

О роли инозитолов и их синергистов при перименопаузальном остеопорозе и синдроме поликистозных яичников

О.А.Громова, И.Ю.Торшин

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление», Москва, Российская Федерация;

В развитии перименопаузального остеопороза существенное значение имеет гормональная перестройка организма женщины. В частности, в перименопаузе происходит снижение уровней остеопротекторных эстрогенов в крови, усиливается выраженность инсулинорезистентности, хронического воспаления и негативное влияние этих факторов на структуру кости (угнетение функции остеобластов, активация остеокластов). Представлены результаты систематического анализа литературы по эффектам витаминов В8 (миоинозитол, D-хироинозитол) и их синергистов (марганец, фолаты) на костную ткань. Фосфопроизводные инозитолов могут влиять на восстановление кости через (1) активность инозитол-зависимых белков Inpp4b, IP6K1, SHIP1, белка NFATc1, каскада RANKL/NF-kB, (2) участие в сигнальном каскаде кальциевого рецептора CASR и в механизмах реализации антирезорбтивных эффектов стронция, (3) участие в реализации биологических эффектов паратиреоидного гормона, (4) эстроген-зависимую регуляцию процессов апоптоза остеобластов. Восполнение обеспеченности организма женщины миоинозитолом, D-хироинозитолом, марганцем, фолатами в перименопаузальный период жизни может положительно влиять на метаболизм костной ткани.

Ключевые слова: остеопения, гипострогения, синдром поликистозных яичников, Дикироген, миоинозитол, D-хироинозитол, пироглутамат марганца, фолиевая кислота, нутриентные дефициты

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю. О роли инозитолов и их синергистов при перименопаузальном остеопорозе и синдроме поликистозных яичников. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2024; 23(1): 71–83. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-1-71-83

Role of inositols and their synergists in perimenopausal osteoporosis and polycystic ovary syndrome

O.A.Gromova, I.Yu.Torshin

Federal Research Center "Computer Science and Control", Moscow, Russian Federation;

The hormonal restructuring of a woman's body is essential in the development of perimenopausal osteoporosis. Perimenopause is characterized by a decreased osteoprotective action of estrogens, increased severity of insulin resistance, chronic inflammation, and the negative impact of these factors on bone structure (suppression of osteoblast function, activation of osteoclasts). This article presents the results of a systematic literature review on the effects of B8 vitamers (myoinositol, D-chiroinositol) and their synergists (manganese, folate) on bone tissue. Phospho-derivatives of inositols may influence bone repair process through (1) activity of inositol-dependent proteins (Inpp4b, IP6K1, SHIP1), NFATc1 protein, and the RANKL/NF-kB cascade, (2) participation in the signaling cascade of calcium-sensing receptor (CASR) and in the mechanisms of realization of antiresorptive properties of strontium, (3) participation in the realization of biological effects of parathyroid hormone (PTH), (4) estrogen-dependent regulation of osteoblast apoptosis. The supplemental administration of myoinositol, D-chiroinositol, manganese, and folate in the perimenopausal period may have a positive effect on bone metabolism in women.

Key words: osteopenia, hypoestrogenism, polycystic ovary syndrome, Dikirogen, myoinositol, D-chiroinositol, manganese pyroglutamate, folic acid, nutrient deficiencies

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu. Role of inositols and their synergists in perimenopausal osteoporosis and polycystic ovary syndrome. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2024; 23(1): 71–83. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2024-1-71-83

Для корреспонденции:

Громова Ольга Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук

Адрес: 119333, Москва, ул. Вавилова, 42
Телефон: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7663-710X

SPIN-код: 6317-9833, Author ID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812

Статья поступила 23.01.2024, принята к печати 28.02.2024

For correspondence:

Olga A. Gromova, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Federal Research Centre "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences

Address: 42 Vavilov str., Moscow, 119333, Russian Federation
Phone: (499) 135-2489

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7663-710X

SPIN-код: 6317-9833, Author ID: 94901, Scopus Author ID: 7003589812

The article was received 23.01.2024, accepted for publication 28.02.2024

Остеопороз характеризуется интенсификацией резорбции костной ткани клетками-остеокластами на фоне недостаточной активности клеток, восстанавливающих структуру кости, – остеобластов. В период перименопаузы ведущими факторами риска остеопороза становятся снижение уровней эстрогенов, гиперандрогения, инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа (СД2), дисфункция щитовидной железы. В терапии остеопороза используются антирезорбтивные и анаболические препараты, а также регулярные дотации макро- и микронутриентов – кальция, марганца, витамина D₃ [1], магния [2, 3], ресвератрола [4], некоторых формы витаминов А и К, изофлавонов и инозитолов [5].

Участие фосфопроизводных миоинозитола (МИ) во внутриклеточной передаче сигнала от рецепторов репродуктивных гормонов обуславливает эффективность воздействия МИ, D-хироинозитола (ДХИ) на процессы нормализации уровней инсулина, репродуктивных гормонов, факторов роста соединительной и костной ткани [6].

Систематический компьютерный анализ 45 600 публикаций по биологическим эффектам МИ, ДХИ и других инозитолов позволил детально описать комплекс взаимодействий между нарушениями обмена ДХИ, нарушениями овуляции, синдромом поликистозных яичников (СПЯ) и ожирением [7]. Дотации ДХИ и МИ способствуют повышению чувствительности клеток к инсулину и нормализации метаболизма андрогенов [8]. Прием внутрь МИ (2–4 г/сутки, 30–90 суток) способствует снижению выраженности инсулинорезистентности, избыточной секреции андрогенов, гирсутизма и акне, нормализации липидного профиля и артериального давления, устранению скачков аппетита, а также улучшению функционирования репродуктивной оси [9].

Пребиотические эффекты инозитолов способствуют росту нормофизиологической микробиоты кишечника. У женщин в период менопаузы наблюдаются характерные нарушения микробиома, способствующие набору избыточной массы тела и потерям остеотропных нутриентов – кальция, витаминов, марганца и др. [10]. Восстановление профиля микробиоты принципиально важно для улучшения всасывания нутриентов.

Сравнительный хемомикробиомный анализ МИ, ДХИ и их синергистов – фолиевой кислоты (ФК) и пироглутамата марганца (ПМ) – показал, что МИ, ДХИ, ФК и ПМ могут проявлять пребиотические свойства и поддерживать рост комменсалов из родов бактероидов, стрептококков и, что важно, бифидобактерий, необходимых для регуляции углеводного обмена. Совместный прием МИ, ДХИ, ФК и ПМ способствует поддержке здорового микробиома [11].

В проводимых в настоящее время экспериментальных и клинических исследованиях взаимосвязи между остеопорозом и метаболизмом инозитолов исследуются свойства инозитолгексафосфата (фитиновая кислота или ее соли, фитаты) – природного соединения растительного происхождения. Это полифосфорилированное производное инозитола может проявлять антиоксидантное, противовоспалительное, антирезорбтивное действие. Фитаты ингибируют растворение гидроксиапатита кости [12]. Диетарное потребление фитатов ассоциировано с положительным влия-

нием на минеральную плотность костей у женщин в постменопаузе [13].

Однако у фитиновой кислоты и фитатов имеется существенный недостаток: они стимулируют чрезмерные потери организмом магния, кальция, марганца и многих других остеотропных элементов [14]. Принимая во внимание важность магния и марганца для здоровья костей [2], инозитолы в виде фитатов не могут быть рекомендованы в качестве остеотропных нутрицевтиков.

Систематизация научной информации о влиянии инозитолов, их синергистов марганца и фолатов на процессы метаболизма костной ткани в период менопаузы (в т.ч. ранней менопаузы, характерной для СПЯ) ранее не проводилась. В настоящей работе представлены результаты такого анализа научной литературы. Далее последовательно рассмотрены молекулярные механизмы воздействия МИ и ДХИ на структуру и функцию костной ткани, экспериментальные исследования этих эффектов, а также воздействия МИ и ДХИ на инсулинорезистентность и СПЯ.

Молекулярные механизмы воздействия МИ и ДХИ на структуру и функцию костной ткани

Систематический биоинформационный анализ протеома человека позволил установить существование 233 белков, так или иначе принимающих участие в передаче внутриклеточных сигналов посредством производных МИ/ДХИ. Фосфопроизводные МИ/ДХИ участвуют во внутриклеточных сигнальных каскадах от рецепторов инсулина, катехоламинов, нейромедиаторов, факторов роста и др. Большинство инозитолзависимых белков с известными функциями вовлечены в поддержку сердечно-сосудистой системы, углеводного обмена (прежде всего в сигнальном каскаде инсулина), иммунитета, почек, печени и структуры соединительной ткани (в т.ч. кости) [15].

Хемореактомный анализ фармакологических различий четырех основных биологически активных стереоизомеров инозитола (МИ, ДХИ, нео-инозитола и скилло-инозитола) показал, что ДХИ в большей мере, чем МИ, необходим для (1) переработки аминокислот с разветвленной цепью, что способствует нормализации метаболизма глюкозы, (2) метаболизма фолатов, витаминов PP, B₅ и магния, (3) активации рецептора инсулиноподобного фактора роста IGF1R, активность которого важна для метаболизма костной ткани, (4) осуществления противоопухолевых эффектов на фоне избытка глюкозы и дисбаланса андрогенов/эстрогенов, (5) ингибирования провоспалительных белков (матриксной металлопротеиназы MMP15, белков ICAM1 и IRAK4, опосредующих эффекты интерлейкина-1) [8].

Кроме того, МИ/ДХИ могут влиять на транскрипцию генов, связанных с метаболизмом углеводов, жиров и морфогенезом. Хемотранскриптомное исследование воздействия МИ и ДХИ на транскрипцию 12 716 генов человека в эндотелиальных клетках пупочной вены человека (линия HUVEC) показало, что на уровне экспрессии генов ДХИ является важным синергистом МИ в (1) обмене жиров, (2) углеводном обмене, (3) поддержке функции щитовидной железы, (4) морфогенезе, дифференцировке и выживании клеток, (5) нейропротекции, (6) поддержании структуры сосудов [16].

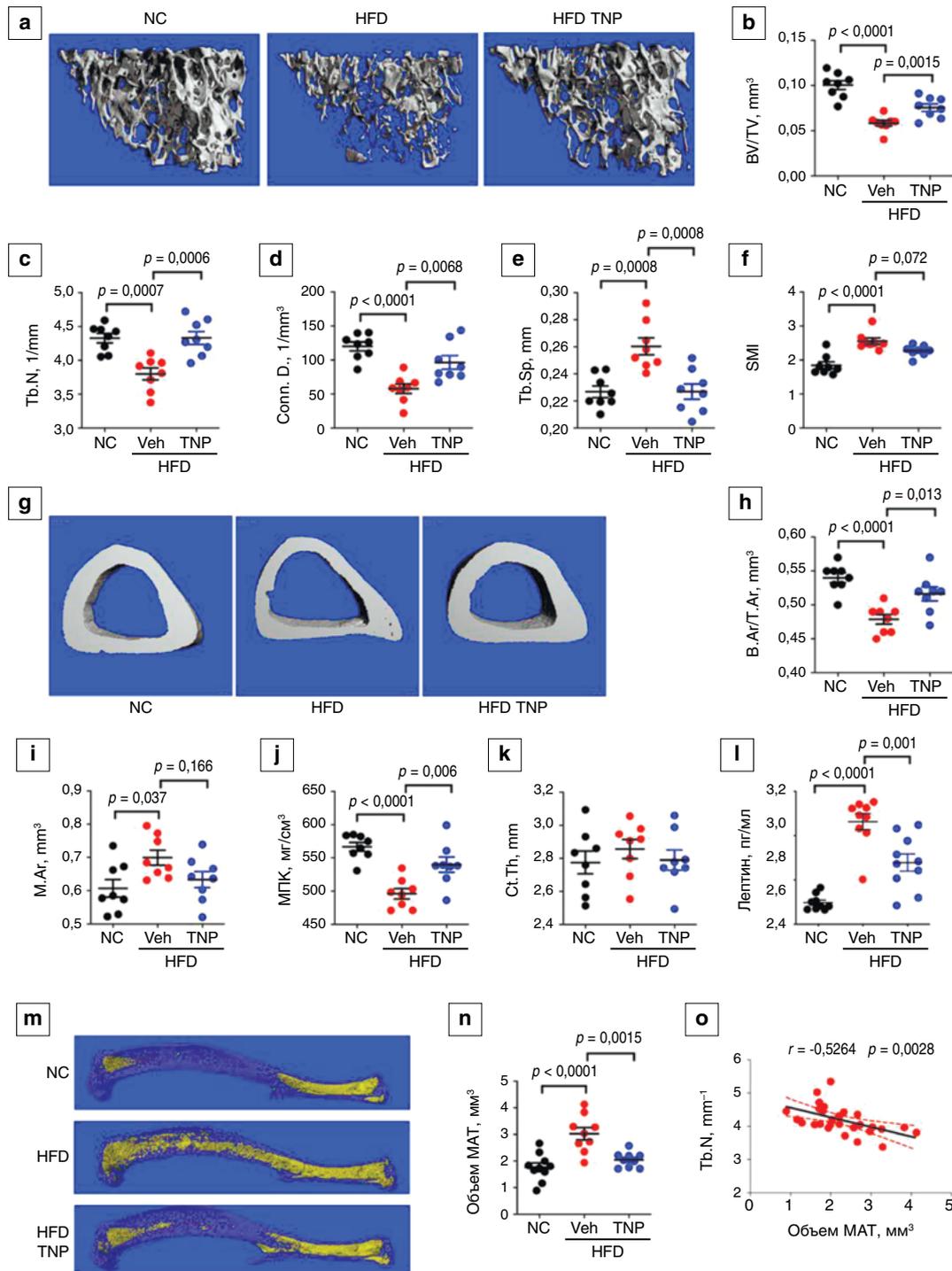


Рис. 1. Ингибитор IP6K1 (TNP, N2-(м-трифторбензил) N6-(п-нитробензил)пурин) предотвращает потерю костной массы, вызванную ожирением [18].

NC, контроль, HFD-диета с высоким содержанием жира; Veh – 0,9% NaCl (a, g).

Репрезентативные микроКТ-изображения проксимальной (a) и средней диафиза (g) большеберцовых костей мышей, находящиеся на контроле или ВСЖ с введением TNP или без него (b–f). Количественное определение показателей МПК BV/TV (b), Tb.N (c), Conn.D (d) и Tb.Sp (e) и SMI (f) с помощью микроКТ. Количественное определение B.Ar/T.Ar (h), M.Ar (i), BMD (j) и Ct.Th (k) с помощью микро-КТ. Количественное определение уровня лептина в плазме с помощью иммуногистохимии (l). Репрезентативные микроКТ-изображения жирового перерождения костного мозга голени, окрашенные тетроксидом осмия (m). Количественная оценка объема MAT с помощью микроКТ в костях (m, n). Диаграмма рассеяния Tb.N против объема MAT для всех мышей (o).

Fig. 1. IP6K1 inhibitor (TNP [N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl)purine]) prevents obesity-induced bone loss [18].

NC, control, HFD, high-fat diet; Veh, 0.9% NaCl (a, g).

Representative micro-CT images of the proximal (a) and midshaft (g) tibiae of mice maintained on NC or HFD with or without TNP administration (b–f) / Quantification of BV/TV (b), Tb.N (c), Conn. D (d) and Tb.Sp (e), and SMI (f) by micro-CT. Quantification of B.Ar/T.Ar (h), M.Ar (i), BMD (j), and Ct. Th (k) by micro-CT. Quantification of plasma leptin levels by ELISA. (l). Representative micro-CT images of marrow adiposity in tibiae stained with osmium tetroxide. (m) Quantitation of MAT volume by micro-CT in bones (m, n). Scatter plot of Tb.N vs. MAT volume for all mice (o).

Представленные ниже результаты экспериментальных исследований позволили выявить более конкретные молекулярно-физиологические механизмы, посредством которых МИ/ДХИ могут оказывать влияние на структуру и функцию костной ткани: (1) активность инозитол-зависимых белков *Inpp4b*, *IP6K1*, *SHIP1*, каскадов *NFATc1* и *RANKL/NF-kB* и др., (2) участие инозитоловых производных в сигнальном каскаде кальциевого рецептора *CASR* и в механизмах реализации антирезорбтивных эффектов стронция, (3) участие инозитолов в реализации биологических эффектов паратиреоидного гормона (ПТГ), (4) эстроген-зависимой регуляции процессов апоптоза остеобластов. Взаимодействуя с соответствующими таргетными белками, МИ/ДХИ могут модулировать их активность, тем самым стимулируя восстановление кости.

В частности, фермент инозитол-полифосфат-4-фосфатаза типа II (*Inpp4b*) является новым негативным модулятором дифференцировки остеокластов и прогностическим локусом остеопороза человека [17]. Ингибирование инозитол-

гексакисфосфаткиназы *IP6K1* защищало мышей на диете с высоким содержанием жиров (ВСЖ, 45% свиного сала) от потери костной массы, вызванной инсулинорезистентностью и ожирением. У мышей на диете ВСЖ развивались ожирение, гипергликемия, гиперлипидемия и вторичный остеопороз. Введение ингибитора инозитол-зависимого фермента *IP6K1* защищало мышей от метаболических и липидных нарушений при диете ВСЖ, сохраняло костную массу, минеральную плотность кости (МПК) и микроархитектуру кости (рис. 1). Остеопротекторные эффекты коррелировали со снижением уровня лептина в сыворотке, уменьшением выраженности жирового перерождения костного мозга и сохранением резидентных скелетных стволовых клеток/клеток-предшественников [18].

Инозитолфосфатаза *SHIP1* (ген *INPP5D*) гидролизует 5'-фосфат из фосфатидинозитол-(3,4,5)-трифосфата и инозитол-1,3,4,5-тетраakisфосфата плазматической мембраны, тем самым обеспечивая поступление производных МИ/ДХИ в цитозоль, что влияет на многочисленные сигналь-

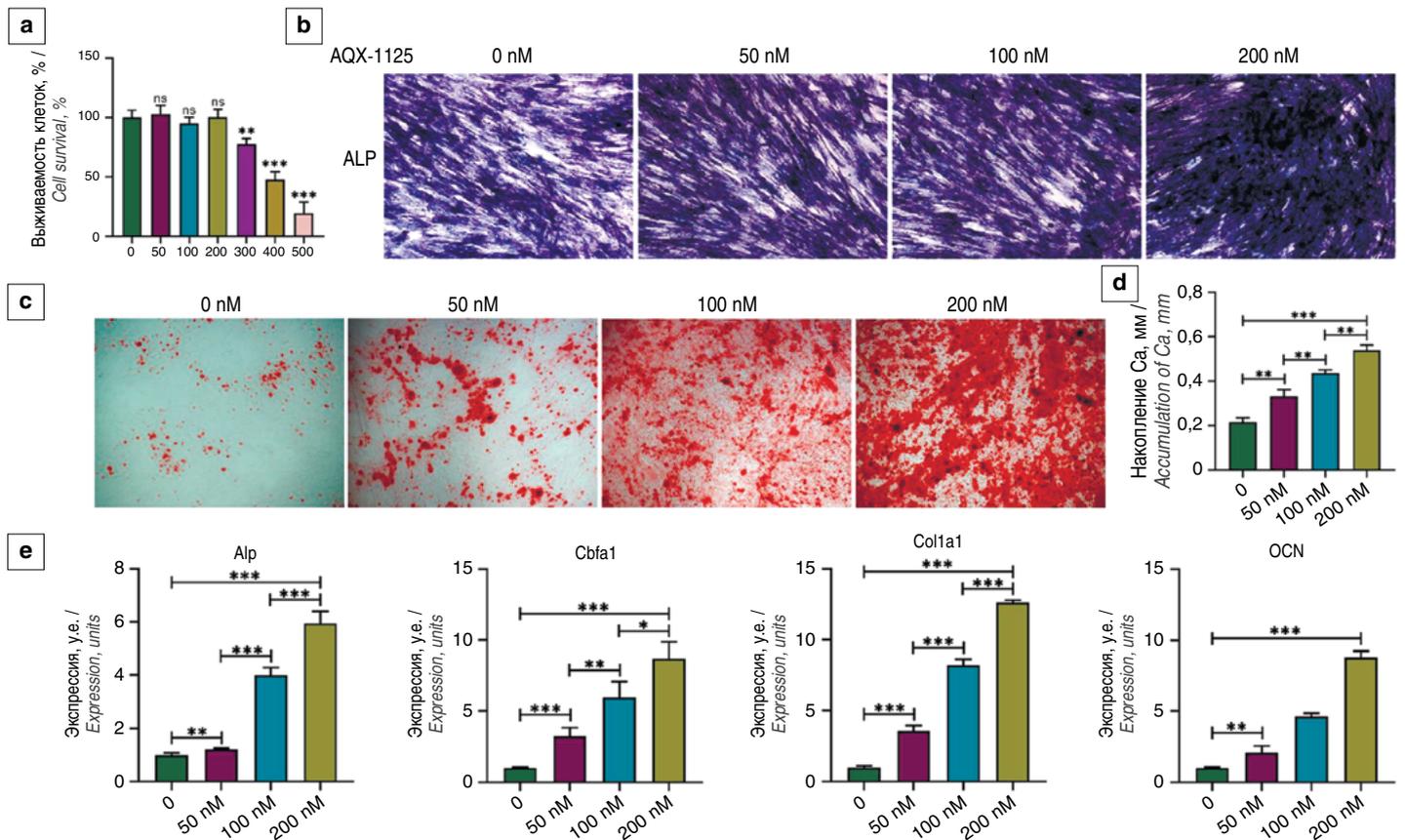


Рис. 2. Активатор фосфатазы *SHIP1* (соединение *AQX-1125*) стимулирует дифференцировку остеобластов [20]. nM – концентрация в нмоль/л. (а) Влияние *AQX-1125* на жизнеспособность клеток-предшественников остеобластов – мезенхимальных стволовых клеток костного мозга (BMSC). (b, c) Клетки культивировали в остеогенной дифференцировочной среде с различными концентрациями *AQX-1125*, как указано, в течение 14 суток (b, окрашивание *Alp*) или 21 суток (в, окрашивание ализариновым красным). Масштабные полосы = 100 мкм. (d) Минерализация кости оценивалась путем количественного анализа окрашивания ализариновым красным S на (c). (e) Относительный уровень экспрессии мРНК ЩФ, *Cbfa1*, коллагена *Col1a1* и остеокальцина *OCN* в BMSC, обработанных *AQX-1125* (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; и *** $p < 0,001$).

Fig. 2. *SHIP1* phosphatase activator (*AQX-1125*) stimulates osteoblast differentiation [20]. nM, concentration in nmol/L. (a) Effect of *AQX-1125* on the viability of osteoblast precursor cells, bone marrow mesenchymal stem cells (BMSC). (b, c) Cells were cultured in osteogenic differentiation medium with different concentrations of *AQX-1125* as indicated for 14 days (b, *Alp* staining) or 21 days (c, Alizarin red staining). Scale bars = 100 μ m. (d) Bone mineralization was assessed by quantification of alizarin red S staining at (c). (e) Relative mRNA expression levels of ALP, *Cbfa1*, collagen *Col1a1* and osteocalcin (*OCN*) in BMSC treated with *AQX-1125* (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; and *** $p < 0.001$).

ные пути. Активность фермента SHIP1 подавляет деление клеток-предшественников остеокластов, действуя через инозитол-зависимую киназу Akt, которая, в свою очередь, регулирует белки цикла клеточного деления (D-циклины, p27 и др.). Сигнальный путь SHIP1/Akt подавляет потерю костной массы при хроническом воспалении [19]. На модели преждевременной недостаточности яичников (мыши с удаленными яичниками) активация инозитолфосфатазы SHIP1 регулирует остеогенез и остеокластогенез посредством передачи сигналов PI3K/Akt и NF- κ B [20].

Ингибирование экспрессии гена *SHIP1 in vivo* (с помощью интерферирующей РНК) вызывало значительную потерю костной массы. Активация экспрессии гена, кодирующего SHIP1, с последующим повышением уровней фосфорилирования PI3K и Akt способствовала экспрессии генов, связанных с ростом популяции остеобластов (щелочная фосфатаза, *cbfa1*, коллаген *Col1a1*, остеокальцин *OCN* и др.) [20] (рис. 2).

Активатор фосфатазы SHIP1 (AQX-1125) стимулирует остеогенез посредством передачи сигналов PI3K/Akt и ингибирует остеокластогенез посредством передачи сигналов NF- κ B (рис. 3). В целом активация SHIP1 уменьшает потерю костной массы, вызванную овариэктомией у мышей [20].

Фосфопродукты МИ/ДХИ принимают участие в сигнальном каскаде кальциевого рецептора CASR и в механизмах реализации антирезорбтивных эффектов стронция.

Как известно, стронций (в форме рanelата стронция) оказывает благотворное влияние на массу и резистентность костной ткани на животных моделях потери костной массы и у пациентов с остеопорозом. Эти эффекты частично опосредованы фармакологическим действием стронция на метаболизм костной ткани за счет уменьшения резорбции кости и поддержания или увеличения костеобразования [21].

Стронций активирует несколько сигнальных путей роста остеобластов через кальций-чувствительный CaSR, активируя сигнальные пути инозитолфосфатов. В экспериментах на культурах клеток повышение концентрации иона Sr^{2+} дозозависимо активировало CaSR и стимулировало накопление инозитолфосфатов, увеличивая уровни внутриклеточных ионов Ca^{2+} , активируя каскады PI3K/фосфолипазы-С (PLC), PKD, ERK1/2 и Wnt/NFATc, необходимые для выживания остеобластов [22]. Стронций-опосредованная модуляция активности сигнальных путей протеинкиназы С (PKC) и NF- κ B приводит к ингибированию ФНО- α -связанного фактора RANKL (активатор остеокластов) и активации остеопротегерина (ингибитор остеокластогенеза), контролирующей резорбцию кости [23] (рис. 4).

Биологические эффекты ПТГ реализуются с участием сигнальных каскадов иона Ca^{2+} и инозитолфосфатов. Как известно, рецептор ПТГ PTHR1 опосредует эффекты ПТГ на ремоделирование кости. Связавшись с PTHR1, ПТГ стимулирует сигнальные каскады аденилатциклаза, синтезирую-

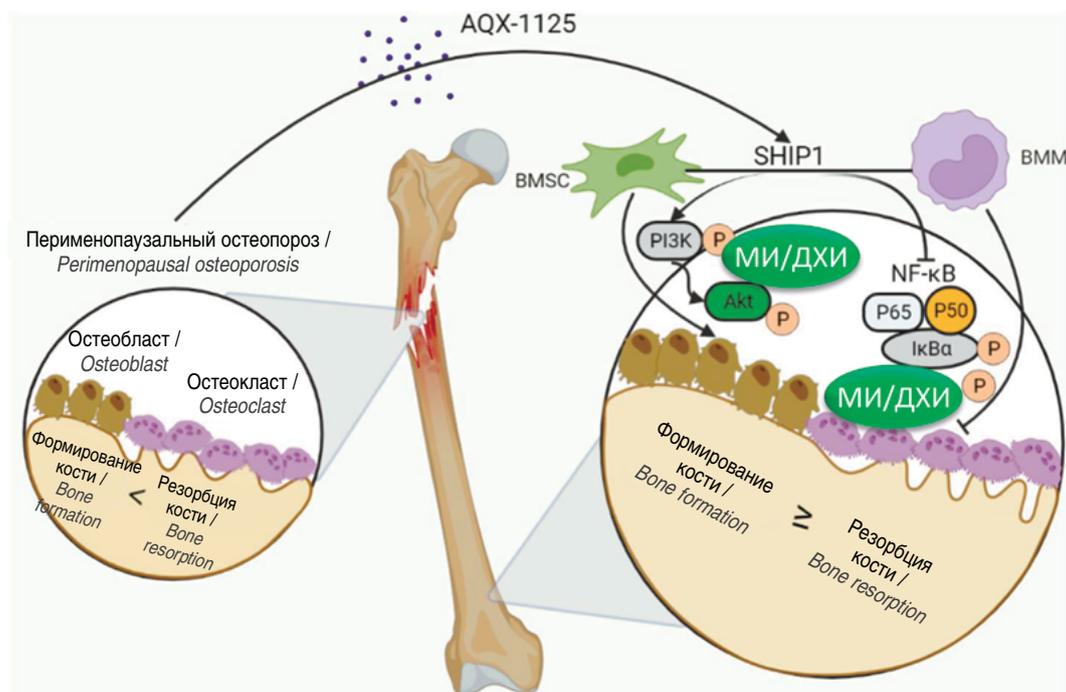


Рис. 3. Активация фосфатазы SHIP1 стимулирует остеогенез (каскад PI3K/Akt) и ингибирует остеокластогенез (каскад NF- κ B) [20]. AQX-1125 активировал SHIP1 в мезенхимальных стволовых клетках костного мозга (BMSC) и в макрофагах костномозгового происхождения (BMM). Активированная фосфатаза SHIP1 облегчает фосфорилирование МИ/ДХИ-зависимых PI3K/Akt в BMSC с последующим ускорением дифференцировки BMSC в остеобласты. Кроме того, активированная фосфатаза SHIP1 ингибирует сигнальный путь NF- κ B, что снижает фосфорилирование p65 и I κ B α в BMM с последующим подавлением дифференцировки BMM в остеокласты и активности остеокластов.

Fig. 3. SHIP1 phosphatase activation stimulates osteogenesis (PI3K/Akt cascade) and inhibits osteoclastogenesis (NF- κ B cascade) [20]. SHIP1 activation by AQX-1125 in bone marrow mesenchymal stem cells (BMSC) and in bone marrow-derived macrophages (BMM). Activated SHIP1 phosphatase facilitates the phosphorylation of MyD88-dependent PI3K/Akt in BMSC with subsequent acceleration of BMSC differentiation into osteoblasts. In addition, activated SHIP1 phosphatase inhibits the NF- κ B signaling pathway, which reduces the phosphorylation of p65 and I κ B α in BMM with subsequent suppression of BMM differentiation into osteoclasts and osteoclast activity.

щих циклический АМФ (цАМФ). цАМФ, в свою очередь, через белок Ерас (непосредственно активируемый цАМФ), протеинкиназу PKA или путем связывания с инозитол-1,4,5-трифосфатными рецепторами IP3R регулирует уровни иона Ca^{2+} (рис. 5). Поэтому нарушения инозитолфосфатного метаболизма (например, на фоне недостаточного поступления инозитолов с пищей или вследствие повышенной потребности при патологии почек) будет нарушать баланс резорбции-ресинтеза костной ткани, поддерживаемый ПТГ [24].

Эстроген-зависимая регуляция процессов апоптоза в остеобластах вовлекает сигнальные каскады инозитолфосфатов. Ген *ITPR1*, кодирующий инозитоловый рецептор *InsP3R1*, – один из проапоптотических генов, экспрессия которых ингибируется эстрадиолом, что приводит к снижению экспрессии генов каспаз-3/7 [25]. Активность рецептора *InsP3R1* также ингибируется посредством молекул МИ и ДХИ.

О ролях марганца в поддержании баланса активностей остеобластов и остеокластов

Отметим, что влияние активности инозитол-зависимых белков *Inpp4b*, *IP6K1*, *SHIP1* на дифференциацию остео-

бластов и остеокластов опосредуется ионами микроэлемента марганца. Компьютерный анализ текстов 47 652 публикаций позволил сформулировать соответствующую карту молекулярной физиологии марганца, включающую 27 молекулярных механизмов, влияющих в т.ч. на менструальный цикл и структуру соединительной ткани. Напомним, что типичная картина пациента, испытывающего дефицит марганца начиная с периода внутриутробного развития, включает комплекс отклонений строения костной ткани (арахнодактилия, сколиотическая осанка, готическое небо и др.). [26].

В эксперименте долгосрочный дефицит марганца в диете снижал МПК, увеличивая резорбцию кости за счет падения активности Mn-зависимых ферментов, принимающих участие в синтезе глюкозаминогликанов и других углеводных компонентов протеогликанов [27]. К этим ферментам относятся Mn-галактозилксилосил глюкуронозилтрансферазы (биосинтез хондроитина сульфат, дерматана сульфат, гепарана сульфат и гепарина), Mn-β-галактозилтрансферазы (участвует в биохимических модификациях и присоединении глюкозаминогликанов) и Mn-N-ацетилгалактозаминил-

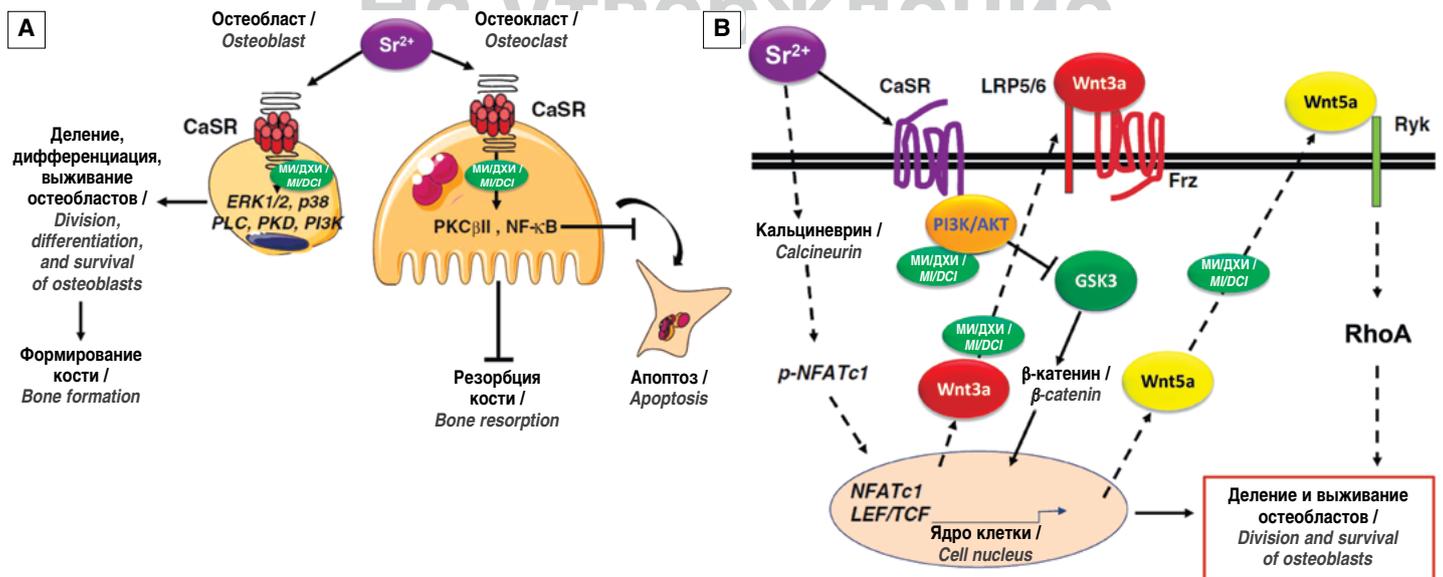


Рис. 4. Роль кальций-чувствительного рецептора CaSR в фармакологическом действии стронция на костные клетки невозможна без участия производных МИ/ДХИ. Стронций способствует репликации, дифференцировке и выживанию остеобластов путем активации CaSR и указанных ниже сигнальных путей в остеобластных клетках, что приводит к усилению остеобластогенеза. Стронций также активирует CaSR и нижестоящие сигнальные пути в остеокластах, вызывая снижение дифференцировки, активности и выживаемости остеокластов, а также снижение резорбции кости. Б) Взаимодействие стронция с сигнальным путем Wnt в остеобластах. Стронций способствует остеобластогенезу путем активации кальциневрина в остеобластах, что приводит к ядерной транслокации NFATc1, что приводит к репликации клеток. Этот эффект также индуцирует экспрессию Wnt3a, которая активирует ядерную транслокацию и транскрипцию β-катенина, и индуцирует экспрессию неканонической молекулы Wnt5a, которая активирует каскад Ryk/RhoA. С другой стороны, ионы Sr^{2+} активируют сигнальный путь CaSR/PI3K/Akt, приводящий к ингибированию ядерной транслокации и транскрипции GSK3, β-катенина. Эти комбинированные взаимодействия Sr^{2+} с сигнальным путем Wnt приводит к усилению репликации предшественников остеобластов, экспрессии генов остеобластов и выживанию клеток.

Fig. 4. Implications of the calcium-sensing receptor (CaSR) in the pharmacological actions of strontium in bone cells is not possible without the involvement of MI/DCI derivatives. Strontium promotes osteoblast replication, differentiation, and survival by activating CaSR and the indicated downstream pathways in osteoblast cells, resulting in increased osteoblastogenesis. Strontium also activates CaSR and downstream signaling pathways in osteoclasts, causing reduced differentiation, activity, and survival of osteoclasts, as well as decreased bone resorption. B) Interaction of strontium with the Wnt signaling pathway in osteoblasts. Strontium promotes osteoblastogenesis by activating calcineurin in osteoblasts, which leads to nuclear translocation of NFATc1, resulting in cell replication. This effect also induces the expression of Wnt3a, which activates nuclear translocation and transcription of β-catenin, and induces the expression of the non-canonical molecule Wnt5a, which activates the Ryk/RhoA cascade. On the other hand, Sr^{2+} ions activate the CaSR/PI3K/Akt signaling pathway leading to inhibition of nuclear translocation and transcription of GSK3, β-catenin. These combined interactions of Sr^{2+} with the Wnt signaling pathway lead to increased replication of osteoblast precursors, osteoblast gene expression, and cell survival.

трансферазы (необходимы для синтеза глюкозаминогликана хондроитина сульфата) [28].

Диетарный дефицит марганца в течение 25 дней у цыплят-бройлеров приводил к снижению содержания марганца в кости до 2% от контрольной группы животных с нормальным потреблением марганца. У 88% животных на марганец-дефицитной диете установлены выраженные признаки остеопороза. Также значительно снижалась переработка сульфатов для биосинтеза гликозаминогликанов соединительной ткани (опять же вследствие снижения активности марганец-зависимых гликозилтрансфераз). Восстановление содержания марганца в диете приводило к быстрому возрастанию его содержания в кости и к восстановлению нормальной структуры кости [29].

В клиническом исследовании здоровых женщин в постменопаузальный период ($n = 160$, 50–85 лет) значения МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости, измеренные посредством двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, коррелировали с результатами анализа диеты. В ходе исследования на основании диетарного опросника, состоящего из 168 пунктов, рассчитывалось ежедневное потребление 30 нутриентов. МПК постменопаузальных пациенток коррелировала с потреблением фолатов, марганца, магния, меди, калия, витаминов А, В₆, С и К [30].

Экспериментальные исследования эффектов МИ, ДХИ и их производных на структуру кости

Остеопротекторные эффекты МИ, ДХИ и их производных (в частности, D-пинитола – метилового эфира D-хироинозитола) были продемонстрированы в серии экспериментальных исследований на моделях менопаузального и/или диабетического остеопороза.

D-пинитол, который является важным компонентом диетических бобовых, активно превращается в D-хироинозитол. ДХИ действует как ингибитор фактора транскрипции NF- κ B лиганд-индуцированной дифференцировки остеокластов. D-пинитол/ДХИ тормозят образование остеокластов, ингибируя транскрипционный фактор NFATc1, тем самым подавляя экспрессию остеокластогенных генов (рис. 6). Следовательно, ДХИ можно использовать для лечения воспалительных заболеваний костей или вторичного остеопороза при СД2 [31].

D-пинитол ингибирует остеокластогенез из стромальных клеток костного мозга за счет снижения активности провоспалительного фактора RANKL. Ингибирование RANKL-опосредованного увеличения уровней компонентов каскада NF- κ B (IKK, I κ B и сам NF- κ B) тормозит остеокластогенез и потерю костной массы, вызванную овариэктомией [32].

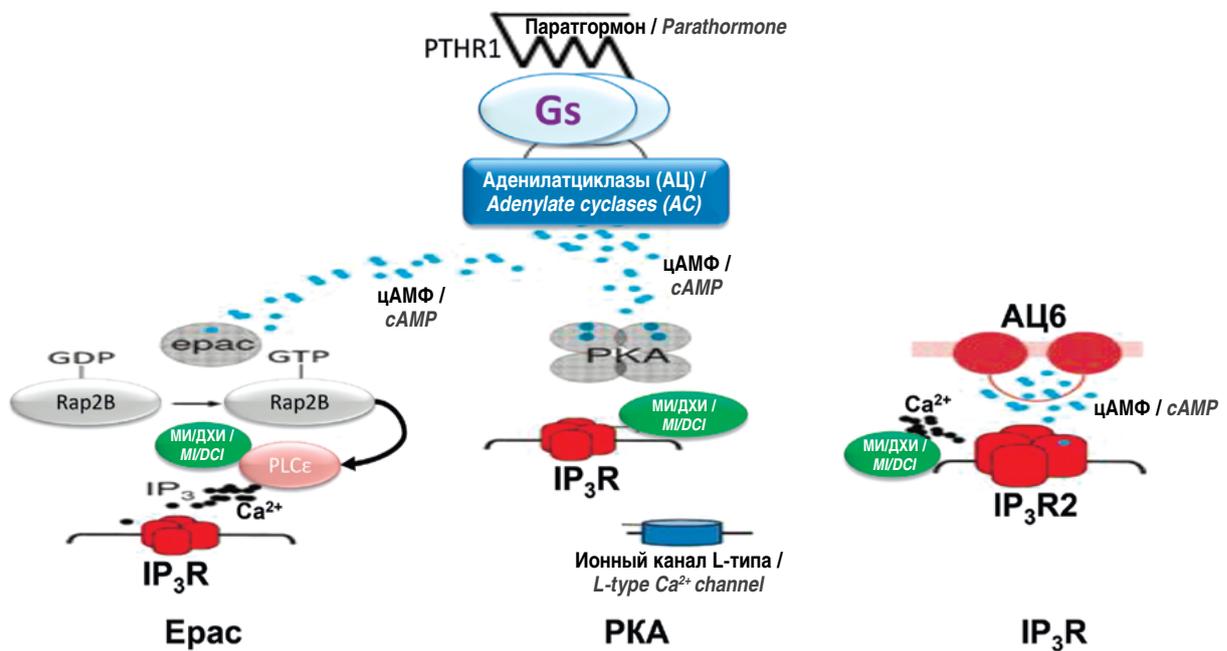


Рис. 5. Передача сигналов от ПТГ к сигналам Ca^{2+} через cAMP и инозитолфосфаты, синтезируемые на основе МИ/ДХИ. Активация PTHR1 обычно приводит к стимуляции аденилатциклазы, а cAMP влияет на передачу сигналов через сигнальные белки Ерас и протеинкиназу (PKA), а также посредством прямого воздействия на IP3R. Белок Ерас связывает cAMP и активирует Rap2B, а затем активирует фосфолипазу PLC ϵ и, таким образом, образует Ins(1,4,5)P3, который запирает IP3R. Регуляторные субъединицы PKA связывают cAMP , позволяя активировать каталитические субъединицы, которые могут фосфорилировать многочисленные Ca^{2+} -регулирующие белки. Его субстраты включают IP3R, фосфорилирование которого умеренно сенсibiliзирует IP3R1 и IP3R2 к Ins(1,4,5)P3, а также потенциалзависимый Ca^{2+} -канал L-типа. Внутри соединений, образованных специфической ассоциацией AC6 и IP3R2, cAMP доставляется в высоких концентрациях непосредственно к IP3R, повышая его чувствительность к Ins(1,4,5)P3, обеспечиваемому другими сигнальными путями.

Fig. 5. Signaling from PTH to Ca^{2+} signals via cAMP and inositol phosphates synthesized from MI/DCI. Activation of PTHR1 usually leads to stimulation of adenylate cyclase, and cAMP affects Ca^{2+} signaling via Epac and protein kinase (PKA), and via direct effects on IP3R. Epac binds cAMP allowing it to catalyze activation of Rap2B and this then activates PLC ϵ , and thus forms Ins(1,4,5)P3, which gates the IP3R. The regulatory subunits of PKA bind cAMP , allowing activation of catalytic subunits that can phosphorylate numerous Ca^{2+} -regulatory proteins. Its substrates include IP3R, whose phosphorylation moderately sensitizes IP3R1 and IP3R2 to Ins(1,4,5)P3, as well as the L-type Ca^{2+} channel. Within the compounds formed by the specific association of AC6 and IP3R2, cAMP is delivered in high concentrations directly to IP3R, increasing its sensitivity to Ins(1,4,5)P3 provided by other signaling pathways.

У 4-недельных самок мышей с удаленными яичниками прием D-пинитола в течение 7 нед. уменьшал остеопороз за счет повышения уровня ДХИ. Активность сывороточной тар-трат-резистентной кислой фосфатазы и костно-специфической щелочной фосфатазы значительно подавлялась при

приеме D-пинитола или эстрадиола. Масса бедренной кости, содержание кальция и фосфора в кости увеличивались при приеме D-пинитола или эстрадиола [33] (рис. 7).

У мышей с моделью диабетического остеопороза D-пинитол *per os* в дозах 50 и 100 мг/кг/сутки (5 нед.) улучшал мета-

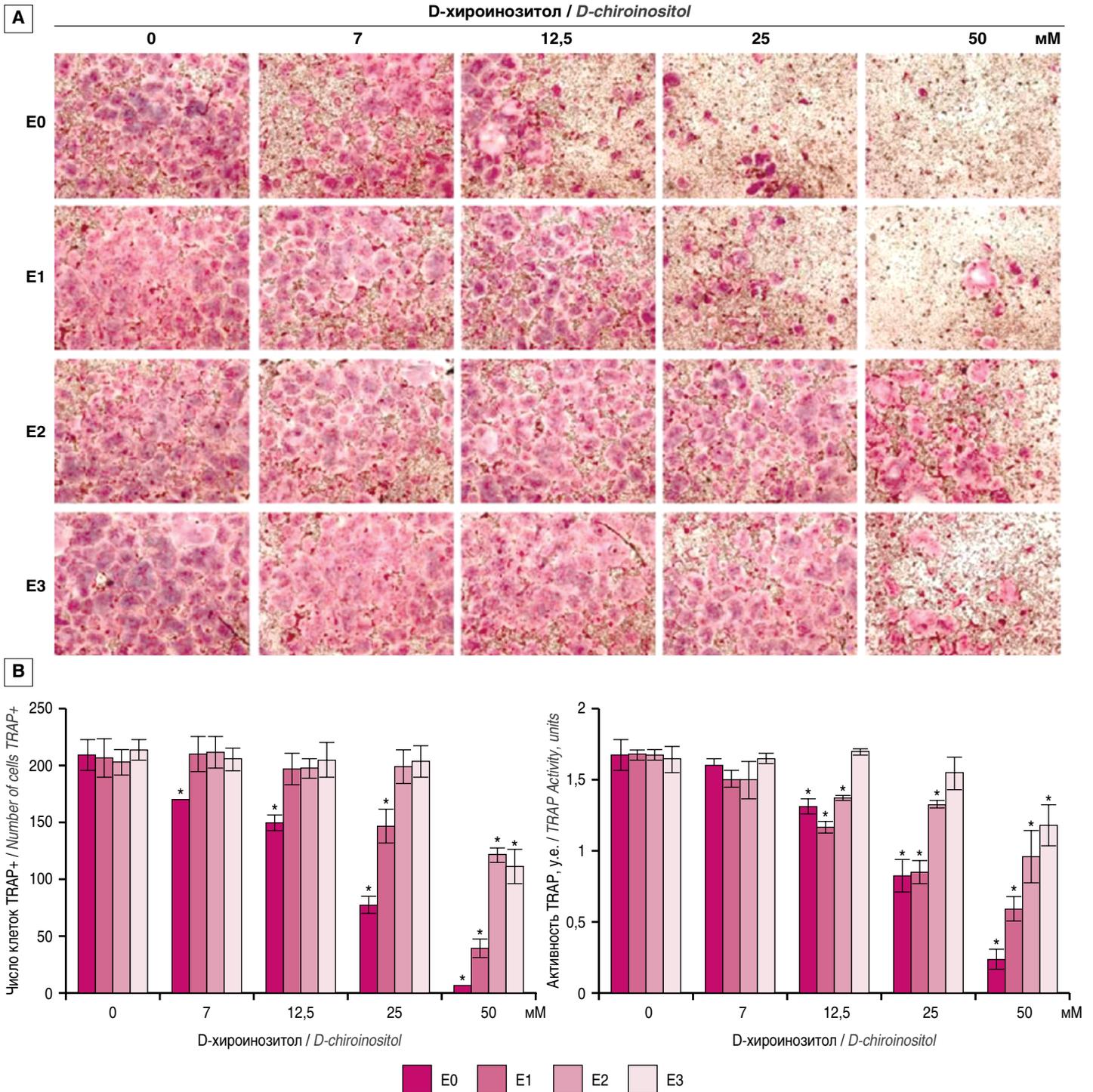


Рис. 6. D-пинитол и D-хиринозитол ингибируют образование TRAP+ мононуклеарных предшественников остеокластов [31].

А) Остеокласты были получены из клеток костного мозга, обработанных факторами sRANKL и M-CSF в присутствии ДХИ. Остеокласты идентифицировались помощью TRAP-окрашивания. Увеличение, $\times 50$. E0-E3, день эксперимента. В) Подсчет числа клеток TRAP+ и суммарной активности биомаркера TRAP (*, $p < 0,01$).

Fig. 6. D-pinitol and D-chiroinositol inhibit the formation of TRAP+ mononuclear osteoclast precursors [31].

(A) Osteoclasts were derived from bone marrow cells treated with sRANKL and M-CSF factors in the presence of DCI. Osteoclasts were identified by TRAP staining. Magnification, $\times 50$. E0-E3, day of experiment. B) Counting the number of TRAP+ cells and total TRAP biomarker activity (*, $p < 0.01$).



Рис. 7. Влияние D-пинитола на структуру бедренной кости в поперечном сечении у мышей с удаленными яичниками [33]. В течение 7 недель мыши получали либо физраствор, либо 100 мг/кг/сутки D-пинитола, либо эстрадиол.

Fig. 7. Effect of D-pinitol on the cross-sectional views of femur in ovariectomized mice [33]. Mice were treated with either saline, 100 mg/kg/day D-pinitol, or estradiol for 7 weeks.

болизм глюкозы и подавлял потерю костной массы, повышая сухую массу бедренной кости, уровень губчатой кости и МПК. Прием D-пинитола способствовал компенсации дефицита ДХИ, снижал у животных гипергликемию натощак и восстанавливал нарушенную функцию поджелудочной железы. [34].

Натрий/миоинозитол котранспортер SMIT1 и активность миоинозитола необходимы для остеогенеза и формирования кости, поскольку они влияют на экспрессию генов *Fgf4*, лептина, синтетазы оксида азота *NOS2*, селенобелков *Sele* и *Selp*. Делеция гена *SMIT1* у эмбрионов мышей приводила к резкой задержке пренатальной минерализации и дыхательной недостаточности вскоре после рождения. Тем не менее это можно исправить с помощью дотаций МИ матери во время беременности и новорожденным мышам после родов. Такие мыши с делецией *SMIT1* (линия *SMIT1*^{-/-}) характеризовались более короткими конечностями, пониженной плотностью костей и аномальной архитектурой костей во взрослом возрасте (рис. 8). Тем не менее постоянные дотации МИ частично восстанавливали аномальные фенотипы костей у взрослых мышей *SMIT1*^{-/-}. При этом у мышей без делеции гена *SMIT1* дотации МИ увеличивали МПК [35].

МИ, ДХИ, инсулинорезистентность и синдром поликистозных яичников

Являясь важными сигнальными молекулами, МИ, ДХИ и их фосфопродукты, совместно с ионами Ca^{2+}/Mg^{2+} , осуществляют передачу сигнала от инсулинового рецептора внутри клеток. Рецептор инсулина индуцирует фосфорилирование определенного остатка тирозина сигнального белка «субстрат инсулинового рецептора-1» (IRS-1). Фосфорилирование белка IRS-1 приводит к активации фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) – фермента, генерирующего биологически активную форму МИ: фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3). Активация PI3K с последующей активацией каскада АКТ необходима для реализации всех эффектов

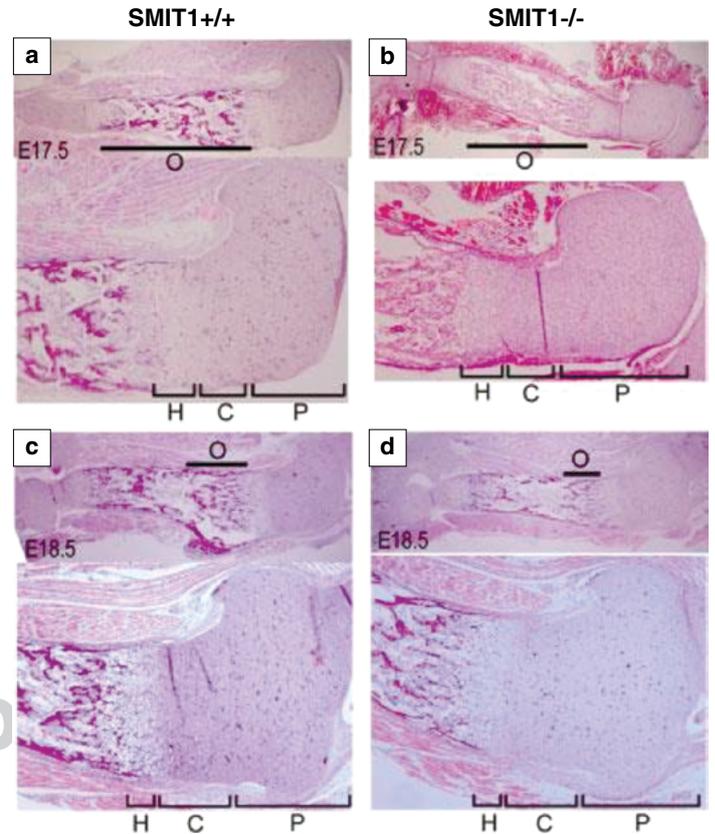


Рис. 8. Гистологический анализ показал задержку пренатального костеобразования у эмбрионов с делецией гена *SMIT1* (адаптировано из [35]). Срезы плечевой кости выделяли у мышей без делеции (*SMIT1*^{+/+}) и с делецией (*SMIT1*^{-/-}) на 17-е сутки (E17.5, a, b) и 18-е сутки (E18.5, c, d) эксперимента. Окрашивание H&E. Нижнее изображение каждой панели показывает проксимальный эпифиз плечевой кости с более высоким увеличением соответственно. Эмбрионы *SMIT1*^{-/-} показали гораздо меньше трабекулярной кости как на 17-е, так и на 18-е сутки. Обозначения: «P» – периартикулярная область; «C» – столбчатая область; «H» – гипертрофическая область оссификации трабекулярной кости.

Fig. 8. Histologic analysis showed delayed prenatal bone formation in embryos with SMIT1 gene deletion (adapted from [35]). Humerus sections were isolated from non-rescued SMIT1^{+/+} and SMIT1^{-/-} mice on day 17 (E17.5, a, b) and day 18 (E18.5, c, d) of the experiment. H&E staining. The lower image of each panel shows the proximal humerus epiphysis with higher power accordingly. SMIT1^{-/-} embryos showed much less trabecular bone at both day 17 and day 18. Notations: "P" – periarticular region; "C" – columnar region; "H" – hypertrophic ossification area of trabecular bone.

инсулина, включая ускоренное всасывание глюкозы, инсулин-индуцированный митогенез остеобластов и заживление переломов [36].

Нарушение активации PI3K наблюдается в экспериментальной модели ранней стадии сахарного диабета, вызванного перекармливанием и избыточным весом (крысы линии Zucker с мутацией рецептора лептина). Совокупность симптомов данной модели весьма схожа с симптоматикой ранней стадии СД2 у людей (включая нарушение транспорта глюкозы в мышцах, подавление продукции глюкозы в печени, остеопению) [37].

Внутриклеточная передача сигналов с участием ионов Ca^{2+} и производных МИ/ДХИ опосредует биологические

эффекты инсулиноподобного фактора роста IGF1 на остеогенную дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток костного мозга. Воздействие IGF-1 на клетки-предшественники остеобластов значительно увеличивало их деление и вызывало соответствующие изменения клеток-предшественников, как морфологические, так и биохимические (включая щелочную фосфатазу, фактор транскрипции RUNX2 и остеокальцин). Отметим, что уровни экспрессии Ca^{2+} -АТФазы сарко/эндоплазматического ретикулума SERCA-3 и рецептора инозитол-1,4,5-трифосфата IP3R2 резко повышались во время остеогенной дифференцировки, индуцированной IGF-1. Иначе говоря, воздействие IGF-1 на клетки-предшественники остеобластов характеризуется усилением передачи по инозитол-зависимым сигнальным путям [38].

СПЯ коморбиден инсулинорезистентности и существенно повышает риск гиперплазии эндометрия, ожирения, рака молочной железы, инфаркта миокарда и инсульта, остеопороза. Исследования продемонстрировали потерю МПК при СПЯ, что связано не только с гиперинсулинемией и резистентностью к лептину, но и с хроническим воспалением. Упоминаемые ранее сигнальные белки, вовлеченные в МИ/ДХИ-зависимые сигнальные каскады (INS, IGF1, AKT1, STAT3), играют ключевую роль в сложном взаимодействии между СПЯ и остеопорозом, влияя на передачу сигналов инсулина, окислительный стресс и воспалительные каскады [39].

Помимо остеопороза, гормональные изменения в период менопаузы (в т.ч. ранней менопаузы при СПЯ) стимулируют развитие пародонтита. Ретроспективный анализ когорты женщин ($n = 950\ 751$) показал, что пародонтит достоверно

чаще встречался среди пациенток в постменопаузе независимо от заместительной гормональной терапии ($p < 0,05$) [40].

МИ/ДХИ, снижая инсулинорезистентность и восстанавливая гормональный баланс, способствуют лечению пародонтита при менопаузе и/или СПЯ. Например, дотации МИ пациенткам с СПЯ и пародонтитом ($n = 60$) в течение 3–6 мес. улучшали показатели пародонта по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Параллельно наблюдалось статистически значимое снижение высокочувствительного С-реактивного белка и индекса инсулинорезистентности НОМА ($p < 0,05$) [41].

Известно, что при СПЯ на фоне избыточной массы тела у женщин отмечаются скачки глюкозы в крови, вызывающие ощущение голода и частое употребление пищи. В эксперименте активация сигнального фермента Akt (протеинкиназа B) фосфопродуктами МИ способствует нормализации аппетита: ведь Akt подавляет транскрипцию гена нейрпептида Y, стимулирующего аппетит. В моделях ожирения отмечаются нарушения этого процесса регуляции аппетита вследствие резистентности к инсулину и хронизации воспалительного процесса в миндалях [9].

Заключение

Раньше считалось, что коррекция всех нарушений остеогенеза при перименопаузе возможна исключительно посредством приема эстрогеновых препаратов, кальция и витамина D₃ [43]. Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что фосфопродукты витамина B₈ (миоинозитол, D-хироинозитол) участвуют в много-

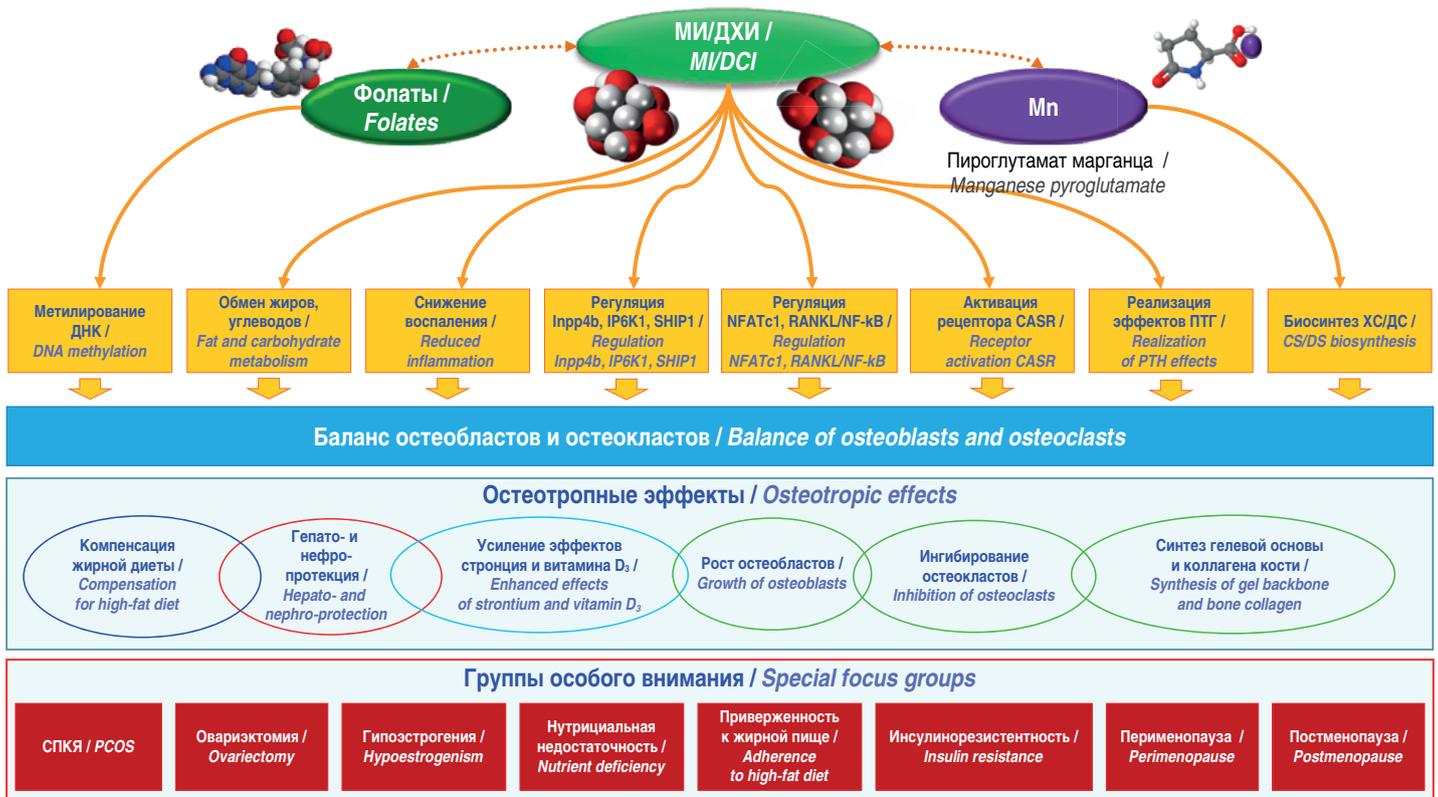


Рис. 9. Механизмы синергидного действия МИ/ДХИ, фолатов и органической соли марганца в поддержке структуры костной ткани.
 Fig. 9. Mechanisms of synergistic actions of MI/DCI, folate, and organic manganese salt in maintaining bone structure.

численных сигнальных путях остеобластов, остеокластов и других видов клеток. Дотации МИ/ДХИ, в т.ч. совместно с их синергистами марганцем и фолатами, способствуют восстановлению популяции остеобластов и снижению активности остеокластов, тем самым приводя в норму баланс восстановления-резорбции кости. Кроме того, прием МИ/ДХИ способствует улучшению углеводного обмена, снижению выраженности инсулинорезистентности, хронического воспаления и гиперандрогении, что также положительно сказывается на метаболизме костной ткани, в т.ч. дентина. Фосфопроизводные МИ/ДХИ могут усиливать эффекты других антирезорбтивных агентов, в т.ч. ранелата стронция (через участие в сигнальном каскаде кальциевого рецептора CASR) и эстрогенов (через эстроген-зависимую регуляцию процессов апоптоза остеобластов). Участвуя в реализации биологических эффектов паратгормона через соответствующие сигнальные каскады, МИ/ДХИ может усиливать остеопротекторные эффекты витамина D₃ и кальция (рис. 9).

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D. Смена парадигмы. 2-е издание, перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. / Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D. Smena paradigmy. 2-e izdanie, pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media Publ, 2021. (In Russian).
2. Громова ОА, Торшин ИЮ. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. / Gromova OA, Torshin IYu. Magnii i «bolezni tsivilizatsii». M.: GEOTAR-Media Publ, 2018. (In Russian).
3. McBean LD, Speckmann EW. A recognition of the interrelationship of calcium with various dietary components. Am J Clin Nutr. 1974 Jun;27(6):603-9. DOI: 10.1093/ajcn/27.6.603
4. Parazzini F. Resveratrol, inositol, vitamin D and K in the prevention of cardiovascular and osteoporotic risk: a novel approach in peri- and postmenopause. Minerva Ginecol. 2014 Oct;66(5):513-8.
5. Grippe K, Ryan V. Nutritional considerations for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. JAAPA. 2020 Jul;33(7):31-36. DOI: 10.1097/01.JAA.0000662384.93538.a2
6. Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачёва АГ, Тетрашвили НК. Роли миоинозитола в поддержании репродуктивного здоровья женщины. Повышение эффективности технологий экстракорпорального оплодотворения. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1:88-95. / Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, Tetruashvili NK. Roles of myoinositol in maintaining women's reproductive health. Increase effectiveness of *in vitro* fertilization techniques. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1:88-95. (In Russian).
7. Громова ОА, Торшин ИЮ, Уварова ЕВ, Тапильская НИ, Калачева АГ. Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола. Гинекология. 2020;22(3):21-28. / Gromova OA, Torshin IYu, Uvarova EV, Tapil'skaya NI, Kalacheva AG. Systematic analysis of the biological

ДИКИРОГЕН®

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
- ♥ **для улучшения метаболических показателей** углеводного и липидного обмена

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

- roles and pharmacological properties of D-chiroinositol. *Gynecology*. 2020;22(3):21-28. DOI: 10.26442/20795696.2020.3.200210 (In Russian).
8. Торшин ИЮ, Майорова ЛА, Уварова ЕВ, Тапильская НИ, Громова ОА. Хемореактомный анализ стереоизомеров инозитола: различные профили фармакологического действия миоинозитола и D-хироинозитола при нарушениях женской репродуктивной системы. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(5):57-69. / Torshin IYu, Mayorova LA, Uvarova EV, Tapil'skaya NI, Gromova OA. Chemoreactomic analysis of inositol stereoisomers: different profiles of pharmacological activity of myoinositol and D-chiroinositol in females with reproductive system disorders. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(5):57-69. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-5-57-69 (In Russian).
9. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА, Керимкулова НВ. Перспективы использования миоинозитола в предгравидарной подготовке женщин с поликистозом яичников и инсулинорезистентностью. *Гинекология*. 2014;16(1):58-65. / Gromova OA, Torshin IY, Limanova OA, Kerimkulova NV. Myoinositol pregravidal training use prospects in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Gynecology*. 2014;16(1):58-65. (In Russian).
10. Becker SL, Manson JE. Menopause, the gut microbiome, and weight gain: correlation or causation? *Menopause*. 2020 Nov 23;28(3):327-331. DOI: 10.1097/GME.0000000000001702
11. Торшин ИЮ, Громов АН, Громова ОА. Хемомикробиомный анализ миоинозитола, D-хироинозитола, фолиевой кислоты и пироглутамат-аниона марганца в контексте поддержки женской репродуктивной сферы. *Акушерство и гинекология*. 2023;8:154-164. / Torshin IYu, Gromov AN, Gromova OA. Chemomicrobiomic analysis of myoinositol, D-chiroinositol, folic acid and pyroglutamate anion in the nutritional support of female reproductive system. *Obstetrics and Gynecology*. 2023;8:154-164. DOI: 10.18565/aig.2023.189 (In Russian).
12. Sanchis P, López-González ÁA, Costa-Bauzá A, Busquets-Cortés C, Riutord P, Calvo P, et al. Understanding the Protective Effect of Phytate in Bone Decalcification Related-Diseases. *Nutrients*. 2021 Aug 20;13(8):2859. DOI: 10.3390/nu13082859
13. Sanchis P, Prieto RM, Konieczna J, Grases F, Abete I, Salas-Salvadó J, et al. Estimated Phytate Intake Is Associated with Bone Mineral Density in Mediterranean Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2023 Apr 6;15(7):1791. DOI: 10.3390/nu15071791
14. Dilworth L, Stennett D, Omoruyi F. Cellular and Molecular Activities of IP6 in Disease Prevention and Therapy. *Biomolecules*. 2023 Jun 10;13(6):972. DOI: 10.3390/biom13060972
15. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Громов АН, Лиманова ОА. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;28:4-12. / Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, Gromov AN, Limanova OA. Sistematičeskii analiz molekulyarno-fiziologičeskikh effektov mioinozitol: dannye molekulyarnoi biologii, eksperimental'noi i kliničeskoj meditsiny. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;28:4-12. (In Russian).
16. Торшин ИЮ, Громова ОА, Тетруашвили НК. Хемотранскриптомный анализ синергизма D-хироинозитола и миоинозитола в контексте постгеномной фармакологии. *Акушерство и гинекология*. 2022;9:135-145. / Torshin IYu, Gromova OA, Tetruashvili NK. Chemotranscriptome analysis of synergism between D-chiroinositol and myoinositol in the context of postgenomic pharmacology. *Obstetrics and Gynecology*. 2022;9:135-145. DOI: 10.18565/aig.2022.9.135-145 (In Russian).
17. Vacher J. Inpp4b is a novel negative modulator of osteoclast differentiation and a prognostic locus for human osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2013 Mar; 1280:52-4. DOI: 10.1111/nyas.12014
18. Boregowda SV, Nanjappa MK, Booker CN, Strivelli J, Supper VM, Cooke PS, et al. Pharmacological Inhibition of Inositol Hexakisphosphate Kinase 1 Protects Mice against Obesity-Induced Bone Loss. *Biology (Basel)*. 2022 Aug 24;11(9):1257. DOI: 10.3390/biology11091257
19. Zhou P, Kitaura H, Teitelbaum SL, Krystal G, Ross FP, Takeshita S. SHIP1 negatively regulates proliferation of osteoclast precursors via Akt-dependent alterations in D-type cyclins and p27. *J Immunol*. 2006 Dec 15;177(12):8777-84. DOI: 10.4049/jimmunol.177.12.8777
20. Xie X, Hu L, Mi B, Panayi AC, Xue H, Hu Y, et al. SHIP1 Activator AQX-1125 Regulates Osteogenesis and Osteoclastogenesis Through PI3K/Akt and NF- κ B Signaling. *Front Cell Dev Biol*. 2022 Apr 4;10:826023. DOI: 10.3389/fcell.2022.826023
21. Silver J, Moallem E, Epstein E, Kilav R, Naveh-Many T. New aspects in the control of parathyroid hormone secretion. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1994 Jul; 3(4):379-85. DOI: 10.1097/00041552-199407000-00003
22. Chattopadhyay N, Quinn SJ, Kifor O, Ye C, Brown EM. The calcium-sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochem Pharmacol*. 2007 Aug 1;74(3):438-47. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.04.020
23. Saidak Z, Marie PJ. Strontium signaling: molecular mechanisms and therapeutic implications in osteoporosis. *Pharmacol Ther*. 2012 Nov;136(2):216-26. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.009
24. Taylor CW, Tovey SC. From parathyroid hormone to cytosolic Ca²⁺ signals. *Biochem Soc Trans*. 2012 Feb;40(1):147-52. DOI: 10.1042/BST20110615
25. Bradford PG, Gerace KV, Roland RL, Chrzan BG. Estrogen regulation of apoptosis in osteoblasts. *Physiol Behav*. 2010 Feb 9;99(2):181-5. DOI: 10.1016/j.physbeh.2009.04.025
26. Громова ОА, Андреева ЕН, Торшин ИЮ, Тапильская НИ, Уварова ЕВ. Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020;19(1):103-113. / Gromova OA, Andreeva EN, Torshin IYu, Tapil'skaya NI, Uvarova EV. A systemic biological analysis of the role of manganese in obstetrics and gynaecology: women's reproductive health, menstrual cycle regulation and prevention of fetal malformations. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2020;19(1):103-113. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-1-103-113 (In Russian).
27. Strause LG, Hegenauer J, Saltman P, Cone R, Resnick D. Effects of long-term dietary manganese and copper deficiency on rat skeleton. *J Nutr*. 1986;116(1):135-141.
28. Керимкулова НВ, Торшин ИЮ, Громова ОА, Серов ВН, Никифорова НВ. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань. *Гинекология*. 2012;6:51-60. / Kerimkulova NV, Torshin IY, Gromova OA, Serov VN, Nikiforova NV. Systematic analysis of molecular and physiological effects of synergistic effects of iron, manganese and copper on connective tissue. *Gynecology*. 2012;6:51-60. (In Russian).
29. Bolze MS, Reeves RD, Lindbeck FE, Kemp SF, Elders MJ. Influence of manganese on growth, somatomedin and glycosaminoglycan metabolism. *J Nutr*. 1985; 115(3):352-358.
30. Karamati M, Yousefian-Sanni M, Shariati-Bafghi SE, Rashidkhani B. Major nutrient patterns and bone mineral density among postmenopausal Iranian women. *Calcif Tissue Int*. 2014 Jun;94(6):648-58. DOI: 10.1007/s00223-014-9848-5
31. Yu J, Choi S, Park ES, Shin B, Yu J, Lee SH, et al. D-chiroinositol negatively regulates the formation of multinucleated osteoclasts by down-regulating NFATc1. *J Clin Immunol*. 2012 Dec;32(6):1360-71. DOI: 10.1007/s10875-012-9722-z
32. Liu SC, Chuang SM, Tang CH. D-pinitol inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis. *Int Immunopharmacol*. 2012 Mar;12(3):494-500. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.01.002
33. Liu X, He C, Koyama T. D-Pinitol Ameliorated Osteoporosis via Elevating D-chiroinositol Level in Ovariectomized Mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2023; 69(3):220-228. DOI: 10.3177/jnsv.69.220

34. Liu X, Koyama T. D-Pinitol Improved Glucose Metabolism and Inhibited Bone Loss in Mice with Diabetic Osteoporosis. *Molecules*. 2023 May 4;28(9):3870. DOI: 10.3390/molecules28093870
35. Dai Z, Chung SK, Miao D, Lau KS, Chan AW, Kung AW. Sodium/myo-inositol cotransporter 1 and myo-inositol are essential for osteogenesis and bone formation. *J Bone Miner Res*. 2011 Mar;26(3):582-90. DOI: 10.1002/jbmr.240
36. Dong J, Xu X, Zhang Q, Yuan Z, Tan B. The PI3K/AKT pathway promotes fracture healing through its crosstalk with Wnt/ β -catenin. *Exp Cell Res*. 2020 Sep 1;394(1):112137. DOI: 10.1016/j.yexcr.2020.112137
37. Sánchez-Gutiérrez JC, Sánchez-Arias JA, Valle JC, Guadaño A, Samper B, Mato JM, et al. Insulin resistance in genetically obese (fa/fa) rats: changes in the glycosyl-phosphatidylinositol signaling system in isolated hepatocytes. *Endocrinology*. 1994 Mar;134(3):1485-92. DOI: 10.1210/endo.134.3.8119190
38. Wu L, Zhang G, Guo C, Pan Y. Intracellular Ca(2+) signaling mediates IGF-1-induced osteogenic differentiation in bone marrow mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Jun 18;527(1):200-206. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.04.048
39. Sudhakaran G, Priya PS, Jagan K, Haridevamuthu B, Meenatchi R, Arockiaraj J. Osteoporosis in polycystic ovary syndrome (PCOS) and involved mechanisms. *Life Sci*. 2023 Nov 17;335:122280. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122280
40. Suri V, Suri V. Menopause and oral health. *J Midlife Health*. 2014 Jul;5(3):115-20. DOI: 10.4103/0976-7800.141187
41. Deepti, Tewari S, Narula SC, Singhal SR, Sharma RK. Effect of Non-Surgical Periodontal Therapy Along With Myo-inositol on High-Sensitivity C-Reactive Protein and Insulin Resistance in Women With Polycystic Ovary Syndrome and Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled Trial. *J Periodontol*. 2017 Oct; 88(10):999-1011. DOI: 10.1902/jop.2017.170121
42. Castro G, C Areias MF, Weissmann L, Quaresma PG, Katashima CK, Saad MJ, et al. Diet-induced obesity induces endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the amygdala of rats. *FEBS Open Bio*. 2013 Sep 11;3:443-9. DOI: 10.1016/j.fob.2013.09.002
43. Карева ЕН, Кочина НА, Краснощок ЕВ, Кручинина ЕВ, Горенкова ОС, Смолева СВ. Вариабельность ответа костно-минерального обмена у женщин с хирургической менопаузой на менопаузальную гормональную терапию. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2023;22(3):102-107. / Kareva EN, Kochina NA, Krasnoshchok EV, Kruchinina EV, Gorenkova OS, Smoleva SV. Variability of bone and mineral metabolism response to hormone replacement therapy in women with surgical menopause. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023;22(3):102-107. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-3-102-107 (In Russian).

Информация о соавторах:

Торшин Иван Юрьевич, кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» РАН
ORCID: 0000-0002-2659-7998
Scopus Author ID: 7003300274

Information about co-authors:

Ivan Yu. Torshin, PhD in Chemistry, Senior Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences
ORCID: 0000-0002-2659-7998
Scopus Author ID: 7003300274