

Коррекция метаболической дисфункции как метод восстановления функции репродуктивной системы у женщин

Г.Е. Чернуха[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>, c-galina1@yandex.ru

В.А. Пронина, <https://orcid.org/0000-0003-4566-4065>, ver22595@yandex.ru

Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

Инсулинорезистентность является основным патогенетическим компонентом многих метаболических заболеваний, включая ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гестационный сахарный диабет, а также синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Несмотря на то что на сегодняшний день механизмы формирования инсулинорезистентности не установлены, одним из перспективных направлений в настоящее время является поиск потенциальных терапевтических стратегий для ее коррекции, ввиду того, что это также улучшает течение сопутствующего основного заболевания. Инсулиносенситайзеры являются общепризнанным методом терапии СПКЯ по причине своей безопасности и эффективности в отношении нормализации метаболического и эндокринного профиля пациенток с синдромом поликистозных яичников. Ведущую позицию в этом направлении занимает комбинация мио-инозитола (МИ) с D-хиро-инозитолом (ДХИ) в соотношении 40:1, являющаяся, согласно проведенным исследованиям, сопоставимой с концентрацией инозитолов в плазме крови здоровых женщин. Такое соотношение МИ/ДХИ является эффективным как для нормализации метаболического профиля, так и для регуляции менструального цикла и преодоления ановуляторного бесплодия. Анализ литературы показал, что ряд биологически активных веществ, таких как фолиевая кислота, витамин D и альфа-липоевая кислота, в сочетании с инсулиносенситайзерами обладает дополнительными преимуществами, что дает основания для продолжения исследований в отношении их значимости как компонентов комбинированного лечения, а также в поиске оптимальной дозы и продолжительности такой терапии.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, инсулиносенситайзеры, мио-инозитол, D-хиро-инозитол

Для цитирования: Чернуха Г.Е., Пронина В.А. Коррекция метаболической дисфункции как метод восстановления функции репродуктивной системы у женщин. *Медицинский совет.* 2023;17(5):90–97. <https://doi.org/10.21518/ms2023-087>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic dysfunction correction as a method of restoring the function of the reproductive system in women

Galina E. Chernukha[✉], <https://orcid.org/0000-0002-9065-5689>, c-galina1@yandex.ru

Veronika A. Pronina, <https://orcid.org/0000-0003-4566-4065>, ver22595@yandex.ru

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Insulin resistance is the main pathogenetic component of many metabolic diseases, including obesity, type 2 diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, and polycystic ovary syndrome (PCOS). Despite the fact that to date the mechanisms of insulin resistance formation have not been established, one of the promising directions at present is the search for potential therapeutic strategies for its correction, due to the fact that this also improves the course of the concomitant underlying disease. Insulin sensitizers are a generally recognized method of PCOS therapy due to their safety and effectiveness in normalizing the metabolic and endocrine profile of patients with polycystic ovary syndrome. The leading position in this direction is occupied by the combination of myo-inositol (MI) with D-chiro-inositol (DHI) in a ratio of 40:1, which, according to the conducted studies, is comparable to the concentration of inositols in the blood plasma of healthy women. This ratio of MI/DHI is effective both for normalization of the metabolic profile, and for regulation of the menstrual cycle and overcoming anovulatory infertility. An analysis of the literature has shown that a number of biologically active substances, such as folic acid, vitamin D and alpha-lipoic acid, in combination with insulin sensitizers, have additional advantages, which gives grounds for continuing research on their significance as components of combined treatment, as well as in the search for the optimal dose and duration of such therapy.

Keywords: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, insulin sensitizers, myo-inositol, D-chiro-inositol

ВВЕДЕНИЕ

Инсулинорезистентность (ИР) играет ключевую роль в генезе метаболической дисфункции, ассоциированной не только с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД), но и с рядом гинекологических заболеваний, в основе которых лежит ановуляция, сопряженная со снижением фертильности, гестационными осложнениями и онкологическими рисками [1]. На сегодняшний день ИР считается междисциплинарной проблемой, которая актуальна для эндокринологов, кардиологов, терапевтов, диетологов и гинекологов.

ИР чаще трактуется как генетически детерминированное нарушение рецепторных и пострецепторных механизмов действия инсулина, приводящее к неспособности инсулинчувствительных тканей адекватно реагировать на стимуляцию инсулином при достаточной его концентрации в сыворотке крови, что сопровождается снижением утилизации глюкозы периферическими тканями (жировой, мышечной, печени) [2].

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Механизмы развития ИР до конца не установлены, но в научной литературе широко обсуждаются различные гипотезы ее формирования. Считается, что ИР может развиваться вследствие нарушений на одном из трех уровней: дорецепторном, рецепторном или пострецепторном. На дорецепторном уровне ее причиной является продукция аномального инсулина вследствие возникновения мутаций кодирующего его гена, а также появления аутоантител к инсулину или его замещения проинсулином. Нарушения на рецепторном уровне связаны со снижением восприимчивости к инсулину вследствие уменьшения количества и/или аффинности его рецепторов в связи с возникновением мутаций рецептора инсулина или блокирующих их аутоантител. Пострецепторный тип ИР возникает вследствие нарушений передачи инсулинового сигнала. На фоне чрезмерного фосфорилирования серина и уменьшения фосфорилирования тирозина отмечается снижение активности PI3K сигнального пути, который активирует транспортеры глюкозы. Нарушение транспортеров глюкозы в виде снижения количества белка-переносчика глюкозы 4-го типа (GLUT4) в адипоцитах приводит к снижению потребления глюкозы и формированию компенсаторной гиперинсулинемии (ГИ). Имеются данные о том, что ИР может формироваться также за счет aberrантной аутофагии в гранулезных клетках за счет накопления HMBG1, а также в результате митохондриальной дисфункции и оксидативного стресса [3, 4]. На сегодняшний день обсуждается вклад кишечной микробиоты в возникновение ИР при СПКЯ.

Предполагается, что нарушение состава микробиоты кишечника, в т. ч. снижение ее бактериального разнообразия, может приводить к повышению проницаемости кишечного барьера, что, в свою очередь, способствует транслокации бактериального эндотоксина липополисахарида (ЛПС) через энтероциты в кровоток с последующей эндотоксемией и развитием хронического субклинического воспаления и ИР [5].

Понимание механизмов развития резистентности к инсулину необходимо для совершенствования методов терапии заболеваний, сопряженных с ее наличием. В качестве наиболее яркого примера нарушений репродуктивной системы, ассоциированной с ИР, рассматривается синдром поликистозных яичников (СПКЯ), частота которого достигает 15–20%.

ИНСУЛИРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Согласно данным литературы, при СПКЯ более чем у половины женщин выявляется избыток массы тела или ожирение, в 60–70% случаев наблюдаются ИР и ГИ, на фоне этого примерно у каждой 3-й пациентки формируется нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), а у каждой 10-й – СД или отягощенный семейный анамнез по данному заболеванию [6]. Важно отметить, что частота ИР зависит от индекса массы тела (ИМТ) и составляет примерно 30–40% среди пациенток с нормальной массой тела и 60–70% – с ожирением [7]. Метаболические нарушения могут быть также связаны с фенотипом СПКЯ. В ряде исследований было продемонстрировано, что женщины с ановуляторными андрогенными фенотипами А и В, как правило, страдают ожирением и в большей степени подвержены формированию метаболических нарушений, в отличие от женщин, имеющих неандрогенный фенотип D [8–10]. В одном из исследований были приведены данные, убедительно показывающие эти различия. Так, при классическом фенотипе СПКЯ частота выявления ИР достигла 80,4%, а метаболического синдрома – 39,1%, тогда как при овуляторном и неандрогенном фенотипах показатели ИР составили 65,0 и 38,1%, метаболического синдрома (МС) – 28,6 и 9,5% соответственно [11]. Гетерогенность клинических и эндокринно-метаболических проявлений СПКЯ послужила основой для изучения молекулярно-генетических характеристик синдрома. В недавнем исследовании, опубликованном в 2020 г., с помощью кластерного анализа фенотипических признаков 893 пациенток с СПКЯ были установлены лишь два физиологически значимых его подтипа: репродуктивный, характеризующийся более высоким уровнем лютеинизирующего гормона (ЛГ) и глобулина, связывающего

половые гормоны (ГСПГ), с относительно низкими значениями ИМТ и базального инсулина – и метаболический с более высоким ИМТ, базальным уровнем глюкозы и инсулина при более низких показателях ГСПГ и ЛГ [12]. Исходя из предрасположенности отдельных фенотипов к метаболическим нарушениям, становится очевидной взаимосвязь ИР с гиперандрогенией и овуляторной дисфункцией. ГИ может оказывать влияние на формирование СПКЯ за счет как центральных механизмов путем изменения секреции ЛГ и синергизма с ним, так и периферических, которые считаются более значимыми. Это повышение активности ферментных систем и стимуляции синтеза андрогенов в яичнике и надпочечнике, а также снижение продукции транспортных белков в печени, связывающих инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) и половые стероиды, что способствует повышению активных фракций андрогенов, приводит к задержке роста антральных фолликулов, ановуляции, задержкам менструаций и бесплодию [13–15].

Как известно, существенный вклад в развитие ИР вносит избыток жировой ткани, наличие которого, по данным одного из исследований, повышает риск формирования НТГ более чем в 11 раз, ГИ и дислипидемии – в 3 раза. При этом существует такое понятие, как «скрытое ожирение», характеризующееся избытком общей жировой ткани при нормальном весе и ИМТ. Результаты проведенного нами ранее исследования показали, что оно выявляется более чем у половины пациенток с СПКЯ и в 100% случаев – при ИМТ ≥ 23 кг/м². Среди женщин со «скрытым ожирением» ИР была диагностирована у каждой 3-й, НТГ – у каждой 6-й, в то время как в группе сравнения эти показатели были в 3 и 6 раз меньше, что говорит о существенном вкладе жировой ткани в формирование ИР [16]. При наличии ожирения, преимущественно висцерального типа, происходят изменения на рецепторном и пострецепторном уровнях – уменьшается количество рецепторов к инсулину, а также снижается активность тирозинкиназы [17]. Кроме того, избыток жировой ткани приводит к формированию хронического субклинического воспаления, характеризующегося повышением концентрации провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α и др.) и С-реактивного белка, что, в свою очередь, повышает риск метаболических осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний [18, 19].

С целью коррекции эндокринных и метаболических нарушений у пациенток с СПКЯ широко применяются негормональные методы терапии. Модификация образа жизни предложена как первая линия в лечении ожирения, а также при СПКЯ и ИМТ ≥ 25 кг/м². Рекомендовано придерживаться многокомпонентного подхода, включающего диету, физические нагрузки и поведенческие стратегии. Установлено, что снижение массы тела на 10–15% в течение 6 мес. приводит к увеличению частоты овуляций в 3,7 раза, частоты регуляции цикла – в 5,6 раза [20]. В рандомизированном контролируемом исследовании с использованием трехкомпонентной модификации образа жизни проводилась оценка

метаболического профиля пациенток с СПКЯ и ИМТ > 25 кг/м² в течение 1 года, было продемонстрировано снижение распространенности метаболического синдрома с 41,9 до 25,3% (–16,5%) и с 49,8 до 28,2% (–21,6%) в группах, придерживающихся данного подхода с обеспечением онлайн-поддержки штатными специалистами и без нее, в то время как среди пациентов, которым было предложено снижать массу тела по своему усмотрению, частота МС увеличилась с 37,9 до 44,8% (+7,0%). Средняя потеря веса составила 7,87, 4,65 и 2,32 кг соответственно для каждой из групп [21]. Второй линией терапии ожирения для пациенток с ИМТ ≥ 30 кг/м² или ИМТ ≥ 27 кг/м² с сопутствующими осложнениями служит фармакотерапия, которая не противопоставляется модификации образа жизни, а дополняет ее. В случае морбидного ожирения в качестве третьей линии терапии может рассматриваться бариатрическая хирургия [22].

СОВРЕМЕННЫЕ СРЕДСТВА ТЕРАПИИ

У пациенток с избыточной массой тела при наличии ИР и НТГ, а также при СПКЯ применяются пероральные инсулиносенситайзеры (ИС), наиболее общепризнанным из которых является метформин (МФ). МФ обладает плейотропным действием, в печени уменьшает выработку глюкозы за счет подавления глюконеогенеза и гликогенолиза, в периферических тканях – стимулирует инсулиноопосредованный захват глюкозы транспортерами GLUT4 и гликогеноз, в желудочно-кишечном тракте – снижает всасывание глюкозы, а также интенсивность неспецифического воспаления за счет воздействия на кишечную микробиоту и торможение транспорта ЛПС через энтероциты [23]. Результаты многих крупных исследований демонстрируют положительное влияние МФ в отношении регуляции менструального цикла, снижения уровня андрогенов и резистентности к инсулину при СПКЯ. Однако прием МФ может быть сопряжен с возникновением побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как диарея, тошнота и боли в животе, что нередко приводит к отказу пациенток от продолжения терапии. Поэтому в качестве альтернативы МФ все чаще выступают другие инсулиносенситайзеры, в частности инозитолы, не уступающие ему по уровню безопасности и эффективности [24]. Они были впервые открыты в 1850 г. и представляют собой шестиатомные спирты циклогексана. В последние несколько десятилетий этот класс органических соединений привлек внимание клиницистов, в частности два его наиболее распространенных стереоизомера: мио-инозитол (МИ) и D-хиро-инозитол (ДХИ) [25]. МИ в форме фосфатидил-мио-инозитола, являясь компонентом клеточной стенки эукариотов, играет роль вторичного мессенджера для ряда гормонов. Так, МИ опосредует действие ФСГ, участвуя тем самым в регуляции фолликулогенеза. МИ участвует в пролиферации клеток – улучшает качество яйцеклеток, сперматозоидов и эмбрионов. В 2002 г. C. Chiu et al. впервые продемонстрировали

высокие концентрации мио-инозитола в фолликулярной жидкости, что коррелировало с качеством яйцеклеток. Эти результаты были подтверждены более поздним исследованием, где было показано, что среди пациенток, вступивших в программу ЭКО, концентрация МИ фолликулярной жидкости была выше в группе, где получили зрелые ооциты, в сравнении с группой, где были собраны незрелые и не оплодотворенные в дальнейшем ооциты ($35,6 \pm 3,1$ ммоль/л против $30,7 \pm 3,9$ ммоль/л соответственно, $p < 0,001$) [26].

Внутриклеточно МИ ингибирует аденилатциклазу, стимулируя встраивание переносчика GLUT4 в плазматическую мембрану, что способствует абсорбции глюкозы и снижению высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани [27, 28]. Под влиянием инсулина мио-инозитол посредством тканеспецифического фермента эпимеразы может превращаться в свой стереоизомер D-хиро-инозитол [29]. ДХИ повышает активность фермента гликогенсинтазы, регулирующей накопление гликогена в клетках печени и скелетных мышцах [28]. Кроме того, ДХИ, как и МИ, является вторичным мессенджером в сигнальных путях инсулина и ряда других гормонов посредством м-РНК и белков IRS2, PI3K и Akt-путей [30]. Благодаря этой активности ДХИ может создавать условия для дополнительной абсорбции глюкозы посредством повышения ее градиента концентрации [31]. Кроме того, ДХИ участвует во внутриклеточной продукции энергии через фермент пируватдегидрогеназа за счет смещения равновесия в сторону гликолиза. Избытки пирувата, являющегося конечным продуктом превращения глюкозы, через цикл Кребса, в свою очередь, участвуют в выработке АТФ [32, 33]. Благодаря всем этим механизмам инозитолы могут проявлять себя в качестве ИС, снижая концентрацию инсулина в сыворотке крови [34].

Важно отметить, что реакция превращения МИ в ДХИ односторонняя, а эндогенная продукция обоих изомеров инозитола меняется в зависимости от потребностей конкретной ткани-мишени. Известно, что при СД2 возникает снижение периферической чувствительности к инсулину, что приводит к уменьшению активности эпимеразы и, как следствие, продукции ДХИ [29, 35]. Однако согласно т. н. яичниковому парадоксу яичники никогда не становятся инсулинорезистентными и, следовательно, компенсаторная ГИ дополнительно стимулирует овариальную эпимеразную активность, вызывая избыточный синтез D-хиро-инозитола из мио-инозитола [36, 37]. Результаты исследований демонстрируют, что соотношение МИ к ДХИ в фолликулярной жидкости здоровых женщин составляет примерно 100:1, в то время как у пациенток с СПКЯ – около 0,2:1. Увеличение концентрации ДХИ способствует синтезу андрогенов, а истощение МИ ухудшает передачу ФСГ-опосредованных сигналов и качество ооцитов [32, 37]. Гипотеза яичникового парадокса при СПКЯ может объяснять, почему монотерапия D-хиро-инозитолом даже в высоких его концентрациях в ряде случаев не приводит к ожидаемым улучшениям метаболического и эндокринного профиля

у данной группы пациенток [38]. Более того, увеличение концентрации ДХИ может оказывать токсическое действие на яичники, ухудшая качество ооцитов и ответ яичников на проводимую терапию [39]. Помимо этого, как было сказано ранее, фермент эпимераза работает односторонне, следовательно, ДХИ не может быть повторно преобразован в МИ и поэтому действие последнего теряется. В течение последних лет, начиная с открытия того, что соотношение МИ/ДХИ в плазме крови здоровых женщин составляет примерно 40:1, в нескольких клинических исследованиях обнаружили, что именно такая комбинация инозитолов обеспечивает наилучший эффект в отношении метаболического, гормонального и репродуктивного профиля пациенток с СПКЯ [40, 41]. В подтверждение этому может выступать доклиническое исследование на животной модели СПКЯ с андрогеноподобным фенотипом яичников. При анализе эффективности различных комбинаций МИ/ДХИ (5:1, 20:1, 40:1 и 80:1) было установлено, что наилучший эффект в отношении симптомов СПКЯ наблюдался при ежедневной дотации 420 мг/кг МИ/ДХИ в молярном соотношении 40:1. При патолого-анатомическом исследовании наблюдалось восстановление нормальной гистологической характеристики яичниковой ткани с уменьшением толщины тека-/гранулезного слоя [42]. Известно, что гипертрофия слоя клеток теки является отличительной чертой СПКЯ и тесно связана с повышенной продукцией андрогенов [43]. Поэтому авторами был сделан вывод, что прием ИС обладает эффективностью при андрогенных фенотипах СПКЯ [42]. Эти результаты согласуются с данными другого исследования, в котором проводилась сравнительная оценка 7 групп пациенток, получавших 2 г инозитола 2 раза в день в течение 3 мес.: ДХИ или комбинацию МИ/ДХИ в соотношениях 1:3,5, 2,5:1, 5:1, 20:1, 40:1 и 80:1. Первичные исходы оценивались в отношении восстановления овуляции, вторичные исходы включали динамику биохимических и гормональных показателей: ФСГ, ЛГ, ГСПГ, 17-бета-эстрадиола, свободного тестостерона, базального и постпрандиального уровней инсулина, индекса НОМА, а также снижение ИМТ и восстановление нормального ритма менструаций. Авторы установили, что соотношение МИ/ДХИ 40:1 было оптимальным для терапии СПКЯ, направленной на восстановление овуляции и нормализацию биохимических показателей данной группы пациенток (ЛГ, ГСПГ, эстрадиола и свободного тестостерона). Другие соотношения МИ/ДХИ, а также монотерапия ДХИ оказались менее эффективными [44].

ИНОЗИТОЛЫ В ТЕРАПИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Особый интерес заслуживают исследования по изучению сравнения действия МФ с инозитолами. Так, в исследовании S. Thalamati, куда были включены две группы женщин с СПКЯ, получавших комбинацию МИ/ДХИ в соотношении 40:1 или МФ по 1 500 мг/сут,

было установлено, что прием инозитолов в большей степени улучшал гормональный профиль пациенток в сравнении с МФ, в отношении метаболического профиля и регуляции менструального цикла результаты были сопоставимыми (+20% в сравнении с исходным уровнем) [45]. При анализе эффективности инозитолов у пациенток с СПКЯ с избытком массы тела или ожирением (ср. ИМТ $31,8 \pm 6$ кг/м²) были получены лучшие исходы при приеме комбинации МИ/ДХИ в сочетании с 400 мкг фолиевой кислоты в отношении восстановления регуляции менструального цикла (19/19, 100%, $p = 0,02$) [46]. Эти данные согласуются с результатами 6-месячного рандомизированного контролируемого перекрестного исследования женщин с СПКЯ и ожирением (ср. ИМТ $32,55 \pm 5,67$ кг/м²), получавших МФ или МИ в течение 3 мес. В обеих исследуемых группах было установлено увеличение количества самостоятельных менструаций (+42% и +25% от исходного уровня соответственно) и статистически значимое снижение инсулинемического ответа на оральный глюкозотолерантный тест, однако в группе пациенток, получавших МФ, наблюдалось увеличение ИМТ (+2,8 кг/м²). В отношении изменений андрогенного профиля при приеме МИ, в отличие от МФ, статистически значимой разницы получено не было, но наблюдалась положительная тенденция в снижении концентрации андростендиона, 17-гидроксипрогестерона, ГСПГ и индекса свободных андрогенов. Однако, несмотря на очевидную эффективность МФ, 7 из 34 (20,6%) женщин выбыли из проводимого исследования из-за возникновения побочных эффектов, связанных с его приемом [47]. Результаты систематического обзора и метаанализа, включающего 26 рандомизированных контролируемых исследований и опубликованного в 2023 г., продемонстрировали, что терапия инозитолами статистически значимо более эффективна в отношении регуляции цикла (ОР = 1,79, 95% ДИ: 1,13; 2,85), снижения ИМТ (MD = -0,71 кг/м², 95% ДИ: -1,00; -0,43 кг/м²) и влияния на метаболический профиль в сравнении с плацебо и не уступает по данным показателям терапии МФ. В отношении андрогенного профиля по сравнению с МФ МИ в большей степени повышал уровни ГСПГ, хотя был не так эффективен в отношении снижения гирсутизма [48]. Таким образом, результаты многочисленных исследований демонстрируют не только очевидную эффективность приема комбинации МИ/ДХИ, но и безопасность такого подхода в отношении развития побочных эффектов проводимой терапии, в т. ч. в сравнении с МФ, что способствует повышению комплаентности пациенток к приему препаратов [45, 47, 49, 50].

В настоящее время возникает все больший интерес к обогащению инозитолов другими биологически активными молекулами, поскольку некоторые из них обладают дополнительными преимуществами как в терапии СПКЯ, так и в ряде других ситуаций. К. Advani показал, что 12-недельный прием инсулиносенситайзеров (МИ, ДХИ и пиколинат хрома) в сочетании с антиоксидантами (N-ацетилцистеином и ликопином) и рядом витаминов (витамин D, биотин и фолиевая кислота) был

ассоциирован со статистически значимым увеличением частоты овуляции (+68,6% в группе пациенток с ИМТ > 23 кг/м² и +62,5% с ИМТ ≤ 23 кг/м²), улучшением регуляции менструального цикла (+31,4 и +37,5% соответственно), снижением степени выраженности акне и гирсутизма в обеих группах, а также ИМТ (-0,66 кг/м²) у пациенток с ИМТ > 23 кг/м² по сравнению с исходным уровнем [51]. Важно отметить, что ряд микронутриентов, таких как витамин D и фолиевая кислота, являются необходимыми биологическими добавками на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности. Помимо уже доказанной эффективности приема ФК в профилактике развития дефектов нервной трубки плода [52], фолаты также играют роль в регуляции менструального цикла, опосредованно влияя на уровень гонадотропинов, эстрогенов и фолликулогенез [53]. Кроме того, у пациенток с СПКЯ нередко имеется гипергомоцистеинемия, в значительной степени связанная с дефицитом фолиевой кислоты, повышающая риск развития гиперкоагуляционного синдрома и осложнений беременности, что подтверждает целесообразность ее включения в состав комплексной терапии [54]. Витамин D, в свою очередь, обладает плейотропным эффектом у пациенток с СПКЯ [55]. Добавление данного микронутриента оправдано еще и тем, что дефицит витамина D наблюдается более чем в 2 раза чаще у женщин с СПКЯ в сравнении со здоровыми женщинами [56]. В проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у женщин с СПКЯ было показано, что добавление витамина D и кальция к МФ приводило к повышению частоты регуляции менструального цикла и частоты спонтанных овуляций в сравнении с другими группами пациенток [57]. Кроме того, было показано, что прием витамина D положительно влияет на уровни андрогенов [58] и метаболический профиль [59] женщин с СПКЯ.

В ряде работ сообщается и о роли альфа-липоевой кислоты в качестве компонента терапии СПКЯ. Так, в исследовании А. Genazzani проводилось сравнение трех групп женщин, получавших МИ, альфа-липоевую кислоту или их комбинацию. Установлено, что прием МИ в сочетании с альфа-липоевой кислотой у пациенток с СПКЯ с избыточной массой тела или ожирением был сопряжен с улучшением метаболических параметров, в частности, снижением уровня базального инсулина, ИМТ и индекса НОМА вне зависимости от семейной отягощенности по СД2, в то время как в группе женщин, получавших монотерапию МИ, улучшение метаболического и гормонального профиля наблюдалось только в группе без отягощенного семейного анамнеза по СД2 [60]. Имеются и другие данные о том, что введение альфа-липоевой кислоты улучшает чувствительность к инсулину как на животных моделях, так и у людей [61, 62]. Альфа-липоевая кислота улучшает усвоение глюкозы за счет активации аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы, фермента, способствующего встраиванию переносчика GLUT4 в клеточную мембрану, что, в свою очередь, увеличивает захват глюкозы клетками [61, 62]. На основании вышеизложенного можно

сделать заключение, что комбинированные методы терапии овуляторной дисфункции, ассоциированной с СПКЯ, обладают преимуществами по сравнению с монотерапией. Одним из комбинированных препаратов является Дифертон, в состав которого входят не только инозитолы (мио-инозитол и D-хиро-инозитол в соотношении 40:1), но также 600 мкг фолиевой кислоты, альфа-липоевая кислота, витамин D₃ и марганец. Основным преимуществом Дифертона является сочетание МИ/ДХИ в дозировках, показавших свою эффективность и безопасность для пациенток с СПКЯ, а также адекватное количество и других биологически активных веществ, в частности фолиевой кислоты, что обеспечит восполнение дефицита фолатов на этапе прегравидарной подготовки. На основании этого можно сделать заключение, что данную комбинацию можно считать потенциально эффективной в качестве средства, направленного на нормализацию метаболических и эндокринных нарушений и восстановление регулярного ритма менструаций при СПКЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, необходимость коррекции метаболических нарушений, тесно связанных с гормональным дисбалансом и овуляторной дисфункцией, является важным аспектом при выборе метода терапии. Инсулинотропные агенты, в частности комбинация МИ/ДХИ в соотношении 40:1, являются эффективными как для нормализации метаболического профиля, так и для регуляции менструального цикла и преодоления ановуляторного бесплодия. Прием других биологически активных веществ: витамина D, альфа-липоевой и фолиевой кислоты – в сочетании с ИС дает дополнительные преимущества и основания для продолжения исследований в отношении изучения их значимости, оптимальной дозы и длительности терапии, направленной на восстановление репродуктивного здоровья.

Поступила / Received 21.02.2023
Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023
Принята в печать / Accepted 10.03.2023

Список литературы / References

- Puttabyatappa M., Sargis R.M., Padmanabhan V. Developmental programming of insulin resistance: are androgens the culprits? *J Endocrinol.* 2020;245(3):R23–R48. <https://doi.org/10.1530/JOE-20-0044>.
- Lee S.H., Park S.Y., Choi C.S. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):15–37. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>.
- Olatunbosun S.T., Griffing G.T. Insulin Resistance. *Medscape.* 2017. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/122501-overview>.
- Laganà A.S., Vitale S.G., Noventa M., Vitagliano A. Current management of polycystic ovary syndrome: from bench to bedside. *Int J Endocrinol.* 2018;2018:7234543. <https://doi.org/10.1155/2018/7234543>.
- He F.F., Li Y.M. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res.* 2020;13:73. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00670-3>.
- Xu Y., Qiao J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *J Healthc Eng.* 2022;2022:9240569. <https://doi.org/10.1155/2022/9240569>.
- Azziz R. Polycystic ovary syndrome, reproductive endocrinology and infertility. *Obstet Gynecol.* 2018;132(2):321–336. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698>.
- Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J.S., Legro R.S., Lizneva D. et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.57>.
- Carmina E., Longo R.A., Rini G.B., Lobo R.A. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the finding of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2545–2549. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2279>.
- Carmina E., Nasrallah M.P., Guastella E., Lobo R.A. Characterization of metabolic changes in the phenotypes of women with polycystic ovary syndrome in a large Mediterranean population from Sicily. *Clin Endocrinol.* 2019;91:553–560. <https://doi.org/10.1111/cen.14063>.
- Moggetti P., Tosi F., Bonin C., Di Sarra D., Fiers T., Kaufman J.M., Giagulli V.A. et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E628–E637. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3908>.
- Dapas M., Lin F.T.J., Nadkarni G.N., Sisk R., Legro R.S., Urbanek M., Hayes M.G., Dunaif A. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. *PLoS Med.* 2020;17(6):e1003132. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003132>.
- Vrbikova J., Hill M., Bendlova B., Grimmichova T., Dvorakova K., Vondra K. et al. Incretin levels in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(2):121–127. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0097>.
- Willis D.S., Watson H., Mason H.D., Galea R., Brincat M., Franks S. Premature response to luteinizing hormone of Granulosa cells from Anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of Anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):3984–3991. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.11.5232>.
- Dumesic D.A., Oberfield S.E., Stener-Victorin E., Marshall J.C., Laven J.S., Legro R.S. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487–525. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1018>.
- Чернуха Г.Е., Мирошина Е.Д., Кузнецов С.Ю., Иванов И.А. Индекс массы тела, композиционный состав тела и метаболический профиль пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология.* 2021;10:103–111. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.10.103-111>.
- Chernukha G.E., Miroshina E.D., Kuznetsov S.Yu., Ivanov I.A. Body mass index, body composition and metabolic profile of patients with polycystic ovary syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2021;10:103–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2021.10.103-111>.
- Lee S.H., Park S.A., Ko S.H., Yim H.W., Ahn Y.B., Yoon K.H., Cha B.Y. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism.* 2010;59(2):241–246. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.07.019>.
- Kelly C.C.J., Lyall H., Petrie J.R., Gould G.W., Connell J.M.C., Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2453–2455. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7580>.
- Aboueldalyl S., James C., Seyam E., Ibrahim E.M., Shawki H.E., Amer S. The Role of Chronic Inflammation in Polycystic Ovarian Syndrome-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2734. <https://doi.org/10.3390/ijms22052734>.
- Teede H., Misso M., Costello M., Dokras A., Laven J., Moran L. et al. *International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018.* Melbourne, Australia: Monash University; 2018. 198 p. Available at: https://www.monash.edu/_data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf.
- Dietz de Loos A., Jiskoot G., Beerthuisen A., Busschbach J., Laven J. Metabolic health during a randomized controlled lifestyle intervention in women with PCOS. *Eur J Endocrinol.* 2021;186(1):53–64. <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0669>.
- Wharton S., Lau D.C.W., Vallis M., Sharma A.M., Biertho L., Campbell-Scherer D., Adamo K. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020;192(31):E875–E891. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>.
- Napolitano A., Miller S., Nicholls A.W., Baker D., Van Horn S., Thomas E., Rajpal D. et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE.* 2014;9(7):e100778. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100778>.
- Zhao H., Xing C., Zhang J., He B. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network

- meta-analysis. *Reprod Health*. 2021;18(1):171. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01207-7>.
25. Murthy P.P. Structure and nomenclature of inositol phosphates, phosphoinositides, and glycosylphosphatidylinositols. *Subcell Biochem*. 2006;39:1–19. https://doi.org/10.1007/0-387-27600-9_1.
26. Milewska E.M., Czyzyk A., Meczekalski B., Genazzani A.D. Inositol and human reproduction. From cellular metabolism to clinical use. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(9):690–695. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1188282>.
27. Ijuin T., Takenawa T. Regulation of insulin signaling and glucose transporter 4 (GLUT4) exocytosis by phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate (PIP3) phosphatase, skeletal muscle, and kidney enriched inositol polyphosphate phosphatase (SKIP). *J Biol Chem*. 2012;287:6991–6999. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.335539>.
28. Nestler J.E., Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: Steps toward success. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31:501–505. <https://doi.org/10.3109/09513590.2015.1054802>.
29. Sun T.H., Heimark D.B., Nguyen T., Nadler J.L., Larner J. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;293:1092–1098. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(02\)00313-3](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(02)00313-3).
30. Fan C., Liang W., Wei M., Gou X., Han S., Bai J. Effects of D-Chiro-Inositol on Glucose Metabolism in db/db Mice and the Associated Underlying Mechanisms. *Front Pharmacol*. 2020;11:354. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00354>.
31. Yap A., Nishiumi S., Yoshida K., Ashida H. Rat L6 myotubes as an in vitro model system to study GLUT4-dependent glucose uptake stimulated by inositol derivatives. *Cytotechnology*. 2007;55:103–108. <https://doi.org/10.1007/s10616-007-9107-y>.
32. Heimark D., McAllister J., Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J*. 2014;61:111–117. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ13-0423>.
33. Larner J., Huang L.C., Tang G., Suzuki S., Schwartz C.F., Romero G. et al. Insulin mediators: structure and formation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1988;53(Pt. 2):965–971. <https://doi.org/10.1101/SQB.1988.053.01.111>.
34. Cabrera-Cruz H., Oróstica L., Plaza-Parrochia F., Torres-Pinto I., Romero C., Vega M. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318:E237–E248. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00162.2019>.
35. Kennington A.S., Hill C.R., Craig J., Bogardus C., Raz I., Ortmeyer H.K., Hansen B.C., Romero G., Larner J. Low urinary chiro-inositol excretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1990;323:373–378. <https://doi.org/10.1056/NEJM199008093230603>.
36. Carlomagno G., Unfer V., Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril*. 2011;95:2515–2516. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.05.027>.
37. Unfer V., Carlomagno G., Papaleo E., Vailati S., Candiani M., Baillargeon J.P. Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to d-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients With PCOS. *Reprod Sci*. 2014;21:854–858. <https://doi.org/10.1177/1933719113518985>.
38. Cheang K.I., Baillargeon J.P., Essah P.A., Ostlund R.E. Jr., Apridonize T., Islam L., Nestler J.E. Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2008;57(10):1390–1397. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.05.008>.
39. Isabella R., Raffone E. CONCERN: Does ovary need D-chiro-inositol? *J Ovarian Res*. 2012;5(1):14. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-14>.
40. Gateva A., Unfer V., Kamenov Z. The use of inositol(s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(7):545–550. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1421632>.
41. Facchinetti F., Dante G., Dante I. The ratio of MI to DCI and its impact in the treatment of polycystic ovary syndrome: experimental and literature evidences. *ISGE Series*. 2016;3:103–109. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23865-4_13.
42. Bevilacqua A., Dragotto J., Giuliani A., Bizzarri M. Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):9387–9398. <https://doi.org/10.1002/jcp.27623>.
43. Gillings-Smith C., Willis D.S., Beard R.W., Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated theca cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(4):1158–1165. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.4.7962289>.
44. Nordio M., Basciani S., Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(12):5512–5521. https://doi.org/10.26355/eurrev_201906_18223.
45. Thalamati, S. A comparative study of combination of Myo-inositol and D-chiro-inositol versus Metformin in the management of polycystic ovary syndrome in obese women with infertility. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2019;8(3):825. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20190498>.
46. Le Donne M., Metro D., Alibrandi A., Papa M., Benvenga S. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(5):2293–2301. https://doi.org/10.26355/eurrev_201903_17278.
47. Tagliaferri V., Romualdi D., Immediata V., De Cicco S., Di Florio C., Lanzone A., Guido M. Metformin vs myoinositol: Which is better in obese polycystic ovary syndrome patients? A randomized controlled crossover study. *Clin Endocrinol*. 2017;86:725–730. <https://doi.org/10.1111/cen.13304>.
48. Greff D., Juhász A.E., Váncsa S., Váradi A., Sipos Z., Szinte J., Park S. Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12958-023-01055-z>.
49. Frizzetti F., Perini D., Russo M., Bucci F., Gadducci A. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(1):39–42. <https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1236078>.
50. Facchinetti F., Orrù B., Grandi G., Unfer V. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(3):198–206. <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1540578>.
51. Advani K., Batra M., Tajpuriya S., Gupta R., Saraswat A., Nagar H.D., Makwana L. et al. Efficacy of combination therapy of inositols, antioxidants and vitamins in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: An observational study. *J Obstet Gynaecol*. 2020;40:96–101. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1604644>.
52. Радзинский В.Е. (ред.). *ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА: клинический протокол*. М.: StatusPraesens; 2016. 80 с. Режим доступа: <https://rpc03.ru/wp-content/uploads/2016/09/Pregnavidarnaja-podgotovka.compressed.pdf>.
53. Radzinskiy V.E. (ed.). *Pregavid preparation: clinical protocol*. Moscow: StatusPraesens; 2016. 80 p. (In Russ.) Available at: <https://rpc03.ru/wp-content/uploads/2016/09/Pregavidarnaja-podgotovka.compressed.pdf>.
53. Twigt J.M., Hammiche F., Sinclair K.D. Preconception follicle acid use modulates estradiol and follicular responses to ovarian stimulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):E322–E329. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1282>.
54. Li D., Liu H.-X., Fang Y.-Y., Huo J.-N., Wu Q.-J., Wang T.-R., Ma X.-X. Hyperhomocysteinemia in polycystic ovary syndrome: decreased betaine-homocysteine methyltransferase and cystathionine β-synthase-mediated homocysteine metabolism. *Reproductive BioMedicine Online*. 2018;37(2):234–241. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.05.008>.
55. Kalyanaraman R., Pal L. A Narrative Review of Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome: Focus on Plausible Relevance of Vitamin D. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4905. <https://doi.org/10.3390/ijms22094905>.
56. Dravecká I., Figurová J., Javorský M., Petříková J., Vaňková M., Lazúrová I. The effect of alfacalcidol and metformin on phenotype manifestations in women with polycystic ovary syndrome – a preliminary study. *Physiol Res*. 2016;65(5):815–822. <https://doi.org/10.33548/physiolres.933266>.
57. Tehrani H.G., Mostajeran F., Shahsavari S. The effect of calcium and vitamin D supplementation on menstrual cycle, body mass index and hyperandrogenism state of women with polycystic ovarian syndrome. *J Res Med Sci*. 2014;19:875–880. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535503>.
58. Menichini D., Facchinetti F. Effects of vitamin D supplementation in women with polycystic ovary syndrome: A review. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36:1–5. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1625881>.
59. Guo S., Tal R., Jiang H., Yuan T., Liu Y. Vitamin D Supplementation Ameliorates Metabolic Dysfunction in Patients with PCOS: A Systematic Review of RCTs and Insight into the Underlying Mechanism. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:7850816. <https://doi.org/10.1155/2020/7850816>.
60. Genazzani A.D., Prati A., Marchini F., Petrillo T., Napolitano A., Simoncini T. Differential insulin response to oral glucose tolerance test (OGTT) in overweight/obese polycystic ovary syndrome patients undergoing to myo-inositol (MYO), alpha lipoic acid (ALA), or combination of both. *Gynecological Endocrinology*. 2019;1:6. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1640200>.
61. Lee W.J., Song K.H., Koh E.H., Won J.C., Kim H.S., Park H.S. et al. Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;332:885–891. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.05.035>.
62. Shen Q.W., Zhu M.J., Tong J., Ren J., Du M. Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase kinase is involved in AMP-activated protein kinase activation by alpha-lipoic acid in C2C12 myotubes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;293(4):1395–1403. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00115.2007>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Чернуха Г.Е.

Написание текста – Пронина В.А.

Обзор литературы – Пронина В.А.

Редактирование – Чернуха Г.Е.

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina E. Chernukha

Text development – Veronika A. Pronina

Literature review – Veronika A. Pronina

Editing – Galina E. Chernukha

Информация об авторах:

Чернуха Галина Евгеньевна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; c-galina1@yandex.ru

Пронина Вероника Алексеевна, врач акушер-гинеколог, аспирант, Научный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ver22595@yandex.ru

Information about the authors:

Galina E. Chernukha, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Obstetrician-Gynecologist of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; c-galina1@yandex.ru

Veronika A. Pronina, Obstetrician-Gynecologist, Postgraduate Student, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; ver22595@yandex.ru