

Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода

О.А.Громова^{1,2}, Е.Н.Андреева^{3,4}, И.Ю.Торшин^{1,5}, Н.И.Тапильская^{2,6}, Е.В.Уварова^{7,8}

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Институт фармакоинформатики, Москва, Российская Федерация;

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Российская Федерация;

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация;

⁵Центр хранения и анализа больших данных, Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва, Российская Федерация;

⁶НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта РАН, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁷Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова, Москва, Российская Федерация;

⁸Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Представлены результаты систематического анализа молекулярно-физиологических ролей марганца в поддержании физиологического менструального цикла, здоровья беременной и плода. Компьютерный анализ текстов 47 652 публикаций позволил сформулировать соответствующую карту молекулярной физиологии, включающую 27 молекулярных механизмов и 35 патологий, коморбидных нарушениям гомеостаза марганца. Приведены результаты фундаментальных и клинических исследований, указывающие на важность ионов марганца для поддержания менструального цикла, структуры соединительной ткани у беременной и плода. Рассмотрены последствия интоксикации неорганическими формами марганца, нутрициальной недостаточности марганца и перспективы использования безопасных «органических» субстанций марганца.

Ключевые слова: марганец, интеллектуальный анализ данных, системная биология, пироглутамат (пидолат) марганца, Дикироген

Для цитирования: О.А.Громова, Андреева Е.Н., И.Ю.Торшин, 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

A systemic biological analysis of the role of manganese in obstetrics and gynaecology: women's reproductive health, menstrual cycle regulation and prevention of fetal malformations

O.A.Gromova^{1,2}, E.N.Andreeva^{3,4}, I.Yu.Torshin^{1,5}, N.I.Tapil'skaya^{2,6}, E.V.Uvarova^{7,8}

¹Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Institute of Pharmacoinformatics, Moscow, Russian Federation;

²Saint Petersburg State Paediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

Для корреспонденции:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, научный руководитель Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН

Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42

Телефон: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

Статья поступила 11.12.2019 г., принята к печати 17.02.2020 г.

For correspondence:

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow, research director of the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences

Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation

Phone: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>

The article was received 11.12.2019, accepted for publication 17.02.2020

³National Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russian Federation;

²A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation;

⁵Centre for Big Data Storage and Analysis, M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

⁶D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁷V.I.Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation;

⁸I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

The authors present the results of a systematic analysis of molecular-physiological roles of manganese in the maintenance of the physiological menstrual cycle, health of pregnant women and fetuses. Computer analysis of the texts of 47 652 publications permitted to formulate a corresponding map of molecular physiology, containing 27 molecular mechanisms and 35 pathologies, comorbid disorders of manganese homeostasis. The results of fundamental research and clinical trials are given, which are indicative of the significance of manganese ions for the maintenance of the menstrual cycle, the connective tissue structure in the pregnant woman and the fetus. The outcomes of intoxication with nonorganic forms of manganese, dietary manganese deficiency and the prospects of using safe «organic» manganese substances are discussed.

Key words: intellectual data analysis, manganese, systemic biology, manganese pyroglutamate (pydolate), Dikirogen

For citation: Gromova O.A., Andreeva E.N., Torshin I.Yu., Tapii'skaya N.I., Uvarova E.V. A systemic biological analysis of the role of manganese in obstetrics and gynaecology: women's reproductive health, menstrual cycle regulation and prevention of fetal malformations. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020; 19(1): 103–113. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-103-113

Введение

Марганец (Mn) является эссенциальным микроэлементом, необходимым для нормального роста и развития организма. Важность марганца как эссенциального микроэлемента была продемонстрирована в экспериментальных работах еще в 1930-х гг.: дефицит марганца был достоверно ассоциирован с нарушениями репродуктивной функции и резким замедлением роста [1]. В протеоме человека насчитывается по меньшей мере 320 марганец-зависимых белков, необходимых для поддержания широкого спектра метаболических функций. Слишком низкая обеспеченность марганцем (вследствие нутриентной недостаточности) матери и в пуповине нарушает нормальные уровни активности этих белков. В результате формируются патологии репродуктивного здоровья, гипотрофия и пороки развития плода [2].

Адекватный уровень потребления марганца из диеты и витаминно-минеральных комплексов (ВМК) составляет 2 мг/сут, а верхний допустимый предел потребления – 11 мг/сут [3]. При неадекватном потреблении марганца и/или нарушении гомеостаза марганца формируется недостаточность этого элемента (диагноз E61.3 по МКБ-10). Хроническая недостаточность марганца проявляется как аномалии развития скелета, задержка роста волос и ногтей, кроме того, недостаточность марганца коморбидна инсулинорезистентности, жировому гепатозу, а также бесплодию, врожденным порокам развития и задержке развития плода. Важно отметить, что типичная картина пациента, испытывающего дефицит марганца начиная с периода внутриутробного развития, включает комплекс отклонений строения соединительной ткани (арахнодактилия, сколиотическая осанка, готическое небо, дискинезия желчевыводящих путей и др.).

Современные российские исследования показывают широкую распространенность нутрициальной недостаточности марганца. Например, в работе был проведен комплексный анализ когорты женщин репродуктивного возраста ($n = 623$), показавший, что исследованными микронутриентами (витамины А, В₁, В₂, РР, В₅, В₆, фолаты, В₁₂; микроэлементы Fe, Zn,

Cu, Se, Mn, I, Cr, Mo) было обеспечено всего от 30 до 50% обследованных [4]. В случае марганца среднее потребление из диеты было ничтожным (менее 0,3 мг/сут), а потребление марганца из ВМК составило всего $0,76 \pm 0,77$ мг/сут. У пациенток с невынашиванием потребление марганца из ВМК было еще ниже ($0,62 \pm 0,59$ мг/сут, $p = 0,06$) [4].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа научной литературы по молекулярно-клеточным ролям марганца, имеющим отношение к проблематике акушерства и гинекологии. По запросу «manganese» в базе данных биомедицинских публикаций PUBMED было найдено 47 652 ссылки. Анализ этого массива литературы проводился посредством современных методов анализа больших данных, развиваемых в рамках топологического и метрического подходов к задачам распознавания/классификации [5–8].

Результаты систематического компьютеризированного анализа литературы

В ходе систематического анализа литературы были выделены 835 информативных биомедицинских терминов, отличающих публикации по биологическим ролям марганца по поддержанию здоровья тканей мочевыделительной системы от публикаций в контрольной выборке. Дополнительные поиски в БД PUBMED с использованием соответствующих этим терминам ключевых слов позволили детализировать взаимосвязи между недостаточной обеспеченностью марганцем и различными состояниями, отрицательно сказывающимися на протекании беременности. Для дальнейшего рассмотрения наиболее перспективными представляются, на наш взгляд, (1) последствия нутрициальной недостаточности и дефицита марганца, (2) воздействие марганца на регуляцию менструального цикла, (3) внутриутробное развитие плода, (4) антиоксидантный эффект марганца, (5) эффекты марганца как одного из основных синергистов железа, (6) интоксикация неорганическими формами марганца, (7) вопросы использовании форм марганца в виде органических солей.

Последствия нутрициальной недостаточности марганца

Дефицит марганца хорошо известен в медицине. В экспериментальных исследованиях нутриентный дефицит марганца приводит к нарушениям выработки инсулина, метаболизма липопротеинов, системы антиоксидантной защиты и метаболизма факторов роста. Если дефицит марганца сформирован уже во время раннего развития, то он стимулирует и развитие выраженных нарушений строения скелета, и формирование необратимой атаксии [9]. Интересно отметить соответствие между клеточными последствиями дефицита марганца (то есть нарушениями функций Mn-зависимых ферментов) и известными проявлениями болезни Гентингтона (эксайтотоксичность, снижение функции митохондрий, оксидативный стресс) [10].

Избыток или дефицит марганца могут возникать не только вследствие экзогенных причин, но и как результат мутаций в белках-транспортерах марганца. Белок-транспортер оттока марганца SLC30A10 и транспортер марганца SLC39A14 работают синергетически, чтобы снизить нагрузку организма соединениями марганца. Врожденные мутации в каждом из этих транспортных белков марганца нарушают баланс марганца в организме и приводят к врожденным невропатологиям: гиперманганеземия с дистонией 1-го типа (дефицит SLC30A10), гиперманганеземия с дистонией 2-го типа (дефицит SLC39A14) характеризуются нейротоксичностью марганца [11]. Паркинсонизм, проявляющийся с младенчества до подросткового возраста, ассоциирован с мутациями более чем в 70 генах, включая мутации в транспортерах марганца [12].

В то же время транспортер SLC39A8 выполняет противоположную функцию, облегчая всасывание марганца в организме. Поэтому мутации в гене *SLC39A8* вызывают врожденные расстройства, ассоциированные с дефицитом марганца. Повышенная экскреция Mn с желчью или мочой может быть причиной крайне низкого уровня Mn в крови у пациентов с мутациями транспортера SLC39A8, что приводит к тяжелому дефициту марганца и к дефектам в марганец-зависимом гликозилировании белков протеома [13, 14].

Клинико-эпидемиологические исследования подтверждают результаты экспериментальных исследований и указывают на наличие недостаточности марганца как компонента различных патологий женской репродуктивной сферы. У женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ, $n = 35$) отмечено снижение уровней Mn ($p < 0,01$) по сравнению со здоровыми контролями ($n = 30$) [15]. У беременных с преэклампсией ($n = 120$) отмечено снижение уровней меди ($1,55 \pm 0,53$ мг/л, контроль – $2,01 \pm 0,43$ мг/л), марганца ($0,07 \pm 0,06$ мг/л, контроль – $0,13 \pm 0,07$ мг/л) и цинка ($0,67 \pm 0,59$ мг/л, контроль – $1,30 \pm 0,83$ мг/л) в сыворотке крови [16]. Сравнение группы беременных с угрожающим абортom ($n = 45$) и здоровых участниц в контрольной группе ($n = 40$) указало на достоверно более низкие уровни цинка, железа, магния и марганца в сыворотке крови при угрожающем аборте на фоне повышения уровней меди, кадмия и свинца ($p < 0,001$) [17]. У женщин, перенесших плановое кесарево сечение ($n = 40$), уровни Mg, Mn и Zn в венозной крови и в пуповинной артерии были достоверно снижены

по сравнению с женщинами с физиологическими родами ($n = 40$) [18].

Марганец и регуляция менструального цикла

Результаты фундаментальных исследований показали, что марганец и другие двухвалентные катионы стимулируют секрецию гонадотропина. Ионы Mn^{2+} и Ca^{2+} значительно стимулировали секрецию лютеинизирующего гормона в клетках гипофиза [19].

Ионы марганца способствуют поддержке нормофизиологического цикла также посредством поддержки антиоксидантного ресурса организма (см. далее). Во время менструального цикла активность Cu/Zn-супероксиддисмутаз (СОД) возрастала от начала до середины лютеиновой фазы, а затем постепенно снижалась. Активность Mn-СОД была наиболее низкой в середине лютеиновой фазы и увеличивалась к началу цикла [20].

Результаты клинико-эпидемиологических исследований указали на ассоциацию между нутрициальной недостаточностью марганца и нарушениями менструального цикла. У женщин в возрасте 18–44 лет ($n = 259$) низкое потребление Na (<1500 мг/сут, ОР 2,70; 95% ДИ 1–7,31) и Mn ($<1,8$ мг/сут, ОР 2,00; 95% ДИ 1,02–3,94) ассоциировано с повышенным риском ановуляции по сравнению с более высоким потреблением [21].

В комплексном исследовании клинически однородной выборки женщин 18–35 лет ($n = 623$, 3922 показателя состояния пациенток) установлены комплексные взаимодействия между нарушениями менструального цикла, эндометриозом и невынашиванием. У пациенток с нарушениями менструального цикла отмечены недостаточное потребление витамина А ($p = 1.1E-11$), калия ($p = 0,001$), магния ($p = 0,001$), микроэлементов марганца ($p = 0,00008$), молибдена ($p = 0,00007$) и селена ($p = 0,0012$) в составе ВМК [4].

Марганец и внутриутробное развитие плода

Внутриутробная недостаточность марганца ассоциирована с репродуктивными и нервными расстройствами, деформациями скелета и хондродисплазией [22–24]. Одним из наиболее характерных признаков внутриутробного дефицита марганца является тяжелая хондродистрофия.

Эффекты марганца на соединительную ткань обусловлены его необходимостью для синтеза «гелеобразной среды» – важнейшего компонента соединительной ткани. Гелеобразная среда образована протеогликанами – чрезвычайно растянутыми полипептидными цепями с полисахаридами глюкозаминогликанами, присоединенными посредством ковалентных связей. Марганец-зависимые галактозилксилосил-глюкуронозилтрансферазы играют важную роль в биосинтезе таких гликозаминогликанов, как хондроитинсульфат, дерматансульфат, гепарансульфат. Марганец-зависимые β -галактозилтрансферазы участвуют в биохимических модификациях глюкозаминогликанов, и активность этих ферментов оказывает значительное влияние на структуру внеклеточной матрицы соединительной ткани. Например, дефицит Mn-зависимой ксилосил-бета-1,4-галактозилтрансферазы 7 (ген *B4GALT7*) связан с одной из форм синдрома Элерса–Данло (склонность к вывихам, хрупкая или гипер-

эластичная кожа, хрупкие кровяные сосуды и т.д.) [19]. Активность всех этих ферментов резко падает при дефиците марганца, необходимого для образования соответствующих активных центров (рис. 1).

В комплексном исследовании беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) более высокое содержание марганца в тканях плаценты ($n = 18$) было ассоциировано с достоверным ($n = 29$) повышением содержания железа ($p = 0,05$), калия ($p = 0,03$), йода ($p = 0,0144$) и со сниженным накоплением токсических микроэлементов висмута ($p = 0,02$) и урана ($p = 0,0002$) в плаценте. Более высокое содержание марганца в плаценте было ассоциировано со сниженным риском эндометриоза ($p = 0,011$), привычного невынашивания ($p = 0,04$), астенического синдрома ($p = 9 \times 10^{-7}$), дискинезии желчевыводящих путей ($p = 0,0053$), отслойки плодного яйца ($p = 0,011$), рвоты беременных легкой степени ($p = 0,012$), гиперплазии плаценты 1-й ст. ($p = 0,004$, рис. 2), кесарева сечения ($p = 0,005$) и балла по Апгар менее 9 ($p = 0,001$), с меньшим количеством патологических изменений в плаценте, в т.ч. аномалий сосудов пуповины ($p = 0,011$), аномалий сосудов плаценты ($p = 3 \times 10^{-6}$), преждевременной отслойки нормально распо-

ложенной плаценты ($p = 0,041$), фибриноидного некроза ($p = 0,041$), сниженной толщины структур коллагена IV типа ($p = 0,009$) [25, 26].

Марганец и антиоксидантный эффект

Антиоксидантный эффект марганца обусловлен, прежде всего, вхождением иона марганца в состав пространственной структуры антиоксидантных ферментов – Mn-супероксиддисмутазы (СОД-2) и Mn-пероксидазы. Фермент СОД-2, в состав активных центров которого входят ионы двухвалентного марганца (рис. 3), обезвреживает ионы перекисных соединений, тем самым повышая антиоксидантный ресурс клеток [27].

Экспрессия Mn-СОД увеличивается под воздействием прогестерона через сигнальный путь Wnt5a [28]. Делеция гена Mn-СОД (*Sod2*^{-/-}) в кардиомиоцитах стимулирует развитие прогрессирующей дилатационной кардиомиопатии в сочетании с митохондриальной недостаточностью. Делеция *Sod2*^{-/-} в мозге приводит к формированию губчатой энцефалопатии с глиозом [29]. Подчеркнем, что глубокий нутрициальный дефицит марганца физиологически эквивалентен делеции гена СОД-2, т.к. при дефиците мар-

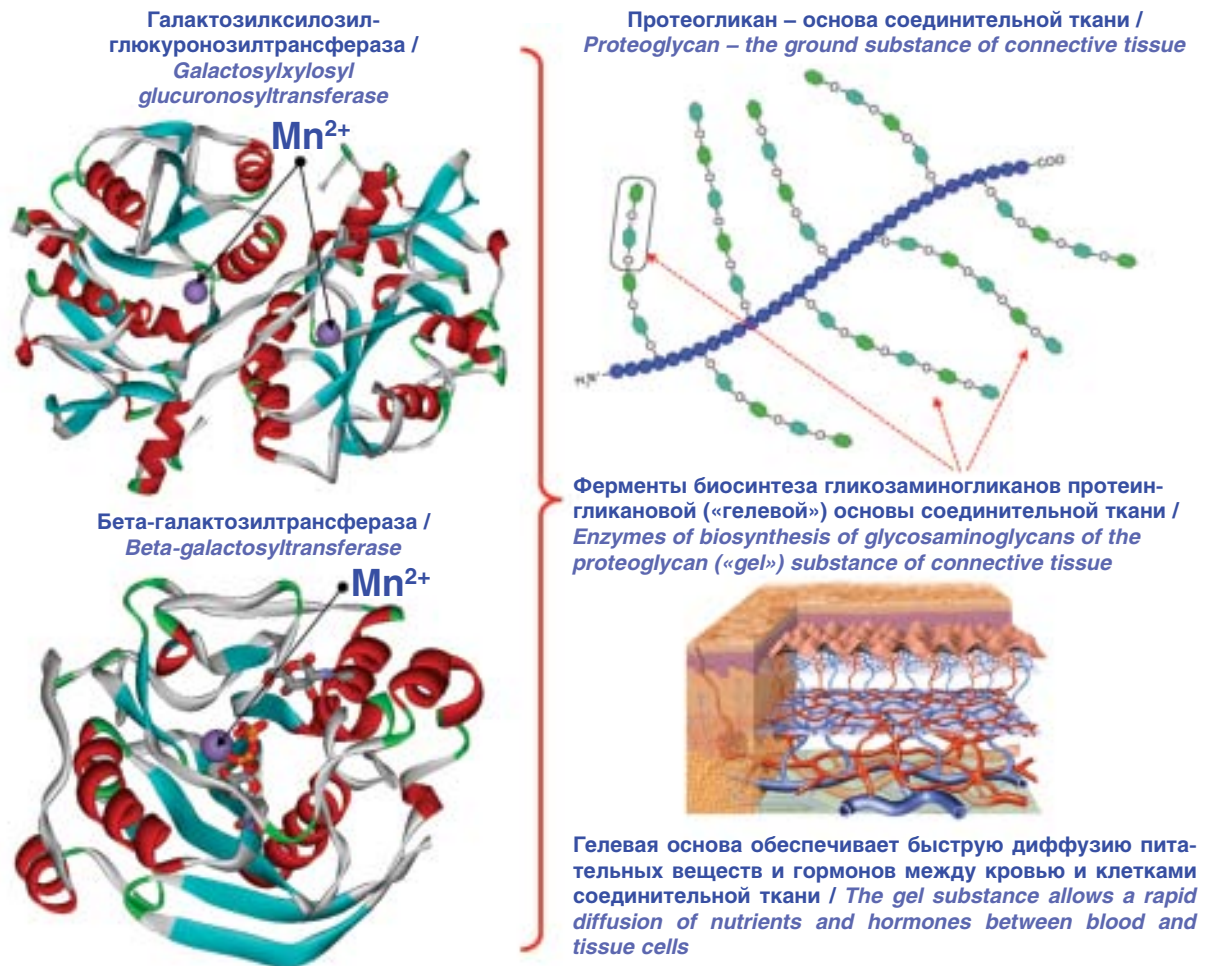


Рис. 1. Пространственная структура марганец-зависимых галактозилксилозил-глюкуронозилтрансфераз и β-галактозилтрансфераз. Показаны ионы Mn в активных центрах ферментов (сферы).

Fig. 1. Spatial structure of manganese-dependent galactosylxylosyl glucuronosyltransferases and beta-galactosyltransferases. Mn ions are shown in the active sites of enzymes (spheres).

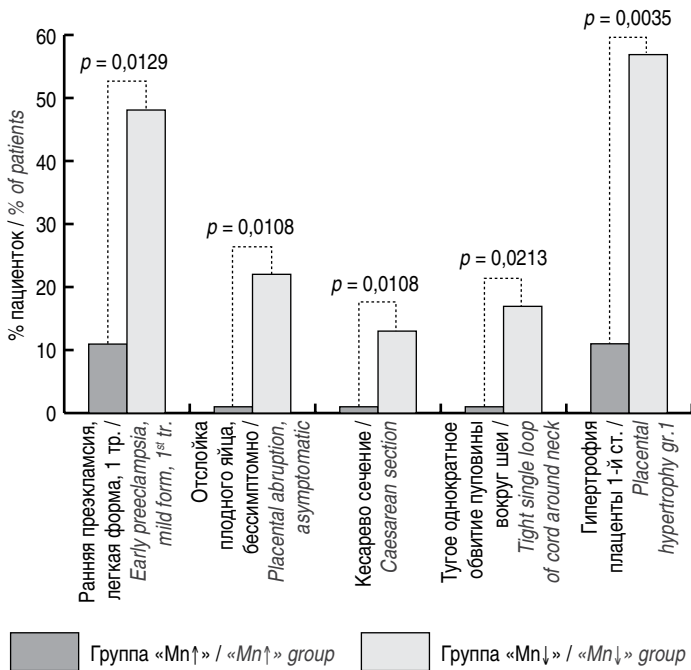


Рис. 2. Особенности течения беременности в группе пациенток с НДСТ в зависимости от содержания марганца в тканях плаценты.

Fig. 2. Specificities of pregnancy in the group of patients with UCTD depending on manganese levels in placental tissue.

ганца активность фермента СОД-2 снижается на несколько порядков [30].

Активность супероксид дисмутаза СОД-1 и СОД-2 и уровни Zn, Cu и Mn в цельной крови были значительно ниже у женщин с привычным невынашиванием ($p < 0,0001$) и были ассоциированы с повышенным уровнем окислительного стресса [31]. Дотации марганца и цинка могут повышать активность СОД.

Марганец как синергист железа

В клетках значительная часть запасов марганца сосредоточена в митохондриях, поэтому марганцем наиболее богаты органы, содержащие значительные количества митохондрий: плацента, мозг, печень, почки, поджелудочная железа, кишечник [32]. Локализация марганца в митохондриях важна для осуществления синергизма между марганцем и железом.

Марганец является одним из «центральных» синергистов железа. Системно-биологический анализ микронутриентов, поддерживающих функции железа на молекулярном уровне, показал, что из 23 500 белков протеома человека 1760 белков участвуют в гомеостазе железа [33]. Было показано, что среди таких синергидных железу ко-факторов, как гем, ионы меди, цинка, кальция, марганца, кобальта, витамины А, С, В₂, РР, В₆, В₁₂, коэнзим Q10 и фолаты, марганец является «центральным» синергистом иона железа, т.е. наиболее часто сочетается с ионом железа или с гемом в соответствующих белках.

В целом марганец влияет на функцию 22 белков, вовлеченных в гомеостаз железа. Можно выделить 5 функциональных групп Mn-зависимых белков, влияющих на биологи-



Рис. 3. Пространственная структура димера Mn-супероксиддисмутазы. Ионы марганца в активных центрах фермента показаны как сферы.

Fig. 3. Spatial structure of the Mn-superoxide dismutase dimer. Manganese ions in the active sites of the enzyme are shown as spheres.

ческие функции железа: (1) 14 серин/треонин-фосфатаз, необходимых для внутриклеточной передачи сигналов роста клеток, (2) 4 гуанилатциклазы, передающих сигналы от оксида азота (NO), (3) 2 ионных транспортера, регулирующих распределение Fe в организме, (4) малатдегидрогеназа (метаболизм сахаров) и (5) митохондриальная пептидаза (импорт белков гомеостаза Fe в митохондрии).

Mn-зависимые S/T-фосфатазы необходимы для гидролиза фосфорилированных аминокислотных остатков серина и треонина в составе белков протеома, тем самым модулируя передачу сигналов выживания и роста клеток. В частности, S/T-фосфатазы нужны для поддержки клеточного деления и переработки гликогена. Поэтому темпы роста клеток замедляются на фоне недостаточной обеспеченности марганцем и железом, необходимых для активации S/T-фосфатаз. Модель пространственной структуры S/T-фосфатаз показана на рис. 4.

Марганец-зависимая митохондриальная пептидаза MIPEP необходима для импорта белков гомеостаза железа в митохондрии. Пептидаза MIPEP осуществляет протеолиз (т.н. «созревание») импортируемых в митохондрии белков. В частности, стимулируя созревание транспортных белков железа, пептидаза MIPEP регулирует поступление ионов железа внутрь митохондрий [34]. Для активности MIPEP необходимы ионы марганца, кальция и магния (рис. 5).

Mn-зависимая малатдегидрогеназа – фермент матрикса митохондрий, связывающий гликолиз и цикл Кребса. Поэтому малатдегидрогеназа принципиально необходима для поддержания аэробного клеточного дыхания [34].

Марганец необходим для осуществления биологических эффектов оксида азота (NO) – сигнальной молекулы, необходимой для вазорелаксации. В норме уровни NO увеличиваются в конце эстрогеновой и в начале прогестероно-вой фазы менструального цикла [35]. При нарушениях

менструального цикла (например, при предменструальном синдроме, ПМС) отмечается выраженное снижение синтеза оксида азота, особенно при мигренозной форме ПМС [36]. Mn- и гем-зависимые гуанилатциклазы, являясь белками-рецепторами молекулы NO, участвуют в передаче сигнала от NO внутрь клетки [37]. NO диффундирует внутрь клеток и активирует гуанилатциклазу, синтезирующую циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Молекулы цГМФ активируют протеинкиназу PKG, которая, регулируя чувствительность клеток к кальцию, стимулирует вазодилатацию, усвоение кислорода и другие биологические эффекты NO [38, 39].

Таким образом, обеспеченность организма адекватными уровнями марганца принципиально необходима для

поддержки менструального цикла и для гармоничного развития плода. Повышение обеспеченности организма женщины марганцем желательнее осуществлять т.н. «органическими» субстанциями марганца (т.е. субстанциями на основе солей органических кислот). Кроме этого, марганец оказывает большое влияние на все виды обмена: углеводный (снижает содержание глюкозы в крови и стимулирует синтез гликогена), белковый (увеличивает скорость распада белков), липидный (снижает депонирование триглицеридов), минеральный (способствует ассимиляции фосфора и кальция), участвует в синтезе аскорбиновой кислоты, синтезе гормонов паращитовидной железы, оказывает позитивное влияние на состояние центральной нервной системы.

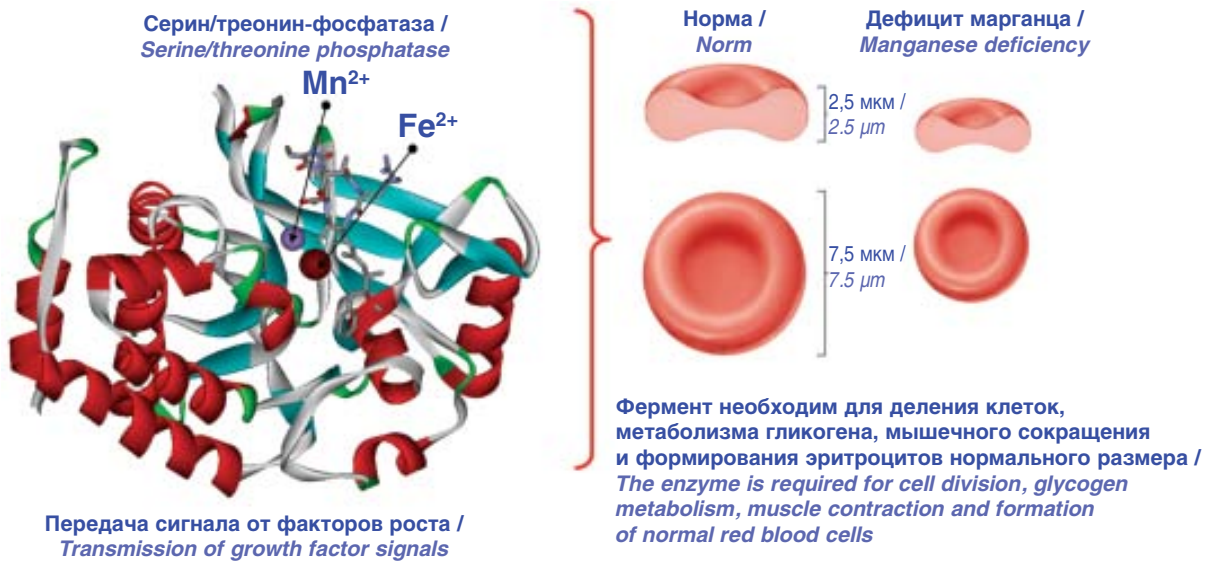


Рис. 4. Пространственная структура S/T-фосфатаз. Показаны атомы марганца и железа (сферы), связанные с молекулой модели субстрата в активном центре (PDB файл 3E7B).

Fig. 4. Spatial structure of S/T-phosphatases. Manganese and iron atoms are shown (spheres), bound with a model substrate molecule in the active site (PDB file 3E7B).

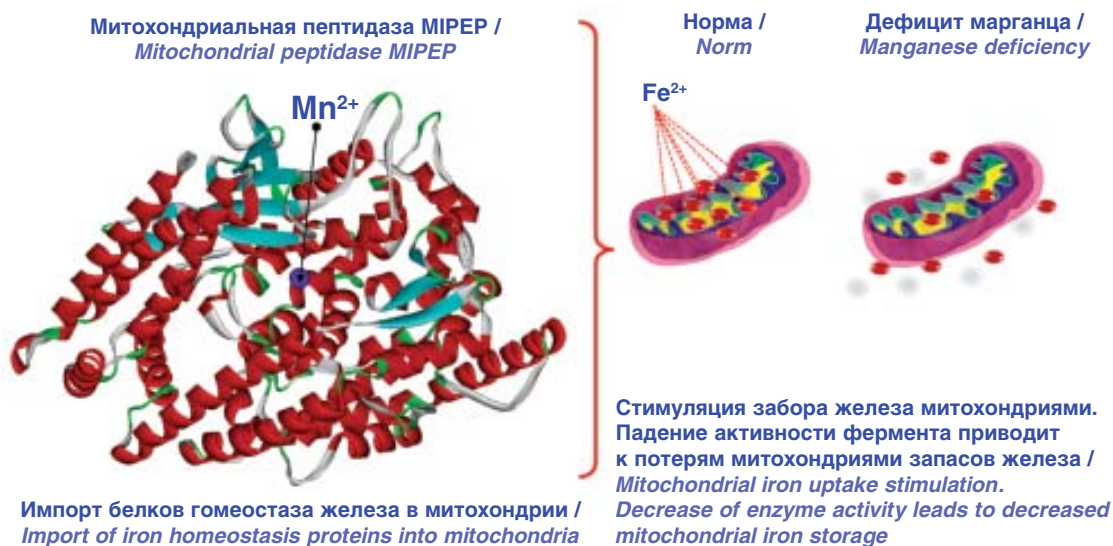


Рис. 5. Пространственная структура митохондриальной пептидазы MIPEP (PDB файл 2O36).

Fig. 5. Spatial structure of mitochondrial peptidase MIPEP (PDB file 2O36).

ДИ К ИРОГЕН

*Женское здоровье
на высоте*

без приёма гормонов



Регулярный женский цикл и подготовка к материнству

- ♥ уникальное сочетание двух активных форм: мио-инозитола и D-хиро-инозитола
- ♥ действие инозитола усилено марганцем и фолиевой кислотой
- ♥ менструальный календарик в каждой упаковке в подарок



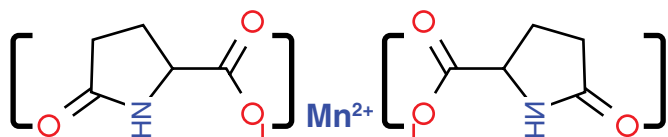


Рис. 6. Структурная формула пироглутамата (пидолата) марганца.

Fig. 6. Structural formula of manganese pyroglutamate.

Пониженные значения марганца характерны для таких состояний, как беременность, кормление грудью, повышенные физические нагрузки, половая дисфункция, хронический стресс, тяжелые хронические заболевания [40].

Об интоксикации неорганическими формами марганца

Для человека подтвержденные случаи токсичности марганца ограничены, в основном, высокими концентрациями наночастиц марганца в воздухе (сварка и другие виды обработки Mn-содержащих сплавов, загрязнение воздуха вблизи автомобильных трасс), особенно у пациентов с выраженными нарушениями детоксикационных функций почек и печени [9].

Избытки техногенного марганца ассоциированы с повышением риска патологий развития плода. Например, сравнение уровней Mn в плаценте новорожденных с дефектами нервной трубки (ДНТ) ($n = 80$) и здоровых новорожденных ($n = 50$) показало, что уровни Mn в плаценте были значительно выше в случае ДНТ (131,6 нг/г, 95% ДИ 99,3–166,8 нг/г), чем в контроле (101,5 нг/г, 95% ДИ 80,1–119,8 нг/г). Содержание марганца в плаценте выше среднего значения ассоциировано с 4-кратным (95% ДИ 1,23–14,79) повышением риска ДНТ [41].

Сравнение группы женщин на втором триместре беременности, впоследствии осложненной ДНТ у плода ($n = 21$), с контрольной группой беременных со здоровыми плодами ($n = 21$) показало, что уровни марганца в крови были выше у беременных, вынашивавших плод с ДНТ ($3,6 \pm 1,4$ мкг/л), чем в контроле ($2,4 \pm 1,0$ мкг/л, $p < 0,05$) [42]. Повышение уровней марганца в крови также сопровождалось выраженным повышением уровней свинца (ДНТ – $12,3 \pm 5,5$ мкг/л, контроль – $7,8 \pm 2,4$ мкг/л), что указывает на техногенное происхождение обоих металлов (скорее всего, автовождение или проживание вблизи автодорог, т.к. тетраэтилсвинец все еще встречается в контрафактном бензине) [43].

Эксперименты показали, что хлориды и сульфаты марганца, никеля, кадмия токсичны и приводят к нарушениям в гематологической системе, снижению функции почек, нарушениям электролитного баланса и повреждению печени вследствие перегрузки марганцем выводящих систем организма [44]. Крупномасштабное сравнительное исследование когорты новорожденных с врожденными пороками развития (ВНР) ($n = 20151$) и когорты новорожденных без ВНР ($n = 668\ 381$) показало, что повышенные уровни неорганических форм марганца в питьевой воде статистически достоверно ассоциированы с более высокой распространенностью тяжелых врожденных пороков сердца, в т.ч. тетрады Фалло–Мешалкина (ОР 1,6, 95% ДИ 1,1–2,5) [45].

Данные МРТ указали на повышенные уровни отложений марганца в ЦНС у детей, получающих парентеральное питание [46]. Точные данные о количественном и качественном

составе смесей для парентерального питания, задействованных в работе, не были описаны авторами [46]. Тем не менее хорошо известно, что в большинстве таких смесей используются дешевые неорганические субстанции марганца (сульфат марганца и др.).

Использование ВМК 2-го и 3-го поколения является эффективным подходом к профилактике интоксикации тяжелыми металлами и марганцем [19].

Об использовании «органических» субстанций марганца

Было показано, что неорганические формы марганца (взвести наночастиц элементного марганца и его оксидов в воздухе, сульфаты, хлориды марганца при приеме внутрь и др.) характеризуются заметной токсичностью. Более высокая токсичность неорганических растворимых форм марганца отчасти обусловлена отсутствием таргетного действия неорганического аниона на транспорт катиона Mn^{2+} внутрь клетки. В результате происходит перегрузка тканей неорганическими формами марганца, не приводящая к компенсации нутрициальной недостаточности этого элемента. Кроме того, органические соли марганца и других микроэлементов характеризуются более приемлемыми органолептическими свойствами, чем сульфаты и хлориды (которые вызывают слюнотечение и тошноту) [19, 34].

Анионы органических кислот (пироглутаматы, fumarаты, цитраты и др.) повышают биодоступность марганца, способствуя эффективному транспорту ионов Mn^{2+} в клетки. Например, пироглутамат (пидолат, марганцевая соль пироглутамовой кислоты) (рис. 6) марганца может более эффективно компартиментализоваться внутри клеток. Кроме того, хемоинформационный анализ фармакологических свойств пироглутамат-аниона указал на дополнительные свойства этого аниона: нейропротекторные, антигипертензивные, седативные и антидепрессивные [47].

Всасывание марганца, являющегося типичным 3d-металлом, происходит в виде комплекса трансферрин- Mn^{3+} и осуществляется энтероцитами в верхних отделах тонкого кишечника. Из пищи всасывается около 1–3% марганца. Во-первых, происходит эндоцитоз комплекса Mn-трансферрин, во-вторых, соединение комплекса с одноименным рецептором к трансферрину (TfR), формируется эндосома, втягивающаяся в клетку. В-третьих, внутри эндосомы Mn^{3+} под действием ферроредуктазы переходит в Mn^{2+} цитоплазмы. На 80% переносчиком ионов марганца является DMT-1/DMT1 – транспортер двухвалентных металлов.

Лиганды для марганца могут как повышать токсичность металла (сульфат марганца, хлорид марганца, оксид марганца), так и, наоборот, снижать токсичность координированного металла (например, пироглутамат, аспарагинат марганца и т.д.). Установлено, что биодоступность органического марганца выше неорганического примерно в 1,4 раза [48].

Введение 3d-металлов в соединении с неорганическими кислотами сопровождается выраженной токсичностью, поскольку они воспринимаются иммунной системой слизистой оболочки тонкого кишечника как гаптены, активирующие моноцитарно-макрофагальную систему по механизму незавершенного фагоцитоза. Ионы марганца наиболее устойчи-

вы в виде 2+, остальные степени его окисления нестабильны. Обычно комплексы Mn(II) имеют форму октаэдра [49]. Вследствие своей способности изменять степень окисления от 2+ до 3+ марганец может выступать ко-фактором антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы (Mn-SOD), необходимого для нейтрализации свободного радикала супероксидного аниона.

В случае, если концентрация марганца в цельной крови превышает норму (0,01–0,05 мкг/г), он проявляет токсические свойства, которые выражаются в дисфункции митохондриального тканевого дыхания, генерации реактивных соединений кислорода, нарушении дофаминэргической, глутаматэргической и ГАМК-эргической систем организма; происходит повышение концентрации марганца в моче (норма 0,001–0,001 мкг/г) и волосах (>1 мкг/г у мужчин и >1,8 мкг/г у женщин). Хелатирующий эффект глюконата, лактата, аспарагината и пироглутамата сдерживает реализацию перекисных реакций, и Mn не проявляет выраженной токсичности. В цитоплазме эритроцитов высокая концентрация ионов марганца вызывает экспрессию генов, кодирующих синтез экспортеров марганца: ферропортина (максимальная активность в 12-перстной кишке), SLC30A10, АТФазы-13A2 и секреторной Ca²⁺-АТФазы-1. При высоких концентрациях марганца повышается активность АТФазы-13A2, Mn²⁺ связывается в комплекс Mn²⁺-DMT-1 и подвергается экзоцитозу (сбрасывается из клетки). В крови марганец транспортируется в виде свободных ионов или в комплексе с β1-глобулином и активно захватывается клетками печени при участии транспортеров (DMT-1, ZIP8, ZIP14, дикарбоксилатный транспортер, трансферриновые рецепторы (TfR)), а также через кальциевые каналы [49]. Таким образом, марганец в зависимости от формы (органические комплексы, неорганические соли) и способа введения может оказывать как положительное, так и цитотоксическое, генотоксическое действие. При повышении его концентрации в клетке происходит экспрессия генов, кодирующих синтез экспортеров марганца: АТФазы-13A2, SLC30A10, ферропортина и секреторной Ca²⁺-АТФазы-1.

Марганца пидолат в составе ВМК

Пидолат марганца в сочетании с инозитолами (мио-инозитол, D-хиро-инозитол) и фолиевой кислотой эффективен для повышения гликемического контроля. Инсулинорезистентность характерна для нарушений менструального цикла, СПКЯ и бесплодия [40]. Концентрации марганца в крови снижены при СПКЯ и сахарном диабете 2-го типа [15, 40]. Марганец, мио-инозитол и D-хиро-инозитол повышают восприимчивость клеток яичников, мышц к инсулину, гонадотропину, лютеинизирующему и фолликул-стимулирующему гормонам, тем самым повышая шансы развития овуляторных циклов [19, 50, 53]. В исследовании дотации мио-инозитола, фолиевой кислоты и пироглутамата марганца (Pizeta Pharma, Италия) во втором триместре беременности улучшали гликемический контроль ($p = 0,0064$) и параметры липидного профиля, в т.ч. снижали общий холестерин ($p = 0,0001$) и липопротеины низкой плотности ($p = 0,0001$) [51]. С приемом средства не было ассоциировано никаких побочных эффектов. В России проводится наблюдательная программа по ВМК «Дикироген». Предварительные результаты

опубликованы в журнале «Проблемы репродукции» №1, 2020 г., «Совещание экспертов «Обоснование применения средства Дикироген® на основе инозитола у пациенток с нарушениями менструального цикла»».

Заключение

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа молекулярно-физиологических ролей марганца в поддержании здоровья беременной и плода. Компьютерный анализ текстов 47 652 публикаций позволил сформулировать соответствующую карту молекулярной физиологии, включающую 27 молекулярных механизмов и 35 патологий, коморбидных нарушениям гомеостаза марганца. Приведены результаты фундаментальных и клинических исследований, указывающие на важность ионов марганца для поддержания менструального цикла, структуры соединительной ткани у беременной и плода, системы антиоксидантной защиты и биологических эффектов железа. Рассмотрены последствия нутрициальной недостаточности марганца, интоксикации неорганическими формами марганца и перспективы использования более безопасных «органических» субстанций марганца.

Информация о финансировании

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №18-07-00944.

Financial support

The study was conducted with the support of the RFBR grant 18-07-00944.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература/References

1. Kimura M. Function and disease in manganese. Nihon Rinsho. 2016 Jul;74(7): 1186-91. (In Japanese).
2. Guan H, Wang M, Li X, Piao F, Li Q, Xu L, et al. Manganese concentrations in maternal and umbilical cord blood: related to birth size and environmental factors. Eur J Public Health. 2014 Feb;24(1):150-7. DOI: 10.1093/eurpub/ckt033. Epub 2013 Mar 28.
3. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, МР 2.3.1.2432-08, МЗ РФ. М., 2008. / Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii, MR 2.3.1.2432-08, MZ RF. Moscow, 2008. (In Russian).
4. Торшин ИЮ, Громова ОА, Тетруашвили НК, Коденцова ВМ, Галустян АН, Курицына НА, и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2019;5:156-68. / Torshin IYu, Gromova OA, Tetruashvili NK, Kodentsova VM, Galustyan AN, Kuritsyna NA, et al. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual disorders, and micronutrient provision in screening reproductive-aged women. Obstetrics and Gynecology. 2019;5:156-68. DOI: 10.18565/aig.2019.5.156-168 (In Russian).
5. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: properties of compactness.

- Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016;26(2):274.
6. Torshin IYu, Rudakov KV. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2016;26(3):483-96.
 7. Torshin IYu. Optimal Dictionaries output information based on the criterion of Solvability and their applications in Bioinformatics. Pattern recognition and image analysis. 2013;23(2):319-27.
 8. Torshin IYu, Rudakov KV. Combinatorial analysis of the solvability properties of the problems of recognition and completeness of algorithmic models. Part 2: metric approach within the framework of the theory of classification of feature values. Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications). 2017;27(2):184-99.
 9. Keen CL, Ensunsa JL, Watson MH, Baly DL, Donovan SM, Monaco MH, Clegg MS. Nutritional aspects of manganese from experimental studies. Neurotoxicology. 1999 Apr-Jun;20(2-3):213-23.
 10. Bryan MR, Bowman AB. Manganese and the Insulin-IGF Signaling Network in Huntington's Disease and Other Neurodegenerative Disorders. Adv Neurobiol. 2017;18:113-42. DOI: 10.1007/978-3-319-60189-2_6
 11. Anagianni S, Tuschl K. Genetic Disorders of Manganese Metabolism. Curr Neurol Neurosci Rep. 2019 May 14;19(6):33. DOI: 10.1007/s11910-019-0942-y
 12. Morales-Briceno H, Mohammad SS, Post B, Fois AF, Dale RC, Tchan M, et al. Clinical and neuroimaging phenotypes of genetic parkinsonism from infancy to adolescence. Brain. 2019 Dec 4. pii: 5652047. DOI: 10.1093/brain/awz345
 13. Choi EK, Nguyen TT, Gupta N, Iwase S, Seo YA. Functional analysis of SLC39A8 mutations and their implications for manganese deficiency and mitochondrial disorders. Sci Rep. 2018 Feb 16;8(1):3163. DOI: 10.1038/s41598-018-21464-0
 14. Fujishiro H, Himeno S. New Insights into the Roles of ZIP8, a Cadmium and Manganese Transporter, and Its Relation to Human Diseases. Biol Pharm Bull. 2019;42(7):1076-82. DOI: 10.1248/bpb.b18-00637
 15. Kurdoglu Z, Kurdoglu M, Demir H, Sahin HG. Serum trace elements and heavy metals in polycystic ovary syndrome. Hum Exp Toxicol. 2012 May;31(5):452-6. DOI: 10.1177/0960327111424299. Epub 2011 Oct 25.
 16. Al-Jameil N, Tabassum H, Al-Mayouf H, Aljohar HI, Alenzi ND, Hijazy SM, et al. Analysis of serum trace elements-copper, manganese and zinc in preeclamptic pregnant women by inductively coupled plasma optical emission spectrometry: a prospective case controlled study in Riyadh, Saudi Arabia. Int J Clin Exp Pathol. 2014 Apr 15;7(5):1900-10. eCollection 2014.
 17. Turan K, Arslan A, Uckan K, Demir H, Demir C. Change of the levels of trace elements and heavy metals in threatened abortion. J Chin Med Assoc. 2019 Jul;82(7):554-7. DOI: 10.1097/JCMA.000000000000077
 18. Lazer T, Paz-Tal O, Katz O, Aricha-Tamir B, Sheleg Y, Maman R, et al. Trace elements' concentrations in maternal and umbilical cord plasma at term gestation: a comparison between active labor and elective cesarean delivery. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012 Mar;25(3):286-9. DOI: 10.3109/14767058.2011.574297. Epub 2011 May 11.
 19. Громова ОА, Торшин ИЮ. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. ГЭОТАР-Медиа, 2019/ Gromova OA, Torshin IYu. Mikronutrienty i reproduktivnoe zdorov'e. Rukovodstvo. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2019. (In Russian).
 20. Sugino N, Takiguchi S, Kashida S, Karube A, Nakamura Y, Kato H. Superoxide dismutase expression in the human corpus luteum during the menstrual cycle and in early pregnancy. Mol Hum Reprod. 2000 Jan;6(1):19-25. DOI: 10.1093/molehr/6.1.19
 21. Kim K, Wactawski-Wende J, Michels KA, Schliep KC, Plowden TC, Chaljub EN, et al. Dietary minerals, reproductive hormone levels and sporadic anovulation: associations in healthy women with regular menstrual cycles. Br J Nutr. 2018 Jul;120(1):81-9. DOI: 10.1017/S0007114518000818. Epub 2018 Apr 20.
 22. Anke M, Groppe B, Reissig W, Ludke H, Grun M, Ditttrich G. Manganese deficiency in ruminants. 3. Reproductive, skeletal and nervous disorders in female ruminants and their offsprings caused by manganese deficiency. Arch Tierernahr. 1973 Apr;23(3):197-211. DOI: 10.1080/17450397309424257.
 23. Manganese deficiency associated with bone deformities in calves. Vet Rec. 2013 Apr 13;172(15):389-92. DOI: 10.1136/vr.f2024
 24. Dittmer KE, Thompson KG. Approach to Investigating Congenital Skeletal Abnormalities in Livestock. Vet Pathol. 2015 Sep;52(5):851-61. DOI: 10.1177/0300985815579999. Epub 2015 Apr 24.
 25. Керимкулова НВ, Никифорова НВ, Владимирова ИС, Торшин ИЮ, Громова ОА. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. Земский врач. 2013;2(19):34-8. / Kerimkulova NV, Nikiforova NV, Vladimirova IS, Torshin IY, Gromova OA. Effects of undifferentiated connective tissue dysplasia on the outcomes of pregnancy and childbirth: a comprehensive survey of pregnant women with connective tissue dysplasia using data mining techniques. Zemskii vrach. 2013;2(19):34-8. (In Russian).
 26. Шибельгут НМ, Захаров ИС, Мозес ВГ, Колесникова НБ. Клиническое значение фенотипических и биохимических проявлений недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у женщин в периоде беременности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2009;8(6):28-32. / Shibel'gut NM, Zakharov IS, Mozes VG, Kolesnikova NB. Clinical implications of phenotypic and biochemical manifestations of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia in pregnant women. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2009;8(6):28-32. (In Russian).
 27. Керимкулова НВ, Никифорова НВ, Торшин ИЮ, Гоголева ИВ, Волков АЮ, Громова ОА. Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(5):11-21. / Kerimkulova NV, Nikiforova NV, Torshin IYu, Gogoleva IV, Volkov AYU, Gromova OA. Pregnancy and labour in women with connective tissue dysplasia and iron-deficiency anaemia. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2014;13(5):11-21. (In Russian).
 28. Matsuoka A, Kizuka F, Lee L, Tamura I, Taniguchi K, Asada H, et al. Progesterone increases manganese superoxide dismutase expression via a cAMP-dependent signaling mediated by noncanonical Wnt5a pathway in human endometrial stromal cells. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Nov;95(11):E291-9. DOI: 10.1210/jc.2010-0619
 29. Shimizu T, Nojiri H, Kawakami S, Uchiyama S, Shirasawa T. Model mice for tissue-specific deletion of the manganese superoxide dismutase gene. Geriatr Gerontol Int. 2010 Jul;10 Suppl 1:S70-9. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2010.00604.x
 30. Torshin I, Weber IT, Harrison RW. Net charge center as the simplest model of a protein identifies up to 100% of active/binding site residues. Med Sci Monit. 2003 Aug;9(8):BR289-301.
 31. Ghneim HK, Al-Sheikh YA, Alsheibly MM, Aboul-Soud MA. Superoxide dismutase activity and gene expression levels in Saudi women with recurrent miscarriage. Mol Med Rep. 2016 Mar;13(3):2606-12. DOI: 10.3892/mmr.2016.4807. Epub 2016 Jan 26.
 32. Громова ОА, Ребров ВГ. Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РСЦ института микроэлементов ЮНЕСКО. М.: Гэотар-Медиа, 2008. / Gromova OA, Rebrov VG. Vitaminy, makro- i mikroelementy. Obuchayushchie programmy RSTs instituta mikroelementov YuNESKO. Moscow: "Geotar-Media" Publ., 2008. (In Russian).
 33. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Томилова ИК. Значение использования препаратов железа и его молекулярных синергистов для профилактики и лечения железодефицитной анемии у беременных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015;15(4):85-94. / Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, Tomilova IK. Value of the use of iron preparations and molecular synergists for the

- prevention and treatment of iron-deficiency anemia in pregnant women. Russian Bulletin of Obstetrician/Gynecologist. 2015;15(4):85-94. (In Russian).
34. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой: о мисконцепциях и других чудовищах. Москва: Издательство МЦНМО, 2013. / Gromova OA, Torshin IYu. Vitaminy i mineraly mezhdru Stsilloi i Kharibdoi: o miskontseptsyakh i drugikh chudovishchakh. Moscow: "MTsNMO" Publ., 2013. (In Russian).
35. Giulini S, Carbone MM, La Marca A, Tirelli A, Radi D, Volpe A. Nitric Oxide concentration in endometrial washing throughout the menstrual cycle. Arch Gynecol Obstet. 2012 May;285(5):1479-82. DOI: 10.1007/s00404-011-2185-2
36. Levin AM. Pre-menstrual syndrome: a new concept in its pathogenesis and treatment. Med Hypotheses. 2004;62(1):130-2.
37. Winger JA, Marletta MA. Expression and characterization of the catalytic domains of soluble guanylate cyclase: interaction with the heme domain. Biochemistry. 2005 Mar 15;44(10):4083-90.
38. Ignarro LJ. Nitric oxide. A novel signal transduction mechanism for transcellular communication. Hypertension. 1990 Nov;16(5):477-83.
39. Taylor CT, Lisco SJ, Awtrey CS, Colgan SP. Hypoxia inhibits cyclic nucleotide-stimulated epithelial ion transport: role for nucleotide cyclases as oxygen sensors. J Pharmacol Exp Ther. 1998 Feb;284(2):568-75.
40. Hajra B, Orakzai BA, Faryal U, Hassan M, Rasheed S, Wazir S. Insulin Sensitivity To Trace Metals (Chromium, Manganese) In Type 2 Diabetic Patients And Non Diabetic Individuals. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2016 Jul-Sep;28(3):534-6.
41. Liu J, Jin L, Zhang L, Li Z, Wang L, Ye R, et al. Placental concentrations of manganese and the risk of fetal neural tube defects. J Trace Elem Med Biol. 2013 Oct;27(4):322-5. DOI: 10.1016/j.jtemb.2013.04.001. Epub 2013 Apr 12.
42. Ozel S, Ozyer S, Aykut O, Cinar M, Yilmaz OH, Caglar A, et al. Maternal second trimester blood levels of selected heavy metals in pregnancies complicated with neural tube defects. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Aug;32(15):2547-53. DOI: 10.1080/14767058.2018.1441280. Epub 2018 Feb 22.
43. Бойко ЕВ. Химия нефти и топлив. Учебное пособие. Ульяновск: УлГТУ, 2007. / Boiko EV. Khimiya nefiti i topliv. Uchebnoe posobie. Ul'yanovsk: UIGTU, 2007. (In Russian).
44. Fiati Kenston SS, Su H, Li Z, Kong L, Wang Y, Song X, Guet al. The systemic toxicity of heavy metal mixtures in rats. Toxicol Res (Camb). 2018 Jan 29;7(3):396-407. DOI: 10.1039/c7tx00260b. eCollection 2018 May 8.
45. Sanders AP, Desrosiers TA, Warren JL, Herring AH, Enright D, Olshan AF, et al. Association between arsenic, cadmium, manganese, and lead levels in private wells and birth defects prevalence in North Carolina: a semi-ecologic study. BMC Public Health. 2014 Sep 15;14:955. DOI: 10.1186/1471-2458-14-955
46. Aschner JL, Anderson A, Slaughter JC, Aschner M, Steele S, Beller A, et al. Neuroimaging identifies increased manganese deposition in infants receiving parenteral nutrition. Am J Clin Nutr. 2015 Dec;102(6):1482-9. DOI: 10.3945/ajcn.115.116285. Epub 2015 Nov 11.
47. Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ, Федотова ЛЭ, Рудаков КВ. Молекулярные механизмы действия пидолата магния и его нейротропные эффекты. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016;12:96-103. / Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, Fedotova LE, Rudakov KV. Molecular mechanisms of pidolate magnesium action and its neurotropic affects. S.S.Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2016;12:96-103. DOI: 10.17116/jnevro201611612196-103 (In Russian).
48. Son J, Lee YS, Lee SE, Shin KI, Cho K. Bioavailability and Toxicity of Copper, Manganese, and Nickel in Paronychiurus kimi (Collembola), and Biomarker Discovery for Their Exposure. Arch Environ Contam Toxicol. 2017 Jan;72(1):142-152. DOI: 10.1007/s00244-016-0328-y. Epub 2016 Nov 17.
49. Овсяк ДН, Уразаева СИ, Чумак ВА, Князева ОА. Антиоксидантные свойства глюконата марганца как возможный механизм его противоопухолевого действия. Международный студенческий научный вестник. 2018;4-3:478-80. / Ovsyuk DN, Urazaeva SI, Chumak VA, Knyazeva OA. Manganese gluconate antioxidant properties as suppositious mechanism of antitumor activity. Mezhdunarodnyi studencheskii nauchnyi vestnik. 2018;4-3:478-80. (In Russian).
50. Gerli S, Mignosa M, Di Renzo GC. Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2003 Nov-Dec;7(6):151-9.
51. Malvasi A, Casciaro F, Minervini MM, Kosmas I, Mynbaev OA, Pacella E, et al. Myo-inositol, D-chiro-inositol, folic acid and manganese in second trimester of pregnancy: a preliminary investigation. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(2):270-4.

Информация о соавторах:

Андреева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, директор Института репродуктивной медицины, заведующая отделением эндокринной гинекологии, профессор кафедры эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова
Адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11
Телефон: (499) 500-0090
E-mail: endogin@mail.ru

Торшин Иван Юрьевич, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института фармакоинформатики Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН
Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42
Телефон: (499) 135-2489
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Тапильская Наталья Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела репродуктологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта РАН, профессор кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета
Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3
Телефон: (812) 679-5551
E-mail: tapnatalia@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

Уварова Елена Витальевна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая 2-м гинекологическим отделением (детского и юношеского возраста) Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова, профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ИПО Первого Московского медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
Адрес: 117997, Москва, ул. Акад. Опарина, 4
Телефон: (495) 438-8542
E-mail: elena-uvarova@yandex.ru

Information about co-authors:

Elena N. Andreeva, MD, PhD, DSc, professor, director of the Institute of Reproductive Medicine, head of the department of endocrine gynaecology, professor at the department of endocrinology, National Medical Research Centre of Endocrinology, professor at the department of reproductive medicine and surgery, A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Address: 11 Dmitrii Ul'yanov str., Moscow, 117036, Russian Federation
Phone: (499) 500-0090
E-mail: endogin@mail.ru

Ivan Yu. Torshin, PhD in Chemistry, senior research fellow at the Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Centre «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences
Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation
Phone: (499) 135-2489
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>

Natalya I. Tapil'skaya, MD, PhD, DSc, professor, leading research fellow at the reproductology department, D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction, Russian Academy of Sciences, professor at the chair of obstetrics and gynaecology, Saint Petersburg State Paediatric Medical University
Address: 3 Mendeleevskaya line, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation
Phone: (812) 679-5551
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

Elena V. Uvarova, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor, head of the 2nd gynaecological department (gynaecology of childhood and adolescence), V.I.Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, professor at the department of obstetrics, gynaecology, perinatology and reproductive medicine, I.M.Sechenov First Moscow Medical University (Sechenov University)
Address: 4 Akad. Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 438-8542
E-mail: elena-uvarova@yandex.ru