

## Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола

О.А. Громова<sup>1,2</sup>, И.Ю. Торшин<sup>1,2</sup>, Е.В. Уварова<sup>3,4</sup>, Н.И. Тапильская<sup>5,6</sup>, А.Г. Калачева<sup>7</sup>

<sup>1</sup>ФИЦ «Информатика и управление» РАН, Москва, Россия;

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

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

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

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

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

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия

### Аннотация

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

**Цель.** Выделить наиболее характерные фармакологические свойства D-хироинозитола.

**Материалы и методы.** Систематический компьютерный анализ 45600 публикаций по биологическим ролям инозитолов методами топологической теории распознавания и системно-биологического анализа белков протеома человека.

**Результаты.** Описан комплекс взаимодействий между нарушениями обмена D-хироинозитола, 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 фосфогликанов, опосредующих действие инсулина на клетки, а также его участие в реализации терапевтических эффектов метформина. Использование комбинации МИ+ДХИ позволяет достичь положительной динамики в снижении избыточного веса, 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. D-хироинозитол более эффективен чем мио-инозитол в снижении риска фолат-резистентных дефектов нервной трубки.

**Заключение.** Очевиден терапевтический потенциал D-хироинозитола в комбинации с мио-инозитолом для лечения женщин с синдромом поликистозных яичников 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.

## Введение

Ось «гипоталамус-гипофиз-яичники» является центральной вертикалью регуляции половых гормонов. Эффективность регуляции синтеза стероидных гормонов вдоль этой оси зависит от работы других органов: щитовидной железы, поджелудочной железы, надпочечников, печени. Инсулинорезистентность сопровождается не только снижением чувствительности периферических тканей собственно к инсулину, но клеток яичников к белковым гормонам гипоталамо-гипофизарной оси: лютеинизирующему гормону (ЛГ) и фолликул-стимулирующему гормону (ФСГ). Нарушения чувствительности клеток яичников к ЛГ и ФСГ, приводит к нарушениям менструальной функции, ановуляторным циклам, гиперандрогении, синдрому поликистозных яичников (СПКЯ) [1].

Одним из важнейших нутрицевтических подходов к восстановлению чувствительности клеток к гормонам является использование инозитолов – шестиатомных спиртов природного происхождения (1,2,3,4,5,6-циклогексан-гексолы) [2]. Важность инозитолов обусловлена тем, что реализация эффектов гормонов осуществляется посредством молекул инозитолфосфатов, необходимых для передачи сигнала от многочисленных гормональных рецепторов [3]. Среди девяти изомеров инозитола миоинозитол является основным. Другие инозитолы (*цис*-, *эпи*-, *алло*-, *муко*-, *нео*-, *скилло*-, *L-хиро*-, *D-хиро-инозитолы*) и их фосфопроизводные встречаются реже, но их биологические функции активно изучаются [4].

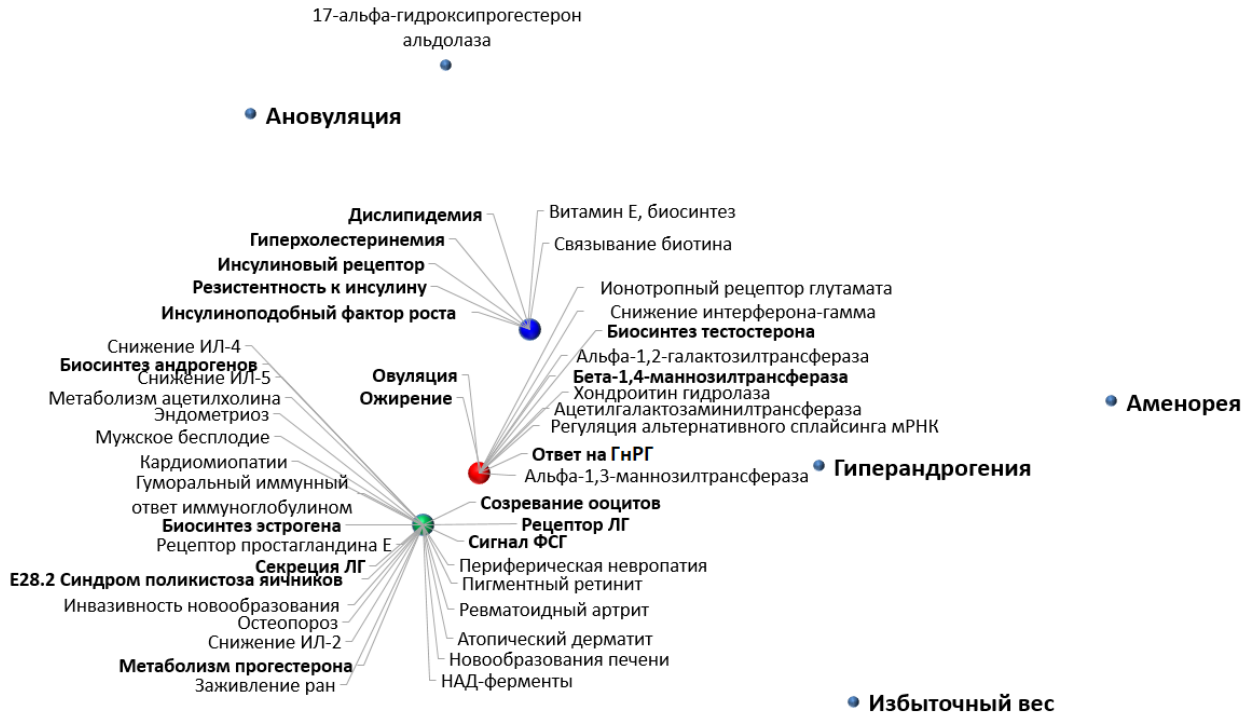
В клинической практике показаны перспективы использования миоинозитола (МИ) и D-хироинозитола (ДХИ) для повышения чувствительности клеток к инсулину, утилизации глюкозы и других простых сахаров. Например, мета-анализ 5 рандомизированных контролируемых исследований (n=965) [5] подтвердил, что потребление 4 г/сут МИ было ассоциировано с более низким риском гестационного диабета (ОШ 0,49, 95% ДИ 0,24-1,03, p=0.01) и ранних родов (ОШ 0,35, 95% ДИ 0,17-0,74, p=0.006) без каких-либо побочных эффектов. D-хироинозитол, наряду с флавоноидами рутином и кверцетином, является одним из веществ, обеспечивающих пищевую ценность гречневой крупы как продукта для функционального питания. Как известно, регулярное употребление гречневой крупы способствует снижению уровня холестерина в плазме крови, нейропротекции, противовоспалительному, антидиабетическому, антигипертензивному, пребиотическому и антиоксидантному эффектам [6].

В настоящее время, имеется около 45600 публикаций по биологическим ролям инозитолов. С целью выделения наиболее характерных фармакологических свойств D-хироинозитола, мы осуществили систематический компьютерный анализ всего этого массива публикаций научной литературы с использованием современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического [7, 8] и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [9, 10].

## Результаты

В ходе систематического анализа литературы были выделены 45 информативных биомедицинских терминов, характерных для публикаций по D-хироинозитолу (запрос «D-chiroinositol OR D -chiro-inositol OR 1D-chiro-Inositol» в базе данных PUBMED) по сравнению с публикациями по миоинозитолу (статьи, найденные по запросу «myoinositol NOT D-chiroinositol NOT D-chiro-inositol NOT 1D-chiro-inositol»). Была проведена рубрикация текстов исследований по молекулярно-биологическим процессам (в соответствии с международной номенклатурой GO - Gene Ontology). Экспертный анализ позволил выделить 32 наиболее информативные рубрики, которые в 3-5 раз чаще встречались в выборке публикаций по D-хироинозитолу (P<0.05 для каждого из 32 терминов), чем в публикация другим инозитолам. В результате, была получена «карта» молекулярно-патофизиологических процессов, формирующихся при нарушениях обмена D-хироинозитола (Рис. 1).

Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая «карту» молекулярно-патофизиологических процессов, формирующихся при нарушениях обмена D-хироинозитола. Чем ближе две произвольные точки, тем чаще встречается совместное употребление двух соответствующих терминов. Приведены диагнозы по МКБ-10, отдельные симптомы, синдромы и соответствующие биологические процессы по международной номенклатуре GO (Gene Ontology).



Полученная карта молекулярно-патофизиологических процессов описывает сложные взаимодействия между нарушениями обмена D-хироинозитола, синдромом поликистозных яичников (МКБ-10 E28.2), нарушениями овуляции, ожирением, ассоциированными с многочисленными нарушениями гормональной активности. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что обмен D-хироинозитола тесно взаимосвязан с такими биологическими процессами, как:

- **Инсулинорезистентность и глюкозотолерантность** (GO:0042567 Инсулиноподобный фактор роста, GO:0005009 Инсулиновый рецептор, GO:0010189 Витамин Е, биосинтез, GO:0009374 Связывание биотина, избыточный вес, дислипидемия, гиперхолестеринемия, резистентность к инсулину);
- **Воспаление** (Эндометриоз, Атопический дерматит, Ревматоидный артрит, ИБС, GO:0004957 Рецептор простагландина Е, GO:0032713 Снижение 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-бета-гидрокси-дельта-5-стероиддегидрогеназа, GO:0042448 Метаболизм прогестерона, GO:0061370 Биосинтез тестостерона, GO:0047442 17-альфа-гидроксипрогестерон альдолаза);
- **Созревание ооцитов** (GO:0004964 Рецептор ЛГ, GO:0032275 Секретция ЛГ, GO:0042699 Сигнал ФСГ, GO:0097211 Ответ на ГНВГ, GO:0022602 Цикл овуляции);
- **Нарушения обмена нейротрансмиттеров** (GO:0031697 Бета-1-адренорецептор, GO:0060408 Метаболизм ацетилхолина, GO:0008328 Ионотропный рецептор глутамата).

Полученный список наиболее информативных рубрик и биологических процессов позволил описать молекулярно-физиологические роли D-хироинозитола и выделить

белки, активность которых затрагивается при нарушениях обмена D-хироинозитола (Таблица). 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).

Таблица. Результаты системно-биологического протеомного анализа белков, активность которых нарушается на фоне нарушений обмена D-хироинозитола. Белки упорядочены по убыванию вероятности их взаимосвязи с биологической активностью D-хироинозитола.

Ген	Белок	Функция белка
FOXP3	Белок FOXP3	Сигнальный путь АКТ-FoxO1 модулирует функцию регуляторных Т-клеток (Treg), ингибирует экспрессию ИЛ2 и $\gamma$ -интерферона и дифференцировку Т-хелперов Th17.
CYP17A1	17-альфа-гидроксипрогестерон альдолаза	Преобразует прегненолон и прогестерон в 17-альфа-гидроксилированные продукты, затем в дегидроэпиандростерон (DHEA) и андростендион.
HSD3B1	3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа (стероид дельта-изомеразы)	Катализирует превращение прегненолона в прогестерон, 17-альфа-гидроксиpregненолона в 17-альфа-гидроксипрогестерон, DHEA в 4-андростендион.
SRD5A2	Стероид 5-альфа-редуктаза 2	Преобразует тестостерон в 5-альфа-дигидротестостерон.
AKR1C3	Синтаза простагландина F	Превращает 11-бета-простагландин F2 в простагландин D2.
CYP19A1	Ароматаза (эстроген синтаза)	Катализирует образование C18-эстрогенов из C19-андрогенов.
DMC1	Мейотический белок DMC1/LIM15	Поддерживает репарацию ДНК при мейозе
HSD17B3	Тестостерон 17-бета-дегидрогеназа 3	Обеспечивает восстановление андростендиона до тестостерона.
HSD3B2	Стероид дельта-изомеразы (прогестерон редуктаза)	Поддерживает окислительную конверсия кетостероидов
LEF1	Лимфоидный энхансер-связывающий фактор 1	Необходим для морфогенеза фолликулов
LHCGR	Рецептор ЛГ	Реализует эффекты ЛГ через G-белки и активацию аденилатциклаза
REC8	Когезин Rec8p	Необходим при мейозе для разделения гомологичных хромосом
SCGB1A1	Утероглобин (белок мочи 1)	Ингибирует фосфолипазу A2, иммуномодуляция
SRD5A1	Стероид 5-альфа-редуктаза 1	Преобразует тестостерон в 5-альфа-дигидротестостерон и прогестерон в 5-альфа-3-окостероиды, центральную роль в физиологии андрогенов
STAR	Стероидогенный регуляторный белок StARD1	Усиливает метаболизм холестерина в прегненолон, активируя транспорт холестерина от внешней митохондриальной мембраны к внутренней митохондриальной мембране

Отдельные данные подтверждают взаимосвязи между D-хироинозитолом и активностью некоторых из белков в Таблице. Например, в эксперименте комплекс марганца и галактопиранозил-D-хироинозитола снижал аппетит посредством уменьшения экспрессии орексигенного нейропептида Y (NPY) и повышения экспрессии анорексигенного нейропептидов проопиомеланокортина. Модуляция экспрессии этих нейропептидов в зоне аппетита гипоталамуса была дозозависимо взаимосвязана с активацией сигнального пути АКТ-FoxO1, частью которого является белок FOXO3 [11].

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

В целом, анализ всей имеющейся научной литературы по D-хироинозитолу 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 D-хироинозитола и формирование резистентности к инсулину**

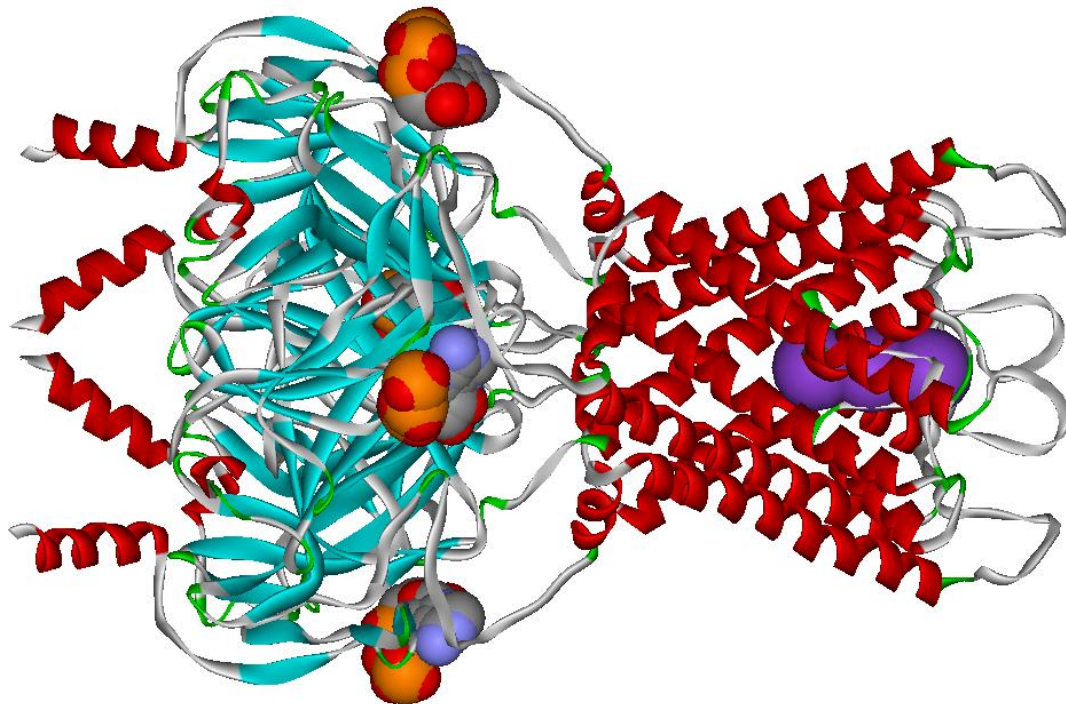
D-хироинозитол принимает непосредственное участие в реализации биологических эффектов инсулина [14]. Более того, схожие с ДХИ молекулы характеризуются инсулиноподобным действием [15]. D-хироинозитол ускоряет дефосфорилирование гликогенсинтазы и пируватдегидрогеназы, ограничивающей скорость ферментов 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 D-хироинозитола крысам, макакам-резусам, на фоне диабета ускоряет переработку глюкозы и сенситилизует 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 минут действия инсулина (P=0.046), а при СПКЯ активность DCI-IPG остаётся неизменной при воздействии инсулина [17].

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

*Поступая внутрь клеток поджелудочной железы, D-хироинозитол стимулирует секрецию инсулина.* Псевдодисахарид INS-2, состоящий из D-хироинозитола и галактозамина, действует как медиатор, стимулирующий секрецию инсулина в клетках поджелудочной железы линии MIN6. Молекула INS-2 ингибировала чувствительный к сульфонилмочевине канал КАТР (калиевый канал ABCC8, регулятор высвобождения инсулина, Рис. 2). [19].

Рис. 2. Пространственная структура калиевого канала ABCC8/KATP (файл PDB 6zco), который ингибируется соединением D-хироинозитола с галактозамином, что усиливает секрецию инсулина в клетках поджелудочной железы. Фиолетовые сферы – ионы калия, проходящие через ионный канал, другие сферические модели соответствуют АТФ.



Гипогликемическое и гепатопротекторное действие водного экстракта гречихи у мышей на диете с высоким содержанием фруктозы во многом обусловлено D-хироинозитолом (содержание ДХИ в экстракте составило 34%). У мышей, которых поили 20%-ным раствором фруктозы в течение 8 недель, 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, уровней инсулина, общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а также уровней маркеров дисфункции печени и воспаления (АСТ, АЛТ, С-реактивный белок, лактатдегидрогеназа) в крови. Приём 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 были ассоциированы с активацией субстрата инсулинового рецептора IRS2, фосфоинозитидкиназы PI3K, сигнальной киназы АКТ, транспортера глюкозы GLUT4 и ингибированием гликоген синтетазы GSK3 [21].

### **D-хироинозитола и резистентность к инсулину: клинические исследования**

Клинические исследования показали, что у пациентов с сахарным диабетом нарушается метаболизм D-хироинозитола. В норме средняя экскреция D-хироинозитола с мочой составляет 2,1 мкмоль/сут. У пациентов с инсулиннезависимым диабетом экскреция D-хироинозитола возрастала до 12 мкмоль/сут ( $P < 0.0001$ ), а у пациентов с инсулин-зависимым диабетом - до 74 мкмоль/сут ( $P < 0.0001$ ). Концентрации D-хироинозитола в моче пациентов с диабетом 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 D-хироинозитола с мочой и повышало концентрацию ДХИ в плазме крови в 8.8 раза [22].

*Потери ДХИ характерны и для гестационного диабета.* У женщин, заболевших гестационным диабетом на ранних сроках беременности (6-14 недель), усиливалась экскреция мио-инозитола и D-хироинозитола 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 сроках беременности [23].

*Дотации D-хироинозитола способствуют восстановлению чувствительности клеток к гормонам, снижению инсулинорезистентности и нормализации метаболизма тестостерона при СПКЯ.* Например, приём ДХИ пациентками с СПКЯ приводил к снижению уровней АМГ в сыворотке и улучшению значений показателей углеводного обмена [24].

Дотации D-хироинозитола (600 мг/сут в течение 6-8 недель) женщинам с СПКЯ и с нормальным ИМТ ( $n=20$ ) *улучшали результаты нагрузочного теста глюкозой.* В частности, отмечено снижение площади под кривой концентрации инсулина в плазме крови (от  $8343 \pm 1149$  мЕ/мл/мин до  $5335 \pm 1792$  мЕ/мл/мин) без значительных изменений в группе плацебо ( $P=0.03$ ). При приёме ДХИ концентрация тестостерона сыворотки снижалась от  $0,83 \pm 0,11$  нг/дл до  $0,22 \pm 0,03$  нг/дл, тогда как в группе плацебо не было отмечено изменений ( $P=0.01$ ). В группе женщин, получавших D-хироинозитол, у 60% восстановились овуляции (в группе плацебо – только у 20%) [25].

D-хироинозитол (1200 мг/сут, 6-8 недель) *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 МЕ/мл/мин до 5158 МЕ/мл/мин ( $P=0.07$  по сравнению с плацебо). Концентрация свободного тестостерона в сыворотке крови снизилась с  $1,1 \pm 0,8$  нг/дл до  $0,5 \pm 0,5$  нг/дл ( $p=0.006$  по сравнению с плацебо). Концентрация триглицеридов в плазме крови снизилась с  $184 \pm 88$  мг/дл до  $110 \pm 61$  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 стимулированное инсулином высвобождение D-хироинозитол-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 D-хироинозитола с другими микронутриентами в снижении инсулинорезистентности**

Показано антигипергликемическое действие D-хироинозитола в комплексе с марганцем у крыс со стрептозотоциновой моделью диабета. D-хироинозитол, даваемый болюсом 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].

Ещё в одном эксперименте соль марганца усиливала антигипергликемическое действие ДХИ в стрептозотоциновой модели диабета у крыс. ДХИ и соль марганца вводили перорально по отдельности или совместно в течение 21 суток. 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].

Приём беременными с нарушением толерантности к глюкозе 1,75 г/сут миоинозитола, 250 мг/сут D-хироинозитола, 12,5 мг/сут цинка, 400 мкг/сут 5-метилтетрагидрофолиевой кислоты профилактировало возникновения гестационного сахарного диабета и макросомии у новорожденных [31].

Прием D-хироинозитола (1000 мг/сут) + фолиевой кислоты (400 мкг/сут) в течение 24 недель снижает уровни гликированного гемоглобина у пациенток с избыточным весом, страдающих диабетом 1-го типа (n=26) ( $7,5 \pm 0,9\%$ , плацебо -  $7,9 \pm 1,7\%$ ,  $p < 0.05$ ) [32].

Приём комбинации мио-инозитола, D-хироинозитола, фолиевой кислоты и марганца в течение 60 дней во втором триместре беременности (n=48) улучшал показатели углеводного и липидного обмена: холестерина ( $p=0.0001$ ), ЛПНП ( $p=0.0001$ ), ЛПВП ( $p=0.0001$ ), ТГ ( $p=0.0001$ ), гликемии ( $p=0.0064$ ) [33].

### **Гепатопротекторные свойства D-хироинозитола**

В эксперименте D-хироинозитол 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 были подтверждены в экспериментах на клетках печени линии HepG2 в культуре, в которых резистентность к инсулину вызывалась пальмитиновой кислотой [34].

D-хироинозитол улучшал секрецию желчных кислот и ослаблял холестаз у крыс с перевязкой желчных протоков. После воспроизведения модели крысам давали ДХИ (150 мг/кг/сут) в питьевой воде в течение 2 недель. ДХИ снижал уровни АЛТ, АСТ 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- $\kappa$ B, малонового диальдегида и повышал активность супероксиддисмутазы в сыворотке крови и в тканях печени [35].

### **О ролях соотношения миоинозитола и D-хироинозитола в биологических субстратах**

Соотношение МИ:ДХИ регулируется инсулинзависимой эпимеразой [36]. В фолликулярной жидкости отношение концентраций МИ:ДХИ составляет 100:1. При наличии инсулинорезистентности активность эпимеразы повышается, что снижает значение отношения МИ:ДХИ [37]. Однако, при гиперинсулинемии также усиливается выведение ДХИ с мочой. Например, клиренс ДХИ при инсулинорезистентности увеличивается в шесть 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 инсулинорезистентностью, ассоциируется с селективным повышением клиренса ДХИ и нарушением высвобождения DSI-IPG в ответ на действие инсулина со 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 бластоцист хорошего качества [39]. Однако, данные выводы, как правило, не учитывают наличие у пациенток коморбидных патологий, а делаются только на основании результатов исследования миоинозитола и D-хироинозитола как возможных биомаркеров «качества ооцитов».

Соотношение МИ:ДХИ в тканях яичников может существенно влиять на риск формирования фолат-резистентных пороков развития плода. В эксперименте D-хироинозитол был более эффективен, чем миоинозитол в профилактике фолат-резистентных дефектов нервной трубки у мышей. D-хироинозитол уменьшал риск расщелин позвоночника на 73-86%, а миоинозитол - только на 53-56% [40].



## **О соотношении миоинозитола и D-хироинозитола 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 месяцев, 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 инсулинорезистентности (индекс НОМА) и к постпрандиальным уровням инсулина не было выявлено различий при использовании различных соотношений МИ:ДХИ [41].

Приём МИ и ДХИ в соотношении 40:1 ускорял снижение избыточного веса у женщин с СПКЯ (n=43). В течение 6 месяцев пациентки получали специальную диету и были разделены на три 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, ИМТ, окружность талии и бедер значительно уменьшились во всех группах. Восстановление регулярности менструального цикла (p=0.02) наблюдалась только в группе МИ + ДХИ [42].

В пользу того, что соотношение МИ:ДХИ равно 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 было обнаружено значительных различий [43].

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

Сравнение эффекта двух комбинаций МИ:ДХИ у женщин с СПКЯ, проходящих курс экстракорпорального оплодотворения (ЭКО, n=60). В течение 12 недель 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 ЭКО 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, были разделены на две группы: в одной группе пациентки получали 4 г/сут МИ (n=25), в другой группе - 1 г/сут ДХИ (n=25) в течение 6 месяцев. Обе изоформы инозитола были эффективны в улучшении функции яичников и метаболизма у пациентов с СПКЯ. МИ показал наиболее выраженное влияние на метаболический профиль, тогда как ДХИ в большей степени снижал гиперандрогению [47].

## Заключение

Проведённый анализ массива публикаций по инозитолам показал, что миоинозитол гораздо более изучен (более 40000 публикаций), чем D-хироинозитол (250 публикаций). Важным отличием ДХИ от МИ является наличие ДХИ в составе инозитоловых фосфогликанов, опосредующих действие инсулина на клетки. Очевиден терапевтический потенциал D-хироинозитола в комбинации с миоинозитолом для лечения женщин с синдромом поликистозных яичников и гиперандрогенией.

Использование комбинации МИ+ДХИ позволяет достичь хорошей динамики в снижении избыточного веса, нормализации уровней липидов, глюкозы и инсулина в крови, в восстановлении овуляторного менструального цикла, в повышении качества ооцитов, в профилактике гестационного диабета у беременных и макросомии у плода. D-хироинозитол более эффективен чем мио-инозитол в снижении риска фолат-резистентных дефектов нервной трубки.

Дополнение комбинации МИ+ДХИ фолиевой кислотой и марганцем может повысить эффективность лечения инсулинорезистентности (в частности, 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 у 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 приёма ДХИ позволит снизить 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 т.ч. СПКЯ) и для предгравидарной подготовки. Марганец в составе Дикирогена представлен в виде органической соли (пироглутамат марганца), характеризующейся хорошими органолептическими свойствами, высокой биодоступностью марганца и низкой токсичностью. С приемом Дикирогена не было ассоциировано серьезных нежелательных реакций.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-07-00537.

## Литература

1. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. 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. Epub 2016 Oct 23. PMID:27843451
2. Громова О. А., Торшин И. Ю., Гришина Т. Р., Громов А. Н., Лиманова О. А. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 28, 2013, с. 32-41. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Gromov A.N., Limanova O.A. Systematic analysis of the molecular physiological effects of myoinositol: data from molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effective pharmacotherapy.* 28, 2013, p. 32-41].
3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачёва А.Г., Тетруашвили Н.К. Роли мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности

- технологий экстракорпорального оплодотворения. ПМЖ. Мать и дитя №1 от 26.09.2018 стр. 88-95 DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Tetrushvili N.K. 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 No. 1 dated 09/26/2018 pp. 88-95 DOI: 10.32364 / 2618-8430-2018-1-1-88-95].
4. 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 Jan 26;55(5):1614-50. doi: 10.1002/anie.201502227. Epub 2015 Dec 22. PMID:26694856
  5. Vitagliano A, Saccone G, Cosmi E, Visentin S, Dessole F, Ambrosini G, Berghella V. Inositol for the prevention of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Jan;299(1):55-68. doi: 10.1007/s00404-018-5005-0. Epub 2018 Dec 18. PMID:30564926
  6. Giménez-Bastida JA, Zieliński H. Buckwheat as a Functional Food and Its Effects on Health. *J Agric Food Chem.* 2015 Sep 16;63(36):7896-913. doi: 10.1021/acs.jafc.5b02498. Epub 2015 Sep 3. PMID:26270637
  7. 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. T. 26. № 2. С. 274.
  8. 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. T. 26. № 3. С. 483-496.
  9. Torshin I. Yu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. *Pattern recognition and image analysis, 2013, vol. 23, No. 2, pp. 319-327.*
  10. 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): 184-199.
  11. 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 Feb 19;470(4):818-23. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.115. Epub 2016 Jan 21. PMID:26802467
  12. Hada B, Yoo MR, Seong KM, Jin YW, Myeong HK, Min KJ. D-chiro-inositol and pinitol extend the life span of *Drosophila melanogaster*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013 Mar;68(3):226-34. doi: 10.1093/gerona/gls156. Epub 2012 Jul 25. PMID:22843669
  13. Laganà AS, Unfer V. D-Chiro-Inositol's action as aromatase inhibitor: rationale and potential clinical targets. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Dec;23(24):10575-10576. doi: 10.26355/eurrev\_201912\_19752. PMID:31858524
  14. Larner J. D-chiro-inositol in insulin action and insulin resistance-old-fashioned biochemistry still at work. *IUBMB Life.* 2001 Mar;51(3):139-48. doi: 10.1080/152165401753544205. PMID:11547915
  15. Rendle PM, Kassibawi F, Johnston KA, Hart JB, Cameron SA, Falshaw A, Painter GF, Loomes KM. Synthesis and biological activities of d-chiro-inositol analogues with insulin-like actions. *Eur J Med Chem.* 2016 Oct 21;122:442-451. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.06.047. Epub 2016 Jun 29. PMID:27410479
  16. 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. PMID:11900279
  17. 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 Disord*. 2010 Apr;8(2):127-36. doi: 10.1089/met.2009.0052. PMID:20156067
18. Ostlund RE Jr, Seemayer R, Gupta S, Kimmel R, Ostlund EL, Sherman WR. A stereospecific myo-inositol/D-chiro-inositol transporter in HepG2 liver cells. Identification with D-chiro-[3-3H]inositol. *J Biol Chem*. 1996 Apr 26;271(17):10073-8. doi: 10.1074/jbc.271.17.10073. PMID:8626564
  19. Lazarenko R, Geisler J, Bayliss D, Larner J, Li C. D-chiro-inositol glycan stimulates insulin secretion in pancreatic  $\beta$  cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2014 Apr 25;387(1-2):1-7. doi: 10.1016/j.mce.2014.02.004. Epub 2014 Feb 14. PMID:24530497
  20. Hu Y, Zhao Y, Ren D, Guo J, Luo Y, Yang X. Hypoglycemic and hepatoprotective effects of D-chiro-inositol-enriched tartary buckwheat extract in high fructose-fed mice. *Food Funct*. 2015 Dec;6(12):3760-9. doi: 10.1039/c5fo00612k. Epub 2015 Sep 28. PMID:26412138
  21. Fan C, Liang W, Wei M, Gou X, Han S, Bai J. Effects of D-Chiro-Inositol on Glucose Metabolism in db/db Mice and the Associated Underlying Mechanisms. *Front Pharmacol*. 2020 Mar 26;11:354. doi: 10.3389/fphar.2020.00354. eCollection 2020. PMID:32273844
  22. Ostlund RE Jr, McGill JB, Herskowitz I, Kipnis DM, Santiago JV, Sherman WR. D-chiro-inositol metabolism in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Nov 1;90(21):9988-92. doi: 10.1073/pnas.90.21.9988. PMID:8234346
  23. Murphy A, Shamshirsaz A, Markovic D, Ostlund R, Koos B. Urinary Excretion of Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol in Early Pregnancy Is Enhanced in Gravidas With Gestational Diabetes Mellitus. *Reprod Sci*. 2016 Mar;23(3):365-71. doi: 10.1177/1933719115602767. Epub 2015 Sep 8. PMID:26355118
  24. La Marca A, Grisendi V, Dondi G, Sighinolfi G, Cyanic A. The menstrual cycle regularization following D-chiro-inositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jan;31(1):52-6. doi: 10.3109/09513590.2014.964201. Epub 2014 Sep 30. PMID:25268566
  25. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, Nestler JE. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract*. 2002 Nov-Dec;8(6):417-23. doi: 10.4158/EP.8.6.417. PMID:15251831
  26. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999 Apr 29;340(17):1314-20. doi: 10.1056/NEJM199904293401703. PMID:10219066
  27. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Apridonidze T, He N, Nestler JE. Metformin therapy increases insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jan;89(1):242-9. doi: 10.1210/jc.2003-030437. PMID:14715857
  28. Galazis N, Galazi M, Atiomo W. D-Chiro-inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*. 2011 Apr;27(4):256-62. doi: 10.3109/09513590.2010.538099. Epub 2010 Dec 10. PMID:21142777
  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 Apr;32(4):129-32. doi: 10.1055/s-2007-978606. PMID:10824707
  30. G. Gluck, T. Anguelova, D. Heimark, J. Larner. Synergistic Effects of d-Chiro-Inositol and Manganese on Blood Glucose and Body Weight of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Current Bioactive Compounds* (2010) 6: 90. <https://doi.org/10.2174/157340710791184831>
  31. Dell'Edera D, Sarlo F, Allegretti A, Simone F, Lupo MG, Epifania AA. The influence of D-chiro-inositol and D-myo-inositol in pregnant women with glucose intolerance. *Biomed Rep*. 2017 Aug;7(2):169-172. doi: 10.3892/br.2017.939. Epub 2017 Jul 4. PMID:28804631
  32. Maurizi AR, Menduni M, Del Toro R, Kyanvash S, Maggi D, Guglielmi C, Pantano AL, Defeudis G, Fioriti E, Manfrini S, Pozzilli P. A pilot study of D-chiro-inositol plus folic acid in overweight patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2017 Apr;54(4):361-365. doi: 10.1007/s00592-016-0954-x. Epub 2016 Dec 30. PMID:28039583

33. Malvasi A, Casciaro F, Minervini MM, Kosmas I, Mynbaev OA, Pacella E, Monti Condesnitt V, Creanza A, Di Renzo GC, Tinelli A. 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, Pan C, Li Y, Ge X, Zhang Y, Yan S, Wang M. d- chiro-Inositol Ameliorates High Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis and Insulin Resistance via PKC $\epsilon$ -PI3K/AKT Pathway. *J Agric Food Chem.* 2019 May 29;67(21):5957-5967. doi: 10.1021/acs.jafc.9b01253. Epub 2019 May 17. PMID:31066268
35. Zhao SS, Li NR, Zhao WL, Liu H, Ge MX, Zhang YX, Zhao LY, You XF, He HW, Shao RG. D-chiro-inositol effectively attenuates cholestasis in bile duct ligated rats by improving bile acid secretion and attenuating oxidative stress. *Acta Pharmacol Sin.* 2018 Feb;39(2):213-221. doi: 10.1038/aps.2017.98. Epub 2017 Jul 27. PMID:28748913
36. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril.* 2011 Jun 30;95(8):2515-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.027. Epub 2011 Jun 8. PMID:21641593
37. Laganà AS, Garzon S, Casarin J, Franchi M, Ghezzi F. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. *Trends Endocrinol Metab.* 2018 Nov;29(11):768-780. doi: 10.1016/j.tem.2018.09.001. Epub 2018 Sep 27. PMID:30270194
38. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE Jr, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE. Altered D-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2006 Feb;29(2):300-5. doi: 10.2337/diacare.29.02.06.dc05-1070. PMID:16443877
39. Ravanos K, Monastra G, Pavlidou T, Goudakou M, Prapas N. Can high levels of D-chiro-inositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017 Dec;21(23):5491-5498. doi: 10.26355/eurrev\_201712\_13940. PMID:29243796
40. Cogram P, Tesh S, Tesh J, Wade A, Allan G, Greene ND, Copp AJ. D-chiro-inositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects. *Hum Reprod.* 2002 Sep;17(9):2451-8. doi: 10.1093/humrep/17.9.2451. PMID:12202440
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 Jun;23(12):5512-5521. doi: 10.26355/eurrev\_201906\_18223. PMID:31298405
42. Le Donne M, Metro D, Alibrandi A, Papa M, Benvenga S. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Mar;23(5):2293-2301. doi: 10.26355/eurrev\_201903\_17278. PMID:30915778
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 May;16(5):575-81. PMID:22774396
44. Januszewski M, Issat T, Jakimiuk AA, Santor-Zaczynska M, Jakimiuk AJ. 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. PMID:30756365
45. Mendoza N, Diaz-Ropero MP, Aragon M, Maldonado V, Llaneza P, Lorente J, Mendoza-Tesarik R, Maldonado-Lobon J, Olivares M, Fonolla J. 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 Aug;35(8):695-700. doi: 10.1080/09513590.2019.1576620. Epub 2019 Mar 16. PMID:30880505
46. Mendoza N, Galan MI, Molina C, Mendoza-Tesarik R, Conde C, Mazheika M, Diaz-Ropero MP, Fonolla J, Tesarik J, Olivares M. High dose of d-chiro-inositol improves oocyte quality in women with polycystic ovary syndrome undergoing ICSI: a randomized controlled

- trial.Gynecol Endocrinol. 2020 May;36(5):398-401. doi: 10.1080/09513590.2019.1681959. Epub 2019 Oct 26. PMID:31657275
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 Mar;30(3):205-8. doi: 10.3109/09513590.2013.860120. Epub 2013 Dec 19. PMID:24351072
48. Громова О.А., Торшин И.Ю., Андреева Е.Н., Тапильская Н.И., Уварова Е.В. Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020; 19(1): 103–113. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-103-113 [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Andreeva E.N., Torshin I.Yu., Tapilskaya N.I., Uvarova E.V. 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): 103–113. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-103-113]