

# Хемореактомный анализ стереоизомеров инозитола: различные профили фармакологического действия мио-инозитола и D-хиро-инозитола при нарушениях женской репродуктивной системы

И.Ю.Торшин<sup>1,2</sup>, Л.А.Майорова<sup>3</sup>, Е.В.Уварова<sup>4</sup>, Н.И.Тапильская<sup>5</sup>, О.А.Громова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт фармакоинформатики, Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Москва; Российская Федерация;

<sup>3</sup>Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Российская Федерация;

<sup>4</sup>Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И.Кулакова, Москва, Российская Федерация;

<sup>5</sup>Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта, Санкт Петербург, Российская Федерация

Средства на основе инозитолов (стереоизомеров циклогексан-1,2,3,4,5,6-гексола) используются для компенсации инсулинорезистентности, особенно у пациенток с нарушениями менструального цикла и функции яичников. Инозитолы являются эффективным средством профилактики фолат-резистентных пороков развития плода.

**Цель** – изучить фармакологические различия четырех основных биологически активных стереоизомеров инозитола: мио-инозитола (МИ), D-хиро-инозитола (ДХИ), нео-инозитола (НИ) и скилло-инозитола (СКИ) методом сравнительного хемореактомного анализа.

**Материалы и методы.** Хемореактомный анализ, базы данных PubChem/PHARMGKB6 HMDB, STRING

**Результаты.** ДХИ в большей мере, чем МИ, необходим для (1) переработки аминокислот с разветвленной цепью, что способствует нормализации метаболизма глюкозы, (2) метаболизма фолатов, витаминов PP, B<sub>5</sub> и магния, (3) активации рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R), активность которого важна для профилактики саркопении, (4) осуществления противоопухолевых эффектов (за счет ингибирования гиперпролиферативных эффектов, в т.ч. связанных с избытком глюкозы и дисбалансом андрогенов и эстрогенов), (5) ингибирования провоспалительных белков (матриксной металлопротеиназы MMP15, белков ICAM1 и IRAK4, опосредующих эффекты интерлейкина-1).

**Заключение.** Профили фармакологического действия ДХИ и СКИ существенно отличаются от профилей МИ и НИ. Поэтому комбинация МИ и ДХИ является более перспективным способом повышения чувствительности клеток к инсулину, чем использование МИ или ДХИ по отдельности.

**Ключевые слова:** инсулинорезистентность, гиперандрогения, синдром поликистозных яичников, постгеномная фармакология, мио-инозитол, D-хиро-инозитол, нео-инозитол, скилло-инозитол, Дикироген

**Для цитирования:** Торшин И.Ю., Майорова Л.А., Уварова Е.В., Тапильская Н.И., Громова О.А. Хемореактомный анализ стереоизомеров инозитола: различные профили фармакологического действия мио-инозитола и D-хиро-инозитола при нарушениях женской репродуктивной системы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(5): 57–69. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-57-69

## Chemoreactomic analysis of inositol stereoisomers: different profiles of pharmacological activity of myo-inositol and D-chiro-inositol in females with reproductive system disorders

I.Yu.Torshin<sup>1,2</sup>, L.A.Mayorova<sup>3</sup>, E.V.Uvarova<sup>4</sup>, N.I.Tapilskaya<sup>5</sup>, O.A.Gromova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pharmacoinformatics, Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>M.V.Lomonosov Moscow State University, Moscow, 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: (916) 108-0903

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

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

Статья поступила 02.09.2020 г., принята к печати 26.10.2020 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) 783-3327

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

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

The article was received 02.09.2020, accepted for publication 26.10.2020

<sup>3</sup>Ivanovo State University of Chemical Technology, Ivanovo, Russian Federation;

<sup>4</sup>V.I.Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow, Russian Federation;

<sup>5</sup>D.O.Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproduction, Saint Petersburg, Russian Federation

Inositol-containing drugs (stereoisomers of cyclohexane-1,2,3,4,5,6-hexol) are used to compensate insulin resistance, particularly in patients with menstrual and ovarian disorders. Inositols are effective in preventing folate-resistant fetal malformations.

**Objective.** To analyze pharmacological differences between the four main biologically active stereoisomers of inositol: myo-inositol (MI), D-chiro-inositol (DCI), neo-inositol (NI), and scylloinositol (SCI) using the comparative chemoreactomic method.

**Materials and methods.** Chemoreactomic analysis, PubChem / PHARMGKBb HMDB, STRING databases

**Results.** DCI is more sufficient than MI for (1) processing of branched-chain amino acids, which promotes normalization of glucose metabolism, as well as (2) metabolism of folates, vitamin PP, vitamin B5, and magnesium, (3) activation of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) receptor, whose activity is important for the prevention of sarcopenia, (4) antitumor effects (by inhibiting hyperproliferative effects, including those associated with excess glucose and an imbalance of androgens and estrogens), (5) inhibition of proinflammatory proteins (matrix metalloproteinase 15, ICAM1, and IRAK4 that mediate effects of interleukin-1).

**Conclusion.** The profiles of pharmacological activity of DCI and SCI differ significantly from those of MI and NI. Therefore, combinations of MI and DCI are a more promising option to increase the sensitivity of cells to insulin than separate use of MI or DCI.

**Key words:** *insulin resistance, hyperandrogenism, polycystic ovary syndrome, post-genomic pharmacology, myo-inositol, D-chiro-inositol, neo-inositol, scylloinositol, Dikirogen*

**For citation:** Torshin I.Yu., Mayorova L.A., Uvarova E.V., Tapilskaya N.I., Gromova O.A. Chemoreactomic analysis of inositol stereoisomers: different profiles of pharmacological activity of myo-inositol and D-chiro-inositol in females with reproductive system disorders. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020; 19(5): 57–69. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-57-69

**Н**арушения чувствительности клеток к различным гормонам – инсулину, фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), лютеинизирующему гормону (ЛГ), к факторам роста и к нейротрансмиттерам – ассоциированы с широким кругом патологий женской репродуктивной системы. В основе снижения чувствительности (так называемой «резистентности») клеток к действию гормонов лежит, зачастую, нарушение активности путей передачи сигналов от гормональных рецепторов внутрь клеток. Резистентность клеток яичников к инсулину, ЛГ, ФСГ приводит к нарушениям менструальной функции, ановуляторным циклам, гиперандрогении, синдрому поликистозных яичников (СПКЯ) и др. [1].

Производные инозитолов (1,2,3,4,5,6-циклогексан-гексолов) являются одними из важнейших сигнальных молекул, опосредующих внутриклеточную передачу сигнала от гормональных рецепторов. Среди девяти стереоизомеров инозитола в метаболизме человека наиболее известны мио-инозитол (МИ) и D-хиро-инозитол (ДХИ); другие стереоизомеры (нео-инозитол (НИ), скилло-инозитол (СКИ), L-хиро-инозитол и др.) встречаются гораздо реже. Попадая в клетку, стереоизомеры фосфорилируются с образованием специфических производных – инозитолфосфатов. Инозитолфосфаты участвуют в регуляции уровней внутриклеточного кальция, передаче сигнала от рецептора инсулина, расщеплении жиров, снижении уровня холестерина в крови, модуляции активности нейротрансмиттеров и др. [2]. Поэтому восполнение недостаточности инозитолов будет способствовать снижению резистентности клеток к действию гормонов.

Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов инозитолов показал, что МИ гораздо более изучен (более 40000 публикаций), чем ДХИ (всего 250 публикаций) и другие формы инозитолов. Установлено существование 233 белков, так или иначе принимающих участие в передаче внутриклеточных сигналов [3, 4]. Инозитол-зависимые

белки вовлечены в поддержку деятельности сердечно-сосудистой системы, почек, печени, нервной ткани, иммунитета, репродуктивной системы и метаболизма сахаров (прежде всего сигнального каскада инсулина). Инозитолы также принципиально важны для профилактики фолат-резистентных пороков развития плода [1].

Детального сравнительного анализа различий фармакологического действия стереоизомеров инозитола не было проведено. Известны отдельные экспериментальные данные, указывающие на существование таких отличий. Например, важным отличием ДХИ от МИ является вхождение ДХИ в состав инозитоловых фосфогликанов, опосредующих действие инсулина на клетки. Обмен ДХИ и МИ нарушается на фоне инсулинорезистентности, в т.ч. у пациенток с СПКЯ. Очевиден терапевтический потенциал ДХИ в комбинации с МИ для лечения женщин с СПКЯ на фоне гиперандрогении. Использование комбинаций МИ + ДХИ позволяет достичь приемлемой динамики в снижении избыточного веса, нормализации уровней липидов, глюкозы и инсулина в крови, в восстановлении овуляторного менструального цикла, в повышении качества ооцитов, в профилактике гестационного диабета у беременной и макросомии у плода [4].

Для принятия решения о необходимости назначения пациентке только МИ, только ДХИ или же комбинации МИ + ДХИ врачу необходимо понимание всего спектра различий молекулярно-физиологических и фармакологических эффектов стереоизомеров инозитолов на белки, клетки, ткани и органы. В рамках постгеномной парадигмы такие исследования проводятся для оценки воздействия молекул на геном/транскриптом (совокупность всех генов и их транскриптов), протеом (совокупность всех белков), метаболом (совокупность всех метаболитов) и реактом (совокупность всех химических реакций) данного организма. Такие научные программы чрезвычайно трудоемки, дороги и недоступ-

ны для подавляющего большинства исследователей. Более того, интерпретация получаемых результатов зачастую имеет низкую практическую ценность для ведения пациентов [5].

Одним из возможных решений для проведения комплексного сравнительного анализа различных форм инозитолов является использование хемоинформационного подхода [6, 7]. В настоящей работе представлены результаты сравнительного хемореактомного анализа четырех биологически активных стереоизомеров, которые наиболее часто встречаются в организме: мио-инозитола, D-хиро-инозитола, нео-инозитола и скилло-инозитола. Дополнительно, проведен анализ эффектов этих инозитолов в сравнении с фолиевой кислотой, метформин (золотой стандарт лечения инсулинорезистентности) и витамином B<sub>12</sub> (синергист фолиевой кислоты).

### Материалы и методы

Хемореактомный подход к анализу проблемы «структура молекулы – свойство молекулы» – новейшее направление приложения систем искусственного интеллекта в области постгеномной фармакологии. Анализ фармакологических «возможностей» исследуемых молекул (рис. 1) в рамках хемореактомной методологии проводится посредством сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства уже были изучены в экспериментальных и клинических исследованиях. «Обучение» алгоритмов искусственного интеллекта проводится на основе «больших данных», представленных в базах данных

PubChem/PHARMGKB и HMDB, STRING [8–10] и др., и осуществляется с применением многоуровневого контроля качества обучения в рамках комбинаторного [11] и метрического подходов топологической теории распознавания [12, 13].

Топологическая теория распознавания представляет собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания и важна как инструмент исследования признаков описаний объектов. В случае хемореактомного анализа, объектами исследования являются *хемографы* ( $\chi$ -графы) – особые разновидности графа (т.е. математического объекта, являющегося совокупностью множества вершин и множества ребер-связей между вершинами). В рамках топологической теории распознавания для  $\chi$ -графов вводится функция расстояния  $d_{\chi}$ , которая отражает «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами [12].

На первом этапе, используя способ вычисления  $d_{\chi}$ , устанавливается список молекул, наиболее близких к исследуемому веществу (например, ДХИ). На втором этапе для каждой молекулы из базы данных извлекаются все измеренные фармакологические свойства. Затем строится эмпирическая функция распределения (ЭФР) значений оцениваемого свойства. Оценки значений различных свойств вычисляются как математическое ожидание и дисперсия соответствующих ЭФР [6].

### Результаты исследования и их обсуждение

Хемореактомный анализ позволил получить профили свойств исследуемых молекул и провести сравнительный анализ МИ, ДХИ, НИ и СКИ на уровне метаболома (совокуп-

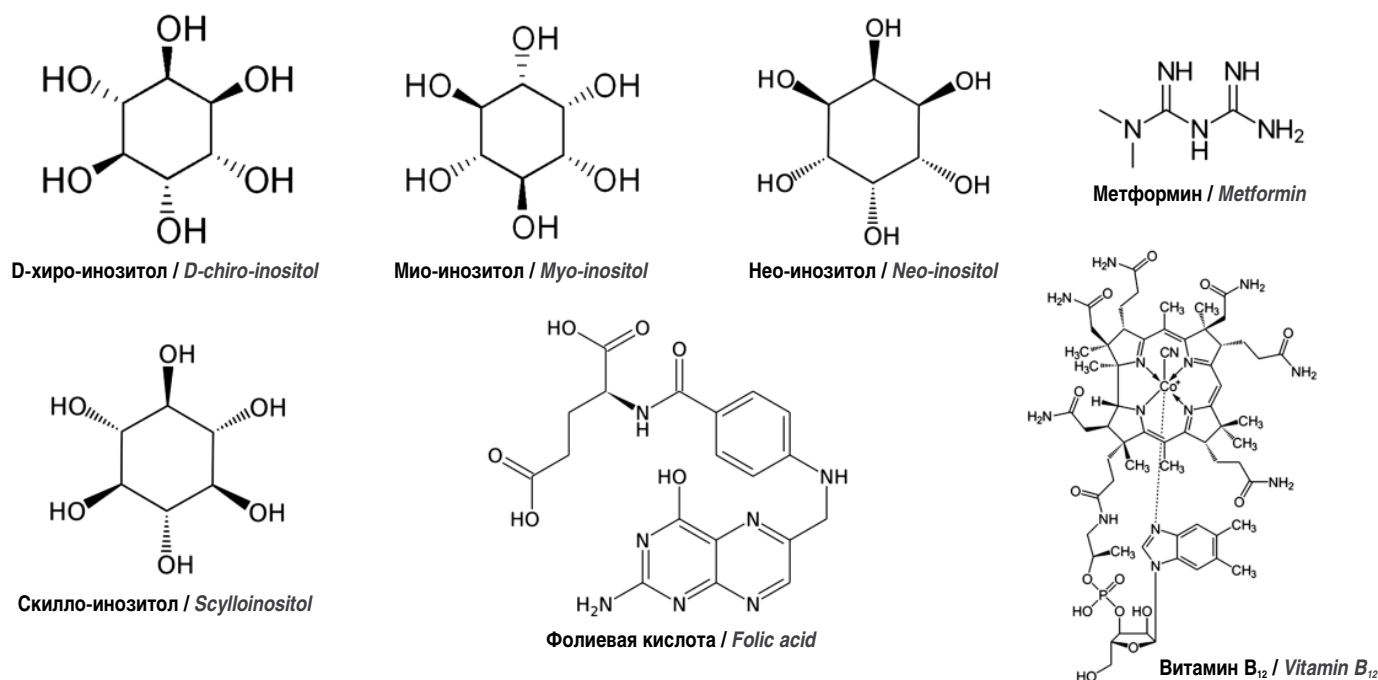


Рис. 1. Химические структуры стереоизомеров инозитолов и других исследованных молекул. Сплошные треугольные стрелки обозначают связи, направленные из условной плоскости рисунка к читателю, штрих-пунктирные – из плоскости рисунка от читателя.

Fig. 1. Chemical structures of stereoisomers of inositols and other molecules studied. Continuous triangular arrows indicate bonds directed from the picture plane to the reader; dashed arrows indicate the bonds directed from the picture plane from the reader.

ность всех метаболитов), протеома (все белки) и реактома (все химические реакции) человека. Были получены оценки различий в распределении, в фармакокинетических и фармакодинамических параметрах. Показано, что эффекты ДХИ и СКИ существенно отличаются от эффектов МИ и НИ. Также установлен комплекс отличий между стереоизомерами инозитола, витамином В<sub>12</sub>, фолиевой кислотой и метформинном.

В частности, в результате проведения хемореактомного анализа были получены (1) оценки накопления исследованных молекул в различных клетках и тканях человека, (2) оценки фармакокинетических и фармакодинамических параметров, (3) оценки воздействия исследованных молекул на метаболит человека, (4) оценки воздействия на протеом человека.

### **Хемореактомные оценки накопления исследованных молекул в различных клетках и тканях человека**

В среднем по тканям наибольшим накоплением отличались ДХИ, НИ и СКИ, в то время как МИ накапливался несколько меньше (рис. 2А). Фолиевая кислота и метформин отличались наименьшим накоплением в тканях, а при оценке накопления в гладкой мускулатуре – следовым накоплением. Фолиевая кислота наиболее эффективно накапливалась в лимфоцитах (тем самым способствуя их делению и поддержанию иммунитета). Интересно отметить, что МИ в большей степени, чем другие молекулы, накапливался в хрусталике глаза, что соответствует защитным эффектам мио-инозитола в отношении развития катаракты [14].

При оценке концентраций исследуемых молекул в биосубстратах следует подчеркнуть, что МИ, ДХИ и СКИ максимально концентрируются в цельной крови и, в меньшей степени, в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Однако выведение с мочой минимально для МИ и более выражено для ДХИ и СКИ. Наибольшим выведением с мочой отличалась фолиевая кислота. Таким образом, в норме МИ весьма умеренно выводится с мочой, что, по всей видимости, связано с его большей вовлеченностью в метаболические процессы в крови и в тканях.

### **Хемореактомные оценки фармакокинетических и фармакодинамических параметров**

Более высокими концентрациям ДХИ в моче соответствуют полученные значения периода полувыведения (Т<sub>1/2</sub>) исследованных веществ: значение Т<sub>1/2</sub> для МИ составило 5,99 ч, а для ДХИ – всего 2,08 ч. Значения других фармакокинетических параметров существенно не отличались между стереоизомерами инозитола. Например, среднее значение объема распределения, отражающего степень захвата вещества тканями из плазмы крови, составило 0,83 ± 0,18 л/кг для МИ, ДХИ, СКИ и НИ. Среднее значения клиренса, соответствующего скорости выведения вещества из организма, составили 9,63 ± 0,30 мл/мин. Заметим, что максимальное значение объема распределения было установлено для витамина В<sub>12</sub> (27,63 л/кг), что соответствует хорошо известным кумулятивным свойствам этого витамина.

Анализ полученных значений фармакодинамических параметров (константа активации EC<sub>50</sub>) для различных

типов клеток позволил установить достоверные отличия между исследованными молекулами для фибробластов, лимфоцитов и лимфоцитов (рис. 2). Константа активации клеток подразумевает количество вещества, необходимое для увеличения всасывания глюкозы на 50%. Обратим внимание, что для трех исследованных типов клеток значения констант EC<sub>50</sub> были наименьшими для ДХИ по сравнению с МИ. Иначе говоря, для активации всасывания глюкозы требуются меньшие количества ДХИ, чем МИ. Активация всасывания глюкозы связана с увеличением активности рецепторов пероксисомных пролифераторов (PPAR) и других рецепторов, связанных с углеводным метаболизмом.

### **Противоопухолевые свойства изученных молекул**

Инсулинорезистентность и глюкозотолерантность являются патофизиологическими процессами, способствующими не только метаболическим нарушениям углеводного обмена, но и повышающими риск онкотрансформации клеток. В крупномасштабных исследованиях было показано, что инсулинорезистентность у женщин в менопаузе ассоциирована с повышенным риском развития различных видов злокачественных опухолей и смертности [15], в т.ч. от рака молочной железы [16]. Инозитолы, способствуя нормализации углеводного обмена, могут тормозить рост опухолевых клеток.

Хемореактомный анализ позволил оценить воздействие инозитолов и молекул сравнения на различные типы опухолевых клеток в культуре (рис. 3). Были получены значения констант ингибирования IC<sub>50</sub>, соответствующие количеству вещества, необходимого для ингибирования роста клеток на 50%. В среднем по исследованным типам опухолевых клеток ДХИ, НИ и СКИ отличались наименьшими значениями константы IC<sub>50</sub> (1107 ± 645 нмоль/л, МИ – 2552 ± ± 1214 нмоль/л, остальные молекулы: 2344...3122 ± ± 1591 нмоль/л), т.е. максимальной противоопухолевой активностью среди исследованных молекул.

В случае линий злокачественных клеток, полученных от пациентов с опухолями в репродуктивной системе, противоопухолевые эффекты ДХИ и СКИ были также более выражены, чем эффекты МИ. Например, значения констант IC<sub>50</sub> для клеток аденокарциномы молочной железы MDA-MB-468 составили 427 нмоль/л для ДХИ и были в 9 раз выше для МИ (3623 нмоль/л). В случае клеток рака яичника (линия SN1) значения IC<sub>50</sub> составили 781 нмоль/л для ДХИ и были в 4,5 раза выше для МИ (3461 нмоль/л).

### **Хемореактомные оценки воздействия исследованных молекул на микронутриенты в составе метаболома человека**

Хемореактомные оценки показали, что действующее начало в виде ДХИ и в виде МИ по-разному влияет на метаболом человека. Были проведены оценки влияния исследуемых молекул на 1322 метаболических фермента. В результате были найдены достоверные отличия влияния МИ и ДХИ для 127 ферментов. Применение метода функциональных связей позволило установить, что эти 127 ферментов относились к 18 функциональным категориям белков по международной номенклатуре GO (Gene Ontology) (рис. 4).

В отличие от ДХИ, МИ влиял на метаболические ферменты, задействованные в фундаментальных биохимических процессах: гликозилировании белков протеома, биосинтезе GPI-якорей мембран, глюкуронизации, метаболизме ганглиозидов. Например, синтез GPI-якорей мембранных белков имеет принципиальное значение для слияния сперматозоидов и ооцитов [17], а ганглиозиды необходимы для матурации (вызревания) ооцитов [18].

В то же время D-хиро-инозитол в большей мере необходим для переработки аминокислот с разветвленной цепью, для метаболизма других микронутриентов и др. Уровни аминокислот с разветвленной цепью повышены при инсулинорезистентности и ожирении, а улучшение их переработки способствует нормализации метаболизма глюкозы [19].

Хемореактомный анализ указал на большую вовлеченность ДХИ по сравнению с МИ в метаболизм различ-

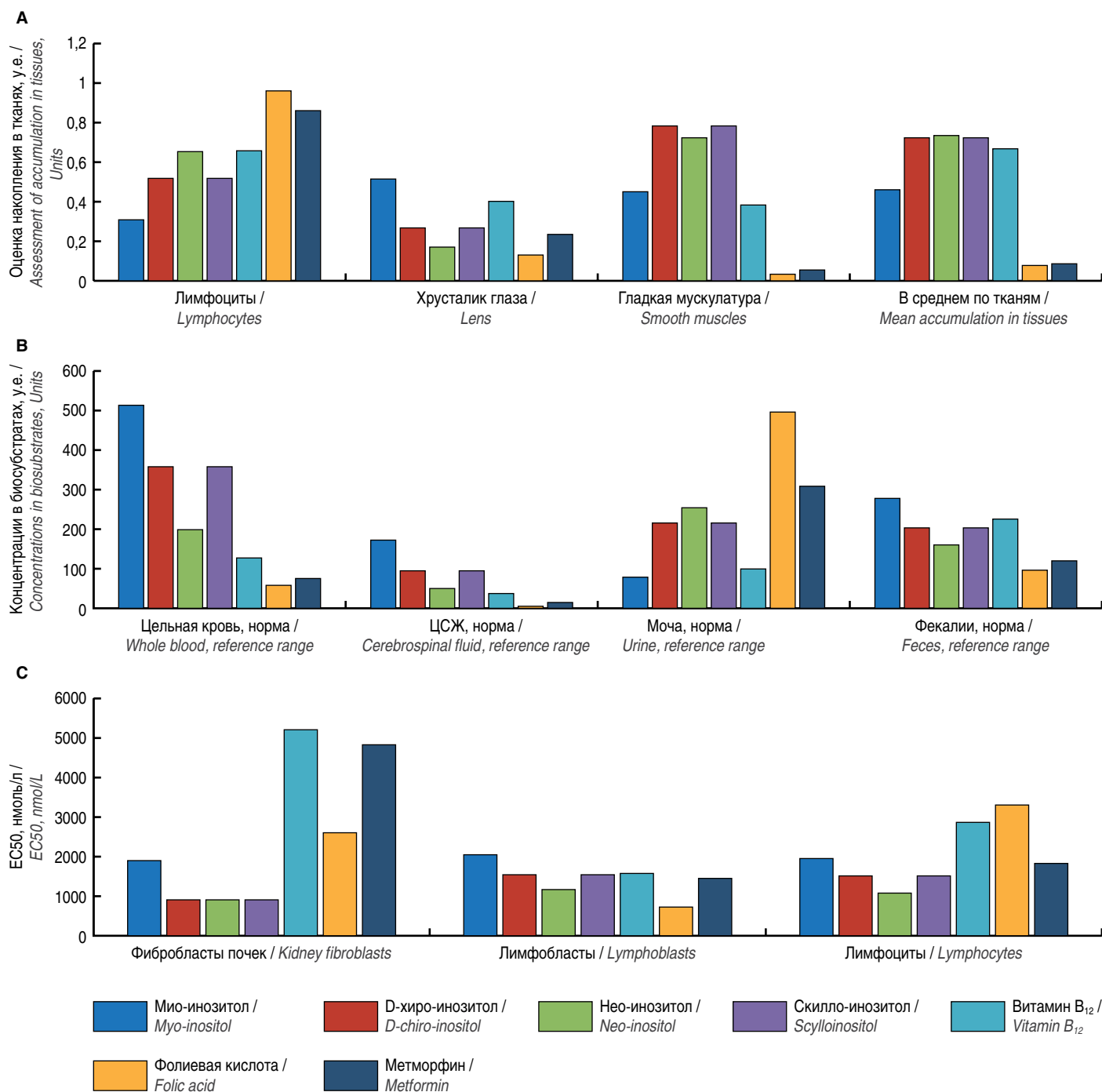


Рис. 2. Оценка вероятностей накопления исследованных молекул в различных клетках и тканях человека (по результатам хемореактомного анализа). А – оценки вероятностей накопления в клетках и тканях; В – оценки концентраций в биосубстратах (норма); С – фармакодинамические параметры.

Fig. 2. Probability of accumulation of the molecules studied in various human cells and tissues (according to the results of chemoreactomic analysis). А – assessment of the probability of accumulation in cells and tissues; В – assessment of concentrations in biosubstrates (reference range); С – pharmacodynamic parameters.

ных микронутриентов, прежде всего, фолатов. Например, ДХИ может активировать 5 ферментов из функциональной категории «GO:0035999 Метаболизм тетрагидрофолата» и 3 фермента из категории «GO:0051593 Ответ на фолиевую кислоту». В частности, ДХИ способствует активации метилентетрагидрофолатредуктазы (ген *MTHFR*) – ключевого фермента метаболизма, преобразующего 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат (вероятность активации *MTHFR* равна 56% для ДХИ и только 23% для МИ). ДХИ способствует активации тимидилатсинтазы (ген *TYMS*) – фолат-зависимого фермента, катализирующего восстановительное метилирование 2'-дезоксисуридин-5'-монофосфата посредством 5,10-метилентетрагидрофолата (вероятность активации 51% для ДХИ, 25% для МИ).

Кроме того, ДХИ в большей степени, чем МИ, вовлечен в поддержание функций ферментов метаболизма витамина РР («GO:0019674 метаболизм НАД»), витамина В<sub>5</sub> («GO:0006104 метаболизм сукцинил-КоА»), молибденового ко-фактора («GO:0034617 связывание тетрагидриоптерина») и магния («GO:0000287 связывание ионов магния»).

### Хемореактомные оценки воздействия на протеом человека

Взаимодействия молекул со всеми белками/ферментами (т.е. с протеомом) человека являются основой фармакологического действия этих молекул. Для анализа различий в воздействии исследуемых молекул на протеом для каждой из молекул был построен профиль взаимодействий с 1420 белками протеома человека.

Метрическая диаграмма наглядно обобщает различия в фармакологических свойствах исследуемых молекул (рис. 5А). Данная диаграмма была построена на основе оценки расстояний между профилями взаимодействия молекул с протеомом посредством метрики Колмогорова. Из метрической диаграммы очевидно, что наиболее близкими были протеомные профили ДХИ и СКИ (центр диаграммы; ДХИ может быть принят за условную нулевую точку). В этом случае горизонтальная ось характеризует отличия между фармакологическими свойствами ДХИ и МИ, а вертикальная ось – отличия между свойствами ДХИ и НИ. При этом наиболее выражены были отличия метформина и МИ (горизонтальная ось), фолиевой кислоты и НИ (вертикальная ось).

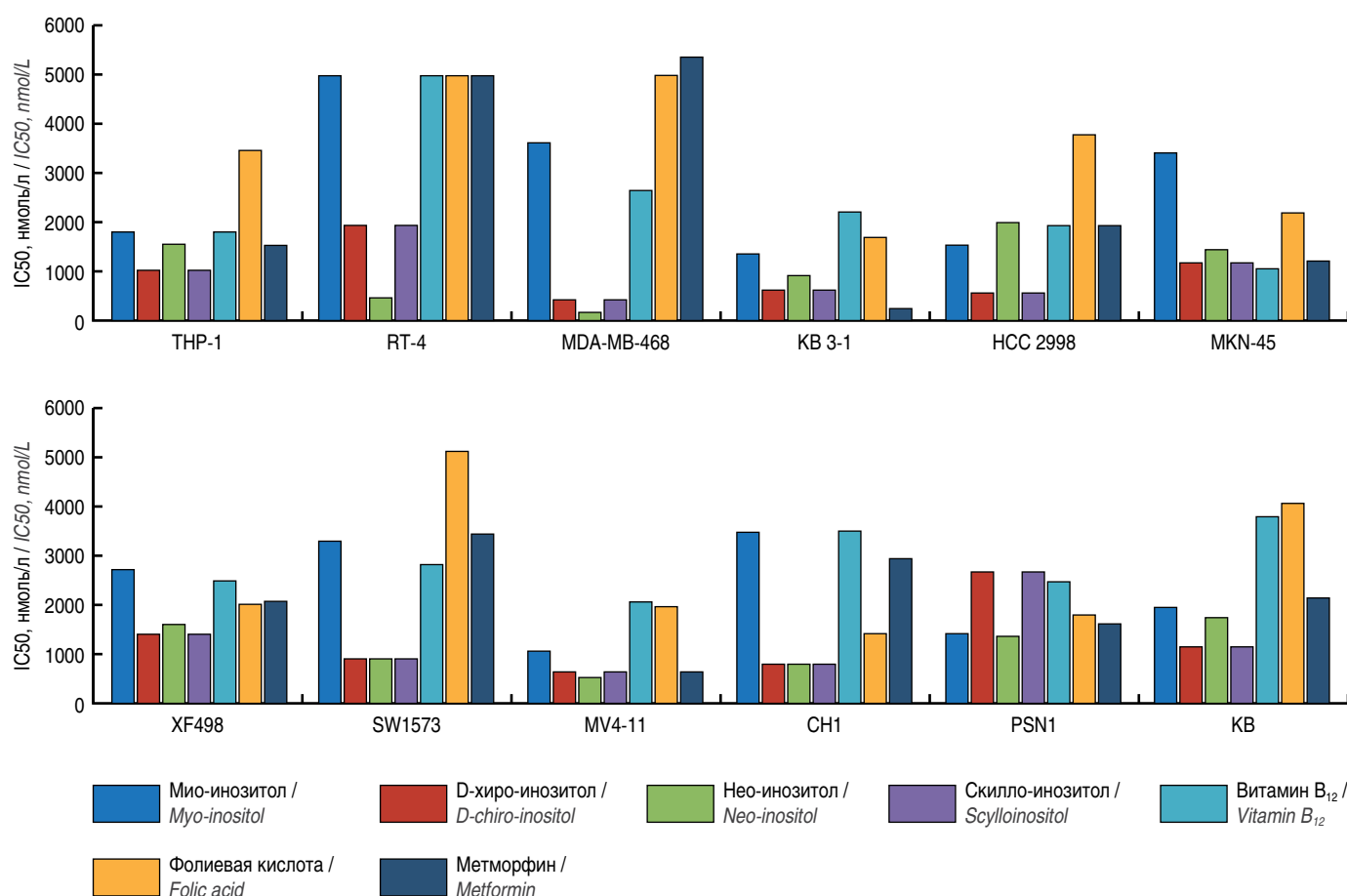


Рис. 3. Воздействие инозитолов и молекул сравнения на различные типы опухолевых клеток. Обозначения линий клеток: THP-1, Острый моноцитарный лейкоз; RT-4, Карцинома мочевого пузыря; MDA-MB-468, Аденокарцинома молочной железы; KB 3-1, Карцинома шейки матки; HCC 2998, Аденокарцинома толстой кишки; MKN-45, Аденокарцинома желудка; XF498, Глиома; SW1573, Карцинома легкого; MV4-11, Миелоидный лейкоз; CH1, Рак яичника; PSN1, Аденокарцинома поджелудочной железы; KB, Плоскоклеточная карцинома.

Fig. 3. Effects of inositols and control molecules on various tumor cells. Cell lines: THP-1, Acute monocytic leukemia; RT-4, Bladder carcinoma; MDA-MB-468, Breast adenocarcinoma; KB 3-1, Cervical carcinoma; HCC 2998, Colon adenocarcinoma; MKN-45, Gastric adenocarcinoma; XF498, Glioma; SW1573, Lung carcinoma; MV4-11, Myeloid leukemia; CH1, Ovarian cancer; PSN1, Pancreatic adenocarcinoma; KB, Squamous cell carcinoma.

Сравнение протеомных профилей позволило выделить 27 белков, для которых были установлены статистически достоверные отличия во взаимодействиях с исследованными стереоизомерами инозитола (рис. 5В, С). Стереоизомеры инозитола в разной степени влияли на активность белков, опосредующих биологические эффекты ГАМК, гонадотропин-релизинг гормона (ГнРГ), инсулина и инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), а также на активность белков, вовлеченных в процессы регуляции воспаления (таблица).

### Хемореактомный анализ протеомных эффектов: влияние на метаболизм глюкозы

Выявлены отличия между МИ и ДХИ в активации белков-рецепторов, вовлеченных в процессы поддержания концентрации глюкозы в крови. Например, МИ и ДХИ в одинаковой степени активировали передачу сигнала от рецептора инсулина (INSR) и рецептора пролифераторов пероксисом (PPARG): отличия не превышали 25%. Эффекты фолиевой кислоты на активность рецепторов PPARG могут опосредоваться через метилирование ДНК (которое осуществляется

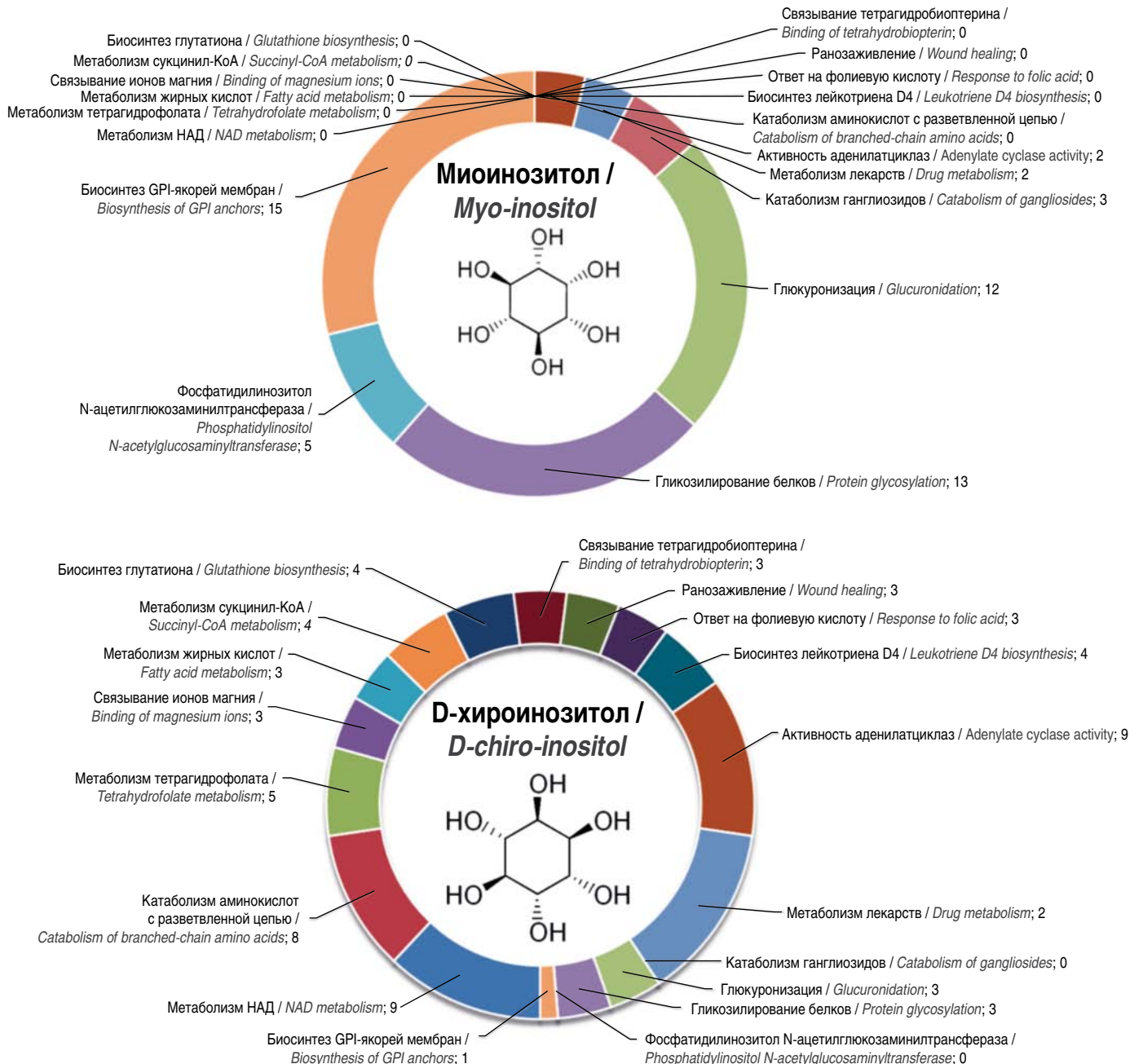
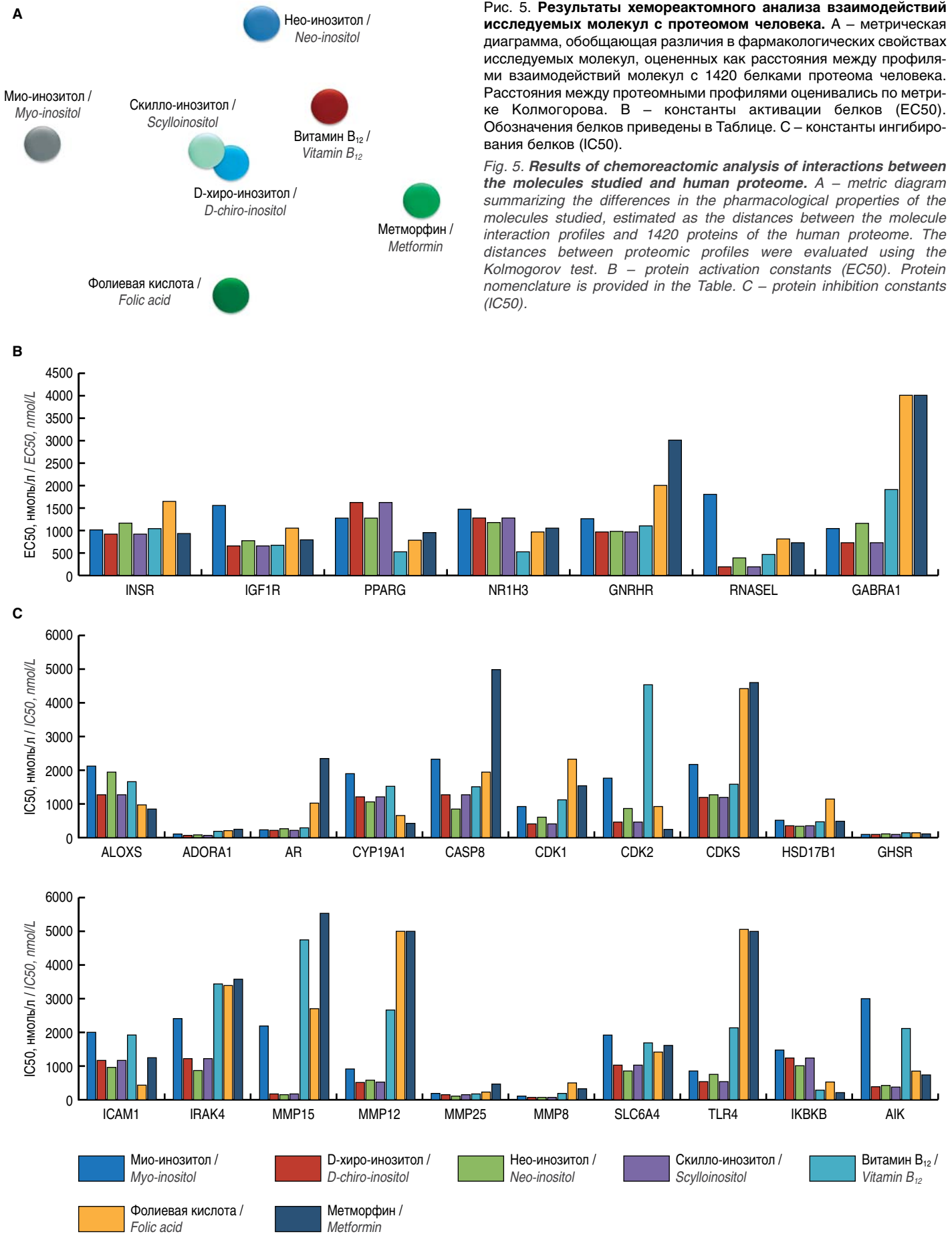


Рис. 4. Достоверные отличия между МИ и ДХИ в профилях воздействия на метаболом человека. Приведены числа метаболических ферментов, относящихся к 18 функциональным категориям белков по международной номенклатуре GO. Очевидны существенные отличия между метаболомными эффектами МИ и ДХИ.

Fig. 4. Significant differences between MI and DCI in their effects on the human metabolome. The numbers of metabolic enzymes belonging to 18 functional categories of proteins according to the international GO nomenclature are provided. There are significant differences between the metabolomic effects of MI and DCI.



**Рис. 5. Результаты хемореактомного анализа взаимодействий исследуемых молекул с протеомом человека.** А – метрическая диаграмма, обобщающая различия в фармакологических свойствах исследуемых молекул, оцененных как расстояния между профилями взаимодействий молекул с 1420 белками протеома человека. Расстояния между протеомными профилями оценивались по метрике Колмогорова. В – константы активации белков (EC<sub>50</sub>). Обозначения белков приведены в Таблице. С – константы ингибирования белков (IC<sub>50</sub>).

**Fig. 5. Results of chemoreactomic analysis of interactions between the molecules studied and human proteome.** A – metric diagram summarizing the differences in the pharmacological properties of the molecules studied, estimated as the distances between the molecule interaction profiles and 1420 proteins of the human proteome. The distances between proteomic profiles were evaluated using the Kolmogorov test. B – protein activation constants (EC<sub>50</sub>). Protein nomenclature is provided in the Table. C – protein inhibition constants (IC<sub>50</sub>).



посредством фолатов) и важны для модуляции активности этого рецептора [20].

Установлено существенное отличие в константе активации рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1R): значение EC50 для ДХИ были в 2,4 раза ниже (EC50 = 657 нмоль/л), чем для МИ (EC50 = 1561 нмоль/л). Иначе говоря, ДХИ в 2,4 раза более активен, чем МИ, по отношению к рецептору IGF1R, активность которого важна для поддержания мышечной массы и профилактики саркопении [21].

### Влияние на рецепцию гонадотропина

Стереоизомеры инозитола и молекулы сравнение по-разному влияли на активность рецептора гонадотропина (GNRHR). Обращает на себя внимание весьма низкая активность метформина на рецептор (EC50 >3000 нмоль/л), в то время как МИ (EC50 = 1260 нмоль/л) и ДХИ (EC50 = 970 нмоль/л) активировали передачу сигнала от рецептора ГнРГ в значительно меньших концентрациях.

### Влияние исследованных молекул на нейротрансмиссию и стресс

Нарушения обмена глюкозы стимулируют нарушения нейротрансмиссии. В свою очередь, состояние хронического стресса и тревожности приводит к скачкам концентраций

глюкозы в крови и участвует в формировании глюкозотолерантности. Поэтому важным аспектом лечения глюкозотолерантности является модуляция стрессовых реакций.

Интересным отличием между эффектами стереоизомеров инозитола и метформина является их воздействие на ГАМК-А-рецепторы, активация которых важна для преодоления стресса. Напомним, что активация ГАМК-А-рецепторов тормозит передачу избыточного нервного возбуждения. Активация передачи сигнала от ГАМК-А-рецепторов молекулами МИ и ДХИ достигалась при гораздо более низких концентрациях (EC50 = 720...1040 нмоль/л), чем в случае молекул метформина и фолиевой кислоты (EC50 >4000 нмоль/л). Повышение ГАМК-ергической активности тормозит формирование метаболических нарушений у крыс с моделью СПКЯ, вызванной летрозолом [22]. Важно подчеркнуть, что нейроэндокринная регуляция овуляции включает взаимодействия между секрецией ГАМК, нейропептидами кистептином и нейрокинином, которые модулируют активность рецептора гонадотропина [23]. Активность ГАМК-А-рецепторов также важна для снижения дисфории при предменструальном синдроме [24].

Помимо различий в воздействии исследованных молекул на активацию ГАМК-ергической нейротрансмиссии, следует отметить различия в воздействии МИ и ДХИ на обратный захват серотонина. Данный процесс осуществляется Na-за-

Таблица. Различия в функциональных категориях белков протеомного профиля, активность которых по-разному регулируется мио-инозитолом и D-хиро-инозитолом  
*Table. Differences in functional categories of proteins from the proteomic profile whose activity is regulated by myo-inositol and D-chiro-inositol in a different way*

Ген / Gene	Белок / Protein	Функция / Function
INSR	Рецептор инсулина / <i>Insulin receptor</i>	Опосредует эффекты инсулина / <i>Mediates effects of insulin</i>
IGF1R	Рецептор ИФР1 / <i>IGF-1 receptor</i>	Биологические эффекты ИФР1 / <i>Biological effects of IGF-1 receptor</i>
PPARG	Рецептор пролифераторов пероксисом гамма / <i>Peroxisome proliferator-activated receptor gamma</i>	Антидиабетический эффект / <i>Antidiabetic effect</i>
NR1H3	X-рецептор (LXR альфа и LXR бета) / <i>X-receptor (LXR alpha and LXR beta)</i>	Торможение атеросклероза, воспаления, инсулинорезистентности / <i>Prevention of atherosclerosis, inflammation, and insulin resistance</i>
GNRHR	Рецептор ГнРГ / <i>GnRH receptor</i>	Биологические эффекты ГнРГ / <i>Biological effects of GnRH</i>
RNASEL	РНКаза L / <i>RNase L</i>	Противовирусная защита / <i>Antiviral protection</i>
GABRA1	ГАМК-рецептор A1 / <i>GABA-A1 receptor</i>	Биологические эффекты ГАМК / <i>Biological effects of GABA</i>
ALOX5	Белок, активирующий 5-липоксигеназу / <i>5-lipoxygenase activating protein</i>	Синтез провоспалительных лейкотриенов / <i>Synthesis of proinflammatory leukotrienes</i>
ADORA1	Рецептор аденозина A1 / <i>Adenosine A1 receptor</i>	Регуляция оксигенации крови / <i>Regulation of blood oxygenation</i>
AR	Рецептор андрогенов / <i>Androgen receptor</i>	Рецептор андрогенов / <i>Androgen receptor</i>
CYP19A1	Ароматаза / <i>Aromatase</i>	Переработка андрогенов / <i>Processing of androgens</i>
CASP8	Каспаза-8 / <i>Caspase-8</i>	Апоптоз / <i>Apoptosis</i>
CDK1	Циклинзависимая киназа CDK1 / <i>Cyclin-dependent kinase 1 (CDK1)</i>	Цикл деления клеток / <i>Cell-division cycle</i>
CDK2	Циклинзависимая киназа CDK2 / <i>Cyclin-dependent kinase 2 (CDK2)</i>	Цикл деления клеток / <i>Cell-division cycle</i>
CDK5	Циклинзависимая киназа CDK5 / <i>Cyclin-dependent kinase 5 (CDK5)</i>	Цикл деления клеток / <i>Cell-division cycle</i>
HSD17B1	Эстрадиол 17-бета-дегидрогеназа 1 / <i>Estradiol 17-beta-dehydrogenase</i>	Метаболизм тестостерона / <i>Testosterone metabolism</i>
GHSR	Грелиновый рецептор / <i>Ghrelin receptor</i>	Регуляция аппетита / <i>Appetite regulation</i>
ICAM1	Молекула межклеточной адгезии ICAM-1 / <i>Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)</i>	Лиганд рецептора LFA-1 на лейкоцитах / <i>LFA-1 ligand on white blood cells</i>
IRAK4	Интерлейкин-1 рецептор-ассоциированная киназа 4 / <i>Interleukin-1 receptor-associated kinase 4</i>	Опосредует эффекты интерлейкина-1 / <i>Mediates effects of interleukin-1</i>
MMP15	Матриксная металлопротеиназа 15 / <i>Matrix metalloproteinase 15</i>	Воспаление / <i>Inflammation</i>
MMP12	Матриксная металлопротеиназа-12 / <i>Matrix metalloproteinase 12</i>	Активация хемокинов и цитокинов / <i>Activation of chemokines and cytokines</i>
MMP25	Матриксная металлопротеиназа-25 / <i>Matrix metalloproteinase 25</i>	Воспаление / <i>Inflammation</i>
MMP8	Матриксная металлопротеиназа-8 / <i>Matrix metalloproteinase 8</i>	Воспаление / <i>Inflammation</i>
SLC6A4	Натрий-зависимый транспортер серотонина / <i>Sodium-dependent serotonin transporter</i>	Обратный захват серотонина / <i>Serotonin reuptake</i>
TLR4	Toll-подобный рецептор 4 / <i>Toll-like receptor 4</i>	Провоспалительные реакции / <i>Proinflammatory reactions</i>
IKKBK	Ингибитор ядерного фактора каппа-В киназы субъединицы бета / <i>Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta</i>	Воспаление / <i>Inflammation</i>
AIK	Аврора 2 киназа / <i>Aurora-2 kinase</i>	Воспаление, онкопротекция / <i>Inflammation, antitumor effect</i>

висимым транспортером серотонина SLC6A4, который удаляет серотонин из синаптической щели. ДХИ в большей степени ингибировал транспортер SLC6A4 (IC50 = 1030 нмоль/л), чем МИ (IC50 = 1927 нмоль/л), что соответствует усилению серотонинергической нейротрансмиссии. Усиление серотонинергических сигналов, также как и ГАМК-ергических, способствует снижению дисфории при ПМС [24]. Кроме того, активация рецепторов серотонина 5-HT2 стимулирует предвулаторный всплеск концентраций ЛГ и пролактина [25].

#### **Хемореактомный анализ протеомных эффектов: противоопухолевое действие**

У женщин, страдающих СПКЯ или сахарным диабетом, многократно повышен риск развития опухолевых заболеваний (рак молочной железы, толстого кишечника, рак яичников). В предыдущем разделе было показано, что противоопухолевые эффекты ДХИ могут быть более выражены, чем эффекты МИ. Этим результатам, полученным для различных линий опухолевых клеток (рис. 3), соответствуют результаты анализа белков протеома, представленные на рис. 5С. В частности, ДХИ в большей степени, чем МИ, ингибировал циклин-зависимые киназы CDK1, CDK2, CDK5 (IC50 = 400...1100 нмоль/л для ДХИ, 940...2200 нмоль/л для МИ и 1000...4500 нмоль/л для метформина), которые поддерживают пролиферацию опухолевых клеток [26]. ДХИ также ингибировал аврора-2-киназу AIK, избыточная активность которой стимулирует онкотрансформацию клеток. Дополнительно противоопухолевые эффекты ДХИ могут осуществляться посредством ингибирования рецептора андрогенов (AR) и эстрадиол 17-бета-дегидрогеназы-1 (HSD17B1), которая представляет собой потенциальный таргетный белок препаратов для лечения опухолей молочных желез [27] (ДХИ: IC50 = 390 нмоль/л, МИ: IC50 >3000 нмоль/л).

#### **Хемореактомный анализ протеомных эффектов: противовоспалительное действие**

Для пациенток с дисбалансом половых гормонов на фоне инсулинорезистентности характерно системное хроническое воспаление. В результате исследования показано, что ДХИ лучше, чем другие исследованные молекулы инозитолов, ингибирует разнообразные белки, участвующие в поддержке системного воспаления. Например, ингибирование упоминаемых ранее циклин-зависимых киназ важно для физиологического разрешения воспалительного процесса [26]. Наиболее яркие отличия ДХИ от МИ были получены для матриксной металлопротеиназы MMP15 (ДХИ IC50 = 190 нмоль/л, МИ IC50 = 2201 нмоль/л). Матриксные металлопротеиназы задействованы в активации хемокинов и цитокинов, способствуя миграции макрофагов к месту воспаления. Матриксная металлопротеиназа MMP15 преимущественно экспрессируется в печени, плаценте, яичниках, толстом и тонком кишечнике. Активируя прожелатиназу А (MMP2), MMP15 также способствует инвазии колоний опухолевых клеток [28], так что ингибирование ДХИ матриксной металлопротеиназы MMP15 соответствует не только противовоспалительному, но и противоопухолевому действию

ДХИ в большей степени ингибирует провоспалительные белки ICAM1 (ДХИ IC50 = 1186 нмоль/л, МИ IC50 = 2005

нмоль/л) и IRAK4 (ДХИ IC50 = 2414 нмоль/л, МИ IC50 = 1225 нмоль/л), опосредующие эффекты провоспалительного интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ). Молекула межклеточной адгезии ICAM-1 индуцируется ИЛ-1 и фактором некроза опухолей (ФНО $\alpha$ ) в эндотелии сосудов, макрофагах и лимфоцитах. Молекула ICAM-1 является лигандом LFA-1-рецептора лейкоцитов, посредством которого лейкоциты связываются с эндотелиальными клетками и трансмигрируют из сосудистого русла в ткани [29]. Фолиевая кислота (IC50 = 390 нмоль/л) также снижает общую активность ICAM-1, способствуя снижению растворимой формы белка ICAM-1 в крови [30].

Интерлейкин-1-рецептор-ассоциированная киназа IRAK4 является сигнальным белком, которая опосредует эффекты интерлейкина-1 и эффекты активации липополисахаридами бактериальных и вирусных антигенов Toll-подобного рецептора TLR4. В реализации эффектов рецептора TLR4 также принимает участие киназа IKKB, активирующая провоспалительный транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B. Отметим, что ДХИ в большей степени, чем МИ, ингибирует все эти сигнальные белки каскада активации NF- $\kappa$ B (IRAK4, TLR4, IKKB, см. рис. 5).

#### **Хемореактомный анализ протеомных эффектов: потенциальное воздействие на аппетит**

Интересно отметить, что МИ, ДХИ и фолиевая кислота могут ингибировать грелиновый рецептор GHSR (значения IC50 в диапазоне 87...132 нмоль/л). Как известно, активация рецептора грелина стимулирует аппетит, а антагонисты рецептора GHSR обладают анорексигенным эффектом. Грелин опосредует сложные взаимодействия между ожирением и репродуктивной осью [31], поэтому указанные молекулы могут быть полезны в лечении бесплодия, ассоциированного с ожирением.

### **Заключение**

Средства на основе инозитолов (стереоизомеров циклогексан-1,2,3,4,5,6-гексола) используются для компенсации инсулинорезистентности, особенно у пациенток с нарушениями менструального цикла и функции яичников.

В работе представлены результаты сравнительного хемореактомного анализа четырех биологически активных стереоизомеров: мио-инозитола, D-хиро-инозитола, нео-инозитола и скилло-инозитола, а также фолиевой кислоты и метформина. Оценка свойств исследуемых молекул проведена на уровнях метаболизма, протеома и реактома человека. Получены особенности распределения, фармакокинетические и фармакодинамические параметры. Показано, что эффекты ДХИ и СКИ существенно отличаются от эффектов МИ и НИ.

В представленных на российском рынке инозитоловых препаратах используется, как правило, только МИ. Одним из средств, содержащим ДХИ, является Дикироген (пр-во Pizeta Pharma S.p.A., номер свидетельства о государственной регистрации RU.77.99.88.003.R.003252.09.19), содержащий 1000 мг МИ и 200 мг ДХИ. Кроме того, Дикироген содержит 200 мкг фолиевой кислоты и 5 мг марганца в форме органической соли с высокой биодоступностью (марганца

пидолат). Марганец [32, 33] и фолиевая кислота являются синергистами инозитолов, повышают восприимчивость тканей к инсулину, клеток яичников к гонадотропину, лютеинизирующему и фолликулостимулирующему гормонам (тем самым повышая частоту овуляторных циклов) и эффективность профилактики врожденных пороков развития плода [4].

### Информация о финансировании

Исследование по части витамина  $B_{12}$  выполнено на средства гранта Российского научного фонда (проект №20-12-00175), Ивановский государственный химико-технологический университет.

### Financial support

The part of the study related to vitamin  $B_{12}$  was funded by a grant from the Russian Science Foundation (project No. 20-12-00175), Ivanovo State University of Chemical Technology, Ivanovo, Russian Federation.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

## Литература/References

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Громов АН, Лиманова ОА. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013;28:32-41. / Limanova OA, Gromova OA, Torshin IYu, Gromov AN, Grishina TR. Systematic analysis of molecular mechanisms and physiological effects of myo-inositol: findings of molecular biology, experimental and clinical medicine. Effektivnaja farmakoterapija. 2013;28:32-41. (In Russian).
2. Larner J. D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. Int J Exp Diabetes Res. 2002;3(1):47-60. DOI: 10.1080/15604280212528
3. Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачёва АГ, Тетруашвили НК. Роли миоинозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения РМЖ. Мать и дитя. 2018;1:88-95 / Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, Tetrushvili NK. Roles of myo-inositol in maintaining women's reproductive health. Increase effectiveness of in vitro fertilization techniques. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):88-95. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95 (In Russian).
4. Громова ОА, Торшин ИЮ, Уварова ЕВ, Тапильская НИ, Калачева АГ. Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола. Гинекология. 2020;22(3):21-28. / Gromova OA, Torshin IYu, Uvarova EV, Tapil'skaya NI, Kalacheva AG. Systematic analysis of the biological roles and pharmacological properties of D-chiro-inositol. Gynecology. 2020;22(3):21-28. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200210 (In Russian).
5. Torshin IYu (Ed. Gromova OA). Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. NY, Nova Biomedical Books Publ, 2009. In "Bioinformatics in the Post-Genomic Era" series.
6. Торшин ИЮ, Громова ОА, Сардарян ИС, Федотова ЛЭ. Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2017;117(1-2):75-83. / Torshin IYu, Gromova OA, Sardaryan IS, Fedotova LE. A comparative chemoreactome analysis of mexidol. Zh Nevrol Psikhiatr Im S.S.Korsakova. 2017;117(1-2):75-83. DOI: 10.17116/jnevro.20171171275-84 (In Russian).
7. Торшин ИЮ, Громова ОА, Стаховская ЛВ, Семёнов ВА, Громов АН. Дифференциальный хемореактомный анализ синергидных комбинаций толперизона и нестероидных противовоспалительных препаратов. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;1(2):78-85. / Torshin IYu, Gromova OA, Stakhovskaya LV, Semenov VA, Gromov AN. Differential chemoreactome analysis of synergistic combinations of tolperisone and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika (Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics). 2019;11(2):78-85. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-2-78-85 (In Russian).
8. Wishart DS, Tzur D, Knox C, Eisner R, Guo AC, Young N, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. Nucleic Acids Res. 2007 Jan;35(Database issue):D521-6. DOI: 10.1093/nar/gkl923
9. Von Mering C, Jensen LJ, Snel B, Hooper SD, Krupp M, Foglierini M, et al. STRING: known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms. Nucleic Acids Res. 2005 Jan 1;33(Database issue):D433-7. DOI: 10.1093/nar/gki005
10. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. Nucleic Acids Res. 2019 Jan 8;47(D1):D1102-D1109. DOI: 10.1093/nar/gky1033
11. Torshin IYu. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. Pattern Recognit. Image Anal. 2011;21:652-662. DOI: 10.1134/S1054661811040171
12. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. Pattern Recognit. Image Anal. 2014;24:11-23. DOI: 10.1134/S1054661814010209
13. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: Part 2. Local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. Pattern Recognit. Image Anal. 2014;24:196-208. DOI: 10.1134/S1054661814020151
14. Ruf JC, Ciavatti M, Gustafsson T, Renaud S. Effect of D-myo-inositol on platelet function and composition and on cataract development in streptozotocin-induced diabetic rats. Biochem Med Metab Biol. 1992 Aug;48(1):46-55. DOI: 10.1016/0885-4505(92)90047-3
15. Pan K, Nelson RA, Wactawski-Wende J, Lee DJ, Manson JE, Aragaki AK, et al. Insulin Resistance and Cancer-Specific and All-Cause Mortality in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative. J Natl Cancer Inst. 2020 Feb 1; 112(2):170-178. DOI: 10.1093/jnci/djz069
16. Pan K, Chlebowski RT, Mortimer JE, Gunther MJ, Rohan T, Vitolins MZ, et al. Insulin resistance and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. Cancer. 2020 Aug 15;126(16):3638-3647. DOI: 10.1002/cncr.33002
17. Alfieri JA, Martin AD, Takeda J, Kondoh G, Myles DG, Primakoff P. Infertility in female mice with an oocyte-specific knockout of GPI-anchored proteins. J Cell Sci. 2003 Jun 1;116(Pt 11):2149-55. DOI: 10.1242/jcs.00430
18. Kim JW, Park HJ, Chae SK, Ahn JH, DO GY, Choo YK, et al. Ganglioside GD1a promotes oocyte maturation, furthers preimplantation development, and increases blastocyst quality in pigs. J Reprod Dev. 2016 Jun 17;62(3):249-55. DOI: 10.1262/jrd.2015-083
19. Babchia N, Calipel A, Mouriaux F, Faussat AM, Mascarelli F. The PI3K/Akt and mTOR/P70S6K signaling pathways in human uveal melanoma cells: interaction with B-Raf/ERK. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 Jan;51(1):421-9. DOI: 10.1167/iovs.09-3974
20. Sie KK, Li J, Ly A, Sohn KJ, Croxford R, Kim YI. Effect of maternal and postweaning folic acid supplementation on global and gene-specific DNA methylation in the liver of the rat offspring. Mol Nutr Food Res. 2013 Apr;57(4):677-85. DOI: 10.1002/mnfr.201200186

21. Bian A, Ma Y, Zhou X, Guo Y, Wang W, Zhang Y, et al. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Apr 7;21(1):214. DOI: 10.1186/s12891-020-03236-y
22. Ullah A, Jahan S, Razak S, Pirzada M, Ullah H, Almajwal A, et al. Protective effects of GABA against metabolic and reproductive disturbances in letrozole induced polycystic ovarian syndrome in rats. *J Ovarian Res*. 2017 Sep 15;10(1):62. DOI: 10.1186/s13048-017-0359-7
23. Liu JH, Patel B, Collins G. Central Causes of Amenorrhea. 2016 Mar 1. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dungan K, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
24. Lanza di Scalea T, Pearlstein T. Premenstrual Dysphoric Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2017 Jun;40(2):201-216. DOI: 10.1016/j.psc.2017.01.002
25. Tanaka E, Baba N, Toshiida K, Suzuki K. Evidence for 5-HT<sub>2</sub> receptor involvement in the stimulation of preovulatory LH and prolactin release and ovulation in normal cycling rats. *Life Sci*. 1993;52(7):669-676. DOI: 10.1016/0024-3205(93)90459-g
26. Rossi AG, Sawatzky DA, Walker A, Ward C, Sheldrake TA, Riley NA, et al. Cyclin-dependent kinase inhibitors enhance the resolution of inflammation by promoting inflammatory cell apoptosis. *Nat Med*. 2006 Sep;12(9):1056-64. DOI: 10.1038/nm1468
27. Aka JA, Mazumdar M, Chen CQ, Poirier D, Lin SX. 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 stimulates breast cancer by dihydrotestosterone inactivation in addition to estradiol production. *Mol Endocrinol*. 2010 Apr;24(4):832-45. DOI: 10.1210/me.2009-0468
28. Zheng S, Wu H, Wang F, Lv J, Lu J, Fang Q, et al. The oncoprotein HBXIP facilitates metastasis of hepatocellular carcinoma cells by activation of MMP15 expression. *Cancer Manag Res*. 2019 May 16;11:4529-4540. DOI: 10.2147/CMAR.S198783
29. Yang L, Froio RM, Sciuto TE, Dvorak AM, Alon R, Luscinskas FW. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow. *Blood*. 2005 Jul 15;106(2):584-92. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4942
30. Baszczuk A, Kopczyński Z, Kopczyński J, Cymerys M, Thielemann A, Bielawska L, et al. Impact of administration of folic acid on selected indicators of inflammation in patients with primary arterial hypertension. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2015 Apr 7;69:429-35. DOI: 10.5604/17322693.1148336
31. Michalakakis K, Mintzioti G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism*. 2013 Apr;62(4):457-78. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.012
32. Громова ОА, Андреева ЕН, Торшин ИЮ, Тапильская НИ, Уварова ЕВ. 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. / Gromova OA, Andreeva EN, Torshin IYu, Tapil'skaya NI, Uvarova EV. 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. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(1):103-113. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-103-113 (In Russian).
33. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тапильская НИ, Галустян АН. Системно-биологический анализ синергидного воздействия прогестерона, витаминов и микроэлементов на нейропротекцию и развитие мозга плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019;18(6):65-75. / Gromova OA, Torshin IYu, Tapil'skaya NI, Galustyan AN. Systemic-biological analysis of synergic impact of progesterone, vitamins and trace elements on neuroprotection and fetal brain development. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2019;18(6):65-75. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-6-65-75. (In Russian).

**Информация о соавторах:**

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

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](mailto:elena-uvarova@yandex.ru)

Майорова Лариса Александровна, доктор физико-математических наук, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории Технологии Ленгмюра–Блоджетт Института макрогетероциклических соединений, Ивановский государственный химико-технологический университет  
 Адрес 153000 Иваново, Шереметевский пр-т, 7  
 Телефон: (915) 843-5775  
 E-mail: [maiorova.larissa@gmail.com](mailto:maiorova.larissa@gmail.com)  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3172-5621>

Тапильская Наталья Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела репродуктологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О.Отта, профессор кафедры акушерства и гинекологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического университета  
 Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3  
 Телефон: (921) 933-61-26  
 E-mail: [tapnatalia@yandex.ru](mailto:tapnatalia@yandex.ru)  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5309-0087>

**Information about co-authors:**

Ivan Yu. Torshin, PhD in Chemistry, PhD in Applied Mathematics, 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>

Elena V. Uvarova, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, professor, head of the 2<sup>nd</sup> 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](mailto:elena-uvarova@yandex.ru)

Larisa A. Mayorova, PhD, DSc in physics and mathematics, leading research fellow, head of the Laboratory of Langmuir–Blodgett Technique, Institute of Macrocyclic Compounds, Ivanovo State University of Chemical Technology  
 Address: 7 Sheremetevskii ave., Ivanovo, 153000 Russian Federation  
 Phone: (915)-843-5775  
 E-mail: [maiorova.larissa@gmail.com](mailto:maiorova.larissa@gmail.com)  
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3172-5621>

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, 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>

## Влияние добавок витамина D<sub>3</sub> во время беременности на риск преэклампсии – рандомизированное контролируемое исследование

**Введение.** Витамин D играет ключевую роль в децидуализации и имплантации плаценты. Недавние исследования показали, что низкий уровень витамина D<sub>3</sub> «25-гидроксивитамин D (25 [ОН] D)» в сыворотке крови является фактором риска преэклампсии. Последние данные подтверждают роль лечения дефицита витамина D<sub>3</sub> в снижении риска преэклампсии. Целью этого исследования является определение влияния дородовых добавок витамина D<sub>3</sub> на риск преэклампсии и изучение эффекта дозы при достижении нормального уровня витамина D<sub>3</sub>.

**Метод.** Открытое рандомизированное контролируемое исследование было проведено с участием 179 беременных женщин, обратившихся в женскую консультацию King Fahad Medical City с октября 2012 по октябрь 2015 гг. Пациенты в возрасте менее 20 или более 40 лет, беременность с аномалиями плода, гипертония в анамнезе, преэклампсия, повторный выкидыш, хроническое заболевание почек или печени и злокачественные новообразования были исключены из исследования. Сыворотка 25 [ОН] D анализировалась в течение первого триместра (между 6 и 12 неделями беременности). Пациенты с дефицитом витамина D<sub>3</sub> (уровень в сыворотке <25 нмоль / л) были включены в исследование и рандомизированы для приема 400 МЕ витамина D<sub>3</sub> (группа 1) по сравнению с 4000 МЕ (группа 2). Обе группы сравнивали по распространенности преэклампсии и влиянию дозы на уровень витамина D.

**Результаты.** Из 179 включенных беременных 164 завершили исследование. Среднее значение 25 [ОН] D у матери было значительно увеличено в группе 2 с  $16,3 \pm 5$  нмоль/мл до  $72,3 \pm 30,9$  нмоль / мл по сравнению с группой 1 с  $17,5 \pm 6,7$  нмоль / мл до  $35,3 \pm 20,7$  нмоль / мл ( $p > 0,0001$ ). Снижение относительного риска (RRR) для достижения  $\geq 75$  нмоль / л перед родами было значительно выше (RRR 93,2 [CI 79-98] при лечении 4000 МЕ. Общая частота преэклампсии в исследуемой популяции составила 4,3%. По сравнению с группой 1, группа 2 сообщила о меньшем количестве случаев преэклампсии в течение периода исследования (8,6% против 1,2%;  $p < 0,05$ ). Общее количество СЗРП было меньше во 2 группе (9,6%) по сравнению с группой 1 (22,2%). %;  $p = 0,027$ . Однако другие акушерские исходы в обеих группах были сопоставимы.

**Заключение.** Добавка витамина D в группе с его дефицитом снижает риск преэклампсии и СЗРП в зависимости от дозы. Однако для определения оптимальной дозировки витамина D<sub>3</sub> в этой группе необходимы более крупные клинические испытания.

Ali AM, Alobaid A, Malhis TN, Khattab AF.

Effect of vitamin D<sub>3</sub> supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia - Randomized controlled trial.

Clin Nutr. 2019 Apr;38(2):557-563.

DOI: 10.1016/j.clnu.2018.02.023.

Women Specialized Hospital, King Fahad Medical City, Saudi Arabia

# ДИ К ИРОГЕН

Женское здоровье  
на высоте

без приёма гормонов



Реклама

## 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

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ  
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ