

ОБМЕН ОПЫТОМ

© Коллектив авторов, 2022

И.Ю. ТОРШИН¹, О.А. ГРОМОВА¹, Н.К. ТЕТРУАШВИЛИ²**ХЕМОТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ СИНЕРГИЗМА D-ХИРОИНОЗИТОЛА И МИОИНОЗИТОЛА В КОНТЕКСТЕ ПОСТГЕНОМНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ**¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Институт фармакоинформатики, Москва, Россия²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Актуальность: Воздействие миоинозитола (МИ) и D-хироинозитола (ДХИ) на транскрипцию генов исключительно важно для оценки молекулярных механизмов синергизма этих микронутриентов, необходимых для профилактики инсулинорезистентности, проявлений синдрома поликистозных яичников, врожденных аномалий развития и макросомии плода, особенно у беременных с инсулинорезистентностью, дислипидемией, избыточной массой тела.

Материалы и методы: В работе представлены результаты хемотранскриптомного исследования эффектов МИ и ДХИ, оценены дозозависимые эффекты воздействия МИ и ДХИ на транскрипцию 12 716 аннотированных генов человека в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (линия HUVES, стимуляция клеток МИ/ДХИ в 6 различных концентрациях в течение 24 ч).

Результаты: Установлено, что МИ вызывал достоверные изменения транскрипции (в среднем более 50% на 10 мкмоль) 6516 генов, так что экспрессия 4085 генов повысилась, а экспрессия 2431 генов снизилась. ДХИ стимулировал изменения транскрипции 6087 генов (экспрессия 4364 генов повысилась, экспрессия 1723 генов снизилась). ДХИ является важным синергистом МИ в 6 функциональных группах генов: (1) обмен жиров, (2) углеводный обмен, (3) функция щитовидной железы, (4) морфогенез, дифференцировка и выживание клеток, (5) нейропротекция и нейротрофичность, (6) структура и функция сосудов. МИ и ДХИ изменяли экспрессию генов, вовлеченных в отклик организма на 49 лекарственных препаратов.

Заключение: Проведенный анализ позволил установить индивидуальный паттерн действия ДХИ и МИ и выделить молекулярные механизмы синергизма этих двух форм инозитолов на уровне транскриптома человека.

Ключевые слова: D-хироинозитол, миоинозитол, хемотранскриптомика, машинное обучение, Дикироген.

Вклад авторов: Торшин И.Ю. — сбор и обработка материала, написание текста; Громова О.А. — идея исследования, написание текста; Тетруашвили Н.К. — редактирование текста.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского Научного Фонда (проект № 20-12-00175), ИГХТУ.

Обмен исследовательскими данными: Данные, подтверждающие выводы этого исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Для цитирования: Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К. Хемотранскриптомный анализ синергизма D-хироинозитола и миоинозитола в контексте постгеномной фармакологии. Акушерство и гинекология. 2022; 9: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.9>.

©A group of authors, 2022

I.YU. TORSHIN¹, O.A. GROMOVA¹, N.K. TETRUASHVILI²**CHEMOTRANSCRIPTOME ANALYSIS OF SYNERGISM BETWEEN D-CHIROINOSITOL AND MYOINOSITOL IN THE CONTEXT OF POSTGENOMIC PHARMACOLOGY**¹Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia²Academician V.I. Kulakov National Medical Research Centre for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Background: The effect of myoinositol (MI) and D-chiroinositol (DCI) on gene transcription is of great importance for assessing the molecular mechanisms of synergism between these micronutrients. Such micronutrients are necessary for the prevention of insulin resistance, manifestations of polycystic ovary syndrome, congenital

malformations and fetal macrosomia, especially in pregnant women with insulin resistance, dyslipidemia, and overweight.

Materials and methods: *The paper presents the results of a chemotranscriptome analysis of the effects of myoinositol (MI) and D-chiroinositol (DCI). The dose-dependent effects of MI and DCI on the transcription of 12716 annotated human genes in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC line, stimulation of cells with MI/DCI at 6 different concentrations for 24 h) were evaluated.*

Results: *MI was found to cause significant transcription changes (more than 50% per 10 μ mol on average) of 6516 genes: the expression of 4085 genes increased, and the expression of 2431 genes decreased. DCI is an important MI synergist in six functional groups of genes: (1) fat metabolism, (2) carbohydrate metabolism, (3) thyroid function, (4) morphogenesis, cell differentiation and survival, (5) neuroprotection and neurotrophicity, (6) structure and function of blood vessels. MI and DCI changed the expression of genes involved in the human body's response to 49 drugs.*

Conclusion: *It was possible to establish an individual pattern of DCI and MI action and to identify the molecular mechanisms of synergism between these two forms of inositol at the level of the human transcriptome. The results of the study suggest a higher efficiency of the combined administration of MI and DCI for the correction of disorders of carbohydrate and fat metabolism in pregnant women and for the prevention of abnormal fetal morphogenesis.*

Keywords: *D-chiroinositol, myoinositol, chemotranscriptomics, machine learning, Dikirogen.*

Authors' contributions: Torshin I.Yu. – collecting and processing the material, writing the text; Gromova O.A. – developing the concept of the study, writing the text; Tetruashvili N.K. – editing the text.

Conflicts of interest: The authors declare that there are no conflicts of interest.

Funding: The research was performed under the grant of the Russian Science Foundation (Project No. 20-12-00175).

Authors' Data Sharing Statement: The data supporting the findings of this study are available on request from the corresponding author after approval from the principal investigator.

For citation: Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetruashvili N.K. Chemotranscriptome analysis of synergism between D-chiroinositol and myoinositol in the context of postgenomic pharmacology. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2022; 9: (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.9>.

Профилактика врожденных пороков развития (ВПР) только фолатами не всегда эффективна, так как фолаты – далеко не единственный микронутриент, необходимый для поддержания клеточного гомеостаза [1]. ВПР возникают как результат нарушения процессов размножения, миграции, дифференциации и апоптоза клеток во время роста эмбриона. Инозитолы (витамин B₈), в т.ч. миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ), оказывают существенное воздействие на функционирование клеток и тканей всего организма посредством участия во внутриклеточной передаче сигнала от рецепторов инсулина, катехоламинов и других нейромедиаторов, факторов роста, в расщеплении жиров и снижении уровня холестерина в крови и др. [2].

МИ и ДХИ также важны для профилактики макросомии плода (масса тела ребенка более 4000 г или превышение 90-го перцентиля по размерам), которая ассоциирована с повышенным риском мертворождения [3]. Факторы риска макросомии включают повышенный уровень глюкозы и триглицеридов в крови матери, ожирение у матери, нарушения менструального цикла, раннее или позднее менархе, ранние потери беременности [4]. Использование комбинации МИ+ДХИ способствует восстановлению овуляторного менструального цикла, повышению качества ооцитов, снижению избыточной массы тела у женщин репродуктивного возраста, профилактике гестационного диабета у беременных [5]. В целом инозитолзависимые белки вовлечены в поддержку функционирования сердечно-сосудистой системы, иммунитета, структуры соединительной ткани, функционирования центральной нервной системы и в процессы роста и развития эмбриона.

МИ и ДХИ отличаются по биологическим свойствам и фармакологическим эффектам. Важным отличием ДХИ от МИ является наличие ДХИ в составе инозитоловых фосфолипидов, опосредующих действие инсулина на клетки. ДХИ более эффективен, чем МИ, в снижении риска фолатрезистентных дефектов нервной трубки [5]. Хемореактивный анализ взаимодействия стереоизомеров инозитола с белками протеома человека указал на различные профили фармакологического действия МИ и ДХИ, включая отличия в воздействии на процессы метаболизма аминокислот с разветвленной цепью, метаболизм фолатов, витаминов PP, B₅ и магния, активацию рецептора инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), ингибирование провоспалительных эффектов интерлейкина-1 [6].

Однако фармакологические эффекты лекарств и нутрицевтиков зависят не только от воздействия на активность белков протеома, но и от их влияния на процессы транскрипции генов, т.е. на транскриптом (совокупность всех мРНК транскриптов, синтезируемых в ходе экспрессии генома). Транскриптомные исследования важны для расширения понимания временных рамок действия лекарств и нутрицевтиков: ведь воздействие на транскрипцию генов обуславливает более долговременные эффекты веществ (несколько суток) [7].

Хотя транскриптомные исследования молекул *in vitro* требуют комплекса специального оборудования для анализа экспрессии генов, с использованием новейших методов искусственного интеллекта для анализа «сверхбольших данных» (big data) в Институте фармакоинформатики при ФИЦ ИУ РАН был разработан метод хемотранскриптомного

анализа эффектов молекул, основанный на современных методах машинного обучения [8–10].

В настоящей работе представлены результаты хемотранскриптомного исследования дозозависимых эффектов воздействия МИ и ДХИ на транскрипцию 12 716 аннотированных генов человека в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (линия HUVEC, стимуляция клеток МИ/ДХИ в 6 различных концентрациях в течение 24 ч). Клетки линии HUVEC – модельная система изучения функции эндотелия, который составляет внутреннюю клеточную выстилку артерий, вен и капилляров и поэтому находится в непосредственном контакте с компонентами и клетками крови. Заметим, что эндотелий является не только барьером между кровью и тканями, но и эндокринным органом. Настоящее исследование позволило установить индивидуальный паттерн транскриптомного действия ДХИ и МИ и выделить молекулярные механизмы синергизма эти двух форм инозитолов.

Материалы и методы

Исходные данные. Результаты транскриптомных экспериментов (например, в базе данных Gene Expression Omnibus, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) представлены в виде таблиц, столбцам которых соответствуют гены, а строкам – соответствующие воздействия на клетку (например, те или иные молекулы). Элементами таблицы являются изменения экспрессии гена при соответствующем воздействии. Каждой такой «таблице транскриптомного эксперимента» соответствуют (1) *тип клеток*, для которых изучались изменения экспрессии, (2) *интенсивность воздействия* (прежде всего концентрации воздействующих молекул) и (3) *время воздействия* (6, 12, 24 ч и др.). Изменения экспрессии оцениваются относительно контроля (как правило, диметилсульфоксид).

Метод хемотранскриптомного анализа таких таблиц, основанный на топологической теории хемографов и позволяющий получать высокоточные алгоритмы для оценки изменений транскрипции, был детальнейшим образом описан ранее и протестирован более чем на 1 млн молекул в работах [8–10]. В цикле работ по хемотранскриптомному анализу были описаны все применяемые методики получения и обработки материалов.

Статистическая значимость повышения/снижения экспрессии генов оценивалась посредством непараметрических тестов Колмогорова–Смирнова так, что значимым считались значение $P < 0,05$.

Биоинформационный анализ. В результате применения методологии хемотранскриптомного анализа к конкретной молекуле получается список генов, для которых показано достоверное повышение экспрессии («Список+»), и список генов со сниженной экспрессией («Список-»). К двум полученным спискам генов применяются методы системно-биологического анализа методом функционального связывания. Анализ проводится с использованием аннотации генов в соответствии с международной номенклатурой Gene Ontology (GO), описывающей

физиологические функции генов и соответствующих белков [7].

Результаты и обсуждение

Действие МИ на эндотелиальные клетки пупочной вены HUVEC было связано с достоверными изменениями транскрипции (более 5% на 1 мкмоль вещества, коэффициент корреляции более 0,40) для 6516 генов: экспрессия 4085 генов повысилась, а 2431 генов – снизилась. Для ДХИ достоверные изменения транскрипции установлены для 6087 генов (экспрессия 4364 генов повысилась, 1723 генов – снизилась).

Транскрипционные эффекты МИ и ДХИ количественно оценивались как доля изменения транскрипции на 1 мкмоль вещества (например, «0,1» соответствует 10% изменению). Совместный анализ этих эффектов для молекул МИ и ДХИ (рис. 1) позволил выделить 6 классов транскриптомного синергизма МИ и ДХИ: (I) гены, экспрессия которых увеличивается под воздействием и МИ, и ДХИ ($n=1809$), (II) гены, экспрессия которых снижается под воздействием и МИ, и ДХИ ($n=626$), (III) гены, экспрессию которых ДХИ существенно усиливает по сравнению с МИ ($n=2113$), (IV) гены, экспрессию которых ДХИ существенно снижает по сравнению с МИ ($n=830$), (V) гены, снижение экспрессии которых под воздействием МИ нивелирует ДХИ ($n=302$), (VI) гены, повышение экспрессии которых под воздействием МИ нивелирует ДХИ ($n=200$).

Собственно синергизм между МИ и ДХИ описывается группами генов в кластерах III–VI, так как гены в кластерах I и II описывают транскрипционные эффекты, общие для МИ и ДХИ. При воздействии обеих молекул достоверно увеличивается экспрессия генов, вовлеченных в активацию дифференцировки клеток, регуляцию секреции инсулина и артериального давления, морфогенез плода, сигнальные пути ряда нейропептидов. Экспрессия была достоверно снижена для генов, белки которых вовлечены в дегрануляцию нейтрофилов, хемотаксис, торможение ангиогенеза, апоптоз нейронов, сплайсинг РНК и репарацию ДНК, метаболизм триглицеридов, торможение трансляции (т.е. синтеза белков). В целом экспрессия генов, участвующих в поддержке сердечно-сосудистой системы, нервной системы, роста и дифференцировки клеток и углеводного метаболизма повышается с возрастом концентрации МИ и ДХИ (рис. 2).

Интересно отметить, что и МИ, и ДХИ изменяли экспрессию генов, вовлеченных в отклик организма на 49 препаратов; отдельные примеры приведены в таблице 1. МИ/ДХИ повышали экспрессию генов, опосредующих эффекты анксиолитиков, антидепрессантов, седативных средств. Повышение экспрессии соответствующих генов может повышать эффективность терапии этими препаратами на фоне приема МИ/ДХИ.

При рассмотрении синергизма МИ и ДХИ очевидно, что кластеры генов I и II (в которых МИ и ДХИ проявляют сопоставимые эффекты на транскрипцию) могут использоваться в качестве групп

сравнения для кластеров III–VI, что позволяет рассчитать *общий балл синергизма* для каждой рассматриваемой функциональной категории. Результаты расчетов баллов синергизма для всех анализируемых функциональных категорий генов показали, что, несмотря на большое количество рассмотренных функциональных категорий генов (более 1000), только первые 40–50 категорий характеризовались существенно более высокими значениями балла «транскриптомного синергизма» между МИ и ДХИ. К этим «синергидным» категориям относились гены, связанные с *морфогенезом* (морфогенез костно-мышечной системы, эмбриональный морфогенез конечностей, морфогенез артерий, морфогенез волосного фолликула, дифференцировка миобластов, регуляция аксоногенеза, пролиферация нейробластов, активность рецептора галанина, регуляция дифференцировки Т-клеток, сигналы mTOR), в т.ч. *апоптозом* (внутренний апоптотический сигнальный путь медиатора класса p53, негативная регуляция апоптотического сигнального пути), *липидным обменом* (активность белка-переносчика липидов, синтез липопротеинов высокой плотности, позитивная регуляция этерификации холестерина, бета-окисление жирных кислот с использованием ацил-КоА-дегидрогеназы) и др.

В таблице 2 и на рисунке 3 приведены примеры генов, транскрипция которых регулируется ДХИ в синергизме с МИ. Эти гены относятся к 6 функцио-

нальным группам: *обмен жиров, углеводный обмен, работа щитовидной железы, дифференцировка и выживание клеток, нейропротекция и нейротрофичность, структура и функция сосудов*. Большинство генов относится к классам синергизма III (гены, экспрессию которых ДХИ существенно усиливает по сравнению с МИ) и V (гены, снижение экспрессии которых под воздействием МИ нивелируется молекулой ДХИ). Далее последовательно рассмотрены отдельные примеры этих генов.

Транскриптомный синергизм МИ и ДХИ в нормализации жирового обмена

С нуклеотидными дефектами гена *APOE* ассоциирована гиперлипопротеинемия 3-го типа (характеризующаяся накоплением липопротеинов промежуточной плотности, богатых холестерином, ксантомами, атеросклерозом) [11]. *Аполипопротеин C1* (ген *APOC1*) ингибирует связывание липопротеинов с рецепторами липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛПОНП), связывает свободные жирные кислоты и уменьшает их внутриклеточную этерификацию [12]. *Рецептор липопротеинов* (ген *LSR*) осуществляет клиренс липопротеинов, богатых триглицеридами, из крови. Повышение экспрессии генов *APOE*, *APOC1*, *LSR* посредством ДХИ будет способствовать улучшению липидного профиля. ДХИ, по сравнению с МИ, существенно усиливал экспрессию аполипопротеинов E, C1 и

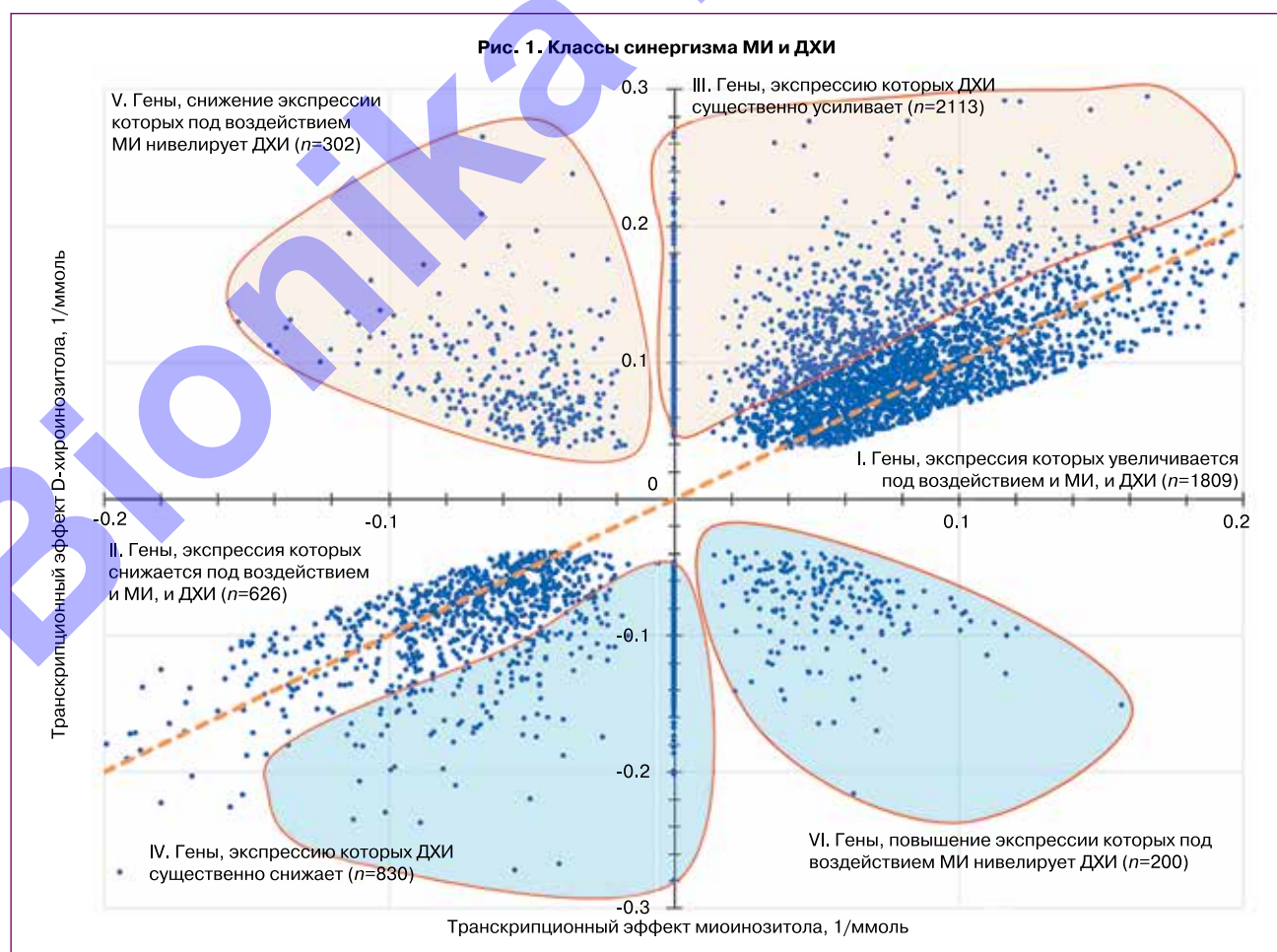


Рис. 2. Функциональные группы генов, экспрессию которых снижают или повышают МИ и ДХИ (по результатам хемотранскриптомного анализа эндотелиальных клеток пупочной вены линии HUVEC). (А) количества генов, (Б) сравнительные количества генов со сниженной и с повышенной экспрессией

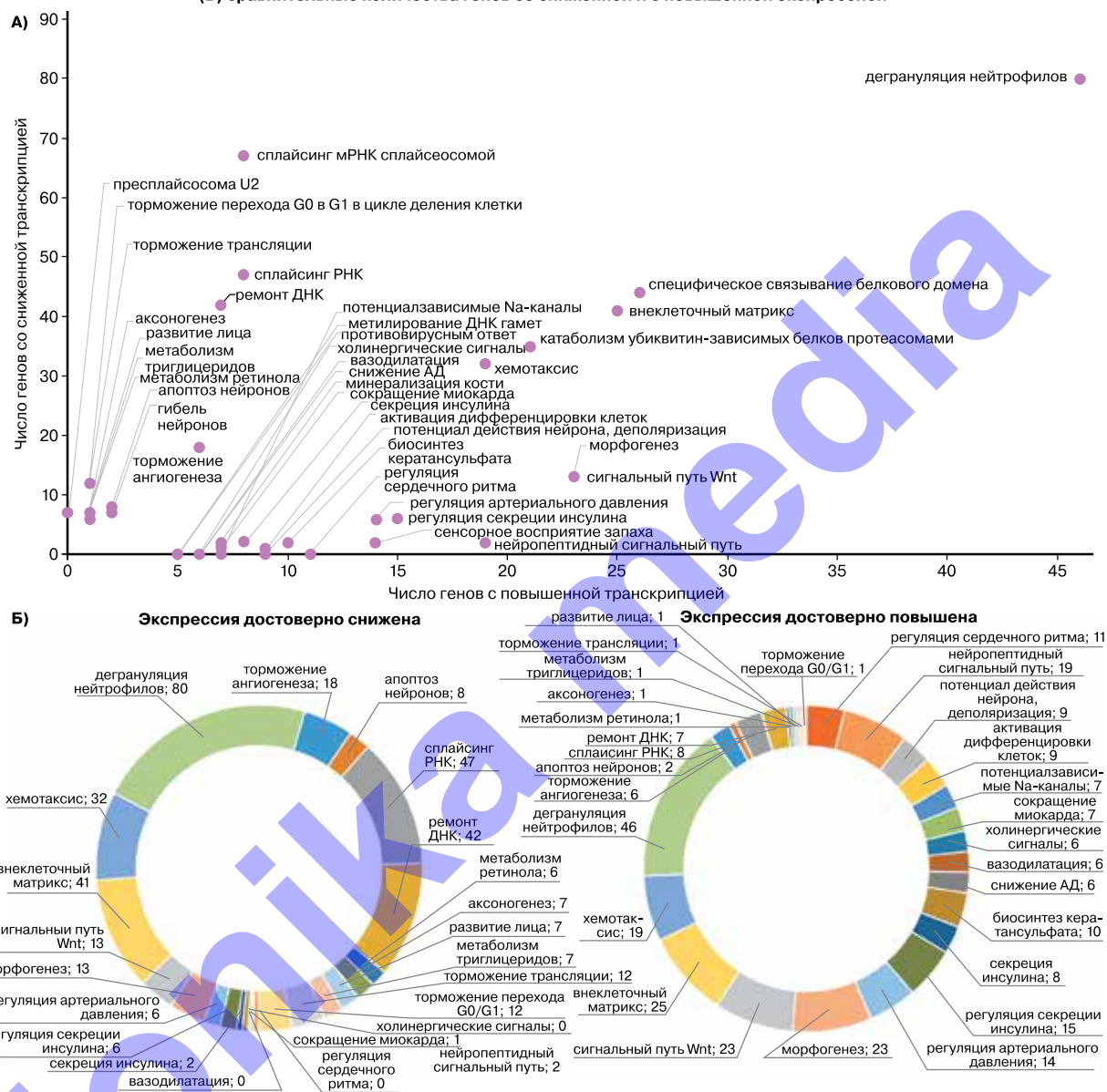


Таблица 1. Воздействие МИ и ДХИ на транскрипцию генов, опосредующих действие различных лекарственных средств

АТХ	Примеры лекарств	n+	n-
N05BA Анксиолитики	ГАМК-А агонисты: хлордiazепоксид, diaзепам, галазепам, оксазепам, бромазепам	4	1
N06AA Антидепрессанты	Антидофаминный амоксапин, антиадренергический миртазапин, миансерин, имипрамин, амитриптилин, тримипрамин	12	1
N05C Гипнотические и седативные средства	ГАМК-А агонисты: глутетимид, метиприлон, эзопиклон, темазепам, триазолам, нитразепам, талбутал, мидазолам, эстазолам	5	0
N03A Противосудорожные	Блокаторы альфа-Na-каналов: зонисамид, топирамат, примидон; ГАМК-А агонисты: клоназепам, метарбитал	10	1
C10A Агенты, модифицирующие обмен липидов	Эзетимиб, розувастатин, питавастатин	1	5
G03C Эстрогены	Эстрон	0	5

n+ – число генов с повышенной экспрессией; n- – число генов со сниженной экспрессией. Приведены только значимые различия в числах генов (P<0,05 по критерию Пирсона).

рецептора липопротеинов LSR (класс синергизма III). *Аполипопротеин E* (ген *APOE*) опосредует связывание, интернализацию и катаболизм липопротеиновых частиц, является лигандом рецептора ЛПНП и рецептора *APOE* в тканях печени.

Аполипопротеины A-II (ген *APOA2*) и *C-IV* (ген *APOC4*) стабилизируют структуру ЛПВП и влияют на метаболизм ЛПВП. *Липопротеинлипаза* (ген *LPL*) гидролизует триглицериды ЛПНП и ЛПОНП, устраняя их из кровеносного русла. Иначе говоря, именно ДХИ важен для повышения экспрессии генов *APOA1*, *APOA2*, *APOC4* и *LPL*.

МИ снижал экспрессию аполипопротеинов A-I, II, C-IV и липопротеинлипазы, а ДХИ нивелировал эти эффекты МИ (класс синергизма V). *Аполипопротеин A-I* (ген *APOA1*) участвует в экскреции холестерина, способствуя транспорту холестерина из тканей в печень и выступая в качестве кофактора для лецитин-холестерин-ацилтрансферазы. Нуклеотидные дефекты гена *APOA1* ассоциированы с преждевременной ишемической болезнью сердца, снижением оттока внутриклеточного холестерина из клеток, периферической невропатией и амилоидной нефропатией [13].

Транскриптомный синергизм МИ и ДХИ в поддержании углеводного обмена

Имеются данные о позитивном воздействии МИ и ДХИ на обмен жиров и углеводов. Прием МИ и ДХИ (в соотношении 5:1, в составе средства «Дикироген») в течение 180 ± 3 дней пациентками 23–37 лет с нерегулярным менструальным циклом приводил к уменьшению окружности талии, выраженности акне, снижилось количество баллов по шкале Гамильтона и опроснику SF36 [14]. Прием Дикирогена не только способствовал нормализации абnormally длинного менструального цикла, но и сопровождался снижением массы тела (-3 кг), уменьшением окружности талии ($-2,5$ см), сниже-

нием уровня глюкозы, свободного тестостерона, увеличением уровня фолликулостимулирующего гормона и снижением уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови [15].

В настоящем исследовании ДХИ, в отличие от МИ, существенно повышал экспрессию ряда генов, влияющих на эффекты инсулина и метаболизм глюкозы (класс синергизма III). Молекула *CD38* (кодируемая геном *CD38*) синтезирует вторичные мессенджеры-молекулы (циклическую АДФ-рибозу, никотинадениндинуклеотидфосфат) для секреции инсулина под воздействием глюкозы. *Киназа пируватдегидрогеназы 2* (ген *PDK2*) регулирует метаболизм глюкозы и жирных кислот и повышение ее экспрессии под воздействием ДХИ, ускоряет цикл Кребса, улучшает клеточные реакции на инсулин, способствуя поддержанию нормального уровня глюкозы в сыворотке крови и предотвращению накопления кетоновых производных [16]. *Белок-5, связывающий инсулиноподобный фактор роста (ИФР)* (ген *IGFBP5*), связывает ИФР и продлевает его период полувыведения. Коректор рецептора инсулина (ген *INSRR*) активируется повышением внеклеточного pH, включает сигнальный путь *IRS1/AKT1/PKB* [17]. Описанные эффекты указывают на транскриптомные воздействия ДХИ, существенно дополняющие эффекты МИ на углеводный обмен.

Транскриптомный синергизм МИ и ДХИ в поддержании функции щитовидной железы

Тиреоидная пероксидаза (ген *TPO*) йодирует тирозин с образованием гормонов щитовидной железы Т3 и Т4. *Йодтиронин дейодиназа-2* (ген *DIO2*) осуществляет дейодирование Т4 (3,5,3',5'-тетрайодтиронина) в Т3 (3,5,3'-трийодтиронина) и необходима для обеспечения мозга достаточными уровнями Т3 на протяжении всего периода развития плода. Таким образом, ДХИ стимулирует транскрипцию генов, вовлеченных в синтез тиреоидных

Рис. 3. Примеры дозозависимых изменений транскрипции отдельных генов при анализе воздействия МИ и ДХИ на эндотелиальные клетки пупочной вены линии HUVEC (по результатам хемотранскриптомного анализа)

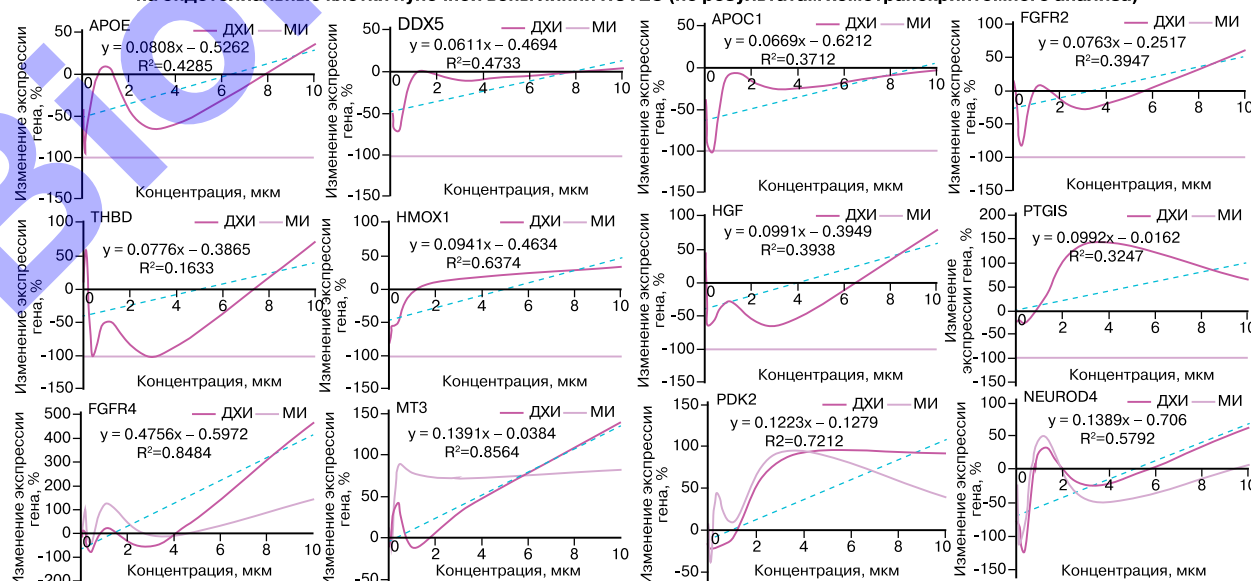


Таблица 2. Примеры генов, транскрипция которых в эндотелиальных клетках пупочной вены линии HUVEC регулируется ДХИ в синергизме с МИ

Ген	Белок	Функция	МИ	ДХИ	КС
Обмен жиров					
APOE	Аполипопротеин Е	Метаболизм липопротеинов	0,000	0,081	III
APOA1	Аполипопротеин А-I	Обратный транспорт холестерина из тканей в печень для экскреции	-0,059	0,070	V
APOC4	Аполипопротеин С-IV	Метаболизм липопротеинов	-0,072	0,054	V
LPL	Липопротеинлипаза	Гидролиз триглицеридов ЛПНП и ЛПОНП	-0,045	0,462	V
DHCR7	7-дегидрохолестеролредуктаза	Синтез холестерина	0,034	-0,098	VI
Углеводный обмен					
CD38	Молекула CD38	Синтез АДФ-рибозы для секреции инсулина	0,000	0,051	III
PDK2	Киназа пируватдегидрогеназы 2	Регуляция метаболизма глюкозы и жирных кислот	0,045	0,122	III
IGFBP5	Белок 5, связывающий ИФР	Увеличение периода полувыведения ИФР	0,000	0,119	III
INSRR	Корцептор рецептора инсулина	Активация сигнального пути IRS1/AKT1/PKB	0,000	0,124	III
Работа щитовидной железы					
DUOX1	Двойная оксидаза 1	Синтез гормонов щитовидной железы	0,063	0,125	III
DIO2	Йодтиронин дейодиназа-2	Биосинтез Т3 из Т4	-0,04	0,06	V
TPO	Тиреоидная пероксидаза	Йодирование тирозина с образованием Т3 и Т4	-0,03	0,09	V
Дифференцировка и выживание клеток					
DDX5	Asp-Glu-Ala-Asp полипептид 5	Дифференцировка миоцитов, остеобластов	0,000	0,061	III
FGFR2	Рецептор фактора роста фибробластов 2	Эмбриональное развитие	0,000	0,076	III
FGFR4	Рецептор фактора роста фибробластов 4	Метаболизм липидов, желчных кислот, всасывание глюкозы	0,102	0,476	III
RAD51	Белок репарации ДНК RAD51	Репарация ДНК, митохондриальной ДНК	0,000	0,155	III
MTHFR	Метилен-4-гидрофолатредуктаза	Синтез 5-метилтетрагидрофолата	0,091	0,162	III
AKT1	Протеинкиназа В	Регуляция деления и выживания клеток, всасывание глюкозы	0,000	0,050	III
OXTR	Рецептор окситоцина	Дифференцировка кардиомиоцитов при эмбриональном развитии	0,000	0,105	III
DYRK1A	Киназа двойной специфичности 1A	Регуляция деления и выживания клеток	0,000	0,107	III
HGF	Фактор роста гепатоцитов (гепатопэтин А)	Фактор роста гепатоцитов и широкого спектра клеток	0,000	0,099	III
IL7	Интерлейкин 7	Гемопозитический фактор роста	0,099	0,182	III
HMOX1	Гемооксигеназа 1	Расщепление избыточного гема, цитопротекция	0,000	0,094	III
Нейропротекция и нейротрофичность					
DISC1	Нарушенный при шизофрении 1	Нейрогенез эмбриона и у взрослых в гиппокампе	0,000	0,072	III
GALR2	Рецептор галанина 2	Рецептор галанина	0,000	0,050	III
GAL	Галанин пропептид	Высвобождение гормона роста и инсулина, нейропротекция	0,000	0,178	III
FZD9	Рецептор FZD9	Формирование нервно-мышечных синапсов, гиппокампа	0,087	0,158	III
GABRB2	Рецептор ГАМК-А, бета 2	Рецептор ГАМК, диазепинов	0,107	0,166	III
MT3	Металлотионеин 3	Обезвреживание тяжелых металлов	0,051	0,139	III
NGFR	Рецептор фактора роста нервов	Рецептор, активируемый нейротрофинами NGF, BDNF, NT-3 и NT-4	-0,082	0,088	V
Структура и функция сосудов					
PTGIS	Простагландин I2 синтаза	Синтез простаглицлина	0,000	0,099	III
PLG	Плазминоген	Растворение фибрина тромбов, эмбриональное развитие	0,096	0,178	III
THBD	Тромбомодулин	Расщепление прокоагулянтных факторов Va и VIIIa	0,000	0,078	III
HAMP	Гепсидин	Гормон-регулятор поступления железа в ткани	0,000	-0,104	IV
S100A8	Белок S100A8, связывающий кальций	Воспаление, активирует толл-рецепторы, апоптоз	0,065	-0,073	VI
EDN1	Эндотелин 1	Вазоконстрикция	0,075	-0,09	VI

В колонках «МИ» и «ДХИ» приведены значения долей изменения транскрипции на 1 мкмоль вещества.
КС – класс синергизма (кластеры III–VI).

гормонов. ДХИ существенно усиливал экспрессию *двойной оксидазы 1* (ген *DUOX1*), необходимой для активности тиреопероксидазы, участвующей в синтезе гормонов щитовидной железы [18]. ДХИ нивелировал снижение экспрессии генов *TPO* и *DIO2*, происходящее под воздействием МИ (класс V синергизма).

Транскриптомный синергизм МИ и ДХИ в процессах дифференцировки и выживания клеток

Практически все гены в этой группе (табл. 2) относились к классу синергизма III (гены, экспрессию которых ДХИ существенно усиливает по сравнению с МИ). ДХИ способствует повышению экспрессии генов, кодирующих рецепторы факторов роста фибробластов (ФРФ). *Рецептор-2 ФРФ* (ген *FGFR2*) регулирует деление, дифференцировку, миграцию и апоптоз клеток, необходим для нормального формирования эмбриона, функции трофобласта, развития зачатков конечностей, морфогенеза легких, костей и кожи [19]. С нуклеотидными дефектами гена *FGFR2* ассоциирован синдром Крузона. *Рецептор-4 ФРФ* (ген *FGFR4*) регулирует деление, дифференцировку, миграцию клеток, метаболизм липидов, биосинтез желчных кислот, всасывание глюкозы, метаболизм витамина D и фосфатов через сигнальные пути RAS, MAPK1/ERK2, MAPK3/ERK1, AKT1 [20]. ДХИ также нивелировал снижение экспрессии *рецептора ФРФ-1* (ген *FGFR1*), необходимого для нормального формирования мезодермального паттерна и правильной осевой организации, скелетогенеза и нейрогенеза во время эмбрионального развития, секреции гонадотропин-рилизинг-гормона через участие в сигнальных каскадах GRB2, PIK3R1, RAS, MAPK1/ERK2, MAPK3/ERK1, AKT1, CREB1 [21].

ДХИ позитивно влиял на экспрессию и других генов, участвующих в гомеостазе ростовых факторов: *HGF*, *IL7*, *OXTR*. ДХИ (но не МИ), повышал экспрессию *фактора роста гепатоцитов* (гепатотропин А, ген *HGF*) — митогена зрелых гепатоцитов и ряда других типов клеток [22]. С нуклеотидными дефектами гена *HGF* ассоциирована прелингвальная нейросенсорная тугоухость-9. *Интерлейкин-7* (ген *IL7*) — гемопоэтический фактор роста, стимулирующий деление лимфоидных клеток-предшественников и созревание В-клеток. *Окситоциновый рецептор* (ген *OXTR*) осуществляет эффекты окситоцина, не только стимулирующего выделение молока при лактации, но и содействующего дифференцировке кардиомиоцитов при эмбриональном развитии, улучшая регенерацию мышц [23].

Повышение экспрессии *протеинкиназы В* (ген *AKT1*) под воздействием ДХИ важно для регулирования метаболизма, деления и выживания клеток, роста тканей и ангиогенеза. AKT1 регулирует всасывание глюкозы, опосредуя индуцированную инсулином транслокацию транспортера глюкозы SLC2A4/GLUT4 на клеточную мембрану, регулирует хранение глюкозы в форме гликогена путем фосфорилирования киназ гликогенсинтетазы GSK3A и GSK3B.

Проведенный анализ позволил сформулировать еще один механизм синергизма между инозитолами

и фолатами в профилактике ВПР. Так, ДХИ повышал экспрессию *метилентетрагидрофолатредуктазы* (ген *MTHFR*), трансформирующей 5,10-метилентетрагидрофолат в биологически активную форму 5-метилтетрагидрофолат для превращения гомоцистеина в метионин.

Антиоксидантные эффекты ДХИ могут быть связаны с повышением экспрессии гена *гемоксигеназы-1* (*HMOX1*). Активность гемоксигеназы-1 наиболее высока в селезенке, где происходят секвестрация и разрушение стареющих эритроцитов. С нуклеотидными дефектами гена *HMOX1* ассоциированы нарушения кроветворения при стрессе, фрагментация эритроцитов, внутрисосудистый гемолиз, нарушения коагуляции, повреждения эндотелия и отложения железа в тканях почек и печени, задержка роста ребенка и гепатомегалия [24]. Можно предположить, что ДХИ способствует улучшению кроветворения и нормализации процессов роста тканей плода.

Транскриптомный синергизм МИ и ДХИ в осуществлении нейропротекторного и нейротрофического действия инозитолов

Отметим, что описанный ниже потенциальный нейропротекторный и нейротрофический синергизм МИ и ДХИ, установленный в настоящем исследовании с использованием хемотранскриптомики клеток эндотелия вены пуповины, целесообразно подтвердить в соответствующих анализах нейрональных клеток-предшественников. Тем не менее известно, что инозитолы действительно проявляют выраженное нейропротекторное действие. Например, в модели глутаматного стресса на зернистых нейронах мозжечка МИ повышал выживание нейронов на +17%, что существенно выше эффектов других средств, которые обычно используются для нейропротекции (пептидные экстракты: +10%, холиновые препараты: +3%) [25]. Нейропротекторное действие инозитолов указывает на важность их использования с целью нейропротекции головного мозга плода во время беременности для профилактики пороков его развития. Нейропротекторное действие ДХИ также может осуществляться через повышение экспрессии *рецептора ГАМК-А и потенциалзависимого калиевого канала «шейкер-1»* (ген *KCNA1*), который предотвращает гипервозбудимость нейронов [26], *рецептора-2 галанина* (ген *GALR2*) и самого *галанина* (ген *GAL*) [27] и *рецептора фактора роста нервов* (ген *NGFR*) — рецептора, активируемого нейротрофинами NGF, BDNF, NT-3 и NT-4 [28].

Еще одним важным механизмом транскриптомного синергизма МИ и ДХИ является повышение экспрессии генов, вовлеченных в сигнальный каскад Wnt/AKT1/GSK3B/mTOR, играющий важнейшую роль в выживании нейрональных клеток-предшественников, позиционировании нейронов, формировании цитоархитектоники коры, развитии дендритов и образовании синапсов [29]. Уточнение нейропротекторных и нейротрофических эффектов ДХИ требует проведения отдельного хемотранскриптомного исследования на нейронах.

Транскриптомный синергизм МИ и ДХИ в поддержании структуры и функции сосудов

Ранние потери беременности и поздние гестационные осложнения беременности зачастую связаны с эндотелиальной дисфункцией и тромбофилией. Эндотелий, являясь комплексным регулятором сосудистой функции, влияет на все три компонента триады Вирхова (повреждение сосудистой стенки, гиперкоагуляция, вазоконстрикция). ДХИ, по сравнению с МИ, существенно повышал экспрессию *противовоспалительной простаглицинсинтетазы* (ген *PTGIS*) и антикоагулянтных плазминогена и тромбомодулина. *Плазминоген* (ген *PLG*) растворяет фибрин тромбов и действует как протеолитический фактор при эмбриональном развитии, также расщепляя фибрин, тромбоспондин и фактор фон Виллебранда [30]. *Тромбомодулин* (ген *THBD*) – рецептор эндотелиальных клеток, образующий комплекс с тромбином и активирующий протеин С, который расщепляет прокоагулянтные факторы Va и VIIIa, тем самым уменьшая количество активированного тромбина [31].

Кроме того, ДХИ способствовал снижению экспрессии генов, связанных с обменом железа и вазоконстрикцией. ДХИ снижал экспрессию гена *HAMP*, кодирующего гепсидин – негативный гормон-регулятор всасывания железа в тканях, который стимулирует эндоцитоз и деградацию ферропортина. Последнее приводит к распаду ферропортина в лизосомах, к задержке железа в экспортирующих железо клетках и к снижению поступления железа в плазму крови. В энтероцитах гепсидин предотвращает поступление железа в порталную систему печени, тем самым снижая всасывание железа с пищей, поэтому избыточная активность гепсидина может приводить к железодефицитной анемии. С нуклеотидными дефектами гена *HAMP* ассоциирован гемохроматоз [32]. Таким образом, ДХИ участвует в усвоении железа и может способствовать профилактике железодефицитной анемии.

ДХИ способствует снижению экспрессии генов провоспалительного белка S100A8 и вазоконстриктора эндотелина-1. *Белок S100A8, связывающий кальций* (ген *S100A8*), активирует воспалительные процессы, индуцируя хемотаксис и адгезию нейтрофилов. Внутриклеточные функции включают перенос и метаболизм арахидоновой кислоты лейкоцитами, активацию нейтрофильной НАДФН-оксидазы. Внеклеточные функции включают активацию лейкоцитов, стимулирование продукции цитокинов и хемокинов, регуляцию адгезии и миграции лейкоцитов, активацию толл-рецепторов TLR4 и рецепторов конечных продуктов усиленного гликирования AGER, активацию сигнальных путей NF-kB. S100A8 может вызывать гибель клеток посредством аутофагии и апоптоза через генерацию активных форм кислорода [33].

Эндотелин-1 (ген *EDN1*) – вазоконстрикторный пептид эндотелиального происхождения. Также активность эндотелина важна для морфогенеза. С дефектами гена *EDN1* ассоциирована аномалия строения ушей, характеризующаяся расщелиной между мочкой и нижней частью завитка, иногда

сопровождающаяся выступающей или недостаточно выраженной верхней частью завитка, синдромом черепно-лицевой мальформации, в т.ч. аномалиями строения нижней челюсти, анкилозом височно-нижнечелюстного сустава, расщелиной неба [34].

Таким образом, хемотранскриптомный анализ МИ и ДХИ указал на характерные изменения транскрипции генов, способствующих нормализации обмена жиров, углеводного обмена, работы щитовидной железы, дифференцировки и выживания клеток, нейропротекции и нейротрофичности, структуры и функции сосудов. Проведенный анализ также позволил выделить механизмы «транскриптомного» синергизма МИ и ДХИ.

Заключение

Исследование транскриптомных эффектов фармакологически значимых молекул представляет собой «передовой фронт» современной молекулярной фармакологии. Транскриптомные исследования позволяют установить механизмы действия молекул и детально очертить спектр нарушений, на которые может благоприятно воздействовать исследуемая молекула. Поэтому в постгеномной фармакологии учитывается воздействие веществ не только на таргетные белки, но и на транскрипцию генов.

Настоящее исследование позволило получить значительный массив феноменологических данных о влиянии МИ и ДХИ на транскрипцию. Исследование показало, что комбинированное применение МИ и ДХИ важно для тонкой настройки процессов генной транскрипции. В частности, были выделены группы генов, вовлеченных в осуществление транскриптомного синергизма между МИ и ДХИ в обмене жиров и углеводов, поддержке функции щитовидной железы, морфогенезе плода, нейропротекторных, нейротрофических, ангиопротекторных эффектах. Полученные результаты позволяют ожидать, что нутрицевтическая поддержка беременных с инсулинорезистентностью, дислипидемией, избыточной массой тела будет более эффективной именно при совместном использовании дотаций МИ и ДХИ. Такие дотации, как правило, осуществляются посредством приема средств с определенным соотношением МИ и ДХИ.

В целом, проведенный анализ указывает на перспективы сочетанного применения МИ и ДХИ для нутрицевтической поддержки беременных, в т.ч. для снижения риска инсулинорезистентности и связанных с ней осложнений, макросомии и аномалий развития плода.

Литература/References

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Роли мио-инозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения. РМЖ. Мать и дитя. 2018; 1: 88-95. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. The role of myo-inositol in maintaining women's reproductive health. Improving the efficiency of in vitro fertilization technologies. Russian Medical Journal. Mother and Child. 2018; 1: 88-95. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.32364/2618-8430-2018-1-1-88-95>.

2. *Rapiejko P.J., Northup J.K., Evans T., Brown J.E., Malbon C.C.* G-proteins of fat-cells. Role in hormonal regulation of intracellular inositol 1,4,5-trisphosphate. *Biochem. J.* 1986; 240(1): 35-40. <https://dx.doi.org/10.1042/bj2400035>.
3. *Salihi H.M., Dongarwar D., King L.M., Yusuf K.K., Ibrahim S., Salinas-Miranda A.A.* Phenotypes of fetal macrosomia and risk of stillbirth among term deliveries over the previous four decades. *Birth.* 2020; 47(2): 202-10. <https://dx.doi.org/10.1111/birt.12479>.
4. *Ляличкина Н.А., Макарова Т.В., Салымова Л.Ш.* Макросомия плода. Акушерские и перинатальные исходы. Современные проблемы науки и образования. 2016; 3: 71. (Электронный научный журнал). Доступно по: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24572> [Lyalichkina N.A., Makarova T.V., Salyamova L.Sh. Macrosomia of the fetus. obstetric and perinatal outcomes. Modern problems of science and education. 2016; 3 (electronic scientific journal). Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24572> (in Russian)].
5. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Уварова Е.В., Тапильская Н.И., Калачева А.Г.* Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола. *Гинекология.* 2020; 22(3): 21-8. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Uvarova E.V., Tapilskaya N.I., Kalacheva A.G. Systematic analysis of the biological roles and pharmacological properties of D-chiroinositol. *Gynecology.* 2020; 22(3): 21-8. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2020.3.200210>.
6. *Торшин И.Ю., Майорова Л.А., Уварова Е.В., Тапильская Н.И., Громова О.А.* Хемореактомный анализ стереоизомеров инозитола: различные профили фармакологического действия мио-инозитола и D-хиро-инозитола при нарушениях женской репродуктивной системы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020; 19(5): 57-69. [Torshin I.Yu., Mayorova L.A., Uvarova E.V., Tapilskaya N.I., Gromova O.A. Chemoreactome analysis of stereoisomers of inositol: different profiles of the pharmacological action of myo-inositol and D-chiro-inositol in disorders of the female reproductive system. *Issues of gynecology, obstetrics and perinatology.* 2020; 19(5): 57-69. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.20953/1726-1678-2020-5-57-69>.
7. *Torshin I.Yu.* Sensing the change: from molecular genetics to personalized medicine. *Bioinformatics in the post-genomic era: the role of biophysics.* New York: Nova Biomedical Books, cop. 2009.
8. *Torshin I.Y., Rudakov K.V.* On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs: part 2. local completeness of invariants of chemographs in view of the combinatorial theory of solvability. *Pattern Recognition and Image Analysis.* 2014; 24(2): 196-208.
9. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Семенов В.А., Шукин И.А.* Хемотранскриптомный анализ указывает на нейротрофические и нейромодулирующие эффекты молекулы цитиколина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020; 12(4): 91-9. [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Stakhovskaya L.V., Semenov V.A., Shchukin I.A. Chemotranscriptome analysis indicates the neurotrophic and neuromodulator effects of a citicoline molecule. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020; 12(4): 91-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2020-4-91-99>.
10. *Торшин И.Ю., Громова О.А., Сардарян И.С., Федотова Л.Э.* Сравнительный хемореактомный анализ мексидола. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(1-2): 75-84. [Torshin I.Y., Gromova O.A., Sardaryan I.S., Fedotova L.E. Sravnitel'nyi khemoreaktomnyi analiz meksidola [A comparative chemoreactome analysis of mexidol]. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2017; 117(1-2): 75-83. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/jnevro20171171275-84>.
11. *Marduel M., Ougueram K., Serre V., Bonnefont-Rousselot D., Varret M.* Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the APOE p.Leu167del mutation. *Hum. Mutat.* 2013; 34(1): 83-7. <https://dx.doi.org/10.1002/humu.22215>.
12. *Westertorp M., Berbee J.F., Rensen P.C.* Apolipoprotein C-I binds free fatty acids and reduces their intracellular esterification. *J. Lipid Res.* 2007; 48(6): 1353-61. <https://dx.doi.org/10.1194/jlr.M700024-JLR200>.
13. *Nichols W.C., Dwulet F.E., Liepnieks J., Benson M.D.* Variant apolipoprotein AI as a major constituent of a human hereditary amyloid. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988; 156(2): 762-8. [https://dx.doi.org/10.1016/s0006-291x\(88\)80909-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0006-291x(88)80909-4).
14. *Тапильская Н.И., Сажина И.Н., Андреева М.Д., Сорокина О.В.* Эффективность применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 с марганцем и фолиевой кислотой у пациенток репродуктивного возраста с нерегулярным менструальным циклом и ожирением. *Гинекология.* 2022; 24(2): 101-7. [Tapilskaya N.I., Sazhina I.N., Andreeva M.D., Sorokina O.V. The effectiveness of the combination of myoinositol and D-chiroinositol in a 5:1 ratio with manganese and folic acid in patients of reproductive age with irregular menstrual cycles and obesity. *Gynecology.* 2022; 24(2): 101-7. (in Russian)].
15. *Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Зычайный М.А., Гущина К.Г., Майтесян М.М.* Результаты применения комбинации миоинозитола и D-хироинозитола в соотношении 5:1 у женщин с синдромом поликистозных яичников. *Гинекология.* 2020; 22(6): 84-9. [Oboskalova T.A., Vorontsova A.V., Zvychainyi M.A., Gushchina K.G., Maitiesian M.M. Results of treatment with myo-Inositol and D-chiroinositol combination in ratio 5:1 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecology.* 2020; 22(6): 84-9. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.26442/20795696.2020.6.200548>.
16. *Bonnet S., Archer S.L., Michelakis E.D.* A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell.* 2007; 11(1): 37-51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2006.10.020>.
17. *Deyev I.E., Sohet F., Vassilenko K.P., Petrenko A.G.* Insulin receptor-related receptor as an extracellular alkali sensor. *Cell Metab.* 2011; 13(6): 679-89. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2011.03.022>.
18. *Edens W.A., Sharling L., Cheng G., Lambeth J.D.* Tyrosine cross-linking of extracellular matrix is catalyzed by Duox, a multidomain oxidase/peroxidase with homology to the phagocyte oxidase subunit gp91phox. *J. Cell Biol.* 2001; 154(4): 879-91. <https://dx.doi.org/10.1083/jcb.200103132>.
19. *Cha J.Y., Maddileti S., Mitin N., Harden T.K., Der C.J.* Aberrant receptor internalization and enhanced FRS2-dependent signaling contribute to the transforming activity of the fibroblast growth factor receptor 2 IIIb C3 isoform. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(10): 6227-40. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M803998200>.
20. *Citores L., Bai L., Sorensen V., Olsnes S.* Fibroblast growth factor receptor-induced phosphorylation of STAT1 at the Golgi apparatus without translocation to the nucleus. *J. Cell. Physiol.* 2007; 212(1): 148-56. <https://dx.doi.org/10.1002/jcp.21014>.
21. *Plotnikov A.N., Hubbard S.R., Schlessinger J., Mohammadi M.* Crystal structures of two FGF-FGFR complexes reveal the determinants of ligand-receptor specificity. *Cell.* 2000; 101(4): 413-24. [https://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80851-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80851-x).
22. *Tolbert W.D., Daugherty-Holtrop J., Gherardi E., Vande Woude G., Xu H.E.* Structural basis for agonism and antagonism of hepatocyte growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010; 107(30): 13264-9. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1005183107>.
23. *Elabd C., Cousin W., Upadhyayula P., Chen R.Y., Chooljian M.S., Li J.* et al. Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4082. <https://dx.doi.org/10.1038/ncomms5082>.
24. *Yachie A., Niida Y., Wada T., Igarashi N., Kaneda H., Toma T.* et al. Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency. *J. Clin. Invest.* 1999; 103(1): 129-35. <https://dx.doi.org/10.1172/JCI14165>.
25. *Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В., Генрикс Е.Е., Александрова О.П., Хаспеков Л.Г., Громова О.А.* Нейропротекторное действие миоинозитола на клеточной модели глутаматного стресса как основа для профилактики нарушений внутриутробного развития головного мозга. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018; 3: 9-20. [Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Stelmashuk E.V., Genrikhs E.E., Aleksandrova O.P.,

- Khaspekov L.G., Gromova O.A. Neuroprotective effect of myoinositol on the cellular model of glutamate stress as a basis for the prevention of intrauterine brain development disorders. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018; 3: 9-20. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.24411/2587-7836-2018-10018>.
26. Zuberi S.M., Eunson L.H., Hanna M.G. A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain*. 1999; 122(Pt 5): 817-25. <https://dx.doi.org/10.1093/brain/122.5.817>.
 27. McKnight G.L., Karlsen A.E., Kowalyk S., Mathewes S.L., Sheppard P.O., O'Hara P.J., Taborsky G.J. Jr. Sequence of human galanin and its inhibition of glucose-stimulated insulin secretion from RIN cells. *Diabetes*. 1992; 41(1): 82-7. <https://dx.doi.org/10.2337/diab.41.1.82>.
 28. Mi S., Lee X., Shao Z., Thill G., Ji B., Relton J. et al. LINGO-1 is a component of the Nogo-66 receptor/p75 signaling complex. *Nat. Neurosci.* 2004; 7(3): 221-8. <https://dx.doi.org/10.1038/nn1188>.
 29. Shimizu S., Matsuzaki S., Hattori T., Kumamoto N., Miyoshi K., Katayama T., Tohyama M. DISC1-kendrin interaction is involved in centrosomal microtubule network formation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 377(4): 1051-6. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.10.100>.
 30. Rossignol P., Ho-Tin-Noe B., Vranckx R., Bouton M.C., Meilhac O., Lijnen H.R. et al. Protease nexin-1 inhibits plasminogen activation-induced apoptosis of adherent cells. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(11): 10346-56. <https://dx.doi.org/10.1074/jbc.M310964200>.
 31. Delvaeye M., Noris M., De Vriese A., Conway E.M. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(4): 345-57. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0810739>.
 32. Merryweather-Clarke A.T., Cadet E., Bomford A., Robson K.J. Digenic inheritance of mutations in HAMP and HFE results in different types of haemochromatosis. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12(17): 2241-7. <https://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddg225>.
 33. Ghavami S., Eshragi M., Ande S.R., Chazin W.J., Klonisch T., Halayko A.J. et al. S100A8/A9 induces autophagy and apoptosis via ROS-mediated cross-talk between mitochondria and lysosomes that involves BNIP3. *Cell Res.* 2010; 20(3): 314-31. <https://dx.doi.org/10.1038/cr.2009.129>.
 34. Gordon C.T., Petit F., Kroisel P.M., Jakobsen L., Amiel J. Mutations in endothelin 1 cause recessive auriculocondylar syndrome and dominant isolated question-mark ears. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 93(6): 1118-25. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2013.10.023>.

Поступила 07.08.2022

Принята в печать 11.09.2022

Received 07.08.2022

Accepted 11.09.2022

Сведения об авторах:

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., с.н.с. Института фармакоинформатики, ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия; ЦХАБД НОЦ ЦЭ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>, 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., профессор, в.н.с., научный руководитель Института фармакоинформатики, ФИЦ ИУ РАН, Москва, Россия; ЦХАБД НОЦ ЦЭ МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, unesco.gromova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 42.

Тетруашвили Нана Картлосовна, д.м.н., заведующая 2-м отделением акушерским патологией беременности, ФГБУ НМИЦ АГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, n_tetruashvili@oparina4.ru, 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Автор, ответственный за переписку: Ольга Алексеевна Громова, unesco.gromova@gmail.com

Authors' information:

Ivan Yu. Torshin, PhD in Applied Mathematics, Institute of Pharmacoinformatics, Senior Researcher at the Department of Intellectual Systems, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>, 119333, Russia, Moscow, Vavilova str., 42.

Olga A. Gromova, Dr. Med. Sci., Professor, Science Head of the Institute of Pharmacoinformatics, Leading Researcher at the Department of Intellectual Systems, Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, unesco.gromova@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>, 119333, Russia, Moscow, Vavilova str., 42.

Nana K. Tetruashvili, Dr. Med. Sci., Head of the 2nd Obstetrics Department of Pathology of Pregnancy, V.I. Kulakov NMRC for OG&P, Ministry of Health of Russia, n_tetruashvili@oparina4.ru, 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Corresponding author: Olga A. Gromova, unesco.gromova@gmail.com



Регулярный женский цикл
и подготовка к материнству
без гормонов



♥ уникальное сочетание
двух активных форм:
миоинозитола
и **D-хироинозитола**

♥ действие инозитола усилено
марганцем и **фолиевой** кислотой

♥ **менструальный календарик**
в каждой упаковке в подарок

реклама

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ