

¹ Ивановская
государственная
медицинская академия
Минздрава России

² Институт
микроэлементов
ЮНЕСКО, Москва

³ Вычислительный
центр
им. А.А. Дородницына
РАН

Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины

О.А. Лиманова^{1,2}, О.А. Громова^{1,2}, И.Ю. Торшин^{2,3},
А.Н. Громов³, Т.Р. Гришина^{1,2}

Адрес для переписки: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

В статье впервые в мировой практике проведен анализ публикаций по мио-инозитолу с целью получения спектра молекулярно-физиологического воздействия мио-инозитола и уточнения возможностей применения препаратов на его основе. Мио-инозитол – один из эндогенных субстратов человека, оказывающий существенное воздействие на функционирование клеток и тканей всего тела. Основной функцией мио-инозитола и его производных является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечение функционирования таких важнейших рецепторов, как рецепторы инсулина, катехоламинов, метаболитные рецепторы различных нейромедиаторов, факторов роста и др. Большинство инозитол-зависимых белков с известными функциями вовлечены в поддержку жизнедеятельности сердечно-сосудистой системы, иммунитета и структуры соединительной ткани. Не менее важна роль мио-инозитола в поддержании функционирования центральной нервной системы (включая нейротрофические и нейропротекторные роли), метаболизме сахаров (прежде всего сигнальном каскаде инсулина) и функционировании почек и печени. Учитывая взаимодействие производных инозитола со специфическими белками, участвующими в функционировании репродуктивной системы и развитии эмбриона, и эффекты мио-инозитола как синергиста фолатов и других витаминов и минералов, можно говорить о перспективах применения препаратов мио-инозитола в акушерско-гинекологической практике.

Ключевые слова: мио-инозитол, инозитол-зависимые белки, Иноферт

Введение

Мио-инозитол является одной из разновидностей инозитоловых шестиатомных спиртов. Инозитол существует в девяти возможных стереоизомерах, из которых в живой клетке присутствует только одна форма – мио-инозитол. Именно мио-инозитол выступает в качестве передатчика сигнала регуляции уровней внутриклеточного кальция [1], сигнала от рецептора инсулина [2], участвует в расщеплении жиров и снижении уровня холестерина в крови [3], модуляции активности нейротрансмиттеров и др. Мио-инозитол и его производные содержатся во фруктах (дыни, апельсины), также в бобовых, зернах, орехах [4]. По вкусу мио-инозитол менее сладкий, чем сахароза, – приблизительно в два раза. В растениях инозитол встречается в основном в форме гексафосфата инозитола (так называемой фитиновой кислоты) и ее солей, фитатов, которые служат источником фосфатов для прорастающего семени. Следует отметить, что без предварительной обработки фитиновая кислота плохо усваивается организмом человека. Кроме того, фитаты также хелатируют многие эссенциальные



минералы (кальций, магний, железо, цинк), существенно снижая их биосвоемость и внося вклад в формирование дефицита минералов и нарушений электролитного баланса организма [5].

Мио-инозитол в чистом виде, без прикрепленных к ОН-группам фосфатных групп, ранее считался одним из витаминов группы В (витамин В₈). Позднее, когда было установлено, что у здорового человека мио-инозитол синтезируется в почках в количестве нескольких граммов в день, мио-инозитол перестали рассматривать как витамин (эссенциальный органический нутриент, не синтезирующийся в организме человека). Однако долгое время его недостаточное поступление в организм или его недостаточный синтез недооценивались [6]. Критерий «не синтезируется в организме» не является абсолютным. Например, никотиновая кислота (витамин РР) также частично синтезируется в организме, но не в количествах, достаточных для поддержания нормальной физиологии. Соответственно, если у пациента снижена функция почек или какие-либо другие процессы нарушают синтез мио-инозитола, то для этого конкретного пациента мио-инозитол можно рассматривать в качестве витамина.

Врачу для принятия информированного решения о необходимости назначения пациенту очищенного от фитатов мио-инозитола (например, в виде комплекса Иноферт, порошка субстанции чистого мио-инозитола в количестве 1000 мг с 100 мкг фолиевой кислоты) и выбора наиболее приемлемой для данного пациента дозы мио-инозитола необходимо понимать спектр молекулярно-физиологического воздействия мио-инозитола. С целью получения такого спектра, а также уточнения возможностей применения препаратов на основе мио-инозитола нами впервые в мировой практике был проведен анализ публикаций по мио-инозитолу. Массив научных публикаций по мио-инозитолу и его производным впечатляет: так, число статей в ре-

цензируемых научных журналах на июнь 2013 г. составило более 37 000. Для того чтобы проанализировать такой объем публикаций, мы использовали специальный метод компьютерного анализа данных, разработанный в научной школе академика РАН Ю.И. Журавлева и чл.-корр. РАН К.В. Рудакова. Как известно, использование каких-либо «очевидных» ключевых слов не позволяет найти все интересующие исследователя данные и приводит к потере значительной части информации [7]. В этой связи нами был разработан и использован специальный математический формализм высокоточного поиска научной литературы [8, 9].

В результате анализа было установлено, что наибольшее число исследований по мио-инозитолу связано с изучением внутриклеточной передачи сигнала. Десятки разновидностей рецепторов (рианодиновые или метаботропные глутаматные, гистаминовые, рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и т.д.), которые расположены на клеточной мембране, будучи активированы, задействуют специальные сигнальные белки (как правило, ферменты – киназы (в том числе Р13К), фосфолипазы и др.), приводящие к секреции кальция из эндоплазматического ретикулума клетки в цитозоль. Кальций, диацилглицерол, циклический аденозинмонофосфат и различные фосфат-производные мио-инозитола (фосфатидилинозитол и пр.) – это эссенциальные «вторичные сигналы» (“secondary messengers”), участвующие в регуляции каскадных механизмов, с помощью которых рецепторы осуществляют свою биологическую функцию.

Именно участие мио-инозитола в таких сигнальных каскадах и объясняет его роль в поддержке метаболических (в частности, метаболизма сахаров) процессов. Достаточный уровень мио-инозитола в организме необходим для функционирования нейронов головного мозга. Это связано с тем, что мио-инозитол принимает участие в передаче сигнала от рецепторов ацетилхолина, глутама-

та, ГАМК, гистамина (то есть необходимых для функционирования и возбуждающих, и тормозящих нейротрансмиттеров), обеспечивает долговременное потенцирование в гиппокампе, энергетический метаболизм (сахар, креатин) центральной нервной системы и вовлечен в защиту нейронов от клеточного стресса, отвечая на неправильно свернутые (“unfolded”) белки в эндоплазматическом ретикулуме.

Проработка всего массива литературы по мио-инозитолу с использованием специального метода компьютерного анализа позволила очертить наиболее перспективные направления дальнейших исследований для проведения систематического анализа воздействия инозитола на системы органов человека. Так, 5 из 10 наиболее весомых ключевых слов (а именно, «кальций», «сигнальный», «рецептор», «внутриклеточные», «белки»), покрывающих более 75% публикаций по мио-инозитолу, указывают на необходимость более детального изучения белков, участвующих во внутриклеточных сигнальных каскадах от рецепторов с участием кальция и производных мио-инозитола.

Дальнейшие поиски в базе данных публикаций MEDLINE и в других базах данных позволили установить и систематически описать все эти белки. Так, было установлено существование 233 белков, так или иначе принимающих участие в передаче внутриклеточных сигналов посредством производных мио-инозитола. Следует отметить, что биологические роли большей части этих белков изучены недостаточно. Тем не менее в ходе дальнейшего анализа удалось выделить около 120 инозитолфосфат-зависимых белков, относительно которых имеется достоверная информация об их специфическом участии в различных физиологических процессах. Суммарная информация о физиологических ролях этих сигнальных белков представлена в таблице 1.

В ходе последующего анализа был существенно детализирован массив научных публикаций по мио-инозитолу. Так, более половины

Таблица 1. Результаты анализа биологической и физиологической роли белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала посредством производных мио-инозитола*

Биологическая и физиологическая роль	Число белков*
Сердечно-сосудистая система	25
Иммунитет	21
Соединительная ткань (кости, кожа, ранозаживление)	18
Центральная нервная система (нейротрофические и нейропротекторные роли)	16
Развитие эмбриона	13
Сигнальные каскады метаболизма сахаров (инсулин)	10
Репродуктивная система	9
Синергизм с фолатами и другими витаминами/минералами	9
Функционирование почек и печени	8

* Числа относительны, так как некоторые белки входят одновременно в несколько из перечисленных категорий.

инозитол-зависимых белков с известными функциями вовлечено в поддержку жизнедеятельности сердечно-сосудистой системы, иммунитета и структуры соединительной ткани (включая эффекты на поддержание состояния костей, хряща, кожи и процессы заживления ран). Не менее важно участие мио-инозитола в поддержании функционирования центральной нервной системы (включая нейротрофические и нейропротекторные роли), метаболизме сахаров (прежде всего в сигнальном каскаде инсулина) и в функционировании почек и печени. Взаимодействие производных инозитола со специфическими белками, участвующими в функционировании репродуктивной системы и развитии эмбриона, наряду с эффектами мио-инозитола как синергиста фолатов, указывает на существенные перспективы применения мио-инозитола в акушерско-гинекологической практике.

Мио-инозитол и сердечно-сосудистая система

В соответствии с данными проведенного систематического анализа, мио-инозитол принципиально необходим для осуществления физиологических эффектов таких важнейших регуляторных молекул, как адреналин, опиоиды, адренорегуляторный пептид, гистамин, оксид азота, пептид PACAP (pituitary adenylate cyclase activating peptide), пептид AVP (peptide arginine-vasopressin), ангиотензин, нейротензин, тирео-

тропный гормон, вазопрессин, эндотелин, фактор васкуляризации (vascular endothelial growth factor, VEGF), кардиолипид. Мио-инозитол участвует в гладкомышечной релаксации, антикоагуляции, восстановлении сосудов после повреждения, защите миокарда, профилактике аритмии, снижении абnormally повышенных уровней холестерина и триглицеридов. В частности, мио-инозитол оказывает позитивное воздействие на липидный профиль крови. В группе женщин 18–35 лет прием 2000 мг/сут мио-инозитола в течение 24 недель способствовал снижению индекса массы тела и достоверному повышению уровня липопротеинов высокой плотности [10]. Соотношение между притоком мио-инозитола и профилем липидов изучалось при диабетической нейропатии. Поступление мио-инозитола в лейкоциты соответствовало снижению уровня липопротеина очень низкой плотности в сыворотке [11].

Иммунитет и мио-инозитол

Мио-инозитол необходим для функционирования T- и B-клеток, NK-лейкоцитов, макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток, гранулоцитов; защиты селезенки, поддержки функционирования системы комплемента, осуществления эффектов интерферонов. Кроме того, для мио-инозитола характерен определенный противовоспалительный эффект. Так, уровень секреции простагландина E₂ (PGE₂)

и лейкотриена B₄ (LTB₄) в мононуклеарных клетках периферической крови значительно ниже в присутствии 600 мкмоль/л мио-инозитола в культуре (противовоспалительное действие) [12]. Концентрация мио-инозитола в белом веществе мозга была повышена у пациентов с рассеянным склерозом по сравнению с контрольной группой (3,31 ± 0,86 мМ и 3,82 ± 1,06 мМ соответственно, p = 0,001) [13]. Пероральный прием мио-инозитола повышал параметры нервной проводимости за счет снижения аутоиммунного воспаления [14], усиления антионкологического иммунитета [15].

Нейротрофическое и нейропротекторное действие мио-инозитола

Мио-инозитол необходим для поддержки нейрональной функции у матери и плода (включая синаптическую передачу, физиологические эффекты серотонина, дофамина, ГАМК, нейромедина; нейрогенез, нейротрофический эффект; защиту сетчатки, процессов зрения, слуха, вкуса и долговременной потенциации в гиппокампе; вовлечен в регуляцию процессов сна и ноцицепции). Исследования пациентов с умеренными когнитивными нарушениями методом магнитно-резонансной спектроскопии (1H MRS), позволяющим оценивать уровни таких молекул, как N-ацетиласпартат, холин, мио-инозитол, глутамин, в ткани головного мозга пациентов указывают на значимые различия (p < 0,05) в отношении «мио-инозитол/вода» в левой лобной доле при когнитивных нарушениях в сравнении с контролем [16]. У пациентов с болезнью Альцгеймера отмечено увеличение уровня мио-инозитола и соотношения «мио-инозитол/креатин» в теменной доле серого вещества [17].

Уровень мио-инозитола в головном мозге, определяемый посредством протонной магнитно-резонансной спектроскопии, считается маркером функции глиальных клеток [18, 19], непосредственно участвующим в процессах компенсации для сни-



жения токсического воздействия печеночных метаболитов, которые преодолели гематоэнцефалический барьер. У пациентов с печеночной энцефалопатией отмечено статистически значимое снижение отношения концентрации мио-инозитола к креатину [20].

У пациентов с сахарным диабетом высок риск развития таких нервно-психических расстройств, как деменция и депрессия. Изучение префронтальных уровней мио-инозитола и зрительно-пространственных функций среди диабетических пациентов с депрессией показало, что регулировка уровней нейронально-глиального метаболита мио-инозитола нарушена при когнитивных расстройствах, депрессии и диабете [21].

Отмечено снижение уровней мио-инозитола в префронтальной коре при большом депрессивном расстройстве. Исследования *post mortem* указали на существенные потери глии префронтальной коры при большом депрессивном расстройстве. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия показала значительно более низкую пропорцию «мио-инозитол/креатин» у пациентов с большим депрессивным расстройством ($0,94 \pm 0,23$) по сравнению с контрольной группой ($1,32 \pm 0,37$, $p = 0,016$). Снижение уровней мио-инозитола в префронтальной/передней поясной извилине при большом депрессивном расстройстве может быть следствием как потерь глии, так и измененного глиального метаболизма [22].

Абнормальные уровни мио-инозитола наблюдаются при височной эпилепсии. Измерения посредством магнитно-резонансной спектроскопии указали на повышенные уровни мио-инозитола в височной доле, ипсилатеральной к очагу. В то же время содержание мио-инозитола было снижено в лобной доле [23]. Одним из возможных объяснений повышения уровня необходимого для глии и нейронов мио-инозитола при патологиях коры может являться воздействие патологии на мио-инозитол-регулирующие гены/белки. Так, например, экспрес-

сия (уровни мРНК) натрий-мио-инозитол-котранспортера SMIT-1 мРНК увеличивается в нейтрофилах пациентов с биполярным расстройством и уменьшается при лечении стабилизаторами настроения (карбонат лития и др.) [24].

Воздействие мио-инозитола и его 1,2,6-трифосфата на нервную проводимость изучалось на моделях стрептозотоцинового диабета. Три недели экспериментально вызванного сахарного диабета приводили к значительному снижению скорости нервной проводимости по сравнению с контрольной группой. В то же время прием добавок мио-инозитола (2000 мг/кг/сут) в ходе всего исследования достоверно предотвращал это снижение [25]. Нарушения проводимости нерва при диабетической нейропатии у человека также связывают с нарушениями метаболизма мио-инозитола [26].

Воздействие мио-инозитола на метаболизм и биологическую активность возбуждающих и тормозящих нейротрансмиттеров позволяет предположить, что мио-инозитол может быть рекомендован пациентам с нейрохимическими нарушениями (как правило, это психиатрические пациенты). Предварительные результаты исследований показали, что высокие дозы очищенного мио-инозитола могут назначаться при булимии, паническом расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве, агорафобии, однополярной и биполярной депрессии.

Например, в двойном слепом исследовании эффективность мио-инозитола (18 г/сут) в отношении улучшения симптомов обсессивно-компульсивного расстройства была сопоставима с повсеместно используемыми, но более опасными селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, при этом побочные эффекты от приема мио-инозитола практически отсутствовали [27]. В другом двойном слепом контролируемом исследовании мио-инозитол (18 г/сут) показал лучшую эффективность, чем флувоксамин (с точки зрения снижения количества приступов

паники и других побочных эффектов) [28]. Применение 12 г/сут мио-инозитола в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании у пациентов с депрессией привело к значительному улучшению симптомов, без негативных изменений в печени, почках или гематологических функциях [29].

Участие мио-инозитола в метаболизме сахаров

Мио-инозитол, являясь так называемым вторичным сигналом, совместно с ионами кальция и магния осуществляет передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клеток различных тканей. Эти внутриклеточные процессы приводят к повышению экспрессии транспортера глюкозы, инициируют процессы адсорбции рецептора инсулина, стимулируют переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки, тем самым снижая риск развития инсулинорезистентности, диабета, избыточного веса и ожирения.

Уровни различных форм инозитола в моче являются биомаркерами для сахарного диабета 2 типа. Так, в одном из исследований уровни мио-инозитола в моче у пациентов с диабетом были значительно выше (37 ± 37 нг/л), чем в контрольной группе (8 ± 13 нг/л, $p < 0,001$). Прогностическая значимость распознавания пациентов с диабетом по произведению уровней мио-инозитола на уровни коитироинозитола в моче составила 84% (доверительный интервал 79–89%, $p < 0,001$) [30].

В исследовании 48 пациентов с сахарным диабетом 1 типа ($n = 24$) и 2 типа ($n = 24$) было показано, что у пациентов с уровнем HbA1c более 9% уровни мио-инозитола плазмы, эритроцитов и тромбоцитов были значительно выше, чем значения в группе пациентов с уровнем HbA1c менее 9% ($p < 0,01$) [31].

Повышение уровней мио-инозитола в крови и в моче при диабете может объясняться по меньшей мере тремя гипотезами. Во-первых, повышение уровней мио-инозитола в моче может отображать насыщение тканей избытком мио-инозитола. Во-вторых, повышен-

гинекология

ные концентрации мио-инозитола и его производных в моче могут рассматриваться как некоторая защитная реакция организма на прогрессирующий диабет. В-третьих, при диабете может наблюдаться ускоренная элиминация мио-инозитола (вследствие потерь при нарастающей дисфункции почек), что обуславливает необходимость его восполнения за счет приема специальных препаратов и продуктов питания. Имеющиеся результаты экспериментальных и клинических исследований мио-инозитола при диабете позволяют предположить наибольшую правомерность именно последней гипотезы. Производные мио-инозитола обеспечивают передачу сигнала от рецепторов инсулина.

Было изучено влияние приема мио-инозитола (Иноферта) на уровень инсулинорезистентности у пациенток с гестационным диабетом ($n = 69$). Пациентки были рандомизированы на получение Иноферта 4 саше (мио-инозитол 4000 мг/сут и фолиевая кислота 400 мкг/сут) или только фолиевой кислоты (контроль). Исследование показало, что прием мио-инозитола приводил к снижению уровней глюкозы натощак и инсулина. Резистентность к инсулину снизилась у 50% участниц в основной группе и только у 29% в контроле ($p = 0,0001$). Мио-инозитол также способствовал повышению уровня адипонектина ($p = 0,009$) [32].

Мио-инозитол и репродуктивная система

Мио-инозитол и его производные, необходимые для осуществления эффектов гонадотропина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, оказывают влияние на функционирование репродуктивной системы (инвазия трофобласта при закреплении бластоцисты, функции яичников, ооцитов, плаценты). Следует также отметить, что воздействие мио-инозитола на соединительную ткань имеет принципиальное значение для здорового развития эмбриона. Как известно, синдром поликистозных яичников (СПКЯ)

является основной причиной бесплодия. СПКЯ часто коморбиден с инсулинорезистентностью и компенсаторной гиперинсулинемией. Комбинированная терапия СПКЯ с включением мио-инозитола снижает риск нарушения обмена веществ при СПКЯ у пациенток с избыточной массой тела, благотворно влияя на уровень метаболизма, состояние гормональной регуляции и функции яичников [33].

Эффекты мио-инозитола у женщин с СПКЯ были изучены в систематическом анализе рандомизированных контролируемых исследований. В целом результаты анализа позволяют рекомендовать использование мио-инозитола для улучшения функции яичников, а также метаболических и гормональных показателей у пациенток с СПКЯ [34].

По данным двойных слепых контролируемых исследований, D-инозитол может быть эффективным средством для лечения синдрома поликистозных яичников, в том числе таких его проявлений, как резистентность к инсулину [35], гиперандрогения, олиго- и аменорея [36]. Кроме того, прием мио-инозитола способствует улучшению клинических проявлений дисметаболического синдрома у женщин в постменопаузе, улучшая показатели уровней триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, холестерина и диастолического артериального давления [37].

Мио-инозитол оказывает воздействие на функционирование сперматозоидов, регулируя осмолярность и объем семенной плазмы, экспрессию белков, необходимых для эмбриогенетического развития, и подвижность сперматозоидов [38]. Достаточные концентрации мио-инозитола в питательной среде культуры клеток значительно увеличивают процент подвижных сперматозоидов как у здоровых людей, так и у пациентов с олигоастератозооспермией. Улучшение подвижности было обусловлено значительным увеличением доли сперматозоидов с высоким митохондриальным мембранным потенциалом [39].

Проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование показало, что мио-инозитол улучшает функциональное состояние ооцитов у пациенток с СПКЯ, прошедших циклы интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов [40].

Сочетание мио-инозитола и фолиевой кислоты может использоваться для лечения эректильной дисфункции у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Рандомизированное плацебоконтролируемое исследование показало, что ежедневный прием 4 г мио-инозитола в комплексе с 400 мкг/сут фолиевой кислоты может использоваться в качестве терапевтического средства для профилактики и лечения эректильной дисфункции у мужчин с диабетом [41].

В исследовании с участием 70 женщин в возрасте 18–35 лет с ановуляторным циклом 35 пациенток получали 200 мкг/сут фолиевой кислоты и 2 г/сут мио-инозитола в течение 24 недель, а другие 35 пациенток – плацебо. После 24 недель ановуляторный цикл сохранился только у 5 из 35 получавших мио-инозитол пациенток, в то время как в контрольной группе овуляция отсутствовала у 14 из 35 пациенток, что является статистически значимым [10].

Роль мио-инозитола в функционировании почек и печени

Уровни мио-инозитола оказывают значительное воздействие на функционирование почек и печени, способствуя реализации биологических эффектов фактора роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF), профилактируя стеатогепатит, цирроз печени, стимулируя секрецию желчи, поддерживая функции клеток почечных канальцев, осуществляющих реабсорбцию нутриентов. В почках мио-инозитол синтезируется из глюкозо-6-фосфата G-6-P: инозитол-3-фосфат-синтаза (ген ISYNA1) превращает G-6-P в мио-инозитол-1-фосфат, который затем дефосфорилируется инозитол-монофосфатазой (ген IMPA1). Ранее было отмечено, что при диабете может происходить ускоренная эли-



минация мио-инозитола вследствие дисфункции почек. Действительно, скорость выведения мио-инозитола при почечной недостаточности существенно увеличивается. Так, средний сывороточный уровень мио-инозитола у здоровых людей составляет 5,6 мкг/мл, а у больных с почечной недостаточностью – 29 мкг/мл. Клиренс мио-инозитола у здоровых людей равен 2,8 мл/мин при уровне реабсорбции, составляющем 97%. В то же время клиренс мио-инозитола у пациентов с почечной недостаточностью может достигать 17 мл/мин при существенно сниженной реабсорбции, что соответствует повышенному выведению мио-инозитола с мочой [42].

Синергизм мио-инозитола с фолатами и другими витаминами/минералами

Участие мио-инозитола в поддержке жизнедеятельности сердечно-сосудистой системы, иммунитета, центральной нервной системы, репродукции, метаболизме сахаров и функционировании почек и печени обусловлено специфическими взаимодействиями производных инозитола с инозитол-зависимыми белками. Следует отметить, что некоторые из этих белков вовлечены в осуществление физиологических эффектов ряда других витаминов (табл. 2), следовательно, мио-инозитол является важным синергистом фолатов и других витаминов и минералов.

Как известно, фолаты необходимы для метилирования ДНК – процесса, без которого невозможно клеточное деление и, в частности, образование функционально полноценных эритроцитов из мегалобластов. Дефицит фолатов приводит к мегалобластной анемии, а дефицит железа, из которого строится основной белок эритроцитов гемоглобин, – к железодефицитной анемии. Мио-инозитол воздействует на процессы метилирования ДНК посредством инозитол-зависимых белков (аденозил гомоцистеиназа 2, Са/интегрин-связывающий белок 1, метил-СрG-связывающий белок 2), тем самым выступая

Таблица 2. Мио-инозитол-зависимые белки, активность которых синергидна с различными витаминами и минералами

Ген	Белок	Функция
АНCYL1	Аденозил гомоцистеиназа 2	Требует никотинамидинуклеотид в качестве кофактора, синергизм с фолатами (метилирование ДНК) и с витамином PP
CASR	Белок-сенсор кальция	Определяет концентрации внеклеточного кальция, активирует инозитол-кальциевый сигнальный каскад
CHERP	Белок Са гомеостаза в эндоплазматическом ретикулуме	Гомеостаз кальция, рост и деление клеток
CIB1	Са/интегрин-связывающий белок 1	Регуляция апоптоза посредством магний-зависимых сигнальных белков типа MAPK; модулирует активность инозитол-зависимых сигнальных каскадов, участвует в дифференциации мегалобластов (синергизм с фолатами и железом)
MECP2	Метил-СрG-связывающий белок 2	Белок хромосом, связывающий метилированные участки ДНК для регуляции генной экспрессии (синергизм с фолатами)
PIP4K2A	Фосфатидилинозитол 5-фосфат 4-киназа 2-альфа	Тромбопоэз, финальные стадии созревания мегакариоцитов и мегалобластов (синергизм с фолатами и железом)
TRPC3 TRPC4	Рецептор переходного потенциала 3	Активируется низкими уровнями внутриклеточного кальция; передает сигнал через фосфатидилинозитол
VNN2	Васкулярная противовоспалительная молекула 2	Необходима для обмена пантотеновой кислоты (витамин B ₅), функции тимуса и движения нейтрофилов



Рисунок. Эффекты мио-инозитола

природным синергистом фолатов, железа, витамина PP и пантотеновой кислоты.

Мио-инозитол также является синергистом кальция. Прежде всего, кальций и фосфат-производные мио-инозитола образуют систему «вторичных сигнальных молекул»

во всех обсуждавшихся ранее сигнальных каскадах. Кроме того, мио-инозитол осуществляет поддержку функций кальция через белок-сенсор кальция, белок Са-гомеостаза, в эндоплазматическом ретикулуме и рецепторы переходного потенциала.

Заключение

Несмотря на то что мио-инозитол отчасти синтезируется в организме человека, нарушения функции почек и другие хронические патологии приводят к необходимости дополнительного приема специальных препаратов мио-инозитола (рисунок). В России зарегистрирован Иноферт – первый препарат на основе мио-инозитола, содержащий 1000 мг инозитола и 100 мкг фолиевой кислоты.

Нами был проанализирован и обобщен спектр физиологических эффектов мио-инозитола, который свидетельствует о перспективах

использования препаратов мио-инозитола во многих областях медицины. В частности, более половины известных инозитол-зависимых белков вовлечено в поддержку жизнедеятельности сердечно-сосудистой системы, иммунитета и структуры соединительной ткани; участвуют в поддержании функционирования центральной нервной системы и в метаболизме сахаров (сигнальный каскад инсулина), в функционировании почек и печени. Синтезируемые из мио-инозитола сигнальные молекулы задействованы в функционировании репродуктивной системы и разви-

тии эмбриона, а также необходимы для осуществления биологических эффектов фолатов и других витаминов и минералов, оказывающих воздействие на течение беременности и состояние системы «мать – плацента – плод».

Представляется перспективным дальнейшее изучение функционирования отдельных групп инозитол-зависимых белков, необходимых для реализации каждого из упомянутых выше биологических эффектов мио-инозитола, а также анализ имеющихся результатов соответствующих экспериментальных и клинических исследований. ♡

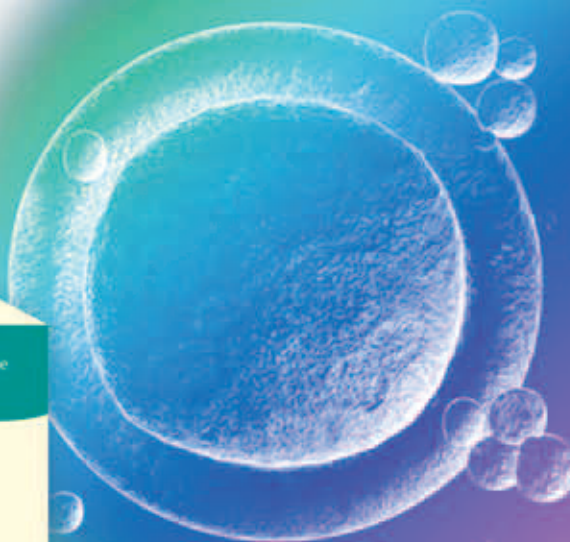
Литература

1. Gerasimenko J.V., Flowerdew S.E., Voronina S.G. et al. Bile acids induce Ca^{2+} release from both the endoplasmic reticulum and acidic intracellular calcium stores through activation of inositol trisphosphate receptors and ryanodine receptors // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol. 281. № 52. P. 40154–40163.
2. Larner J. D-chiro-inositol – its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance // *Int. J. Exp. Diabetes. Res.* 2002. Vol. 3. № 1. P. 47–60.
3. Rapijko P.J., Northup J.K., Evans T. et al. G-proteins of fat-cells. Role in hormonal regulation of intracellular inositol 1,4,5-trisphosphate // *Biochem. J.* 1986. Vol. 240. № 1. P. 35–40.
4. Clements R.S. Jr., Darnell B. Myo-inositol content of common foods: development of a high-myoinositol diet // *Am. J. Clin. Nutr.* 1980. Vol. 33. № 9. P. 1954–1967.
5. Hurrell R.F. Influence of vegetable protein sources on trace element and mineral bioavailability // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. № 9. P. 2973–2977.
6. Reynolds J.E.F. An isomer of glucose that has traditionally been considered to be a B vitamin although it has an uncertain status as a vitamin and a deficiency syndrome has not been identified in man // *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*. 30th ed. Pennsylvania: Rittenhouse Book Distributors, 1993. P. 1379.
7. Torshin I. Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. N.Y.: Nova Biomedical Books, 2009. 350 p.
8. Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Об отборе информативных значений признаков на базе критериев разрешимости в задаче распознавания вторичной структуры белка // Доклады Академии наук. 2011. Т. 441. № 1. С. 24–28.
9. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей // Труды Московского физико-технического института. 2011. Т. 3. № 4. С. 45–54.
10. Venturella R., Mocchiari R., De Trana E. et al. Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myoinositol // *Minerva Ginecol.* 2012. Vol. 64. № 3. P. 239–243.
11. Simmons D., Ng L.L., Bomford J. Relationship between myoinositol influx and lipids in diabetic neuropathy // *Acta Diabetol.* 1993. Vol. 30. № 4. P. 233–237.
12. Rysz J., Bartnicki P., Blaszcak R. Anti-inflammatory action of myoinositol in renal insufficiency // *Pol. Merkur. Lekarski.* 2006. Vol. 20. № 116. P. 180–183.
13. Fernando K.T., McLean M.A., Chard D.T. et al. Elevated white matter myoinositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis // *Brain.* 2004. Vol. 127. Pt. 6. P. 1361–1369.
14. Young G.B., Hader W.J., Hiscock M. The role of myoinositol in multiple sclerosis // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1986. Vol. 49. № 3. P. 265–272.
15. Han W., Gills J.J., Memmott R.M. et al. The chemopreventive agent myoinositol inhibits Akt and extracellular signal-regulated kinase in bronchial lesions from heavy smokers // *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2009. Vol. 2. № 4. P. 370–376.
16. Walecki J., Barcikowska M., Cwikla J.B. et al. N-acetylaspartate, choline, myoinositol, glutamine and glutamate (glx) concentration changes in proton MR spectroscopy (1H MRS) in patients with mild cognitive impairment (MCI) // *Med. Sci. Monit.* 2011. Vol. 17. № 12. P. 105–111.
17. Zhu X., Schuff N., Kornak J. et al. Effects of Alzheimer disease on fronto-parietal brain N-acetyl aspartate and myoinositol using magnetic resonance spectroscopic imaging // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2006. Vol. 20. № 2. P. 77–85.
18. Kallenberg K., Bock H.C., Helms G. et al. Untreated glioblastoma multiforme: increased myoinositol and glutamine levels in the contralateral cerebral hemisphere at proton MR spectroscopy // *Radiology.* 2009. Vol. 253. № 3. P. 805–812.
19. Siger M., Schuff N., Zhu X. et al. Regional myoinositol concentration in mild cognitive impairment Using 1H magnetic resonance spectroscopic imaging // *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2009. Vol. 23. № 1. P. 57–62.
20. Herman-Sucharska I., Grzybek M., Grochowska A. et al. Myoinositol trends in HMRS brain spectrum of patients with hepatic encephalopathy // *Przegl. Lek.* 2010. Vol. 67. № 4. P. 247–250.
21. Haroon E., Watari K., Thomas A. et al. Prefrontal myoinositol concentration and visuospatial functioning among diabetic depressed patients // *Psychiatry Res.* 2009. Vol. 171. № 1. P. 10–19.

ИНОФЕРТ

Мио-Инозитол и вспомогательные
репродуктивные технологии (ВРТ)

ИНОФЕРТ УЛУЧШАЕТ
КАЧЕСТВО ЭМБРИОНА!



Свидетельство о государственной регистрации: № RU.77.99.1.003.E.014274.10.12 от 02.10.2012.

22. Coupland N.J., Ogilvie C.J., Hegadoren K.M. et al. Decreased prefrontal Myo-inositol in major depressive disorder // *Biol. Psychiatry*. 2005. Vol. 57. № 12. P. 1526–1534.
23. Wellard R.M., Briellmann R.S., Prichard J.W. Myo-inositol abnormalities in temporal lobe epilepsy // *Epilepsia*. 2003. Vol. 44. № 6. P. 815–821.
24. Willmroth F., Drieling T., Lamla U. et al. Sodium-myoinositol co-transporter (SMIT-1) mRNA is increased in neutrophils of patients with bipolar 1 disorder and down-regulated under treatment with mood stabilizers // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2007. Vol. 10. № 1. P. 63–71.
25. Carrington A.L., Calcutt N.A., Ettlinger C.B. et al. Effects of treatment with myo-inositol or its 1,2,6-trisphosphate (PP56) on nerve conduction in streptozotocin-diabetes // *Eur. J. Pharmacol.* 1993. Vol. 237. № 2–3. P. 257–263.
26. Holub B.J. Metabolism and function of myo-inositol and inositol phospholipids // *Annu. Rev. Nutr.* 1986. Vol. 6. P. 563–597.
27. Fux M., Levine J., Aviv A. et al. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder // *Am. J. Psychiatry*. 1996. Vol. 153. № 9. P. 1219–1221.
28. Palatnik A., Frolov K., Fux M. et al. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001. Vol. 21. № 3. P. 335–339.
29. Levine J., Barak Y., Gonzalves M. et al. Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression // *Am. J. Psychiatry*. 1995. Vol. 152. № 5. P. 792–794.
30. Hong J.H., Jang H.W., Kang Y.E. et al. Urinary chiro- and myo-inositol levels as a biological marker for type 2 diabetes mellitus // *Dis. Markers*. 2012. Vol. 33. № 4. P. 193–199.
31. Hacibekiroğlu M., Akçay T. The role of plasma, erythrocyte and platelet myo-inositol levels in the development of diabetic microangiopathy // *Diabetes Res.* 1994. Vol. 25. № 4. P. 173–179.
32. Corrado F., D'Anna R., Di Vieste G. et al. The effect of myo-inositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes // *Diabet. Med.* 2011. Vol. 28. № 8. P. 972–975.
33. Nordio M., Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2012. Vol. 16. № 5. P. 575–581.
34. Unfer V., Carlomagno G., Dante G. et al. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. № 7. P. 509–551.
35. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Iuorno M.J. Role of inositolphosphoglycan mediators of insulin action in the polycystic ovary syndrome // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 13. Suppl. № 5. P. 1295–1298.
36. Iuorno M.J., Jakubowicz D.J., Baillargeon J.P. et al. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome // *Endocr. Pract.* 2002. Vol. 8. № 6. P. 417–423.
37. Giordano D., Corrado F., Santamaria A. et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study // *Menopause*. 2011. Vol. 18. № 1. P. 102–104.
38. Condorelli R.A., La Vignera S., Di Bari F. et al. Effects of myo-inositol on sperm mitochondrial function in-vitro // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011. Vol. 15. № 2. P. 129–134.
39. Condorelli R.A., La Vignera S., Bellanca S. et al. Myo-inositol: does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility? // *Urology*. 2012. Vol. 79. № 6. P. 1290–1295.
40. Papaleo E., Unfer V., Baillargeon J.P. et al. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. № 5. P. 1750–1754.
41. Agostini R., Rossi F., Pajalich R. Myo-inositol/folic acid combination for the treatment of erectile dysfunction in type 2 diabetes men: a double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2006. Vol. 10. № 5. P. 247–250.
42. Melmed S., Lewin L.M., Bank H. Myo-inositol clearance in renal failure and in patients with normal kidney function // *Am. J. Med. Sci.* 1977. Vol. 274. № 1. P. 55–59.

Systematic analysis of molecular mechanisms and physiological effects of myo-inositol: findings of molecular biology, experimental and clinical medicine

O.A. Limanova^{1,2}, O.A. Gromova^{1,2}, I.Yu. Torshin^{2,3}, A.N. Gromov³, T.R. Grishina^{1,2}

¹ Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

² Trace Element – Institute for UNESCO, Moscow

³ Dorodnicyn Computing Centre of RAS

Contact person: Olga Alekseyevna Gromova, unesco.gromova@gmail.com

Here we introduce a novel analysis of literature data on myo-inositol in order to estimate the role of myo-inositol preparations in humans. Myo-inositol is an endogenous substrate involved in cells and tissues functioning. Primarily, myo-inositol participates in intracellular signaling and contributes to functioning of insulin, catecholamines, growth factors receptors and varied metabotropic neurotransmitters receptors. The majority of established inositol-dependent proteins are involved in the regulation of cardiovascular system, immunity and connective tissue structure. Myo-inositol plays an important role in the nervous system (neurotrophic effects and neuroprotection), sugars metabolism (primarily insulin signaling cascade) and kidney and liver functioning. Inositol derivatives interact with specific proteins which contribute to reproduction and embryo development; inositols are synergistic to folates and other vitamins and minerals. Thus, myo-inositol preparations may be useful in obstetrics and gynecology.

Key words: myo-inositol, inositol-dependent proteins, Inofert