



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 миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины

О.А. Громова^{1,2}, И.Ю. Торшин³, Т.Р. Гришина¹, А.Н. Громов¹, О.А. Лиманова¹

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

В статье впервые в мировой практике проведен анализ публикаций по миоинозитолу с целью получения спектра молекулярно-физиологического воздействия миоинозитола и уточнения возможностей применения препаратов на его основе. Миоинозитол – один из эндогенных субстратов человека, оказывающий существенное воздействие на функционирование клеток и тканей всего тела. Основной функцией миоинозитола 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 миоинозитола 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 миоинозитола как синергиста фолатов и других витаминов и минералов, можно говорить о перспективах применения препаратов миоинозитола в акушерско-гинекологической практике.

Ключевые слова: миоинозитол, инозитол-зависимые белки, Иноферт

Введение

Миоинозитол является одной из разновидностей инозитоловых шестиатомных спиртов. Инозитол существует в девяти возможных стереоизомерах, из которых в живой клетке присутствует только одна форма – миоинозитол. Именно миоинозитол 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. Миоинозитол и его производные содержатся во фруктах (дыни, апельсины), также в бобовых, зернах, орехах [4]. По вкусу миоинозитол 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].

Миоинозитол 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 миоинозитол синтезируется в почках в количестве нескольких граммов в день, миоинозитол 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 миоинозитола, то для этого конкретного пациента миоинозитол можно рассматривать в качестве витамина.

Врачу для принятия информированного решения о необходимости назначения пациенту очищенного от фитатов миоинозитола (например, в виде комплекса Иноферт, порошка субстанции чистого миоинозитола в количестве 1000 мг с 100 мкг фолиевой кислоты) и выбора наиболее приемлемой для данного пациента дозы миоинозитола необходимо понимать спектр молекулярно-физиологического воздействия миоинозитола. С целью получения такого спектра, а также уточнения возможностей применения препаратов на основе миоинозитола нами впервые в мировой практике был проведен анализ публикаций по миоинозитолу. Массив научных публикаций по миоинозитолу и его производным впечатляет: так, число статей в рецензируемых 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 миоинозитолу связано с изучением внутриклеточной передачи сигнала. Десятки разновидностей рецепторов (рианодиновые или метаболитные 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 PI3K), фосфолипазы и др.), приводящие к секреции кальция из эндоплазматического ретикулума клетки в цитозоль. Кальций, диацилглицерол, циклический аденозинмонофосфат и различные фосфат-производные миоинозитола (фосфатидилинозитол и пр.) – это эссенциальные «вторичные сигналы» (“secondary messenger”), участвующие в регуляции каскадных механизмов, с помощью которых рецепторы осуществляют свою биологическую функцию.

Именно участие миоинозитола в таких сигнальных каскадах и объясняет его роль в поддержке метаболических (в частности, метаболизма сахаров) процессов. Достаточный уровень миоинозитола в организме необходим для функционирования нейронов головного мозга. Это связано с тем, что миоинозитол принимает участие в передаче сигнала от рецепторов ацетилхолина, глутамата, ГАМК, гистамина (то есть необ-

ходим 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 за ответ на неправильно свернутые (“unfolded”) белки в эндоплазматическом ретикулуме.

Проработка всего массива литературы по миоинозитолу 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 миоинозитолу, указывают на необходимость более детального изучения белков, участвующих во внутриклеточных сигнальных каскадах от рецепторов с участием кальция и производных миоинозитола.

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 миоинозитола. 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 следующего анализа был существенно детализирован массив научных публикаций по миоинозитолу. Так, более половины



Таблица 1. Результаты анализа биологических и физиологических ролей белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала посредством производных миоинозитола*

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 вовлечены 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 миоинозитола 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 миоинозитола как синергиста фолатов, указывает на существенные перспективы применения миоинозитола в акушерско-гинекологической практике.

Миоинозитол и сердечно-сосудистая система

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

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

Иммунитет и миоинозитол

Миоинозитол необходим для функционирования Т- и В-клеток, НК-лейкоцитов, макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток, гранулоцитов; защиты селезенки, поддержки функционирования системы комплемента, осуществления эффектов интерферонов. Кроме того, для миоинозитола 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 миоинозитола в культуре (противовоспалительное действие) [12]. Концентрация миоинозитола 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 миоинозитола повышал параметры нервной проводимости за счет снижения аутоиммунного воспаления [14], усиления антионкологического иммунитета [15].

Нейротрофическое и нейропротекторное действие миоинозитола

Миоинозитол необходим для поддержки нейрональной функции у матери и плода (включая синаптическую передачу, физиологические эффекты серотонина, дофамина, ГАМК, нейромедина; нейрогенез, нейротрофический эффект; защиты 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, миоинозитол, глутамин, в ткани головного мозга пациентов указывают на значимые различия (p < 0,05) в отношении «миоинозитол/вода» в левой лобной доле при когнитивных нарушениях при сравнении с контролем [16]. У пациентов с болезнью Альцгеймера отмечено увеличение уровня миоинозитола и соотношения «миоинозитол/креатин» в теменной доле серого вещества [17].

Уровень миоинозитола 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 миоинозитола к креатину [20].

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

Отмечено снижение уровней миоинозитола 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 «миоинозитол/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 миоинозитола в префронтальной/передней поясной извилине при большом депрессивном расстройстве может быть следствием как потерь глии, так и измененного глиального метаболизма [22].

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

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

Воздействие миоинозитола 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 миоинозитола (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 миоинозитола [26].

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

Например, в двойном слепом исследовании эффективность миоинозитола (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 миоинозитола практически отсутствовали [27]. В другом двойном слепом контролируемом исследовании миоинозитол (18 г/сут) показал лучшую эффективность, чем флувоксамин (с точки зрения снижения количества приступов

паники и других побочных эффектов) [28]. Применение 12 г/сут миоинозитола 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 миоинозитола в метаболизме сахаров

Миоинозитол, 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 миоинозитола 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 миоинозитола 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 миоинозитола плазмы, эритроцитов и тромбоцитов были значительно выше, чем значения в группе пациентов с уровнем HbA1c менее 9% ($p < 0,01$) [31].

Повышение уровней миоинозитола в крови и в моче при диабете может объясняться по меньшей мере тремя различными точками зрения. Во-первых, повышение уровней миоинозитола в моче может отображать насыщение тканей избытком миоинозитола. Во-вто-

миоинозитол



рых, повышенные концентрации миоинозитола и его производных в моче могут рассматриваться как некоторая защитная реакция организма на прогрессирующий диабет. В-третьих, при диабете может наблюдаться ускоренная элиминация миоинозитола (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 миоинозитола при диабете позволяют предположить наибольшую правдоподобность именно последней гипотезы. Производные миоинозитола обеспечивают передачу сигнала от рецепторов инсулина.

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

Миоинозитол и репродуктивная система

Миоинозитол 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 миоинозитола 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 миоинозитола 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 миоинозитола у женщин с СПКЯ были изучены в систематическом анализе рандомизированных контролируемых исследований. В целом результаты анализа позволяют рекомендовать использование миоинозитола 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 миоинозитола способствует улучшению клинических проявлений дисметаболического синдрома у женщин в постменопаузе, улучшая показатели уровней триглицеридов, липопротеинов высокой плотности, холестерина и диастолического артериального давления [37].

Миоинозитол оказывает воздействие на функционирование сперматозоидов, регулируя осмолярность и объем семенной плазмы, экспрессию белков, необходимых для эмбриогенетического развития, и подвижность сперматозоидов [38]. Достаточные концентрации миоинозитола 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 миоинозитол улучшает функциональное состояние ооцитов у пациенток с СПКЯ, прошедших циклы интрацитоплазматических инъекций сперматозоидов [40].

Сочетание миоинозитола 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 миоинозитола 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 миоинозитола в течение 24 недель, а другие 35 пациенток – плацебо. После 24 недель ановуляторный цикл сохранился только у 5 из 35 получавших миоинозитол пациенток, в то время как в контрольной группе овуляция отсутствовала у 14 из 35 пациенток, что является статистически значимым [10].

Роль миоинозитола в функционировании почек и печени

Уровни миоинозитола 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 миоинозитол синтезируется из глюкозо-6-фосфат G-6-P: инозитол-3-фосфат-синтаза (ген ISYNA1) превращает G-6-P в миоинозитол-1-фосфат, который затем дефосфорилируется инозитол-монофосфатазой (ген IMPA1). Ранее было отмечено, что при диабете может происходить ускоренная эли-



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

Синергизм миоинозитола с фолатами и другими витаминами/минералами

Участие миоинозитола 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, миоинозитол 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. Миоинозитол 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. Миоинозитол-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 фосфатидил-инозитол
VNN2	Васкулярная противовоспалительная молекула 2	Необходима для обмена пантотеновой кислоты (витамин B ₅), функции тимуса и движения нейтрофилов

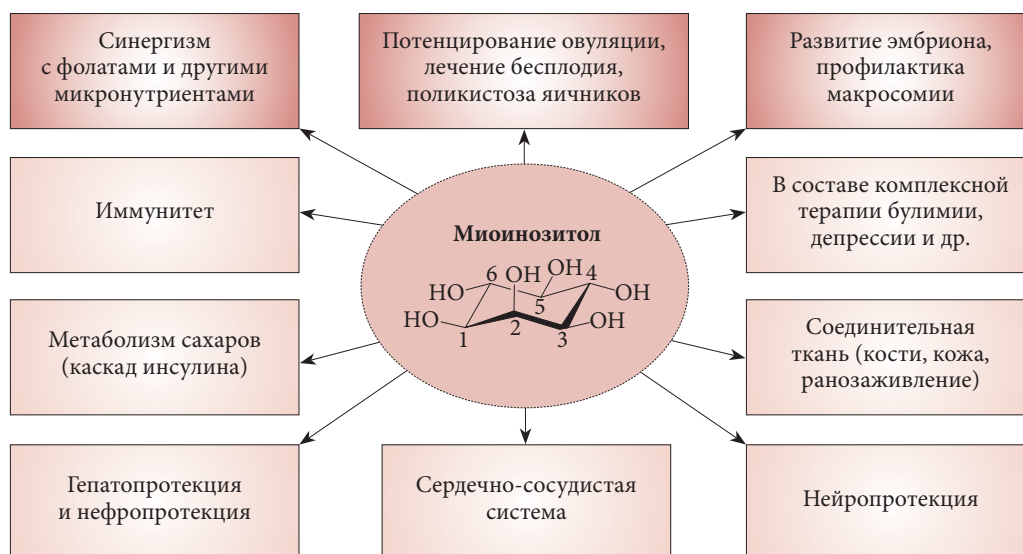


Рис. Эффекты миоинозитола

природным синергистом фолатов, железа, витамина PP и пантотеновой кислоты. Миоинозитол также является синергистом кальция. Прежде всего, кальций и фосфат-производные миоинозитола образуют систему «вторичных сигнальных молекул»

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



Заключение

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

Нами был проанализирован и обобщен спектр физиологических эффектов миоинозитола, который свидетельствует о перспективах ис-

пользования препаратов миоинозитола во многих областях медицины. В частности, более половины известных инозитол-зависимых белков вовлечены 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 миоинозитола сигнальные молекулы задействованы в функционировании репродуктивной системы и развитии эмбриона, а также

необходимы для осуществления биологических эффектов фолатов и других витаминов и минералов, оказывающих воздействие на протекание 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 миоинозитола, 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 Ca²⁺ 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-myo-inositol 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., Mocchiato R., De Trana E. et al. Assessment of the modification of the clinical, endocrinal and metabolic profile of patients with PCOS syndrome treated with myo-inositol // Minerva Ginecol. 2012. Vol. 64. № 3. P. 239–243.
11. Simmons D., Ng L.L., Bomford J. Relationship between myo-inositol influx and lipids in diabetic neuropathy // Acta Diabetol. 1993. Vol. 30. № 4. P. 233–237.
12. Rysz J., Bartnicki P., Blaszczyk R. Anti-inflammatory action of myo-inositol 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 myo-inositol 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 myo-inositol 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 myo-inositol 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, myo-inositol, 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 myo-inositol 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 myo-inositol 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 myo-inositol 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. Myo-inositol trends in HMRS brain spectrum of patients with hepatic encephalopathy // Przeg. Lek. 2010. Vol. 67. № 4. P. 247–250.
21. Haroon E., Watari K., Thomas A. et al. Prefrontal myo-inositol concentration and visuospatial functioning among diabetic depressed patients // Psychiatry Res. 2009. Vol. 171. № 1. P. 10–19.

МОДУЛЬ



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. Myoinositol 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., Ettliger 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. Myoinositol: 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. Myoinositol/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 myoinositol: findings of molecular biology, experimental and clinical medicine

O.A. Gromova^{1,2}, I.Yu. Torshin³, T.R. Grishina¹, A.N. Gromov¹, O.A. Limanova¹

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 myoinositol in order to estimate the role of myoinositol preparations in humans. Myoinositol is an endogenous substrate involved in cells and tissues functioning. Primarily, myoinositol 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. Myoinositol 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, myoinositol preparations may be useful in obstetrics and gynecology.

Key words: myoinositol, inositol-dependent proteins, Inofert