DOI:

Роли мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения

Профессор О.А. Громова[1], к.х.н. И.Ю. Торшин[1], к.м.н. А.Г. Калачёва[2], профессор Н.К. Тетруашвили[3]

[1] ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия
[2] ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России, Иваново, Россия
[3] ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Мио-инозитол — неотъемлемый компонент метаболома человека: по крайней мере для 120 инозитолфосфат-зависимых белков имеется достоверная информация об их специфическом участии в поддержании функционирования репродуктивной системы, развитии эмбриона, нейропротекции мозга плода, обеспечении активности сигнальных каскадов инсулина. Соответственно, нарушения обмена мио-инозитола приводят к инсулинорезистентности, резистентности клеток к гонадотропин-рилизинг-гормону, фолликулостимулирующему и лютеинизирующему гормону, нарушениям овуляции, торможению вызревания ооцитов. Участие фосфопроизводных мио-инозитола во внутриклеточной передаче сигнала от рецепторов репродуктивных гормонов обусловливает эффективность воздействия препаратов мио-инозитола на процессы нормализации уровней репродуктивных гормонов и овуляции. Применение мио-инозитола эффективно в терапии поликистоза яичников, снижает риск формирования фолат-резистентных пороков развития. Перспективно также использование мио-инозитола для подготовки женщин к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО). Метаанализы рандомизированных исследований подтвердили эффективность мио-инозитола (2–4 г/сут не менее 3 мес.) для повышения частоты наступления беременности у бесплодных женщин, проходящих индукцию овуляции или трансплантацию эмбриона in vitro. Приводимые данные указывают на важность установления обеспеченности мио-инозитолом пациенток, проходящих ЭКО, т. к. его уровень в крови является важным биомаркером соматического и репродуктивного здоровья женщины. Применение мио-инозитола (особенно в сочетании с фолатами) является эффективным способом коррекции репродуктивных нарушений у женщин.

Ключевые слова: *мио-инозитол, фолаты, менструальный цикл, прегравидарная подготовка, качество ооцитов, Миоферт.*
Для цитирования: *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 // РМЖ. Мать и дитя. № 00. С. 1–8.*

Roles of myoinositol in maintaining women's reproductive health. Increase effectiveness of in vitro fertilization techniques

O.A. Gromova[1], I.Yu. Torshin[1], A.G. Kalacheva[2], N.K. Tetruashvili[3]

[1] IPI RAN, Moscow, Russia
[2] FSBEI HE IvSMA MOH Russia, Ivanovo, Russia
[3] V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Myo-inositol is an essential component of human metabolome: for at least 120 inositol phosphate-dependent proteins, there is reliable information about their specific participation in maintaining of reproductive system functioning, embryo development, fetal brain neuroprotection, and insulin signaling cascade activity. Accordingly, metabolic disorders of the myo-inositol lead to insulin resistance, cell resistance to gonadotropin-releasing hormone, follicle-stimulating and luteinizing hormones, ovulation disorders, inhibition of oocyte maturation. An involvement of myo-inositol phospho derivatives in intracellular signal transmission from reproductive hormones receptors determines effectiveness of myo-inositol drug action on normalizing processes of reproductive hormone levels and ovulation. Use of the myo-inositol is effective in the treatment of polycystic ovarian syndrome and reduces a risk of folate-resistant developmental malformations. It is also promising to use the myo-inositol for in vitro fertilization (IVF) preparation. Meta-analyzes of randomized trials have confirmed myo-inositol efficacy (2–4 g/day, at least 3 months) in increasing of frequency of pregnancy in infertile women who undergo induction of ovulation or in vitro embryo transplantation. The data cited above indicate importance of establishing availability of myo-inositol to patients undergoing the IVF, as myo-inositol level in the blood is an important biomarker of women's somatic and reproductive health. An effective method of correcting reproductive disorders in women is the use of myo-inositol (especially in combination with folates).

Key words: *myo-inositol, folates, menstrual cycle, pregravid preparation, oocyte quality, Myofert.*
For citation: *Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Tetruashvili N.K. Roles of myoinositol in maintaining women's reproductive health. Increase effectiveness of in vitro fertilization techniques // Russian journal of Women and Child Health. № 00. P. 1–8.*

Введение

В настоящее время специалисты в области репродуктологии работают в достаточно сложных условиях: беременность наступает в более позднем возрасте, увеличивается число женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела, инсулинорезистентностью, тромбофилией, что приводит к необходимости прохождения специальной прегравидарной подготовки и, при необходимости, процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Современная диета с употреблением большого количества фастфуда играет огромную роль в формировании повсеместно распространенного дефицита микронутриентов и таких хронических патологий, как ожирение, гестационный диабет, патологии щитовидной железы и атеросклероз. Эти патологические состояния, в свою очередь, приводят к формированию «болезней цивилизации» и к бесплодию [1]. Поэтому использование индивидуально подобранной микронутриентной поддержки является основным инструментом для «настройки» менструальной функции, формирования овуляторных циклов, зрелых ооцитов, профилактики эмбриодисморфогенеза, успешной беременности и родов [2].

Мио-инозитол (иногда называемый витамином B_8) — один из эндогенных метаболитов человека, оказывающий существенное воздействие на функционирование всех тканей, в т. ч. репродуктивной системы. Напомним, что в постгеномной фармакологии эффекты любой молекулы рассматриваются в контексте воздействия на *геном* (совокупность всех генов данного организма), *транскриптом* (совокупность всех мРНК транскриптов, синтезируемых в ходе экспрессии генома), *протеом* (совокупность всех белков, синтезируемых на основании мРНК транскриптома), *метаболом* (совокупность всех метаболитов, найденных в клетках и жидкостях данного организма) и *реактом*, т. е. совокупность всех химических реакций, протекающих в клетках и тканях организма (рис. 1). Из мио-инозитола осуществляется последовательный синтез разнообразных инозитолфосфатных производных, участвующих в передаче внутриклеточного сигнала от рецепторов инсулина [3], расщеплении жиров, снижении уровня триглицеридов, холестерина в крови [4] и передаче сигналов от рецепторов репродуктивных гормонов, что оказывает глубокое воздействие не только на метаболом, но и на реактом, протеом, транскриптом клеток.

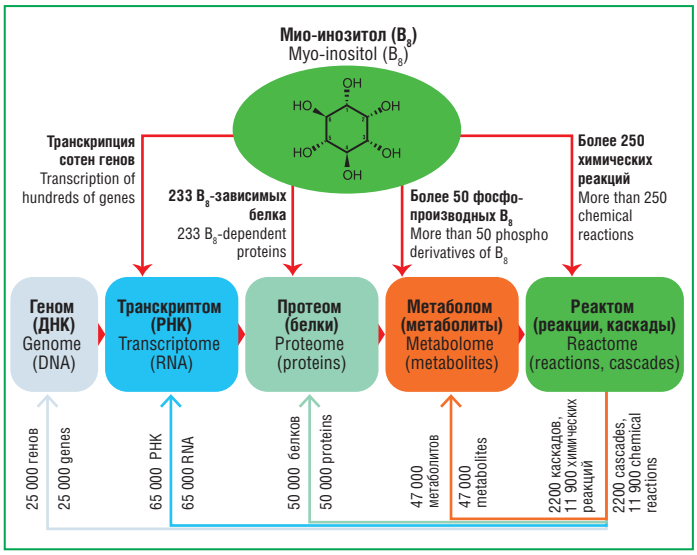


Рис. 1. Мио-инозитол в контексте постгеномной фармакологии

Fig. 1. Myo-inositol in the context of postgenomic pharmacology

В систематическом обзоре был проведен анализ 476 статей с последующим отбором 20 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) влияния добавления инозитола на гомеостаз глюкозы у 1239 взрослых пациентов [5]. У пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ), получавших мио-инозитол, были достоверно более низкие по сравнению с пациентами, его не получавшими, уровни глюкозы в плазме крови натощак (средняя разность -0,44 ммоль/л, 95% доверительный интервал (ДИ) -0,65 ... -0,23), лучшие показатели при выполнении нагрузочного теста с глюкозой (75 г через 2 ч, средняя разность — 0,69 ммоль/л, 95% ДИ -1,14 ... -0,23), а также регистрировались снижение риска формирования НТГ (относительный риск (ОР) 0,28, 95% ДИ 0,12 ... 0,66) и снижение индекса HOMA-IR (MD -1,96 ммоль × мUI/л, 95% ДИ -2,62 ... -1,30) [5].

Недостаточное поступление мио-инозитола в организм или недостаточный его синтез долгое время недооценивались. Когда было установлено, что у здорового человека мио-инозитол синтезируется в почках в количестве нескольких граммов в день, мио-инозитол стали называть витаминоподобным веществом. Однако условиями синтеза достаточного количества мио-инозитола в почках являются их совершенное здоровье и достаточное количество нефронов. Такие заболевания, как почечная форма гипертонии, пиелонефрит, гломерулонефрит, тубулопатии, нефроз, диабетическая нефропатия, токсические поражения почек, а также лекарственная нагрузка на почки резко снижают синтез мио-инозитола в почках и усиливают потери этого микронутриента с мочой. Соответственно если у пациентки существуют те или иные нарушения функции почек, то необходима коррекция возникающего дефицита мио-инозитола, обеспеченность которым важна для функционирования репродуктивной системы женщины.

Результаты систематического анализа литературы по мио-инозитолу

Для принятия врачом решения о необходимости назначения мио-инозитола необходимо понимание всего спектра его молекулярно-физиологических воздействий, особенно на репродуктивную сферу. С учетом большого массива научных публикаций по мио-инозитолу и его производным (более 44 тыс. статей в рецензируемых научных журналах, 2018 г.) был проведен компьютерный анализ этого массива с использованием современных методов интеллектуального анализа данных [6–8].

Анализ показал, что основной функцией мио-инозитола и его производных является участие во внутриклеточной передаче сигнала [6]. Десятки разновидностей рецепторов (например, рецепторы гонадотропин-рилизинг-гормона (ГНРГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), гистаминовые, гамма-аминомасляной кислоты и т. д.), будучи активированы, задействуют специальные сигнальные белки фосфоинозитолкиназы (в т. ч. PI3K), приводящие к секреции кальция из эндоплазматического ретикулума клетки в цитозоль. Кальций, диацилглицерол, цАМФ и различные фосфат-производные мио-инозитола (фосфатидилинозитол и пр.) являются эссенциальными «вторичными сигналами» (англ.

secondary messenger), участвующими в регуляции каскадных механизмов, осуществляющих биологические роли соответствующих рецепторов.

Анализ литературы по мио-инозитолу указал на существование 233 белков протеома, принимающих участие в передаче внутриклеточных сигналов посредством производных мио-инозитола. Для большей части этих белков биологические роли недостаточно изучены, поэтому в ходе дальнейшего анализа были выделены 120 инозитол-фосфат-зависимых белков, для которых имеется достоверная информация об их специфическом участии в различных физиологических процессах (рис. 2) [6].

Как видно из диаграммы на рисунке 2, почти половина инозитол-зависимых белков с известными функциями вовлечена в поддержание функционирования репродуктивной системы, развития эмбриона, нейропротекции мозга плода, обеспечение активности сигнальных каскадов инсулина. Наряду с эффектами миоинозиотола как синергиста фолатов и других витаминов и минералов данные роли мио-инозитол-зависимых белков указывают на существенные перспективы применения препаратов мио-инозитола в репродуктивной медицине.

Мио-инозитол и сигнальные каскады инсулина

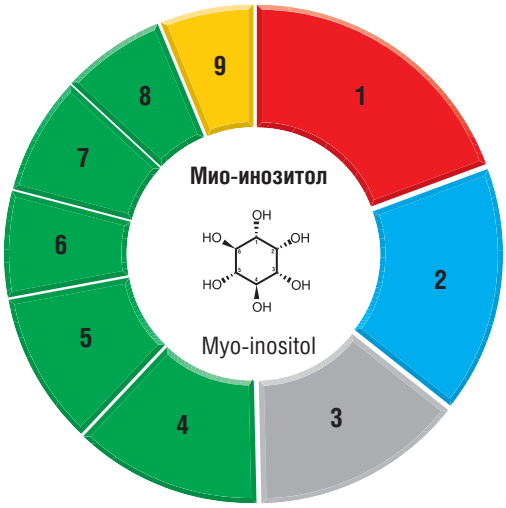
Производные мио-инозитола (такие как фосфатидилинозитол-фосфаты) совместно с ионами кальция и магния осуществляют передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клеток различных тканей. Эти внутриклеточные процессы приводят к повышению экспрессии транспортера глюкозы, инициируют процессы адсорбции рецептора инсулина, стимулируют переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки и необходимы для снижения риска инсулинорезистентности, диабета, избыточного веса и ожирения. Инсулинорезистентность клеток яичников является одним из основных факторов патогенеза формирования синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [7].

Имеющиеся результаты экспериментальных и клинических исследований показывают, что дотации мио-инозитола действительно снижают инсулинорезистентность посредством улучшения передачи сигнала от рецепторов инсулина внутрь клеточных ядер, где происходят соответствующие изменения транскрипции (см. рис.1).

Прием мио-инозитола (2 г/сут) и фолиевой кислоты (200 мкг/сут) в течение 3-х мес. женщинами 30–40 лет с СПКЯ (n=50) способствует улучшению показателей уровней триглицеридов, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина и диастолического артериального давления (АД) [4]. Эффекты приема добавок мио-инозитола на инсулинорезистентность у пациенток с гестационным диабетом исследовались в группе из 69 пациенток. Группа была рандомизирована на получение мио-инозитола (4 г/сут) и фолиевой кислоты (400 мкг/сут) или только фолиевой кислоты (контроль). Прием мио-инозитола приводил к снижению уровней глюкозы натощак и инсулина, оценка по модели гомеостаза резистентности к инсулину достоверно снизилась у 50% участниц в основной группе и только у 29% в контрольной (p=0,0001). Мио-инозитол также способствовал повышению уровней адипонектина (p=0,009) [9].

СПКЯ — одна из самых распространенных причин бесплодия, вторичная по отношению к овуляторной дисфункции [10]. СПКЯ встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста и характеризуется олиго/аменореей [11], избытком андрогенов, резистентностью к инсулину и типичной поликистозной морфологией яичников [12]. В качестве эффективного лечения СПКЯ используются такие сенсибилизирующие активность инсулина соединения, как мио-инозитол и другие витамины группы В (в т. ч. фолаты) [13].

Воздействие мио-инозитола на инсулинорезистентность исключительно важно для терапии поликистозных яичников и улучшения качества ооцитов при СПКЯ. При анализе 3602 бесплодных женщин использование мио-инозитола (4 г/сут) и фолиевой кислоты (400 мкг/сут) в течение 2 и 3 мес. достоверно снизило уровни тестостерона (с 96,6 до 43,3 нг/мл). В результате 70% женщин к концу курса лечения восстановили овуляторный цикл, качество ооцитов эмбрионов было выше, у 545 женщин наступила беременность. Побочные эффекты при приеме мио-инозитола и фолиевой кислоты у обследованных пациенток с СПКЯ отсутствовали. Терапия мио-инозитолом у женщин с СПКЯ приводит к улучшению показателей оплодот-



1. **Сердечно-сосудистая система; 25** / Cardiovascular system; 25
2. **Иммунитет; 21** / Immunity; 21
3. **Соединительная ткань, ранозаживление, рост волос; 18** / Connective tissue, wound healing, hair growth; 18
4. **Нейропротекция (в т. ч. мозга плода); 16** / Neuroprotection (including the fetal brain); 16
5. **Развитие эмбриона; 13** / Embryo development; 13
6. **Репродуктивная система; 9** / Reproductive system; 9
7. **Сигнальные каскады инсулина; 10** / Insulin signaling cascades; 10
8. **Синергизм с фолатами и др. микронутриентами; 9** / Synergism with folates and other micronutrients; 9
9. **Нефро- и гепатопротекция; 8** / Nephro- and hepatoprotection; 8

Приведено количество белков в каждой из категорий. Отметим, что эти значения относительны, т. к. некоторые белки входят одновременно в несколько из перечисленных категорий [6]

An amount of proteins in each of the categories is given. Note that these values are relative, as some proteins belong simultaneously to several of the listed categories [6]

Рис. 2. Результаты анализа биологических и физиологических ролей белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала посредством производных мио-инозитола

Fig. 2. Results of biological and physiological role analysis of proteins involved in intracellular signal transmission through myoinositol derivatives

Таблица 1. Мио-инозитол-зависимые белки, непосредственно участвующие в реализации репродуктивной функции
Table 1. Myo-inositol-dependent proteins, directly involved in the reproductive function

Ген Gene	Белок Protein	Функция Function
GNRHR	Рецептор гонадолиберина *Gonadotropin releasing hormone receptor*	Стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В передаче сигнала участвуют G-белки, активирующие фосфатидилинозитола-кальциевую систему передачи сигнала *Stimulates secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). Signal transmission involves G-proteins that activate the phosphatidylinositol-calcium signaling system*
CSF1R	Стимулирующий фактор 1 колоний макрофагов *Macrophage colony-stimulating factor 1 receptor*	Помимо участия во врожденном иммунитете и делении остеокластов, необходим для реализации нормальной мужской и женской фертильности *In addition to participation in congenital immunity and division of osteoclasts, it is necessary for normal male and female fertility*
FGFR2	Рецептор 2 фактора роста фибробластов *Fibroblast growth factor receptor 2*	Инвазия трофобласта, развитие зачатков конечностей, морфогенез, остеогенез и развитие кожи *Invasion of trophoblast, development of limb buds, morphogenesis, osteogenesis and skin development*
KISS1R	Рецептор гипо-гонадотропина-1 *Hypo-gonadotropin-1 receptor*	Необходим для нормального физиологического действия гонадолиберина, участвует в тонкой настройке инвазии трофобласта *It is necessary for normal physiological action of gonadoliberin, participates in fine tuning of trophoblast invasion*
KITLG	Лиганд «Kit» *Ligand «Kit»*	Участвует в кроветворении, гаметогенезе, меланогенезе посредством фосфорилирования инозитол-зависимой киназы PI3K *Participates in hematogenesis, gametogenesis, melanogenesis by phosphorylation of inositol-dependent kinase PI3K*
LHCGR	Рецептор ЛГ *LH receptor*	Рецептор лютеинизирующего гормона; активность опосредована мио-инозитолом, G-белками, Mg-зависимой аденилатциклазой *Luteinizing hormone receptor; activity is mediated by myoinositol, G-proteins, Mg-dependent adenylate cyclase*
FSHR	Рецептор ФСГ *FSH receptor*	Рецептор фолликулстимулирующего гормона *Follicle-stimulating hormone receptor*
PLCD1 **PLCD3**	Фосфатидилинозитол фосфодиэстеразы δ1 и δ3 *Phosphatidylinositol phosphodiesterase δ1 and δ3*	Участвуют в инозитолтрифосфат- и Ca-зависимой передаче сигнала при развитии трофобласта и плаценты *Both are involved with inositol triphosphate- and Ca-dependent signal transduction in development of trophoblast and placenta*
PLCZ1	Фосфатидилинозитол фосфодиэстераза ζ1 *Phosphatidylinositol phosphodiesterase ζ1*	Активация яйцеклетки и начало эмбрионального развития до стадии бластоцисты *Activation of an oocyte and initiation of embryonic development to the blastocyst stage*
SCP2	Неспецифический белок-переносчик липидов 2 *Sterol carrier protein-2*	Транспорт фосфолипидов, холестерина, регуляция стероидогенеза *Transport of phospholipids, cholesterol, regulation of steroidogenesis*
SMIT2	Na-инозитол котранспортер 2 *Na-inositol cotransporter 2*	Транспортирует внутрь клетки инозитол (но не глюкозу) *Transports inositol inside a cell (but not glucose)*

Названия генов расположены в алфавитном порядке.
The names of the genes are arranged in alphabetical order

ворения. Количество полученных ооцитов было меньше в группе мио-инозитола. Таким образом, включение мио-инозитола снижает риск синдрома гиперстимуляции и существенно улучшает протокол лечения пациенток с СПКЯ при подготовке к процедуре ЭКО [14].

Показано, что дотация мио-инозитола при СПКЯ улучшает не только метаболические и гормональные показатели, но и функцию яичников при лечении бесплодия [15]. Например, комбинированная терапия СПКЯ с включением мио-инозитола снижает риск нарушения обмена веществ при СПКЯ у пациенток с избыточной массой тела, оказывая благотворное влияние на уровень метаболизма, состояние гормональной регуляции и функции яичников [16]. Эффекты мио-инозитола у женщин с СПКЯ были изучены в систематическом анализе РКИ. В целом результаты анализа позволяют рекомендовать использование мио-инозитола для улучшения функции яичников, а также метаболических и гормональных показателей у пациенток с СПКЯ: уровней триглицеридов, ЛПВП, холестерина и АД [17].

Лечение мио-инозитолом эффективно для снижения гормональных и метаболических нарушений при СПКЯ. В исследовании пациенток с СПКЯ с нормальной массой тела (n=25) прием 1200 мг/сут мио-инозитола в течение 12 нед. повышал содержание глутатиона в цитозоле, увеличивал глутатионилирование мембранных белков, достоверно снижал инсулинорезистентность, уровни андростендиона и тестостерона в сыворотке [18].

Мио-инозитол улучшает репродуктивную функцию у пациенток с СПКЯ (в частности, за счет снижения гиперинсулинемических состояний, негативно влияющих на секрецию ЛГ). Рандомизированное исследование группы, включавшей 50 пациенток с избыточным весом и СПКЯ, показало, что прием 2 г/сут мио-инозитола и 200 мкг/сут фолиевой кислоты в течение 12 нед. достоверно нормализует уровни ЛГ (в т. ч. отношение ЛГ/ФСГ), пролактина и инсулина, улучшая чувствительность к инсулину, и восстанавливает менструальный цикл. У пациенток, получавших только фолиевую кислоту, данных изменений не отмечено [19].

Воздействие на уровни репродуктивных гормонов, менструальный цикл и формирование ооцитов

Мио-инозитол и его производные необходимы для осуществления эффектов гонадолиберина (гонадотропин-рилизинг-фактора, ГНРГ), ЛГ и ФСГ, оказывая влияние на функционирование репродуктивной системы и фертильность, инвазию трофобласта при закреплении бластоцисты, функции яичников, ооцитов, плаценты. Мио-инозитол-зависимые белки, активность которых важна для репродуктивной системы, перечислены в таблице 1 [6].

В целом воздействие мио-инозитола на репродуктивную систему связано с участием производных мио-инозитола в сигнальных каскадах ГНРГ, ЛГ и ФСГ. Внутрь клеток мио-инозитол транспортируется при участии специального транспортного канала SMIT2 (натрий-мио-инозитоловый контранспортер 2), который является специфическим транспортером именно молекул мио-инозитола [20].

В каскаде передачи сигнала от рецептора ГНРГ, приводящем к повышению синтеза ФСГ и ЛГ, мио-инозитол является прекурсором для внутриклеточного синтеза сигнальных молекул PIP2 (фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат) и IP3 (инозитол-1,4,5-трисфосфат) [21].

Принимая во внимание столь разностороннее воздействие мио-инозитола на эффекты репродуктивных гормонов на уровне молекулярных механизмов, следует ожидать эффективность воздействия препаратов мио-инозитола на нормализацию уровней репродуктивных гормонов и овуляции.

Непосредственное участие мио-инозитола в процессах гормональной регуляции менструального цикла обусловливает *успешное применение мио-инозитола у пациенток с ановуляторным циклом*. Прием мио-инозитола 2 г/сут за 24 нед. позволяет снизить количество ановуляторных циклов в 4 раза [22]. В группе из 70 женщин 18–35 лет 35 пациенток с ановуляторным циклом получали 200 мкг/сут фолиевой кислоты и 2 г/сут мио-инозитола в течение 24 нед., а другие 35 пациенток — плацебо. После 24 нед. только 5 из 35 получавших мио-инозитол пациенток имели ановуляторный цикл, в то время как в контрольной группе их было 14 из 35, что соответствовало 4-кратному снижению риска ановуляции (ОШ 0,25, 95% ДИ 0,08–0,80, p=0,016) [22].

Отметим, что мио-инозитол является выраженным синергистом фолатов. Как известно, *фолаты* необходимы для метилирования ДНК — процесса, без которого невозможно клеточное деление и, в частности, для образования функционально полноценных эритроцитов из мегалобластов. Систематический анализ мио-инозитол-зависимых белков показал, что мио-инозитол также воздействует на процессы метилирования ДНК посредством инозитол-зависимых белков (аденозилгомоцистеиназа 2, Ca^{2+}/интегрин-связывающий белок 1, метил-CpG-связывающий белок 2) и является природным синергистом фолатов [6]. Поэтому в практике репродуктологии мио-инозитол используется совместно с фолатами.

Двойное слепое РКИ эффектов комбинации мио-инозитола и фолиевой кислоты в группе 92 женщин с СПКЯ показало достоверное улучшение функций яичников. Пациентки контрольной группы (n=47) получали 400 мкг фолиевой кислоты, а пациентки основной группы (n=45) — мио-инозитол (4 г/сут) и фолиевую кислоту (400 мкг/сут). Уровни эстрадиола были достоверно выше в основной группе, начиная уже с 1-й нед. лечения. Прием мио-инозитола способствовал повышению уровней ЛПВП и снижению уровней триглицеридов. В основной группе доля овулирующих пациенток была выше (25%, в контрольной группе — 15%), а время до наступления овуляции — существенно короче (в основной группе — 25 сут, 95% ДИ 18–31; в контрольной группе — 41 сут, 95% ДИ 27–54, p<0,05) [23, 24].

Мио-инозитол и бесплодие, проведение ЭКО

Участие мио-инозитола в передаче сигнала от рецептора инсулина и осуществлении эффектов основных репродуктивных гормонов обеспечивает *более полное вызревание ооцитов*. Проспективное РКИ показало, что мио-инозитол улучшает функциональное состояние ооцитов у пациенток с СПКЯ, прошедших циклы интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов (ИКСИ) [25].

Прием мио-инозитола 2 г/сут 12 нед. и 4 г/сут всего 4 нед. при прохождении циклов ИКСИ во время проведения ЭКО показал существенные преимущества короткого курса лечения — в течение 4 нед. Такая схема лечения обеспечивала достоверное увеличение числа фолликулов диаметром более 15 мм, рост числа активных ооцитов на фоне существенного снижения среднего числа незрелых ооцитов и повышения среднего числа эмбрионов хорошего качества (по шкале S1) [26].

Добавление мио-инозитола к фолиевой кислоте у пациенток без СПКЯ, проходящих циклы ИКСИ, позволяет уменьшить число используемых зрелых ооцитов и сократить дозировку рекомбинантного ФСГ (рФСГ) без уменьшения числа клинических беременностей. В группе женщин без СПКЯ и с базальным уровнем ФСГ<10 МЕ/мл (n=100, <40 лет) пациентки получали рФСГ (150 МЕ) в течение 6 дней. За 3 мес. до начала процедур ЭКО группа была рандомизирована на получение мио-инозитола и фолиевой кислоты (n=50) или только фолиевой кислоты (n=50). Совместное использование мио-инозитола и фолиевой кислоты позволило снизить общее количество гонадотропина рФСГ, число низкокачественных ооцитов и увеличить число случаев успешной имплантации ооцитов [27].

В многоцентровом исследовании была оценена эффективность мио-инозитола и фолиевой кислоты для улучшения качества ооцитов/эмбрионов и результатов цикла ЭКО у пациенток без СПКЯ. Пациентки опытной группы (n=133) получали мио-инозитол 1000 мг/сут и фолиевую кислоту 0,1 мг/сут, а в контрольной группе (n=137) — плацебо. Общее количество зрелых ооцитов было значительно выше в опытной группе (12, 95% ДИ 1–37), чем в группе плацебо (всего 8, 95% ДИ 0,8–24) (p<0,001) [28].

В другом проспективном рандомизированном исследовании женщин с СПКЯ, проходящих ЭКО, было также показано, что применение мио-инозитола и фолиевой кислоты приводит к улучшению показателей оплодотворения и качества эмбрионов. За 2 мес. до ЭКО группа участниц была рандомизирована на группу плацебо (n=15) и основную группу (4000 мг/сут мио-инозитола, 400 мкг/сут фолиевой кислоты, n=14). Из 233 ооцитов, отобранных в основной группе, оплодотворялось 136 (58,4%), тогда как только 128 из 300 отобранных ооцитов (42,7%) оплодотворилось в группе плацебо. Продолжительность стимуляции составила 9,7±3,3 дня в основной группе и 11,2±1,8 дня в группе плацебо (p<0,05). Количество используемых единиц гормона рФСГ было ниже в основной группе — 1750 ед., в группе плацебо — 1850 ед. [29].

Метаанализ 6 рандомизированных исследований (n=935) подтвердил, что прием комбинации мио-инозитола и фолиевой кислоты за 3 мес. до проведения ИКСИ способствовал повышению частоты клинической беременности у бесплодных женщин, проходящих индукцию овуляции для ИКСИ или трансплантацию эмбриона in vitro (рис. 3). В контрольных группах принималась только фолиевая кислота. Дотации мио-инозитола и фолиевой кислоты были ассоциированы со значительно повышенной частотой клинической беременности (p=0,03), более низкой частотой невынашивания (95% ДИ 0,08–0,50, p=0,0006). Шансы получения эмбриона 1-й степени были выше (ОШ 1,8, 95% ДИ 1,10–2,74, p=0,02), а риск формирования вырожденных, незрелых ооцитов — ниже (ОШ 0,5, 95% ДИ 0,11–0,86, p=0,02) на фоне применения комбинации мио-инозитола и фолиевой кислоты (рис. 4). Прием указанной комбинации также способствовал снижению суммарной дозы гормона рФСГ, необходимого для стимуляции овуляции (-334 ед., 95% ДИ -591 ... -210 ед., p=0,001) [30].

Улучшить протокол ведения женщин с СПКЯ, резистентных к терапии мио-инозитолом, помогает сочетание мио-инозитола и альфа-лактоальбумина (α-ЛГ) [31]. В открытое перспективное исследование вошли 37 инозитол-резистентных женщин с СПКЯ. При использовали сочетанной терапии мио-инозитолом с α-ЛГ достигалось повышение эффективности, т. к. α-ЛГ улучшал биодоступность мио-инозитола и усиливал прохождение Ca^{2+}-зависимого сигнала. В результате суммарный процент овулирующих женщин повысился от 62% (только мио-инозитол) до 95% (мио-инозитол + α-ЛГ у инозитол-резистентных женщин) [31].

Определение уровня мио-инозитола в крови

Приведенные выше данные указывают на важность достаточного уровня мио-инозитола у пациенток, проходящих ИКСИ/ЭКО. В плазме крови мио-инозитол обычно обнаруживается в концентрации 0,37–0,76 мг/дл (20,6–42,2 мкмоль/л, в среднем — 28 мкмоль/л). Выведение мио-инозитола с мочой резко возрастает при нарушениях обмена глюкозы и при патологии почек. По нашим предварительным данным, пище-

Исследования или подгруппы Study or subgroups	Мио-инозитол Myo-inositol		Контроль Control			ОШ, М-Н, рандом. 95% ДИ Odds Ratio, M-H, random. 95% CI
	События Events	*Всего Total*	*События Events*	*Всего Total*	*Доля Weight*	
Caprio 2015	27	139	43	129	35,0%	0,48 [0,28, 0,84]
Ciotta 2011	5	214	38	160	29,0%	0,08 [0,03, 0,20]
Papaleo 2009	31	263	49	281	36,0%	0,63 [0,39, 1,03]
Всего (95% ДИ) / Total (95% CI)	–	**616**	–	**570**	**100,0%**	**0,31 [0,11, 0,86]**
Событий всего / Total events	63	–	130	–	–	–
Гетерогенность: Heterogeneity:	Tau^2 = 0,68; Chi^2 = 15,38, df = 2 (P = 0,0005); I^2 = 87%					
Тест на суммарный эффект: Test for overall effect:	Z = 2,25 (P = 0,02)					

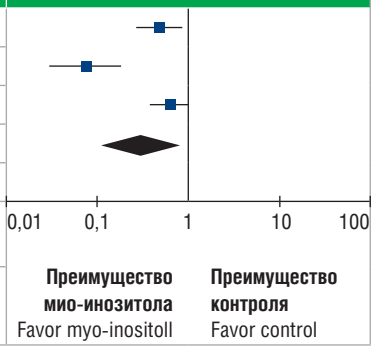


Рис. 3. Метаанализ риска физиологического развития вырожденных ооцитов, не способных к развитию в эмбрион [30]

Fig. 3. Meta-analysis of a physiological development risk of degenerated oocytes those are incapable of developing into the embryo [30]

Исследования или подгруппы Study or subgroups	Мио-инозитол Myo-inositol		Контроль Control			ОШ, М-Н, рандом. 95% ДИ Odds Ratio, M-H, random. 95% CI
	События Events	*Всего Total*	*События Events*	*Всего Total*	*Доля Weight*	
Brusco 2013	94	139	123	221	32,6%	1,66 [1,07, 2,59]
Ciotta 2011	30	44	9	31	14,4%	5,24 [1,92, 14,27]
Pacchiarotti 2016	136	448	75	293	37,8%	1,27 [0,91, 1,76]
Papaleo 2009	53	62	45	56	15,2%	1,44 [0,55, 3,78]
Всего (95% ДИ) / Total (95% CI)	–	**693**	–	**601**	**100,0%**	**1,73 [1,10, 2,74]**
Событий всего / Total events	313	–	252	–	–	–
Гетерогенность: Heterogeneity:	Tau^2 = 0,12; Chi^2 = 7,20, df = 3 (P = 0,07); I^2 = 58%					
Тест на суммарный эффект: Test for overall effect:	Z = 2,36 (P = 0,02)					

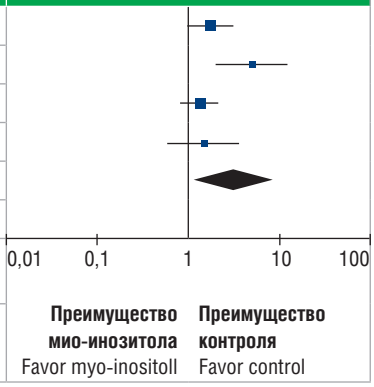


Рис. 4. Метаанализ шансов получения эмбрионов 1-й степени [30]

Fig. 4. Meta-analysis of chances of obtaining embryos of the 1st degree [30]

вая обеспеченность россиянок мио-инозитолом крайне низка — не более 300 мг/сут. При этом по рекомендациям потребления микронутриентов в Российской Федерации [32, 33] мио-инозитол должен поступать в организм взрослого человека (не имеющего хронических заболеваний обмена, патологии почек и других мио-инозитол зависимых заболеваний), в количествах не менее 500-1000 мг/сут для компенсации физиологических суточной потребности. Для пациентов имеющих такие патологические состояния как СПКЯ, ожирение, гормонозависмое бесплодие, диабетическую нефропатию и т.д. потребность в мио-инозитоле выше - 1000-4000 мг/сут.

Определение уровней мио-инозитола в крови является важным биомаркером соматического и репродуктивного здоровья женщины. В настоящее время определение уровней мио-инозитола в крови проводится в рамках поисковых исследовательских программ. Например, в исследовательской работе, проводимой в ИвГМА, мы определяли уровни мио-инозитола в крови методом VitaFast®Inositol, микробиологической планшетной тест-системой, основанной на дозозависимой оценке роста дрожжей *S. cerevisiae* в присутствии мио-инозитола. Было установлено, что у пациенток 18–30 лет с проблемами репродуктивного здоровья на фоне избыточной массы тела и высокого уровня стресса уровни мио-инозитола в крови были значительно ниже, чем у пациенток без репродуктивных нарушений. Таким образом, определение уровней мио-инозитола в плазме крови — важный фактор персонализации данных о пациентке, проходящей обследование у репродуктолога.

Заключение

Повышение качества ооцитов важно для наступления беременности, особенно при использовании технологий ЭКО. Качественные ооциты лучше оплодотворяются, развиваются в эмбрионы высокого качества, что, безусловно, важно для рождения здорового младенца.

Качество ооцита зависит от физиологической среды, в которой он развивается. Важным фактором физиологической среды роста ооцита является состояние метаболома человека. Следовательно, попытки добиться овуляции исключительно путем применения гормонов не учитывают уровень клеточного ответа на их воздействие. В результате происходит гиперстимуляция яичников, при которой формируется множество незрелых, низкого качества ооцитов. Соответственно, в настоящий момент в мировой практике наблюдается использование более эффективного и, вместе с тем, более щадящего подхода к коррекции репродуктивных нарушений.

Данный подход заключается в повышении чувствительности клеток яичников к воздействию гормонов, т. е. в преодолении своего рода субклинической «резистентности» клеток к действию ФСГ, ЛГ, инсулина. Поскольку фосфат-производные мио-инозитола участвуют во внутриклеточной передаче сигнала от гормональных рецепторов на поверхности клеток и обеспеченность мио-инозитолом большинства женщин репродуктивного возраста весьма низка, то отклик клеток на воздействие гормонов в существенной мере зависит от уровня мио-инозитола. Подобно фолатам, мио-инозитол и его фосфат-производные являются факторами эпигенетического воздействия, т. к. воздействуют на метилирование гистонов и геномной ДНК [34]. Поэтому применение мио-инозитола (особенно в сочетании с фолатами) является важным ресурсом коррекции репродуктивных нарушений у женщин.

Повысить уровень мио-инозитола можно посредством приема биологически активной добавки Миоферт («СОКИМ Интернешнл С.п.А.», Италия) (произведена по технологии GMP, содержит 1000 мг мио-инозитола и 200 мкг фолиевой кислоты в 1 пакетике-стике) в виде водного раствора [35]. Отметим, что для приготовления раствора для питья следует использовать только чистую питьевую воду комнатной температуры. Растворение в молоке, соках, киселе недопустимо, т. к. это будет снижать биодоступность мио-инозитола. При растворении мио-инозитола в воде возможен совместный прием с препаратами цинка и железа, т. к. мио-инозитол, в отличие от фитатов, не хелатирует ионы металлов [36].

Литература/References

1. Громова О. А., Торшин И. Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 800 с.
[Gromova O.A., Torshin I. Yu. Magnesium and «diseases of civilization». M.: GEOTAR-Media; 2018. 800 p. (in Russ.)]
2. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой: о мисконцепциях и других чудовищах. М.: МЦНМО; 2013. 693 с.
[Gromova O.A., Torshin I. Yu. Vitamins and minerals between Scylla and Charybdis: about misconceptions and other monsters. M.: ICNME; 2013. 693 p. (in Russ.)].
3. Miñambres I., Cuixart G., Gonçalves A., Corcoy R. Effects of inositol on glucose homeostasis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr. 2018;21: pii: S0261–5614(18) 31176–2. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.957.
4. Salehpour S., Nazari L., Hoseini S., Saharkhiz N., Ghazi F., Sohrabi M. R. A Potential Therapeutic Role of Myoinositol in the Metabolic and Cardiovascular Profile of PCOS Iranian Women Aged between 30 and 40 Years. Int J Endocrinol. 2016;2016:7493147. doi: 10.1155/2016/7493147.
5. Miñambres I., Cuixart G., Gonçalves A., Corcoy R. Effects of inositol on glucose homeostasis: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr. 2018;21: pii: S0261–5614(18) 31176–2. doi:10.1016/j.clnu.2018.06.957.
6. Лиманова О. А., Громова О. А., Торшин И. Ю., Громов А. Н., Гришина Т. Р. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013;2(8):32–41.
[Limanowa O. A., Gromova O. A., Torshin I. Yu., Gromov A. N., Grishina T. R. Systematic analysis of the molecular-physiological effects of myo-Inositol: evidence from molecular biology, experimental and clinical medicine. Effective pharmacotherapy. 2013;2(8):32–41 (in Russ.)].
7. Громова О. А., Гончарова Е. А., Торшин И. Ю., Лиманова О. А., Керимкулова Н. В. Перспективы использования мио-инозитола в предгравидарной подготовке женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью. Гинекология. 2014;16(1):58–65.
[Gromova O.A., Goncharova E. A., Torshin I. Yu., Limanowa O. A., Kerimkulova N. V. Prospects for the use pregravidarnaya myo-Inositol in women with polycystic ovaries and insulin resistance. Gynecology. 2014;16(1):58–65 (in Russ.)].
8. Громова О. А., Торшин И. Ю., Лиманова О. А. Перспективы использования мио-инозитола у женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью в программах прегравидарной подготовки к экстракорпоральному оплодотворению. Эффективная фармакотерапия. 2013;5(1):12–23.
[Gromova O.A., Torshin I. Yu., Limanowa O. A. prospects for the use of myo-Inositol in women with polycystic ovaries and insulin resistance in programs of pregravid preparation for in vitro fertilization. Effective pharmacotherapy. 2013;5(1):12–23 (in Russ.)].
9. Corrado F., D'Anna R., Di Vieste G., Giordano D., Pintaudi B., Santamaria A., DiBenedetto A. The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. Diabet Med. 2011;28(8):972–975. doi: 10.1111/j.1464–5491.2011.03284.x.
10. Tanbo T., Mellembakken J., Bjercke S., Ring E., Åbyholm T., Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2018;11. doi: 10.1111/aogs.13395.
11. Garg D., Tal R. Inositol Treatment and ART Outcomes in Women with PCOS. Int J Endocrinol. 2016;1979654.
12. Bizzarri M., Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovary Syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2014;18(13):1896–1903.
13. Rago R., Marcucci I., Leto G. et al. Effect of myo-inositol and alpha-lipoic acid on oocyte quality in polycystic ovary syndrome non-obese women undergoing in vitro fertilization: a pilot study. J Biol Regul Homeost Agents. 2015;29(4):913–923.
14. Regidor P. A., Schindler A. E., Lesoine B., Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and folic acid. New clinical data and review of the literature. Horm Mol Biol Clin Investig. 2018;34(2). doi: 10.1515/hmbci-2017–0067.
15. Nestler J. E., Unfer V. Reflections on inositol (s) for PCOS therapy: steps toward success. Gynecol Endocrinol. 2015;31(7):501–595. doi: 10.3109/09513590.2015.1054802.
16. Nordio M., Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16(5):575–581.
17. Giordano D., Corrado F., Santamaria A., Quattrone S., Pintaudi B., Di Benedetto A., D'Anna R. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. Menopause. 2011;18(1):102–104. doi: 10.1097/gme.0b013e3181e8e1b1.
18. Dona G., Sabbadin C., Fiore C. et al. Inositol administration reduces oxidative stress in erythrocytes of patients with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2012;166(4):703–710. doi: 10.1530/EJE-11–0840.
19. Artini P. G., Di Berardino O. M., Papini F. et al. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. Gynecol Endocrinol. 2013;29(4):375–379. doi: 10.3109/09513590.2012.743020.
20. Coady M. J., Wallendorff B., Gagnon D. G., Lapointe J. Y. Identification of a novel Na+/myo-inositol cotransporter. J Biol Chem. 2002;277(38):35219–35224.
21. Gloaguen P., Crepieux P., Heitzler D., Poupon A., Reiter E. Mapping the follicle-stimulating hormone-induced signaling networks. Front Endocrinol (Lausanne). 2011;2:45. doi: 10.3389/fendo.2011.00045.

22. Venturella R., Mocciaro R., De Trana E., D'Alessandro P., Morelli M., Zullo F. Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolical profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol. Minerva Ginecol. 2012;64(3):239–243.
23. Sacchinelli A., Venturella R., Lico D. et al. The Efficacy of Inositol and N-Acetyl Cysteine Administration (Ovaric HP) in Improving the Ovarian Function in Infertile Women with PCOS with or without Insulin Resistance. Obstet Gynecol Int. 2014;141020. doi: 10.1155/2014/141020.
24. Gerli S., Papaleo E., Ferrari A., Di Renzo G.C. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2007;11(5):347–354.
25. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P. et al. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. Fertil Steril. 2009;91(5):1750–1754.
26. Ciotta L., Stracquadanio M., Pagano I. et al. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011;15(5):509–514.
27. Lisi F., Carfagna P., Oliva M.M. et al. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study. Reprod Biol Endocrinol. 2012;10:52. doi: 10.1186/1477–7827–10–52.
28. Vartanyan E.V., Tsaturova K.A., Devyatova E.A. et al. Improvement in quality of oocytes in polycystic ovarian syndrome in programs of in vitro fertilization. Gynecol Endocrinol. 2017;33 (sup1):8–11. doi: 10.1080/09513590.2017.1399699.
29. Lesoine B., Regidor P.A. Prospective Randomized Study on the Influence of Myoinositol in PCOS Women Undergoing IVF in the Improvement of Oocyte Quality, Fertilization Rate, and Embryo Quality. Int J Endocrinol. 2016;4378507. doi: 10.1155/2016/4378507.
30. Zheng X., Lin D., Zhang Y. et al. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET. Medicine (Baltimore). 2017;96(49): e8842. doi: 10.1097/MD.0000000000008842.
31. Montanino Oliva M., Buonomo G., Calcagno M., Unfer V. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women.J Ovarian Res. 2018;11(1):38. doi: 10.1186/s13048–018–0411–2.
32. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. 2008. 38 с.
[Norms of physiological needs in energy and nutrients for different groups of the population of the Russian Federation. Methodical recommendation. 2008. 38 с. (in Russ.)].
33. Хотимченко С.А., Погожева А.В., Коденцова В.М., Кочеткова А.А., Пырьева Е.А. О применении витаминно-минеральных комплексов (ВМК) в лечебном питании. Методические рекомендации ФГБУН «Федеральный центр питания и биотехнологий». М., 2017. 44 с.
[Khotimchenko S. A., Pogozheva A.V., Kodentsov V.M., Kochetkova A.A., pyreva E. A. the use of vitamin and mineral supplements (VMS) in clinical nutrition, guidelines the Institution «Federal centre for nutrition and biotechnologies». M., 2017. 44 p. (in Russ.)].
34. Uličná L., Paprčková D., Fáberová V., Hozák P. Phospholipids and inositol phosphates linked to the epigenome. Histochem Cell Biol. 2018. doi: 10.1007/s00418–018–1690–9.
35. Лекарственный справочник ГЭОТАР; 2018 [обновлено 15 июня 2018; прицитировано 17 июня 2018]. Доступно: http://www.lsgeotar.ru/miofert-21190.html.
[GEOTAR drug Handbook; 2018 [updated 15 June 2018; cited 17 June 2018]. Available: http://www.lsgeotar.ru/miofert-21190.html (in Russ.)].
36. Gibson R.S., Raboy V., King J.C. Implications of phytate in plant-based foods for iron and zinc bioavailability, setting dietary requirements, and formulating programs and policies. Nutr Rev. 2018. doi: 10.1093/nutrit/nuy028.

Сведения об авторах: *[1]Громова Ольга Алексеевна — д.м.н., профессор, научный руководитель института фармакоинформатики; [1]Торшин Иван Юрьевич — к.х.н., доцент, с.н.с. лаборатории фармакоинформатики; [2]Калачева Алла Геннадьевна — к.м.н., доцент кафедры фармакологии; [3]Тетруашвили Нана Картлосовна — д.м.н., профессор, г.н.с., зав. отделением патологии беременных. [1]Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, Российская Федерация, 119333, г. Москва, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2. [2]ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Российская Федерация, 153000, г. Иваново, Шереметевский пр., д. 8. [3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Российская Федерация, 117997, г. Москва, ул. Опарина, д. 4.* **Контактная информация:** *Громова Ольга Алексеевна, e-mail: unesco.gromova@gmail.com.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *31.07.2018.*

About the authors: *[1]Olga A. Gromova — Professor, Senior Doctorate in Medical Sciences, MD, Science Head of the Institute of PharmacoinformaticsS; [1]Ivan Yu. Torshin — Associate Professor, Ph.D. in Applied Mathematics, Ph.D. in Chemistry, Dr.rer.nat., Senior Researcher in Laboratory of Pharmacoinformatics at the Department; [2]Alla G. Kalacheva — Associate Professor, Ph.D. in Medical Sciences, MD, Associate Professor of Department of Pharmacology; [3]Nana K. Tetruashvili — Professor, Senior Doctorate in Medical Sciences, MD, Chief Researcher, Head of Department of Pathology of Pregnancy. [1]The Institute of Informatics Problems of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, 1119333, Moscow, 44, bld.2, Vavilova Str. [2]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ivanovo State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russian Federation, 153000, Ivanovo, 8, Sheremetevsky Ave. [3]Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russian Federation, 117997, Moscow 4, Oparina Str.* **Contact information:** *Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com.* **Financial Disclosure:** *no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received**: *31.07.2018.*