выделены 45 информативных биомедицинских терминов, характерных для публикаций по ДХИ (запрос D-chiroinositol OR D-chiroinositol OR 1D-chiroinositol в базе данных PubMed) по сравнению с публикациями по МИ (статьи, найденные по запросу myoinositol NOT D-chiroinositol NOT D-chiroinositol NOT 1D-chiroinositol). Обмен ДХИ тесно взаимосвязан с такими процессами, как инсулино- и глюкозорезистентность, воспаление, метаболизм андрогенов и эстрогенов, созревание ооцитов, нарушения обмена нейротрансмиттеров. Обмен ДХИ и МИ нарушается на фоне инсулинорезистентности (ИР), в том числе у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) [8].

Показано, что ДХИ значительно улучшал метаболизм глюкозы у мышей линии Db/Db с диабетом [9]. У пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом (СД) существенно увеличивалась суточная экскреция ДХИ с мочой [10]. Важной особенностью ДХИ является его участие в реализации терапевтических эффектов метформина [8].

Дотации ДХИ у пациенток с СПЯ приводят к снижению уровней антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке и улучшению показателей обмена инсулина [11]. Дотации ДХИ (600 мг/сут в течение 6–8 нед.) у женщин с СПЯ и нормальным ИМТ улучшали результаты нагрузочного теста глюкозой ($p=0,03$), снижали уровень сывороточного тестостерона и способствовали восстановлению овуляции [12]. Дотация ДХИ в большей дозе (1200 мг/сут, 6–8 нед.) усиливала действие инсулина у пациенток с СПЯ [13]. Показан синергизм ДХИ с различными микронутриентами, в том числе с фолиевой кислотой и марганцем [8, 14, 15]. Дополнение комбинации МИ + ДХИ фолиевой кислотой и марганцем может повысить эффективность коррекции ИР (в частности, достичь более выраженного снижения повышенного уровня глюкозы) и профилактики пороков развития плода [8]. ДХИ обладает гепатопротективными свойствами [16]: он улучшал секрецию желчных кислот и ослаблял холестаза после перевязки желчных протоков у крыс в исследовании [17].

Дотации ДХИ и МИ способствуют повышению чувствительности клеток к инсулину и нормализации метаболизма андрогенов [8]. ДХИ является важным синергистом МИ в 6 функциональных группах генов. Нутрицевтическая поддержка беременных с ИР, дислипидемией, избыточной массой тела будет наиболее эффективной именно при совместном использовании дотаций МИ и ДХИ [18].

Целесообразно использование препаратов инозитола с определенными соотношениями МИ и ДХИ [8]. В России зарегистрирован витаминно-минеральный комплекс Дикироген (Pizeta Pharma SpA, Италия), включающий 1000 мг МИ и 200 мг ДХИ (т. е. в соотношении 5:1), фолиевую кислоту (200 мкг) и марганец (5 мг). Важно отметить, что марганец в составе Дикирогена представлен в виде органической соли пироглутамата марганца, характеризующейся хорошими органолептическими свойствами, высокой биодоступностью марганца и низкой токсичностью. С приемом Дикирогена не ассоциировано серьезных нежелательных реакций [8].

А.С. Духанин «Инозитолы: по законам фармакологии»

Различают эндогенные инозитолы, которые образуются внутри клетки из глюкозы, и экзогенные инозитолы, т. е. поступающие извне. Принимаемые перорально экзогенные инозитолы, прежде чем проявить свои фармакологические свойства, должны достичь своего места действия внутри клетки.

Физико-химические и фармакокинетические свойства инозитола представлены в базе данных Drugbank. Инозитол обладает очень хорошей растворимостью в воде; $\log P -2,6$ (практические не проникает в клетки без переносчика). Инозитол всасывается в тонкой кишке [19]. Абсорбция инозитолов опосредована транспортерами/переносчиками, расположенными в апикальной мембране эпителиоцитов; SLC5A3 и SLC5A11, иначе обозначаемыми как SMIT1 и SMIT2 (sodium-myo-inositol co-transporters 1 and 2), SLC2A13 [20, 21]. SMIT1 транспортирует МИ ($K_{0,5}=0,05$ мМ), аффинность переносчика к глюкозе на 3 порядка (т. е. в 1000 раз) меньше; SMIT2 транспортирует ДХИ и МИ ($K_{0,5}\approx 0,5$ мМ), но не глюкозу. Таким образом, МИ может поступать в клетку с помощью обоих транспортеров (SMIT1 и SMIT2), ДХИ — только с помощью одного транспортера (SMIT2). Инозитолы — это вторичные мессенджеры гормонального сигнала. Их эффекты реализуются внутри клетки. Вход инозитолов в клетку опосредован всегда транспортером. Для каждого типа клетки характерен свой набор транспортеров: SLC5A11 (SMIT2), SLC5A3 (SMIT1), SLC2A13 или HMIT (H+/инозитол симпорт). Для клеток репродуктивных органов транспортером инозитола преимущественно является SLC2A13.

Внутриклеточное содержание МИ определяется синтезом *de novo* из глюкозо-6-фосфата, активностью фосфоинозитидного обмена, метаболизмом (перечисленные факторы не зависят от переносчиков), а также поступлением МИ извне с пищей или в составе БАД, выходом (efflux) из клетки, почечной экскрецией/реабсорбцией (факторы зависят от переносчиков).

В продуктах питания инозитол представлен в форме фосфат-производного (инозитол-гексафосфат, InsP6, фитиновая кислота), который плохо всасывается. Отщепление фосфатов происходит при участии микробиоты кишечника, однако при ее нарушениях, например после применения антибиотиков, возможно снижение превращения фосфат-производного в инозитол и нарушение его всасывания, что ведет к снижению содержания инозитола [22]. Кроме того, по мнению некоторых авторов, к снижению содержания инозитола приводят нарушения его биосинтеза и всасывания, возникающие при конкуренции со структурно схожими молекулами, такими как глюкоза. ДХИ может оказывать ингибирующий эффект в отношении абсорбции МИ: при использовании в высоких дозах (6000 мг МИ + 1000 мг ДХИ) ДХИ мог конкурировать с МИ за всасывание с помощью транспортера SMIT2 [23, 24]. Следует обратить внимание на то, что дозы, использованные авторами, были очень высоки; кроме того, существует второй транспортер — SMIT1, с помощью которого осуществляется всасывание МИ. В исследованиях [23, 25] *in vitro* было показано, что глюкоза в концентрации 20 ммоль/л существенно ингибировала поступление инозитола в культуральные клетки, однако в реальной клинической практике такие концентрации глюкозы в крови встречаются только при декомпенсации СД.

Изучены различные пропорции МИ с ДХИ: МИ 1127,5 мг/сут + ДХИ 27,5 мг/сут (40:1), МИ 550 мг/сут + ДХИ 27,5 мг/сут (20:1), МИ 1100 мг/сут + ДХИ 100 мг/сут (10:1), МИ 1000 мг/сут + ДХИ 200 мг/сут (5:1), фолиевая кислота 200 мкг и марганец 5 мг, МИ 1100 мг/сут + ДХИ 300 мг/сут (3:1) [26, 27]. Выбор наиболее эффективной комбинации определяется результатами клинических исследований. Так, соотношение МИ и ДХИ 40:1 принято считать физиологическим [28], однако вывод был сделан на основании результатов фармакокинетических исследований,

в которых участвовали здоровые добровольцы, в течение 15 дней находившиеся на диете, обедненной инозитолом [29]. Таким образом, обоснованием для назначения препарата инозитолов является клиническая база исследований конкретных средств. Не может служить обоснованием для назначения препарата «правильное» соотношение МИ и ДХИ. Наличие в фармацевтическом продукте фолиевой кислоты и микроэлементов, например марганца, обуславливает новые свойства фармацевтического препарата и переводит его в новый ранг за счет явления синергизма. Механизмы реализации эффектов комбинированного препарата отличаются от препарата «чистых инозитолов». Важно учитывать общее количество инозитолов — разовую и суточную дозы, кратность приема, связь с приемом пищи (натощак, во время или сразу после еды); наличие дополнительных нутриентов в препарате (микроэлементы, витамины) и возможность дополнительного приема микронутриентов (например, железа), сочетанной лекарственной терапии. Только в клинических исследованиях с участием пациентов с различной сопутствующей патологией можно установить оптимальное соотношение МИ и ДХИ в препарате.

З.Х. Кумыкова «Перспективы применения инозитолов у детей и подростков»

Интерес научного сообщества к применению инозитола, особенно в области гинекологии и эндокринологии, возник только в последние 20 лет. Внутриклеточные эффекты МИ и ДХИ хорошо изучены. МИ активирует внутриклеточное перемещение транспортера глюкозы GLUT4 к клеточной мембране, обеспечивая поступление глюкозы внутрь клетки, и ингибирует аденилатциклазу, снижая образование свободных жирных кислот из жировой ткани. Ткани с высоким уровнем потребления глюкозы (мозг, сердце и яичники) содержат большое количество МИ. При стимуляции инсулином тканеспецифического фермента эпимеразы МИ конвертируется в ДХИ. Эта реакция позволяет каждому органу и каждому виду ткани регулировать физиологическое соотношение между МИ и ДХИ для обеспечения нормальных метаболических процессов и физиологического состояния. ДХИ стимулирует гликогенсинтазу, поэтому его концентрация высока в тканях, депонирующих гликоген (печень и скелетные мышцы) [30, 31].

Яичники характеризуются определенным соотношением МИ и ДХИ, поддерживающим их нормальное функциональное состояние. Концентрации МИ в репродуктивных органах женщины значительно выше концентраций ДХИ и имеют ключевое значение для здоровья яичников. В то же время высокая концентрация ДХИ у здоровых женщин, наоборот, способна негативно влиять на качество ооцитов и бластоцист [32]. МИ и ДХИ оказывают непосредственное, но противоположное влияние на уровень андрогенов и эстрогенов в организме. ДХИ дозозависимо уменьшает экспрессию гена ароматазы, участвующей в стероидогенезе в клетках гранулезы яичников, а также снижает экспрессию генов расщепления боковой цепи цитохрома P450. МИ является вторичным мессенджером фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), который напрямую стимулирует ароматазу, индуцируя конвертацию андрогенов в эстрогены, и созревание фолликулов, непосредственно участвует в фолликуло- и оогенезе, регулирует пролиферацию и созревание гранулезных клеток в яичниках, опосредует ФСГ-индуци-

рованную выработку АМГ, играет ключевую роль в развитии и транспортировке зрелых ооцитов, а также положительно влияет на качество эмбрионов. Нарушение физиологического соотношения МИ и ДХИ может возникнуть вторично на фоне применения некоторых лекарственных препаратов (противосудорожные средства, препараты лития) в результате нарушения абсорбции в кишечнике.

В отличие от большинства тканей яичники могут сохранять нормальную чувствительность к инсулину, даже несмотря на наличие системной ИР. Яичники никогда не становятся инсулинорезистентными, и поэтому компенсаторная гиперинсулинемия чрезмерно стимулирует активность эпимеразы яичников, вызывая избыточный синтез ДХИ за счет конвертации из МИ. Только в яичниках при ИР происходит увеличение содержания ДХИ и снижение МИ [22]. В результате возникающее нарушение соотношения МИ и ДХИ в яичниках может участвовать в патогенезе СПЯ у пациенток с ИР. Было показано, что в яичниках здоровых женщин количество МИ существенно превышает количество ДХИ, достигая соотношения примерно 70–100:1 в нормальных гомеостатических условиях, в то время как у больных СПЯ это соотношение характеризуется специфическим истощением МИ и перегрузкой ДХИ и снижается до значения 0,2:1. Теория «парадокса яичников» объясняет, почему употребление ДХИ в высоких дозах (>1200 мг) и в течение длительного времени (более 3 мес.) не дает выраженных результатов в лечении СПЯ.

В сравнительном исследовании применение комбинации МИ и ДХИ в сравнении с метформином показало лучшие результаты в отношении длительности менструального цикла, появления регулярных менструаций и выраженности гирсутизма у женщин с СПЯ. Эффекты метформина в улучшении действия инсулина у пациенток этой категории достигаются именно благодаря высвобождению ДХИ-содержащего инозитолфосфогликана [33]. В открытом проспективном исследовании действия комбинированных оральных контрацептивов (КОК) (этинилэстрадиол 30 мкг + дроспиренон 3 мг), МИ (4 г МИ, 400 мкг фолиевой кислоты) или их сочетанного приема у девочек-подростков было показано, что у получавших КОК масса тела и ИМТ увеличивались, у получавших МИ эти показатели уменьшались, а у пациенток, принимавших КОК и МИ, масса тела и ИМТ существенно не изменялись. У пациенток, получавших КОК, не было выявлено существенных изменений концентраций С-пептида, инсулина и НОМА-IR, у пациенток из групп МИ и МИ+КОК было выявлено существенное снижение указанных параметров [34]. Для лечения СПЯ у более молодых пациенток (от 13 до 16 лет) следует оценить применение МИ вместо КОК. Такой подход способствует поддержанию нормальной массы тела, ИМТ, обеспечивает улучшение метаболических параметров и помогает избежать или отложить терапию в подростковом возрасте и у молодых женщин. МИ может представлять собой безопасный и функциональный метод ведения младших подростков с СПЯ с помощью немедикаментозного подхода. Подростки старшего возраста (от 17 до 19 лет) чаще всего получают КОК как для предотвращения нежелательной беременности, так и для противодействия симптомам СПЯ. В этом контексте введение МИ в сочетании с КОК препятствует увеличению массы тела и ИМТ, вызванному приемом КОК.

Инозитолы являются одними из передовых средств, которые применяются у девочек-подростков с ожирением, поскольку инозитолы оказывают антиоксидантный эффект, снижают оксидативный стресс, стимулируют клетки поджелудочной железы, активируют транспортер глюкозы GLUT4, увеличивают чувствительность к инсулину, снижают запас жира в адипоцитах, что в итоге приводит к нормализации уровня глюкозы [35].

Важную проблему представляет собой преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ). Распространенность ПНЯ в популяции составляет от 1 до 4%. Наиболее часто диагностируется в 3-й или 4-й декадах жизни. Частота выявления у девочек-подростков выражается соотношением 1:10 000. Наиболее частая причина ПНЯ в этой возрастной группе — генетические аномалии. Вирусные заболевания и факторы окружающей среды могут влиять на функцию фолликулов и вызывать скрытую ПНЯ. Рост частоты ятрогенной ПНЯ у детей наблюдается в связи с ростом выживаемости после лечения онкологических заболеваний. Согласно рекомендациям ESHRE (2016) нет никаких вмешательств, которые бы достоверно повышали активность яичников, и не существует превентивных мер в отношении развития ПНЯ. Особенности клинических проявлений ПНЯ в подростковом возрасте являются отсутствие у большинства девочек вазомоторных симптомов и вульвовагинальной атрофии. Отмечаются задержка полового развития, вторичная аменорея, рецидивирующие функциональные кисты, аномальные маточные кровотечения. Критически важным является понимание механизмов активации и начального фолликулярного роста, когда количество и качество ооцитов еще не определены окончательно. При снижении количества примордиальных фолликулов менее 1000 регулярной активации фолликулов и их рекрутирования далее не происходит, что приводит к ановуляции и аменорее, делая пациенток с ПНЯ резистентными к стимуляции яичников. В настоящее время предложено 2 пути возможного решения проблемы ПНЯ: овариальная фрагментация, при которой подавляется сигнальный Hippo-путь и рост остаточных, «спящих» фолликулов, и стимуляция фосфатидилинозитол-3-киназного пути (PI3K-akt-FOXO3), которая активирует «спящие» фолликулы. Комбинация указанных методов в активации яичников *in vitro* посредством аутопереноса овариальной ткани приводит к успешному росту фолликулов. Применение инозитола может служить дополнительным вариантом в попытках сохранения фертильности и активации овариальной функции у юных пациенток со сниженным овариальным резервом.

Таким образом, установлены существенные функциональные различия у стереоизомеров инозитола, несмотря на схожесть химической структуры. Назначение ДХИ в клинической практике должно осуществляться с учетом особенностей пациентки. Правильное соотношение МИ и ДХИ определяет здоровое состояние органов или тканей, в то время как дисбаланс уровней инозитола или его истощение могут стать причиной различных заболеваний. Восстановление физиологического соотношения инозитола или строго контролируемое изменение этого соотношения можно считать разумными подходами к достижению терапевтического эффекта при различных патологических состояниях.

Е.В. ШЕРЕМЕТЬЕВА «МЕСТО ИНОЗИТОЛОВ В КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В РЕПРОДУКТИВНОМ ПЕРИОДЕ ЖЕНЩИНЫ»

С глобальным распространением ожирения метаболический синдром (МС) стал одной из основных проблем общественного здравоохранения [36]. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальную гипертензию (АГ). Основным признаком МС — центральный (абдоминальный) тип ожирения: окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительными критериями являются: АГ (АД \geq 140/90 мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов (ТГ) (\geq 1,7 ммоль/л), снижение уровня ХС ЛПВП, нарушенная гликемия натощак (НГН) — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак \geq 6,1 и $<$ 7 ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при пероральном глюкозотолерантном тесте составляет менее 7,8 ммоль/л, комбинированное НГН / нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) — повышенный уровень глюкозы плазмы натощак \geq 6,1 и $<$ 7 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при пероральном глюкозотолерантном тесте \geq 7,8 и $<$ 11,1 ммоль/л.

На протяжении всей жизни женщины МС влияет на гипоталамо-гипофизарную ось. При МС наблюдается повышение уровня инсулина в крови, что ведет к подавлению синтеза глобулина, связывающего половые гормоны в печени, и повышению выработки яичниковых андрогенов; отмечается усиление ароматизации андрогенов в периферической жировой ткани, которое ведет к повышению уровней эстрогенов в крови; гиперандрогения приводит к апоптозу клеток гранулезы яичников; периферическая конверсия андрогенов в эстрогены подавляет секрецию гонадотропинов [37, 38]. МС с ожирением ассоциируется со снижением уровня АМГ, повышением уровня СРБ в фолликулярной жидкости, что указывает на наличие прямого эффекта МС у женщин в отношении микросреды овариальных фолликулов и является маркером воспаления и оксидативного стресса [39].

У каждой 5-й женщины репродуктивного возраста при повышенных значениях ИМТ/ОТ/ИР встречается олигоменорея. Самая значимая взаимосвязь с олигоменореей была установлена для ОТ [40]. Относительный риск хронической ановуляции, ведущей к бесплодию, был значимо выше у женщин с ИМТ $>$ 23,9 кг/м². Повышенный ИМТ у пациенток в возрасте 18 лет является прогностическим фактором ановуляторного бесплодия вне зависимости от наличия СПЯ.

Главными целями лечения больных с МС следует считать: снижение массы тела, достижение хорошего метаболического контроля, оптимальный уровень АД, предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений. МС должен рассматриваться как преморбидное состояние [41].

Краеугольным камнем лечения МС являются: немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела; изменение стереотипов питания; отказ от вредных привычек; повышение физической активности — т. е. формирование здорового образа жизни.

Последние годы активно изучается роль инозитолов в борьбе с метаболическим «нездоровьем» человека, в том числе у женщин репродуктивного возраста.

Инозитолы рассматриваются в литературе последних десятилетий как один из возможных терапевтических компонентов. Основной функцией инозитолов (особенно МИ и ДХИ) является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования таких важнейших рецепторов, как рецепторы инсулина, репродуктивных гормонов, факторов роста, катехоламинов и др. МИ является важным синергистом фолатов и других витаминов (В₅, РР) и минералов (кальций, магний). МИ участвует в экспрессии переносчиков глюкозы и поглощении глюкозы клетками, тогда как ДХИ в основном участвует в синтезе и хранении гликогена. Производные МИ (такие как фосфатидилинозитолфосфаты) совместно с ионами кальция и магния осуществляют передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клеток различных тканей (что приводит к повышению экспрессии транспортера глюкозы), инициируют процессы абсорбции рецептора инсулина, стимулируют переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки, они также необходимы для снижения риска ИР, СД, избыточной массы тела и ожирения.

Миоинозитол и ДХИ присутствуют в яичниках и фолликулярной жидкости и играют роль в передаче сигналов инсулина и развитии фолликулов. В здоровом яичнике баланс между этими двумя изомерами поддерживает нормальную гормональную секрецию и функцию яичников. Эффективность ДХИ в лечении женщин с СПЯ и ожирением связана с улучшением чувствительности тканей к инсулину и улучшением овуляторной функции, снижением концентрации андрогенов в сыворотке крови, снижением АД и концентраций ТГ [13, 42].

Терапия инозитолом (либо МИ + фолиевая кислота, либо МИ + ДХИ + фолиевая кислота) значительно улучшала чувствительность тканей к инсулину, снижала уровни гликозилированного гемоглобина, ХС и ТГ, а также АД (при использовании более 3 мес.).

Инозитолы в комбинации с метформином могут работать как синергисты, что позволяет использовать снижение дозы метформина, особенно у пациенток с плохой его переносимостью. Комбинация метформина и инозитолов показала более выраженное снижение НОМА-IR через 3 мес. лечения ($p=0,03$), чем монотерапия метформином. Комбинированное лечение также привело к нормализации менструального цикла, ИМТ, купированию акне и гирсутизма, гормональные параметры улучшились в обеих группах, и уровни были сопоставимы через 3 мес. [44].

С позиции метаболического контроля комбинация МИ и ДХИ более эффективна, чем применение одного МИ, в отношении снижения уровня ХС, ЛПНП, ТГ и индекса НОМА [45, 46].

В исследовании М. Januszewski et al. [26] применение МИ и ДХИ в течение 6 мес. приводило к снижению массы тела, а также к снижению уровня тестостерона в сыворотке крови, ФСГ, ЛГ, инсулина и значительному увеличению концентрации глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ).

При использовании инозитолов показана значительно более высокая частота наступления овуляции в сравнении с плацебо. В исследовании М. Le Donne et al. [47], а также Е. Raffone et al. [48] у 65% пациенток, получавших инозитолы, восстановилась спонтанная овуляция по сравнению с 50% пациенток, получавших метформин.

Необходимо подчеркнуть, что не следует использовать высокие дозы ДХИ из-за возможной конкуренции при всасывании в кишечнике и из-за способности ДХИ

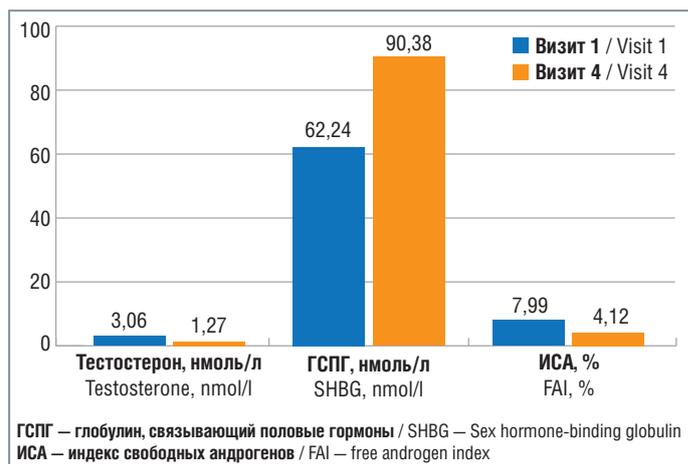


Рис. 2. Показатели андрогенного статуса у пациенток на фоне применения средства Дикироген по сравнению с исходными

Fig. 2. Androgenic status indicators in female patients during Dikirogen intake vs. those at the baseline

ингибировать ароматазу, что может иметь негативные последствия для овуляторной функции [49]. ДХИ важен и нужен, поскольку установлено, что малые дозы ДХИ (300–600 мг/сут) способствуют восстановлению овуляции, улучшению либидо и повышению чувствительности тканей к инсулину [50].

Применение МИ в исследованиях [51–53] способствовало снижению риска гестационного диабета на 50–67% у женщин с отягощенным семейным анамнезом по СД 2 типа, а также у женщин с избыточной массой тела и ожирением.

В последние годы активно обсуждается вопрос резистентности к инозитолам. От 25 до 75% женщин могут быть резистентными к лечению инозитолами, причина этого до сих пор не ясна, но может быть связана со степенью выраженности ожирения, ИР и гиперандрогении [54].

В исследовании Т.А. Обоскаловой и соавт. [55] было изучено влияние комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 на показатели андрогенного статуса (рис. 2). Применение Дикирогена в рамках нутрицевтической поддержки у пациенток с СПЯ значимо снижало уровень общего тестостерона и индекса свободных андрогенов (ИСА), способствовало повышению уровня ГСПГ. Было отмечено статистически значимое снижение уровня общего тестостерона и ИСА у женщин при всех фенотипах СПЯ.

В исследовании Ю.Э. Доброхотовой и соавт. [56] добавление средства, содержащего МИ и ДХИ в соотношении 5:1, к КОК у пациенток с СПЯ и избыточной массой тела или ожирением способствовало статистически значимому ($p<0,05$) улучшению показателей липидограммы: снижению уровня общего ХС на 16,9%, ТГ на 15,7%, ХС ЛПНП на 17,8% и увеличению содержания ХС ЛПВП на 28,5%.

В исследовании А.В. Соловьевой и соавт. [57] применение комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 у пациенток с аномальными маточными кровотечениями и овуляторной дисфункцией способствовало нормализации продолжительности и регулярности менструального цикла.

Комбинация МИ и ДХИ в соотношении 5:1, марганца и фолиевой кислоты улучшала гликемические и липидные параметры, а также достоверно снижала уровень систолического АД у женщин во II триместре беременности с гестационным СД через 60 дней применения в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [15].

Выбор тактики ведения больных с МС должен быть индивидуальным — в зависимости от степени и типа ожирения, наличия или отсутствия АГ и других проявлений МС. Основа всего — это персонализированная медицина. Применение инозитолов у женщин репродуктивного возраста с МС является рациональным и может быть рекомендовано в рамках добавления к основной патогенетической терапии.

Г.И. ТАБЕЕВА «ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНОЗИТОЛОВ У ПАЦИЕНТОК В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ»

Перименопауза представляет собой период, включающий фазу менопаузального перехода и 1 год после последней менструации (согласно STRAW+10). Гормональные нарушения и менопаузальные симптомы связаны с изменениями сердечно-сосудистой системы независимо от хронологического возраста. Период менопаузального перехода является фактором риска кардиометаболических нарушений (субклинический атеросклероз, увеличение доли висцерального жира, снижение безжировой массы тела, дислипидемия, АГ, ИР). При подозрении на наличие МС или нарушение углеводного обмена (НТГ, СД 2 типа) рекомендуется проведение 2-часового глюкозотолерантного теста [58]. По данным исследования SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) [59], среди 2512 женщин в перименопаузе МС развивался в 12,8% случаев в течение 5 лет наблюдения, его независимым предиктором был уровень образования. Согласно результатам одноцентрового ретроспективного анализа у женщин в перименопаузе существенно чаще встречаются висцеральное ожирение, МС и неалкогольная жировая болезнь печени [60]. Гормональные изменения, снижение физической активности и основного обмена, генетическая предрасположенность способствуют изменениям композиционного состава тела в фазе менопаузального перехода независимо от хронологического старения. Именно за 2 года до последней менструации начинается ускоренное накопление жировой ткани и снижение мышечной массы, которое продолжается в течение 2 лет в ранней постменопаузе, после чего наступает стадия плато [59, 61]. Висцеральная жировая ткань является источником проатерогенных факторов, увеличивает уровень ангиотензина II, факторов свертывания и воспалительных цитокинов, способствуя развитию хронического воспаления и ИР, что является факторами риска СД 2 типа и ССЗ. Кроме этого, висцеральное ожирение у женщин в постменопаузе увеличивает риск смерти от ССЗ и рака. Женщины с нормальной массой тела и висцеральным ожирением имеют более высокий риск смерти от ССЗ и рака по сравнению с женщинами с нормальной массой тела и без висцерального ожирения, т. е. важен не ИМТ, а количество висцерального жира. Кроме ИМТ, используются следующие методы оценки композиционного состава тела: измерение ОТ, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРЭА) и биоимпедансометрия. $ОТ \geq 80$ см — диагностический критерий абдоминального ожирения. ДРЭА позволяет определить количество общей жировой ткани и мышечной ткани и их распределение, а также количество висцерального жира. Метод обладает большей прогностической ценностью в отношении риска кардиометаболических заболеваний, чем антропометрические показатели. В настоящее время нет общепринятых референсных значений параметров ДРЭА. Согласно рекомендациям Ассоциации клинических эндокринологов и Американского

колледжа эндокринологии (1998) содержание общей жировой ткани более 35% считается критерием ожирения у женщин независимо от возраста [62].

Стратегии ведения женщин с МС в периоде перименопаузы включают изменение образа жизни (коррекция питания и физические нагрузки); гормональную контрацепцию (желательно включающую эстрогены, приближенные к натуральным), при необходимости — предохранение от нежелательной беременности; лечение климактерического синдрома (менопаузальная гормональная терапия — стандартная или низкая доза эстрогенов, альтернативные методы лечения); нутрицевтики (БАД, фитоестрогены, витамины); при необходимости — лечение ожирения (медикаментозное, хирургическое); гиполипидемическую терапию; антигипертензивную терапию; сахароснижающие препараты [58, 63].

В настоящее время обсуждается роль дефицита инозитолов в развитии МС. Известно, что МИ и ДХИ синергично участвуют в метаболизме глюкозы. Влияние МИ на показатели МС у женщин в постменопаузе было продемонстрировано в ряде клинических исследований, срок применения МИ составлял от 6 до 12 мес. [64–66]. В исследовании D. Giordano et al. [64] с участием 80 женщин прием МИ в течение 6 мес. способствовал существенному снижению диастолического АД (-11%), НОМА-индекса (-75%), уровня ТГ (-20%) и повышению уровня ХС ЛПВП (22%) по сравнению с показателями у женщин из группы плацебо.

Комбинация МИ и ДХИ в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой (Дикироген) представляет собой оригинальное негормональное средство для улучшения функционального состояния женской репродуктивной системы и углеводного и липидного обмена. Преимуществом данной комбинации является наличие марганца, дефицит которого может наблюдаться у женщин в период менопаузы.

Таким образом, перименопауза является особым периодом в жизни женщины, который сопровождается кардиометаболическими нарушениями, повышенным риском ССЗ, СД и онкопатологии. При подозрении на МС необходимо рекомендовать обследование, включающее оценку композиционного состава тела, АД, липидного профиля, гликемии, и проведение 2-часового глюкозотолерантного теста. С целью устранения проявлений МС следует рекомендовать коррекцию образа жизни, повышение физической активности, при необходимости — консультацию смежных специалистов: кардиолога, эндокринолога или терапевта. Применение комбинации МИ и ДХИ в соотношении 5:1 с фолиевой кислотой и марганцем следует рассматривать в качестве перспективной альтернативы коррекции метаболических нарушений у женщин в перименопаузе. ▲

Литература

1. Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В. Нейропротекторное действие миоинозитола на клеточной модели глутаматного стресса как основа для профилактики нарушений внутриутробного развития головного мозга. Фармакокинетика и Фармакодинамика. 2018;(3):9–20. DOI: 10.24411/2587-7836-2018-10018.
2. Majerus P.W., Wilson D.B., Zhang C. et al. Expression of inositol 1,3,4-trisphosphate 5/6-kinase (ITPK1) and its role in neural tube defects. Adv Enzyme Regul. 2010;50(1):365–372. DOI: 10.1016/j.advenzreg.2009.10.017.
3. Wilson M.P., Hugge C., Bielinska M. et al. Neural tube defects in mice with reduced levels of inositol 1,3,4-trisphosphate 5/6-kinase. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(24):9831–9835. DOI: 10.1073/pnas.0904172106.
4. Cogram P., Tesh S., Tesh J. et al. D-chiroinositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects. Hum Reprod. 2002;17(9):2451–2458. DOI: 10.1093/humrep/17.9.2451.

5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Перспективы применения экзогенных инозитолов для поддержания состояния кожи, волос и ногтей. *Гинекология*. 2022;24(4):261–270. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201824.
6. Zhao M., Song B., Pu J. et al. Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase-gamma and PTEN. *Nature*. 2006;442(7101):457–460. DOI: 10.1038/nature04925.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., 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.
8. 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.
9. Fan C., Liang W., Wei M. et al. Effects of D-Chiroinositol on Glucose Metabolism in db/db Mice and the Associated Underlying Mechanisms. *Front Pharmacol*. 2020;11:354. DOI: 10.3389/fphar.2020.00354.
10. Ostlund R.E. Jr., McGill J.B., Herskowitz I. et al. D-chiroinositol metabolism in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(21):9988–9992. DOI: 10.1073/pnas.90.21.9988.
11. La Marca A., Grisendi V., Dondi G. et al. The menstrual cycle regularization following D-chiroinositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(1):52–56. DOI: 10.3109/09513590.2014.964201.
12. Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P. et al. Effects of d-chiroinositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2002;8(6):417–423. DOI: 10.4158/EP.8.6.417.
13. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P. et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1314–1320. DOI: 10.1056/NEJM199904293401703.
14. Maurizi A.R., Menduni M., Del Toro R. et al. A pilot study of D-chiroinositol plus folic acid in overweight patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2017;54(4):361–365. DOI: 10.1007/s00592-016-0954-x.
15. Malvasi A., Casciaro F., Minervini M.M. et al. Myo-inositol, D-chiroinositol, folic acid and manganese in second trimester of pregnancy: a preliminary investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(2):270–274. PMID: 24488919.
16. Cheng F., Han L., Xiao Y. et al. D-chiroinositol Ameliorates High Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis and Insulin Resistance via PKCε-P13K/AKT Pathway. *J Agric Food Chem*. 2019;67(21):5957–5967. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b01253.
17. Zhao S.S., Li N.R., Zhao W.L. et al. D-chiroinositol effectively attenuates cholestasis in bile duct ligated rats by improving bile acid secretion and attenuating oxidative stress. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(2):213–221. DOI: 10.1038/aps.2017.98.
18. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К. Хемотранскриптомный анализ синергизма D-хироинозитола и миоинозитола в контексте постгеномной фармакологии. *Акушерство и гинекология*. 2022;9:135–145. DOI: 10.18565/aig.2022.9.135-145.
19. Inositol. (Electronic resource.) URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13178> (access date: 20.10.2022).
20. López-Gamero A.J., Sanjuan C., Serrano-Castro P.J. et al. The Biomedical Uses of Inositols: A Nutraceutical Approach to Metabolic Dysfunction in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Biomedicines*. 2020;8(9):295. DOI: 10.3390/biomedicines8090295.
21. Kiani A.K., Paolacci S., Calogero A.E. et al. From Myo-inositol to D-chiroinositol molecular pathways. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(5):2390–2402. DOI: 10.26355/eurrev_202103_25279.
22. Dinicola S., Unfer V., Facchinetti F. et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10575. DOI: 10.3390/ijms221910575.
23. Lepore E., Lauretta R., Bianchini M. et al. Inositols Depletion and Resistance: Principal Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6796. DOI: 10.3390/ijms22136796.
24. Garzon S., Laganà A.S., Monastera G. Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiroinositol or by glucose transporter inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15:697–703. DOI: 10.1080/17425255.2019.1651839.
25. Thomas T.P., Feldman E.L., Nakamura J. et al. Ambient glucose and aldose reductase-induced myo-inositol depletion modulate basal and carbachol-stimulated inositol phospholipid metabolism and diacylglycerol accumulation in human retinal pigment epithelial cells in culture. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(20):9712–9716. DOI: 10.1073/pnas.90.20.9712.
26. Januszewski M., Issat T., Jakimiuk A.A. et al. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiroinositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Pol*. 2019;90(1):7–10. DOI: 10.5603/GP.2019.0002.
27. Mendoza N., Diaz-Ropera M.P., Aragon M. et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiroinositol 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.
28. Facchinetti F., Dante G., Neri I. The Ratio of MI to DCI and Its Impact in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: Experimental and Literature Evidences. In: *Frontiers in Gynecological Endocrinology*. Genazzani A., Tarlatzis B., eds. Springer; 2016:103–109. DOI: 10.1007/978-3-319-23865-4_13.
29. Carlomagno G., De Grazia S., Unfer V., Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012;9(3):267–271. DOI: 10.1517/17425247.2012.662953.
30. Nestler J.E., Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(7):501–505. DOI: 10.3109/09513590.2015.1054802.
31. Bevilacqua A., Bizzarri M. Inositols in Insulin Signaling and Glucose Metabolism. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:1968450. DOI: 10.1155/2018/1968450.
32. Ravanos K., Monastera G., Pavlidou T. et al. Can high levels of D-chiroinositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(23):5491–5498. DOI: 10.26355/eurrev_201712_13940.
33. Thalamati S. A comparative study of combination of Myo-inositol and D-chiroinositol versus Metformin in the management of polycystic ovary syndrome in obese women with infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2019;8(3):825–829. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20190498.
34. Pkhaladze L., Russo M., Unfer V. et al. Treatment of lean PCOS teenagers: a follow-up comparison between Myo-Inositol and oral contraceptives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(23):7476–7485. DOI: 10.26355/eurrev_202112_27447.
35. Owczarczyk-Saczonek A., Lahuta L.B., Ligor M. et al. The Healing-Promoting Properties of Selected Cyclitols-A Review. *Nutrients*. 2018;10(12):1891. DOI: 10.3390/nu10121891.
36. Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А. и др. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):302–312. DOI: 10.14341/omet12704.
37. Payette C., Blackburn P., Lamarche B. et al. Sex differences in postprandial plasma tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and C-reactive protein concentrations. *Metabolism*. 2009;58(11):1593–1601. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.05.011.
38. Metwally M., Li T.C., Ledger W.L. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev*. 2007;8(6):515–523. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00406.x.
39. Robker R.L., Akison L.K., Bennett B.D. et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1533–1540. DOI: 10.1210/jc.2008-2648.
40. De Pergola G., Tartagni M., d'Angelo F. et al. Abdominal fat accumulation, and not insulin resistance, is associated to oligomenorrhea in non-hyperandrogenic overweight/obese women. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(2):98–101. DOI: 10.1007/BF03345694.
41. Учамприна В.А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против». *Ожирение и метаболизм*. 2012;9(2):17–27.
42. Iuorno M.J., Nestler J.E. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001;28(1):153–164. DOI: 10.1016/s0889-8545(05)70191-1.
43. De Diego M.V., Gómez-Pardo O., Groar J.K. et al. Metabolic impact of current therapeutic strategies in Polycystic Ovary Syndrome: a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(5):1169–1179. DOI: 10.1007/s00404-020-05696-y.
44. Agrawal A., Mahey R., Kachhawa G. et al. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(6):511–514. DOI: 10.1080/09513590.2018.1549656.
45. Nordio M., Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiroinositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(5):575–581. PMID: 22774396.
46. Minozzi M., Nordio M., Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiroinositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(4):537–540. PMID: 23467955.
47. Le Donne M., Metro D., Alibrandi A. et al. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiroinositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(5):2293–2301. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17278.
48. Raffone E., Rizzo P., Benedetto V. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(4):275–280. DOI: 10.3109/09513590903366996.
49. Roseff S., Montenegro M. Inositol Treatment for PCOS Should Be Science-Based and Not Arbitrary. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:6461254. DOI: 10.1155/2020/6461254.
50. Gambioli R., Forte G., Aragona C. et al. The use of D-chiroinositol in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(1):438–446. DOI: 10.26355/eurrev_202101_24412.

51. Santamaria A., Di Benedetto A., Petrella E. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(19):3234–3237. DOI: 10.3109/14767058.2015.1121478.
52. D'Anna R., Santamaria A., Alibrandi A. et al. Myo-Inositol for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus. A Brief Review. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(Supplement):S59–S61. DOI: 10.3177/jnsv.65.S59.
53. Matarrelli B., Vitacolonna E., D'Angelo M. et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(10):967–972. DOI: 10.3109/14767058.2013.766691.
54. Kamenov Z., Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules.* 2020;25(23):5566. DOI: 10.3390/molecules25235566.
55. Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Звычайный М.А. и др. Результаты применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Гинекология.* 2020;22(6):84–89. DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200548.
56. Доброхотова Ю.Э., Лапина И.А., Чирвон Т.Г., Таранов В.В. Новые возможности интегративной терапии пациенток с синдромом поликистозных яичников и нарушениями углеводного и липидного обмена. Результаты сравнительного исследования. *РМЖ. Мать и дитя.* 2020;3(3):169–173. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-169-173.
57. Соловьева А.В., Фаткуллин И.Ф., Ахметгалиев А.Р. и др. Комплексная терапия аномальных маточных кровотечений у женщин с избыточной массой тела и ожирением с применением миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1. *Гинекология.* 2021;23(5):402–406. DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201200.
58. Клинические рекомендации. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. *РОАГ.* 2021.
59. El Khoudary S.R., Greendale G., Crawford S.L. et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2019;26(10):1213–1227. DOI: 10.1097/GME.0000000000001424.
60. Zhang C., Zhao M., Li Z., Song Y. Follicle-Stimulating Hormone Positively Associates with Metabolic Factors in Perimenopausal Women. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:7024321. DOI: 10.1155/2020/7024321.
61. Greendale G.A., Sternfeld B., Huang M. et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight.* 2019;4(5):e124865. DOI: 10.1172/jci.insight.124865.
62. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity (1998 revision). *Endocr Pract* 1998;4:297–350.
63. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M. et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. DOI: 10.3390/ijms23020786.
64. Giordano D., Corrado F., Santamaria A. et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause.* 2011;18(1):102–104. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181e8e1b1.
65. Santamaria A., Giordano D., Corrado F. et al. One-year effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Climacteric.* 2012;15(5):490–495. DOI: 10.3109/13697137.2011.631063.
66. D'Anna R., Santamaria A., Cannata M.L. et al. Effects of a new flavonoid and Myo-inositol supplement on some biomarkers of cardiovascular risk in postmenopausal women: a randomized trial. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:653561. DOI: 10.1155/2014/653561.
7. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Tetrushvili N.K. Roles of myo-inositol in maintaining women's reproductive health. Increase effectiveness of in vitro fertilization techniques. *Russian journal of Woman and Child Health.* 2018;1(1):88–95 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95.
8. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Uvarova E.V. et al. Systematic analysis of the biological roles and pharmacological properties of D-chiroinositol. *Gynecology.* 2020;22(3):21–28 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2020.3.20210.
9. Fan C., Liang W., Wei M. et al. Effects of D-Chiroinositol on Glucose Metabolism in db/db Mice and the Associated Underlying Mechanisms. *Front Pharmacol.* 2020;11:354. DOI: 10.3389/fphar.2020.00354.
10. Ostlund R.E. Jr., McGill J.B., Herskowitz I. et al. D-chiroinositol metabolism in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(21):9988–9992. DOI: 10.1073/pnas.90.21.9988.
11. La Marca A., Grisendi V., Dondi G. et al. The menstrual cycle regularization following D-chiroinositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(1):52–56. DOI: 10.3109/09513590.2014.964201.
12. Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P. et al. Effects of d-chiroinositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2002;8(6):417–423. DOI: 10.4158/EP.8.6.417.
13. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Reamer P. et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1314–1320. DOI: 10.1056/NEJM199904293401703.
14. Maurizi A.R., Menduni M., Del Toro R. et al. A pilot study of D-chiroinositol plus folic acid in overweight patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2017;54(4):361–365. DOI: 10.1007/s00592-016-0954-x.
15. Malvasi A., Casciaro F., Minervini M.M. et al. Myo-inositol, D-chiroinositol, folic acid and manganese in second trimester of pregnancy: a preliminary investigation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(2):270–274. PMID: 24488919.
16. Cheng F., Han L., Xiao Y. et al. D-chiroinositol Ameliorates High Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis and Insulin Resistance via PKCε-PI3K/AKT Pathway. *J Agric Food Chem.* 2019;67(21):5957–5967. DOI: 10.1021/acs.jafc.9b01253.
17. Zhao S.S., Li N.R., Zhao W.L. et al. D-chiroinositol effectively attenuates cholestasis in bile duct ligated rats by improving bile acid secretion and attenuating oxidative stress. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(2):213–221. DOI: 10.1038/aps.2017.98.
18. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetrushvili N.K. Chemotranscriptome analysis of D-chiroinositol and myoinositol synergism in the context of postgenomic pharmacology. *Obstetrics and gynecology.* 2022;9:135–145 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2022.9.135-145.
19. Inositol. (Electronic resource.) URL: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13178> (access date: 20.10.2022).
20. López-Gamero A.J., Sanjuan C., Serrano-Castro P.J. et al. The Biomedical Uses of Inositols: A Nutraceutical Approach to Metabolic Dysfunction in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Biomedicines.* 2020;8(9):295. DOI: 10.3390/biomedicines8090295.
21. Kiani A.K., Paolacci S., Calogero A.E. et al. From Myo-inositol to D-chiroinositol molecular pathways. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(5):2390–2402. DOI: 10.26355/eurrev_202103_25279.
22. Dinicola S., Unfer V., Facchinetti F. et al. Inositols: From Established Knowledge to Novel Approaches. *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10575. DOI: 10.3390/ijms221910575.
23. Lepore E., Lauretta R., Bianchini M. et al. Inositols Depletion and Resistance: Principal Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6796. DOI: 10.3390/ijms22136796.
24. Garzon S., Laganà A.S., Monasta G. Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiroinositol or by glucose transporter inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019;15:697–703. DOI: 10.1080/17425255.2019.1651839.
25. Thomas T.P., Feldman E.L., Nakamura J. et al. Ambient glucose and aldose reductase-induced myo-inositol depletion modulate basal and carbachol-stimulated inositol phospholipid metabolism and diacylglycerol accumulation in human retinal pigment epithelial cells in culture. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(20):9712–9716. DOI: 10.1073/pnas.90.20.9712.
26. Januszewski M., Issat T., Jakimiuk A.A. et al. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiroinositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Ginekol Pol.* 2019;90(1):7–10. DOI: 10.5603/GP.2019.0002.
27. Mendoza N., Diaz-Ropero M.P., Aragon M. et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiroinositol 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.
28. Facchinetti F., Dante G., Neri I. The Ratio of MI to DCI and Its Impact in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: Experimental and Literature Evidences. In: *Frontiers in Gynecological Endocrinology.* Genazzani A., Tarlatzis B., eds. Springer; 2016:103–109. DOI: 10.1007/978-3-319-23865-4_13.
29. Carlomagno G., De Grazia S., Unfer V., Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(3):267–271. DOI: 10.1517/17425247.2012.662953.

References

1. Kalacheva A.G., Torshin Y.U., Stelmashuk E.V. et al. Neuroprotective effect of myoinositol on the cellular model of glutamate stress as a basis for the prevention of disorders of intrauterine development of the brain. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2018;3:9–20 (in Russ.). DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10018.
2. Majerus P.W., Wilson D.B., Zhang C. et al. Expression of inositol 1,3,4-trisphosphate 5/6-kinase (ITPK1) and its role in neural tube defects. *Adv Enzyme Regul.* 2010;50(1):365–372. DOI: 10.1016/j.advenzreg.2009.10.017.
3. Wilson M.P., Hugge C., Bielinska M. et al. Neural tube defects in mice with reduced levels of inositol 1,3,4-trisphosphate 5/6-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(24):9831–9835. DOI: 10.1073/pnas.0904172106.
4. Cogram P., Tesh S., Tesh J. et al. D-chiroinositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects. *Hum Reprod.* 2002;17(9):2451–2458. DOI: 10.1093/humrep/17.9.2451.
5. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetrushvili N.K. Prospects of exogenous inositols in maintaining of skin, hair and nails condition: A review. *Gynecology.* 2022;24(4):261–270 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201824.
6. Zhao M., Song B., Pu J. et al. Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase-gamma and PTEN. *Nature.* 2006;442(7101):457–460. DOI: 10.1038/nature04925.

30. Nestler J.E., Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31(7):501–505. DOI: 10.3109/09513590.2015.1054802.
31. Bevilacqua A., Bizzarri M. Inositols in Insulin Signaling and Glucose Metabolism. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:1968450. DOI: 10.1155/2018/1968450.
32. Ravanos K., Monastra G., Pavlidou T. et al. Can high levels of D-chiroinositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(23):5491–5498. DOI: 10.26355/eurrev_201712_13940.
33. Thalamati S. A comparative study of combination of Myo-inositol and D-chiroinositol versus Metformin in the management of polycystic ovary syndrome in obese women with infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2019;8(3):825–829. DOI: 10.18203/2320-1770.ijrcog20190498.
34. Pkhaladze L., Russo M., Unfer V. et al. Treatment of lean PCOS teenagers: a follow-up comparison between Myo-Inositol and oral contraceptives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(23):7476–7485. DOI: 10.26355/eurrev_202112_27447.
35. Owczarczyk-Saczonek A., Lahuta L.B., Ligor M. et al. The Healing-Promoting Properties of Selected Cyclitols-A Review. *Nutrients.* 2018;10(12):1891. DOI: 10.3390/nu10121891.
36. Kytikova O.Y., Antonyuk M.V., Kantur T.A. et al. Prevalence and biomarkers in metabolic syndrome. Obesity and metabolism. 2021;18(3):302–312 (in Russ.). DOI: 10.14341/omet12704.
37. Payette C., Blackburn P., Lamarche B. et al. Sex differences in postprandial plasma tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and C-reactive protein concentrations. *Metabolism.* 2009;58(11):1593–1601. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.05.011.
38. Metwally M., Li T.C., Ledger W.L. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev.* 2007;8(6):515–523. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00406.x.
39. Robker R.L., Akison L.K., Bennett B.D. et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1533–1540. DOI: 10.1210/jc.2008-2648.
40. De Pergola G., Tartagni M., d'Angelo F. et al. Abdominal fat accumulation, and not insulin resistance, is associated to oligomenorrhea in non-hyperandrogenic overweight/obese women. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(2):98–101. DOI: 10.1007/BF03345694.
41. Uchamprina V.A., Romantsova T.I., Kalashnikov M.F. Metabolic syndrome: arguments pro's and con's. *Obesity and metabolism.* 2012;9(2):17–27 (in Russ.).
42. Iuorno M.J., Nestler J.E. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28(1):153–164. DOI: 10.1016/s0889-8545(05)70191-1.
43. De Diego M.V., Gómez-Pardo O., Groar J.K. et al. Metabolic impact of current therapeutic strategies in Polycystic Ovary Syndrome: a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(5):1169–1179. DOI: 10.1007/s00404-020-05696-y.
44. Agrawal A., Mahey R., Kachhawa G. et al. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(6):511–514. DOI: 10.1080/09513590.2018.1549656.
45. Nordio M., Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiroinositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(5):575–581. PMID: 22774396.
46. Minozzi M., Nordio M., Pajalich R. The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiroinositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(4):537–540. PMID: 23467955.
47. Le Donne M., Metro D., Alibrandi A. et al. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiroinositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(5):2293–2301. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17278.
48. Raffone E., Rizzo P., Benedetto V. Insulin sensitizer agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(4):275–280. DOI: 10.3109/09513590903366996.
49. Roseff S., Montenegro M. Inositol Treatment for PCOS Should Be Science-Based and Not Arbitrary. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:6461254. DOI: 10.1155/2020/6461254.
50. Gambioli R., Forte G., Aragona C. et al. The use of D-chiroinositol in clinical practice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(1):438–446. DOI: 10.26355/eurrev_202101_24412.
51. Santamaria A., Di Benedetto A., Petrella E. et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(19):3234–3237. DOI: 10.3109/14767058.2015.1121478.
52. D'Anna R., Santamaria A., Alibrandi A. et al. Myo-Inositol for the Prevention of Gestational Diabetes Mellitus. A Brief Review. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2019;65(Supplement):S59–S61. DOI: 10.3177/jnsv.65.S59.
53. Matarrelli B., Vitacolonna E., D'Angelo M. et al. Effect of dietary myo-inositol supplementation in pregnancy on the incidence of maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(10):967–972. DOI: 10.3109/14767058.2013.766691.
54. Kamenov Z., Gateva A. Inositols in PCOS. *Molecules.* 2020;25(23):5566. DOI: 10.3390/molecules25235566.
55. Oboskalova T.A., Vorontsova A.V., Zvychainyi M.A. et al. Results of treatment with myo-Inositol and D-chiro inositol combination in ratio 5:1 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecology.* 2020;22(6):84–89 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2020.6.200548.
56. Dobrokhotova Yu.E., Lapina I.A., Chirvon T.G., Taranov V.V. New prospects of the integrative therapy for polycystic ovary syndrome in women with the disorders of carbohydrate and lipid metabolism: a comparative study. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2020;3(3):169–173 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-3-169-173.
57. Solov'yeva A.V., Fatkullin I.F., Akhmetgaliyev A.R. et al. Complex therapy of abnormal uterine bleeding in overweight and obese women using myoinositol and D-chiroinositol in a ratio of 5:1. *Gynecology.* 2021;23(5):402–406 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2021.5.201200.
58. Clinical guidelines. Menopause and menopause in women. ROAG. 2021 (in Russ.).
59. El Khoudary S.R., Greendale G., Crawford S.L. et al. The menopause transition and women's health at midlife: a progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause.* 2019;26(10):1213–1227. DOI: 10.1097/GME.0000000000001424.
60. Zhang C., Zhao M., Li Z., Song Y. Follicle-Stimulating Hormone Positively Associates with Metabolic Factors in Perimenopausal Women. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:7024321. DOI: 10.1155/2020/7024321.
61. Greendale G.A., Sternfeld B., Huang M. et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight.* 2019;4(5):e124865. DOI: 10.1172/jci.insight.124865.
62. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity (1998 revision). *Endocr Pract* 1998;4:297–350.
63. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M. et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. DOI: 10.3390/ijms23020786.
64. Giordano D., Corrado F., Santamaria A. et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause.* 2011;18(1):102–104. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181e8e1b1.
65. Santamaria A., Giordano D., Corrado F. et al. One-year effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Climacteric.* 2012;15(5):490–495. DOI: 10.3109/13697137.2011.631063.
66. D'Anna R., Santamaria A., Cannata M.L. et al. Effects of a new flavonoid and Myo-inositol supplement on some biomarkers of cardiovascular risk in postmenopausal women: a randomized trial. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:653561. DOI: 10.1155/2014/653561.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Громова Ольга Алексеевна — д.м.н., профессор, научный руководитель ФИЦ ИУ РАН; 119333, Россия, г. Москва, ул. Вавилова, д. 42; ORCID iD 0000-0002-7663-710X.

Духанин Александр Сергеевич — д.м.н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2433-7727.

Кумыкова Заира Хасановна — к.м.н., с.н.с. 2-го гинекологического отделения (гинекологии детского и юношеского возраста) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID iD 0000-0001-7511-1432.

Шереметьева Екатерина Викторовна — к.м.н., в.н.с. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; 117292, Россия, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11; ORCID iD 0000-0001-7177-0254.

Табеева Гюзаль Искандеровна — к.м.н., с.н.с. ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID iD 0000-0003-1498-6520.

Контактная информация: Доброхотова Юлия Эдуардовна, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 07.10.2022.

Поступила после рецензирования 01.11.2022.

Принята в печать 25.11.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Yulia E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Olga A. Gromova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Research Director, Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences; 42, Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7663-710X.

Aleksandr S. Dukhanin — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology,

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2433-7277.

Zaira Kh. Kumykova — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Gynecological Department (Pediatric and Adolescent Gynecology), V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7511-1432.

Ekaterina V. Sheremetyeva — C. Sc. (Med.), leading researcher, National Medical Research Center of Endocrinology; 11, Dmitriy Ul'yanov str., Moscow, 117036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7177-0254.

Gyuzal I. Tabeeva — C. Sc. (Med.), senior researcher, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1498-6520.

Contact information: Yulia E. Dobrokhotova, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 07.10.2022.

Revised 01.11.2022.

Accepted 25.11.2022.

 **ДИКИРОГЕН®**

Регулярный женский цикл
и подготовка к материнству
без гормонов

-  уникальное сочетание двух активных форм:
миоинозитола и D-хироинозитола
-  действие инозитола усилено **марганцем**
и **фолиевой кислотой**
-  **менструальный календарик**
в каждой упаковке в подарок



реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ