



Систематический анализ фармакологии миоинозитола и D-хироинозитола

© Богачева Т. Е.¹, Громова О. А.², Торшин И. Ю.²

¹ — ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

² — ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН» (ФИЦ ИУ РАН), Москва, Российская Федерация

Аннотация. В статье представлен анализ публикаций по миоинозитолу с целью уточнения возможностей назначения препаратов на его основе. Миоинозитол — один из эндогенных метаболитов человека, оказывающий существенное воздействие на функционирование клеток и тканей всего тела. Основной функцией миоинозитола и его производных является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечение функционирования таких важнейших рецепторов, как рецепторы инсулина, катехоламинов, метаботропные рецепторы различных нейромедиаторов, факторов роста и др. Миоинозитол — основа для синтеза важной группы сигнальных молекул, инозитолфосфатов, которые опосредуют передачу сигнала от рецепторов ростовых факторов и нейротрансмиттеров. Большинство инозитолзависимых белков с известными функциями необходимы для жизнедеятельности сердечно-сосудистой, иммунной системы, для структуры соединительной ткани. Не менее важна роль миоинозитола в поддержании функционирования ЦНС (включая нейротрофические и нейропротекторные роли), обмене сахаров (прежде всего сигнальном каскаде инсулина) и функционировании почек и печени. Дотации миоинозитола способствуют профилактике фолатрезистентных пороков развития и нейропротекции мозга в условиях стресса.

Ключевые слова: миоинозитол; D-хироинозитол; гепатопротекция; нейроцитология; нейропротекция; стеатогепатит; метаболизм

Для цитирования:

Богачева Т. Е., Громова О. А., Торшин И. Ю. Систематический анализ фармакологии миоинозитола и D-хироинозитола. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(1):XX-XX. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-1-XX-XX>. EDN: GCGFPS

Поступила: 02.03.2024. **В доработанном виде:** 10.03.2024. **Принята к печати:** 27.03.2024. **Опубликована:** 31.03.2024.

Systematic analysis of the pharmacology of myoinositol and D-chiroinositola

© VTatiana E. Bogacheva¹, Olga A. Gromova², Ivan Yu. Torshin²

¹ — FSBEI HE «Ivanovo State Medical University» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation

² — FRC "Computer Science and Control" RAS, Moscow, Russian Federation

Abstract

The article presents an analysis of publications on myoinositol in order to clarify the possibilities of prescribing drugs based on it. Myoinositol is one of the endogenous human metabolites that has a significant effect on the functioning of cells and tissues of the whole body. The main function of myoinositol and its derivatives is to participate in intracellular signal transmission and ensure the functioning of such important receptors as insulin receptors, catecholamines, metabotropic receptors of various neurotransmitters, growth factors, etc. (Myoinositol is the basis for the synthesis of an important group of signaling molecules, inositol phosphates, which mediate signal transmission from growth factor receptors and neurotransmitters). Most inositol-dependent proteins with known functions are necessary for the vital functions of the cardiovascular, immune system, and connective tissue structure. Equally important is the role of myoinositol in maintaining the functioning of the central nervous system (including neurotrophic and neuroprotective roles), sugar metabolism (primarily the signaling cascade of insulin) and the functioning of the kidneys and liver. Myoinositol subsidies contribute to the prevention of folate-resistant malformations and neuroprotection of the brain under stress.

Keywords: myoinositol; D-chiro inositol; hepatoprotection; neurocytology; neuroprotection; steatohepatitis; metabolism

For citations:

Bogacheva TE, Gromova OA, Torshin IYu. Systematic analysis of the pharmacology of myoinositol and D-chiroinositola. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(1):XX-XX. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-1-XX-XX>. EDN: GCGFPS

Received: 02.03.2024. **Revision received:** 10.03.2024. **Accepted:** 27.03.2024. **Published:** 31.03.2024.

Введение / Introduction

Юстус фон Либих, немецкий химик, в 1848 г. открыл инозитол в проростках пшеницы. Инозитолы (циклогексан-1,2,3,4,5,6-гексолы) имеют девять стереоизомеров, из которых миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ) показывают большую метаболическую активность (рис. 1). Фермент эпимераза конвертирует МИ в ДХИ и обратно.

Основными источниками МИ являются злаки, бобовые, масличные семена и орехи [1], однако большая часть суточной потребности образуется в организме, в почках (около 4 г в день). Миоинозитол синтезируется из глюкозо-6-фосфата, который изомеризуется в инозитол-3-фосфат с помощью фермента D-3-миоинозитол-фосфатсинтазы [2], затем дефосфорилируется с помощью инозитолмонофосфатазы-1 в свободный МИ [3]. Свободный МИ также образуется путём дефосфорилирования инозитол-1,4,5-трифосфата и инозитол-1,4-бисфосфата.

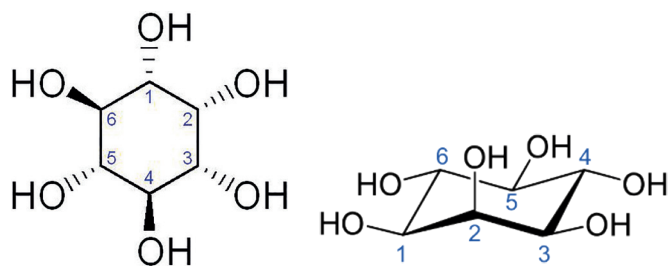


Рис. 1. Химическая структура миоинозитола (цис-1,2,3,5-транс-4,6-циклогексангексол)

Fig. 1. Chemical structure of myoinositol (cis-1,2,3,5-trans-4,6-cyclohexangexole)

Миоинозитол (витамин В8) оказывает важное значение для функционирования всех видов клеток, выполняя роль переносчиков сигнала во внутриклеточных сигнальных каскадах (инозитолфосфаты, фосфатидилинозитоловые липиды).

МИ — это органический метаболит, регулирующий клеточный ответ на окружающую гипертоническую среду. При повышении внеклеточного давления МИ поступает в клетки как путём простой диффузии, так и с помощью сложной системы транспортёров: натриевых транспортёров МИ и H⁺-связанных транспортёров МИ [4–6]. Транспортёры инозитола были обнаружены в таких тканях, как почки, мозг, печень, поджелудочной железе, плаценте, сердце и скелетных мышцах [7, 8].

Инозитол является важным компонентом структурных липидов, а именно фосфатидилинозитола и его различных фосфатов, включая липиды фосфатидилинозитол фосфата [9]. МИ является компонентом мембраны эукариотических клеток в виде фосфатидил-миоинозитола, предшественника инозитол-3-фосфата, который действует как вторичный мессен-

джер в передаче нескольких эндокринных сигналов (внутриклеточного сигнала) от рецепторов.

По данным литературы известно, что десятки разновидностей рецепторов (например, рецепторы ГНРГ, ФСГ, ЛГ, гистаминовые, ГАМК и т. д.), будучи активированными, активируют специальные сигнальные белки фосфоинозитолкиназы (в т. ч. PI3K), приводящие к секреции кальция из эндоплазматического ретикулума клетки в цитозоль [10]. Кальций, диацилглицерол, циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) и различные фосфат-производные миоинозитола (фосфатидилинозитол и пр.) являются эссенциальными «вторичными сигналами», участвующими в регуляции каскадных механизмов, выполняющих биологические роли соответствующих рецепторов.

На сегодняшний день в литературе имеется большое количество публикаций о молекулярных механизмах действия миоинозитола и его клинических эффектах. В работе [11] представлены данные анализа публикаций по МИ, проведённого посредством современных методов интеллектуального анализа данных. Указано, что производные МИ участвуют в передаче сигналов от рецепторов ростовых факторов, рецептора инсулина [12], расщеплении жиров и снижении уровня холестерина в крови [13], модуляции активности нейротрансмиттеров [14] и др. Установлено, что миоинозитол вызывал достоверные изменения транскрипции (в среднем более 50 % на 10 мкмоль) 6516 генов, так что экспрессия 4085 генов повысилась, а экспрессия 2431 генов снизилась. D-хироинозитол стимулировал изменения транскрипции 6087 генов (экспрессия 4364 генов повысилась, экспрессия 1723 генов снизилась). D-хироинозитол является важным синергистом миоинозитола в 6 функциональных группах генов: (1) обмен жиров, (2) углеводный обмен, (3) функция щитовидной железы, (4) морфогенез, дифференцировка и выживание клеток, (5) нейропро-

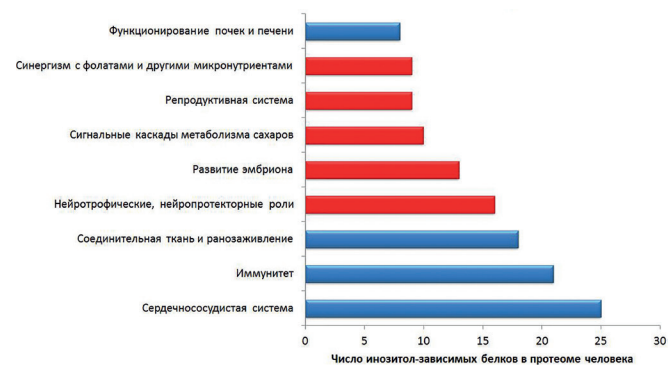


Рис. 2. Результаты анализа биологических и физиологических ролей белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала посредством производных миоинозитола

Fig. 2. Results of the analysis of the biological and physiological roles of proteins involved in intracellular signal transmission through myoinositol derivatives

текция и нейротрофичность, (6) структура и функция сосудов. Миоинозитола и D-хироинозитола изменяли экспрессию генов, вовлечённых в отклик организма на 49 лекарственных препаратов [15].

Анализ 120 миоинозитол-зависимых белков протеома человека показал, что более половины из этих белков включаются в работу иммунной, сердечно-сосудистой систем и соединительно-тканых структур (оказывая эффекты на поддержание состояния костей, хряща, кожи и процессы заживления ран). Между тем важно участие МИ в обмене сахаров (прежде всего, сигнальном каскаде инсулина) и в поддержании работы центральной нервной системы (включая нейротрофические и нейропротекторные роли, рис. 2) [10].

Участие миоинозитола в обмене сахаров / The participation of myoinositol in the exchange of sugars

МИ, являясь так называемым вторичным сигналом, совместно с ионами кальция и магния осуществляет передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клеток различных тканей. Эти внутриклеточные процессы приводят к повышению экспрессии транспортера глюкозы (GLUT4), инициируют процессы адсорбции рецептора инсулина, стимулируют переработку углеводов и жиров для поддержания энергетического метаболизма клетки, тем самым снижая риск развития инсулинорезистентности, диабета, избыточной массы и ожирения. Ткани с высоким уровнем потребления глюкозы, такие как мозг и сердце, содержат большое количество МИ [16].

Уровни различных форм инозитола в моче являются биомаркерами для сахарного диабета (СД) 2 типа. В исследование уровни МИ в моче у пациентов с СД были значительно выше (37 ± 37 нг/л), чем в контрольной группе (8 ± 13 нг/л, $p < 0,001$). Прогностическая значимость распознавания пациентов с СД по произведению уровней МИ на уровни коитроинозитола в моче составила 84 % (доверительный интервал 79–89 %, $p < 0,001$) [17]. В исследовании 48 пациентов с СД 1 типа ($n = 24$) и 2 типа ($n = 24$) было показано, что у пациентов с уровнем HbA1c более 9 % уровни МИ плазмы, эритроцитов и тромбоцитов были значительно выше, чем значения в группе пациентов с уровнем HbA1c менее 9 % ($p < 0,01$) [18]. Повышение уровней МИ в крови и в моче при СД может объясняться по меньшей мере тремя различными точками зрения. Во-первых, повышение уровней МИ в моче может отображать насыщение тканей избытком МИ. Во-вторых, повышенные концентрации МИ и его производных в моче могут рассматриваться как некоторая защитная реакция организма на прогрессирующий СД. В-третьих, при СД может наблюдаться ускоренная элиминация МИ (вследствие потерь при нарастающей дисфункции почек), что обуславливает необходимость его восполнения за

счёт приёма специальных препаратов и продуктов питания. Имеющиеся данные экспериментальных и клинических работ по изучению уровней МИ при СД позволяют предположить большую вероятность именно последней гипотезы. Производные МИ обеспечивают передачу сигнала от рецепторов инсулина. Было изучено влияние приёма МИ на уровень инсулинорезистентности у пациенток с гестационным диабетом ($n=69$). Пациентки были рандомизированы на получение МИ 4 саше (МИ 4000 мг/сути фолиевая кислота 400 мкг/сут) или только фолиевой кислоты (контроль). Исследование показало, что приём МИ приводил к снижению уровней глюкозы натощак и инсулина. Резистентность к инсулину снизилась у 50 % участниц в основной группе и только у 29 % в контроле ($p = 0,0001$). МИ также способствовал повышению уровня адипонектина ($p = 0,009$) [19].

Миоинозитол и функционирование печени и почек / Myoinositol and liver and kidney function

МИ оказывает значительное воздействие на функционирование печени, способствуя реализации биологических эффектов фактора роста гепатоцитов, стимулирует секрецию желчи, профилактирует развитие стеатогепатита и цирроза печени.

МИ поддерживает функции почечных канальцев, осуществляющих реабсорбцию необходимых организму макро- и микронутриентов из первичной мочи. По данным исследования [20] в плазме крови МИ обнаруживается в концентрации 0,37–0,76 мг/дл (20,6–42,2 мкмоль/л, в среднем 28 мкмоль/л). Элиминация МИ с мочой резко возрастает при нарушениях обмена сахаров и при патологии почек: средний уровень МИ в моче у здоровых лиц составляет 5,6 мкг/мл, а у больных с почечной недостаточностью — 29 мкг/мл. Клиренс МИ у здоровых лиц составляет 2,8 мл/мин (при уровне реабсорбции 97 %), а у пациентов с почечной недостаточностью может достигать 17 мл/мин, что свидетельствует о повышении его выведения с мочой [21]. Пациенты с заболеваниями печени и почек должны быть знакомы со значением уровня МИ для поддержки здоровья.

Иммунная система и миоинозитол / The immune system and myoinositol

МИ важен для функционирования Т- и В-лимфоцитов, NK-лейкоцитов, макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток, гранулоцитов, системы комплемента, интерферонов. Для МИ характерен и противовоспалительный эффект. Секреция провоспалительных факторов простагландина E2 (PGE2) и лейкотриена B4 (LTB4) мононуклеарными клетками периферической крови снижается при добавлении 600 мкмоль/л МИ в культуру [22].

МИ ингибирует киназы Akt и ERK, участвующие в онкопролиферативных процессах, что способствует

регрессии повреждений бронхов при употреблении никотина.

Изучались 206 биоптатов бронхов от пациентов с большим стажем курения ($n = 21$, возраст — 40–74 года, индекс курильщика >30 пачка/лет). В результате лечения МИ выявлено уменьшение фосфорилирования Akt ($p < 0,01$) и ERK ($p < 0,05$) [23].

Концентрация МИ в белом веществе мозга была повышена у исследуемых с рассеянным склерозом по сравнению с группой контроля ($3,31 \pm 0,86$ мМ и $3,82 \pm 1,06$ мМ, соответственно, $p = 0,001$) [24]. Энтеральный приём МИ повышал показатели нервной проводимости за счёт снижения аутоиммунного воспаления [25], активации антионкологического иммунитета [23].

Нарушение обмена МИ коррелируют с когнитивными нарушениями [26], депрессией [27], диабетической нейропатией [28] и др. Фундаментальные и клинические исследования доказали, что МИ необходим для поддержки нейрональной функции, включая синаптическую передачу и реализацию физиологических эффектов таких нейротрансмиттеров, как серотонин, дофамин, ГАМК, нейромедин. Миоинозитол необходим для нейрогенеза (нейротрофический эффект), нейропротекции (в т. ч. защиты клеток сетчатки глаза), осуществления процессов зрения, слуха, вкуса и долговременной потенциации в гиппокампе (поддержка памяти).

Нейротрофическое и нейропротекторное действие миоинозитола / *Neurotrophic and neuroprotective effects of myoinositol*

Исследования пациентов с умеренными когнитивными нарушениями методом магнитно-резонансной спектроскопии, позволяющим оценивать уровни таких молекул, как N-ацетиласпартат, холин, МИ, глутамин, в ткани головного мозга пациентов указывают на значимые различия ($p < 0,05$) в значении отношения «МИ / вода» в левой лобной доле при когнитивных нарушениях при сравнении с контролем [26]. У пациентов с болезнью Альцгеймера выявлено повышение уровня МИ и соотношения «МИ / креатин» в теменной доле серого вещества [29].

Уровень МИ в головном мозге, определяемый посредством протонной магнитно-резонансной спектроскопии, считается маркером функции глиальных клеток [30, 31], непосредственно участвующим в процессах компенсации для снижения токсического воздействия печёночных метаболитов, которые преодолели гематоэнцефалический барьер. У пациентов с печёночной энцефалопатией отмечено значимое уменьшение соотношения концентрации МИ к креатину [32].

У пациентов с СД высокая вероятность развития таких нервно-психических заболеваний, как демен-

ция и депрессия. Изучение префронтальных уровней МИ и зрительно-пространственных функций среди пациентов СД с депрессией указало, что регуляция уровней нейронально-глиального метаболита МИ нарушена при когнитивных расстройствах, депрессии и диабете [33]. Отмечено снижение уровней МИ в префронтальной коре при большом депрессивном расстройстве. Исследования *postmortem* указали на существенные потери глии префронтальной коры при большом депрессивном расстройстве. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия показала значительно более низкую пропорцию «МИ / креатин» у пациентов с большим депрессивным расстройством ($0,94 \pm 0,23$) по сравнению с группой контроля ($1,32 \pm 0,37$, $p = 0,016$). Снижение уровней МИ в префронтальной/передней поясной извилине при большом депрессивном расстройстве может быть следствием как потерь глии, так и изменённого глиального метаболизма [27]. Аномальные уровни МИ наблюдаются при височной эпилепсии. Измерения посредством магнитно-резонансной спектроскопии указали на повышенные уровни МИ в височной доле, ипсилатеральной к очагу. В то же время содержание МИ было снижено в лобной доле [34]. Одним из возможных объяснений повышения уровня необходимого для глии и нейронов МИ при патологиях коры может являться воздействие патологии на МИ регулирующие гены/белки. Так, например, экспрессия (уровни мРНК) натрий-миоинозитол-котранспортёра SMIT-1 мРНК увеличивается в нейтрофилах пациентов с биполярным расстройством и уменьшается при лечении стабилизаторами настроения (карбонат лития и др.) [35]. Воздействие МИ и его 1,2,6-трифосфата на нервную проводимость изучалось на моделях стрептозотоцинового диабета. Три недели экспериментально вызванного сахарного диабета приводили к значительному снижению скорости нервной проводимости по сравнению с контрольной группой. В то же время приём добавок МИ (2000 мг/кг/сут) в ходе всего исследования достоверно предотвращал это снижение [36]. Нарушения проводимости нерва при диабетической нейропатии у человека также связывают с нарушениями метаболизма МИ [28]. Воздействие миоинозитола на метаболизм и биологическую активность возбуждающих и тормозящих нейротрансмиттеров позволяет предположить, что МИ может быть рекомендован пациентам с нейрохимическими нарушениями (как правило, это психиатрические пациенты). Предварительные результаты исследований показали, что высокие дозы очищенного МИ могут назначаться при булимии, паническом расстройстве, обсессивно-компульсивном расстройстве, агорафобии, однополярной и биполярной депрессии. Например, в двойном слепом исследовании эффективность МИ (18 г/сут) в отношении улучшения симптомов обсессивно-компульсивного расстройства была сопоставима с повсеместно используемыми, но более опасными селективными ингибиторами обратного захвата серо-

тонина, при этом побочные эффекты от приёма МИ практически отсутствовали [37]. В другом двойном слепом контролируемом исследовании МИ (18 г/сут) показал лучшую эффективность, чем флувоксамин (с точки зрения снижения количества приступов паники и других побочных эффектов) [38]. Применение 12 г/сут МИ в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с депрессией привело к значительному улучшению симптомов, без негативных изменений в печени, почках или гематологических функциях [39].

Миоинозитол и эмбриогенез и развитие плода / Myoinositol and embryogenesis and fetal development

Нарушения нейруляции связаны с недостатком не только фолатов, но и витаминов А, В₆, В₁₂, цинка и МИ [40]. Важность применения МИ для профилактики ДНТ связано с тем, что производные МИ принимают комплексное участие в функционировании репродуктивной системы (формировании овуляторных циклов, зрелых ооцитов, эмбриогенезе и развитии плода [41]), применяются для профилактики экстрагенитальной патологии у беременной. Участие МИ и его производных в обеспечении функционирования рецепторов инсулина, гонадолиберина, ФСГ, ЛГ, факторов роста нервной ткани и др. обеспечивает не только нормальный ход эмбриогенеза и развития плода, но и функционирование сердечно-сосудистой, нервной систем, печени и почек [10].

В экспериментальных работах изучена эффективность введения МИ для профилактики пороков развития. Фермент инозитол 1,3,4-трифосфат 5/6-киназа (ген *Itpk1*) является ключевым регуляторным ферментом синтеза сигнальной молекулы инозитолгексакисфосфата (IP₆) — внутриклеточной сигнальной молекулы, участвующей в регуляции ионных каналов, транспорте нутриентов и строительных материалов через клеточную мембрану (эндоцитоз, экзоцитоз), транскрипции и репарации ДНК [42]. При делеции/инактивации гена *Itpk1* в эмбрионах животных часто обнаруживали дефекты нервной трубки (ДНТ), осевые дефекты скелета, замедленный рост и повышенную гибель нейронов. Миоинозитол-зависимый фермент *Itpk1* необходим для адекватного развития нервной трубки и профилактики ДНТ [43]. В эксперименте ДХИ был более эффективен, чем МИ, в профилактике фолат-резистентных ДНТ у мышей. ДХИ уменьшал риск развития *spinabifida* у мышей на 73–86 %, а МИ — только на 53–56 % [44]. МИ защищает нейроны от глутамата [45].

Большая роль МИ в профилактике ВПР, связанных с инсулинорезистентностью: МИ участвуют в процессах передачи сигнала от инсулинового рецептора [46]. Истощение миоинозитола в эмбриональной ткани на этапе органогенеза играет, по всей види-

мости, важную роль в индуцировании эмбриопатий, вызываемых гипергликемией. В эксперименте с моделями стрептозоцинового диабета содержание миоинозитола в эмбрионах было снижено на 36 % ($p = 0,01$) по сравнению с контролем и было ассоциировано с задержкой развития (длина эмбриона $3,37 \pm 0,04$ мм, контроль — $3,87 \pm 0,03$ мм, $p = 0,01$; число сомитов — $27,5 \pm 0,2$, контроль — $29,1 \pm 0,2$, $p = 0,01$) и значительно повышенной частотой нейронных повреждений (17,6 %, контроль — 1,9 %, $p < 0,001$) [47].

МИ способствует снижению инсулинорезистентности и одновременно весьма важен для преодоления негативного воздействия повышенных уровней глюкозы на нейроны. В эксперименте, приём МИ приводил к значительному снижению частоты развития ДНТ в модели стрептозоцинового диабета (9,5 %, контроль — 20,4 %, $p < 0,05$) [48].

Воздействие МИ на процессы роста эмбриона неразрывно связано с активностью сигнального белка *протеинкиназы С*, которая поддерживает передачу сигнала от белковых ростовых факторов, гормонов и нейротрансмиттеров (простагландинов, адреналина, ацетилхолина, серотонина, ангиотензина и др.), регулирует вазодилатацию и гликолиз, и принципиально важна для процессов роста эмбриона. В эксперименте, проведённом во время нейруляции, было установлено, что противодействие МИ формированию ДНТ связано с активностью РКС-бета I и РКС-гамма [49].

Особым преимуществом профилактики ВПР МИ является его высокий уровень безопасности — в дозе 12 г/сут МИ вызывает лёгкие нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, метеоризм, диарея) у отдельных пациенток [50]. В клинической практике препараты МИ назначаются в дозах от 0,5 до 4,0 г/сут.

Роль D-хироинозитола в организме человека / The role of D-chiroinositol A in the human body

За последние годы отмечен рост количества исследований ДХИ (в 2016 г. — 20 исследований, в 2022 г. — 322 исследования). Был проведён систематический компьютерный анализ 45 600 публикаций о биологической роли инозитолов методами топологической теории распознавания и системно-биологического анализа белков протеома человека. В ходе систематического анализа литературы выделены 45 информативных биомедицинских терминов, характерных для публикаций по ДХИ (запрос D-chiroinositol OR D-chiroinositol OR 1D-chiroinositol в базе данных PubMed) по сравнению с публикациями по МИ (статьи, найденные по запросу myoinositol NOT D-chiroinositol NOT D-chiroinositol NOT 1D-chiroinositol).

Обмен ДХИ тесно взаимосвязан с такими процессами, как инсулино- и глюкозорезистентность, воспаление, метаболизм андрогенов и эстрогенов,

созревание ооцитов, нарушения обмена нейротрансмиттеров. Обмен ДХИ и МИ нарушается на фоне инсулинорезистентности (ИР), в том числе у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) [51].

В эксперименте указано, что ДХИ значительно улучшал обмен глюкозы у мышей линии Db/Db с СД [52]. У пациенток с инсулинозависимым СД повышалась суточная экскреция ДХИ с мочой [53]. Важной особенностью ДХИ является его роль в реализации клинических эффектов метформина [51].

Дотации ДХИ у пациенток с СПЯ приводят к понижению уровней антимюллерова гормона (АМГ) в сыворотке и улучшению параметров обмена инсулина [54]. Дотации ДХИ (600 мг/сут в течение 6–8 нед.) у женщин с СПЯ и нормальным ИМТ улучшали результаты нагрузочного теста глюкозой ($p = 0,03$), снижали уровень сывороточного тестостерона и способствовали восстановлению овуляции [55]. Дотация ДХИ в большей дозе (1200 мг/сут, 6–8 нед.) усиливала эффекты инсулина у пациенток с СПЯ [56]. ДХИ обладает гепатопротективными свойствами [57]: он улучшал секрецию желчных кислот и ослаблял холестаза после перевязки желчных протоков у крыс в исследовании [58]. Дотации ДХИ и МИ способствуют повышению чувствительности клеток к инсулину и нормализации метаболизма андрогенов [51]. ДХИ является важным синергистом МИ в 6 функциональных группах генов.

Миоинозитол и ДХИ оказывают положительное действие на состояние кожи, волос и ногтей за счёт нормализации передачи «инсулиновых» сигналов и поддержки процессов дифференцировки и роста различных типов клеток кожи (кератиноцитов, фибробластов, эпителиоцитов и т. д.). В области раны электротаксис кератиноцитов осуществляется через миоинозитол-зависимый белок РІЗК γ . Делеция гена РІЗК γ уменьшает способность кератиноцитов передвигаться под воздействием электрического поля и нарушает процесс заживления ран [59].

Нейроцитологическое исследование нейропротекторного эффекта миоинозитола / A neurocytological study of the neuroprotective effect of myo-inositol

Нейроцитологические исследования позволяют установить прямые нейропротекторные эффекты препаратов при разных стрессорных воздействиях (при ишемии головного мозга таковыми являются энергетический дефицит, нейротоксичность глутамата, оксидативный стресс, дисфункция митохондрий, метаболический ацидоз) [60] и выявлять действие препаратов на конкретные факторы стресса, доказать непосредственное действие исследуемого препарата именно на выживание нейронов (а не на другие типы клеток) [61, 62].

Большое количество эндогенных активностей МИ позволяет предположить, что МИ может оказывать и

более определённые влияния на сигнальные каскады выживания нейронов в условиях стресса.

В эксперименте методом нейроцитологии проведена валидация нейропротекторных эффектов МИ в условиях глутаматного стресса при внутриутробном развитии головного мозга [45].

Исследования проводились на зернистых нейронах мозжечка новорождённых крыс, выращиваемых в культуре в условиях глутаматного стресса. Количественную оценку выживаемости клеток производили с помощью прямого подсчёта живых нейронов. Клетки-зерна легко идентифицировать прижизненно как небольшие, 7–10 мкм в диаметре, округлые или овальные нейроны. При окраске фиксированных культур трипановым синим хорошо видны ядра КЗН, занимающие большую часть тел нейронов и окруженные тонким ободком цитоплазмы (рис. 3). В ходе исследования было использовано 1 920 культур и произведены подсчёты более чем для 200 тыс. нейронов.

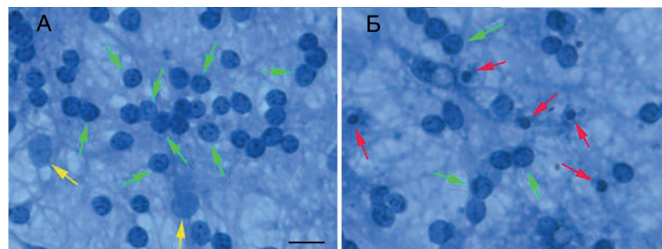


Рис. 3. Первичная диссоциированная фиксированная культура клеток мозжечка, окрашенная трипановым синим. А — контроль, Б — обработка 24 ч глутаматом (L-Glutamic acid monosodium salt 99–100 %, Sigma, USA, N.G-1626)

Fig. 3. Primary dissociated fixed culture of cerebellar cells stained with trypan blue. A — control, B — 24-hour treatment with glutamate (L-Glutamic acid monosodium salt 99–100 %, Sigma, USA, N.G-1626)

Примечания: Зелёные стрелки указывают на зернистые нейроны с нормальной морфологией, жёлтые — на ядра глиальных клеток, красные показывают пикнотические ядра погибших нейронов. Масштаб 15 мкм.

Notes: Green arrows indicated granular neurons with normal morphology, yellow ones indicated the nuclei of glial cells, red ones showed the pycnotic nuclei of dead neurons. The scale is 15 microns

Миоинозитол не проявлял токсических эффектов и не влиял на выживаемость КЗН в контрольной группе, (т. е. без добавления глутамата, рис. 4). При воздействии глутамата миоинозитол в концентрации 0,2–0,5 мМ достоверно повышал выживаемость нейронов на 12...17 %, $p = 0,01$ (0,2 мМ миоинозитола — $54,9 \pm 2,6$ %; 0,5 мМ миоинозитола — $59,1 \pm 2,9$ %, контроль — $42,6 \pm 2,2$ %, рис. 4). Примеры изображений обчисленных культур нейронов приведены на рис. 5.

Результаты исследования доказывают прямое нейропротекторное действие МИ на нейроны мозга плода. Во-первых, воспроизведение глутаматного стресса физиологически адекватно моделирует условия умеренной ишемии мозга, возникающей при

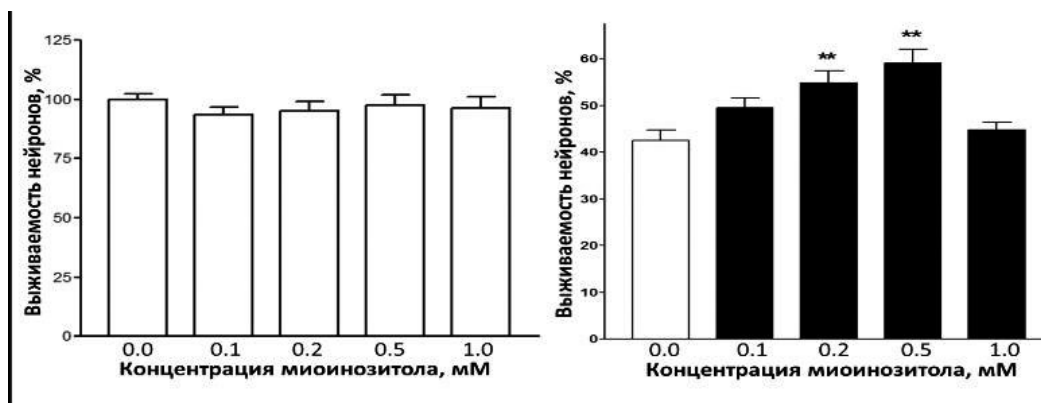


Рис. 4. Результаты нейробиологических исследований миоинозитола

Fig. 4. The results of neurophysiological studies of myoinositol

Примечания: Белые столбики — результаты «холостого эксперимента» (в отсутствие глутамата), чёрные — действие миоинозитола в условиях глутаматной токсичности (100μкМ). ** — $p < 0,01$ по сравнению с действием глутамата без добавления вещества. Количество просчитанных полей зрения — 36–45.

Notes: The white columns are the results of the "idle experiment" (in the absence of glutamate), the black ones are the effect of myoinositol under conditions of glutamate toxicity (100 microns). ** — $p < 0,01$ compared to the action of glutamate without the addition of a substance. The number of calculated fields of views 36–45.

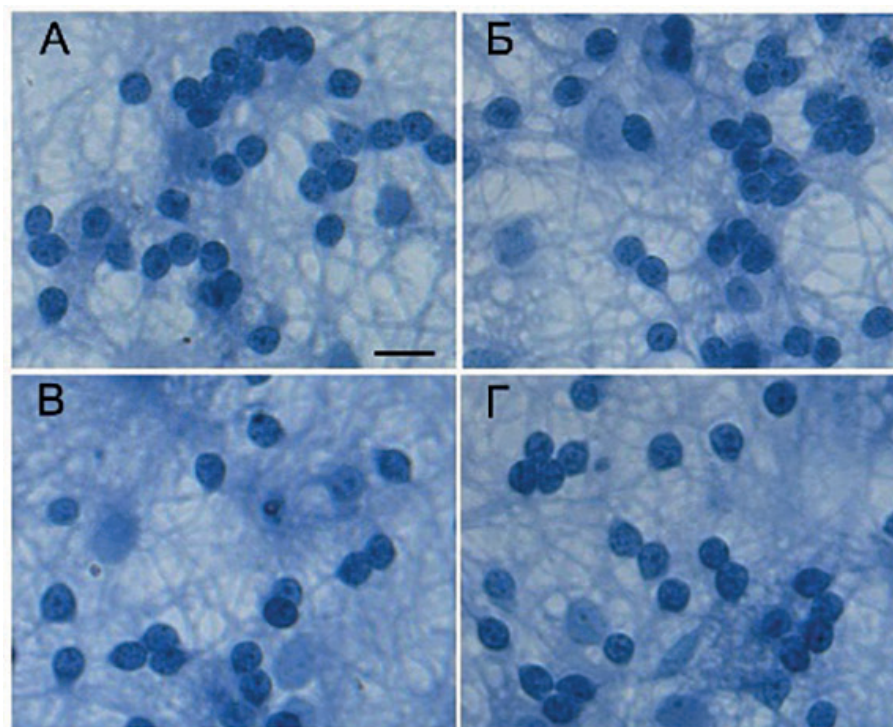


Рис. 5. Действие миоинозитола на выживаемость КЗН при глутаматной токсичности: А — контроль; Б — №3 (0,5 мМ); В — глутамат (100 мкМ); Г — №3 (0,5 мМ) на фоне глутамата (100 мкМ)

Fig. 5. The effect of myonositol on the survival of KZN with glutamate toxicity: А — control; Б — No. 3 (0.5 mM); В — glutamate (100 mkM); Г — No. 3 (0.5 mM) on the background of glutamate (100 mkM)

Примечания: Фиксированные культуры, окрашенные трипановым синим. Масштаб — 15 мкм.
Notes: Fixed crops colored with trypan blue. The scale is 15 microns.

внутриутробном развитии плода. Во-вторых, изучение воздействия МИ непосредственно на нейроны, без прохождения через центральное кровообращение, печень и другие системы организма, позволяет доказать, что именно МИ проявляет нейропротекторное действие [45].

Заключение / Conclusion

Миоинозитол необходим для синтеза инозитол-фосфатов и фосфатидилинозитоловых липидов, которые опосредуют передачу сигнала от рецепторов ростовых факторов и нейротрансмиттеров внутрь клетки. Эти производные миоинозитола крайне важны для мозга, т. к. обеспечивают адекватную коммуникацию между нейронами, снижают хроническую ишемию нейронов и противодействуют глюкозотолератности.

Кроме того, миоинозитол за счёт реализации биологических эффектов фактора роста гепатоцитов, стимуляции секреции желчи, противовоспалительного компонента может использоваться для профилактики развития стеатогепатита и цирроза печени. Возможно использование МИ как для профилактики гестационного диабета и лечения синдрома поликистозных яичников у женщин с ожирением и стеатогепатитом.

Из-за сложных механизмов действия инозитола его терапевтический потенциал всё ещё находится в стадии изучения. Продолжаются исследования по выявлению неизученных функций и механизмов действия инозитола при лечении заболеваний связанных с перегрузкой железом печени и других органов, которые откроют новые перспективы его применения в клинической практике.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Богачева Татьяна Евгеньевна

к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

Tatiana E. Bogacheva

PhD, Cand. Sci. Med., Associate Professor of the Department of Pharmacology of the FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-4886>

Громова Ольга Алексеевна

Автор, ответственный за переписку
д. м. н., профессор, в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация
e-mail: unesco.gromova@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
РИНЦ SPIN-код: 6317-9833

Olga A. Gromova

Corresponding author
Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation
e-mail: unesco.gromova@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>
RSCI SPIN code: 6317-9833

Торшин Иван Юрьевич

к. ф-м. н., к. х. н., в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
РИНЦ SPIN-код: 1375-1114

Ivan Yu. Torshin

PhD, Cand. Physico-Mathematical Sci., Cand. Chemical Sci., Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>
RSCI SPIN code: 1375-1114

Список литературы / References

- Dinicola S, Minini M, Unfer V, et al. Nutritional and Acquired Deficiencies in Inositol Bioavailability. Correlations with Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 20;18(10):2187. doi: 10.3390/ijms18102187.
- Wong YH, Kalmbach SJ, Hartman BK, Sherman WR. Immunohistochemical staining and enzyme activity measurements show myo-inositol-1-phosphate synthase to be localized in the vasculature of brain. *J Neurochem.* 1987 May;48(5):1434-42. doi: 10.1111/j.1471-4159.1987.tb05682.x.
- Loewus MW, Loewus FA, Brillinger GU, et al. Stereochemistry of the myo-inositol-1-phosphate synthase reaction. *J Biol Chem.* 1980 Dec 25;255(24):11710-2.

- Kwon HM, Yamauchi A, Uchida S, et al. Cloning of the cDNA for a Na⁺/myo-inositol cotransporter, a hypertonicity stress protein. *J Biol Chem.* 1992 Mar 25;267(9):6297-301.
- Hitomi K, Tsukagoshi N. cDNA sequence for rKST1, a novel member of the sodium ion-dependent glucose cotransporter family. *Biochim Biophys Acta.* 1994 Mar 23;1190(2):469-72. doi: 10.1016/0005-2736(94)90110-4.
- Garzon S, Laganà AS, Monastra G. Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiro-inositol or by glucose transporter inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019 Sep;15(9):697-703. doi: 10.1080/17425255.2019.1651839.
- Berry GT, Mallee JJ, Kwon HM, et al. The human osmoregulatory Na⁺/myo-inositol cotransporter gene (SLC5A3): molecular cloning and

- localization to chromosome 21. *Genomics*. 1995 Jan 20;25(2):507-13. doi: 10.1016/0888-7543(95)80052-n.
8. Miyakawa H, Woo SK, Dahl SC, et al. Tonicity-responsive enhancer binding protein, a rel-like protein that stimulates transcription in response to hypertonicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Mar 2;96(5):2538-42. doi: 10.1073/pnas.96.5.2538.
9. Majumder A, Biswas B. (Eds.) *Biology of inositols and phosphoinositides*. Subcellular Biochemistry. Springer: New York, NY, USA, 2006.
10. Лиманова О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю., и др. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов мио-инозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;28:32-41. [Limanova OA, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Systematic analysis of molecular mechanisms and physiological effects of myo-inositol: findings of molecular biology, experimental and clinical medicine. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;28:32-41. (In Russ.)].
11. Larner J. D-chiro-inositol--its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int J Exp Diabetes Res*. 2002;3(1):47-60. doi: 10.1080/15604280212528.
12. Rapijko PJ, Northup JK, Evans T, et al. G-proteins of fat-cells. Role in hormonal regulation of intracellular inositol 1,4,5-trisphosphate. *Biochem J*. 1986 Nov 15;240(1):35-40. doi: 10.1042/bj2400035.
13. Clements RS Jr, Darnell B. Myo-inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet. *Am J Clin Nutr*. 1980 Sep;33(9):1954-67. doi: 10.1093/ajcn/33.9.1954.
14. Hurrell RF. Influence of vegetable protein sources on trace element and mineral bioavailability. *J Nutr*. 2003 Sep;133(9):2973S-7S. doi: 10.1093/jn/133.9.2973S.
15. 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):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. (In Russ.)]. doi: 10.18565/aig.2022.9.135-145.
16. Bevilacqua A, Bizzarri M. Inositols in Insulin Signaling and Glucose Metabolism. *Int J Endocrinol*. 2018 Nov 25;2018:1968450. doi: 10.1155/2018/1968450.
17. Hong JH, Jang HW, Kang YE, et al. Urinary chiro- and myo-inositol levels as a biological marker for type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers*. 2012;33(4):193-9. doi: 10.3233/DMA-2012-0925.
18. Hacibekiroğlu M, Akçay T. The role of plasma, erythrocyte and platelet myo-inositol levels in the development of diabetic microangiopathy. *Diabetes Res*. 1994;25(4):173-9.
19. Corrado F, D'Anna R, Di Vieste G, Giordano D, Pintaudi B, Santamaria A, Di Benedetto A. The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes. *Diabet Med*. 2011 Aug;28(8):972-5. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03284.x.
20. Доброхотова Ю.Э., Громова О.А., Духанин А.С. и др. Инозитолы: фармакология и данные клинических исследований. Современное состояние вопроса и перспективы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(4):309-319. [Dobrokhotova YuE, Gromova OA, Dukhanin AS et al. Inositols: pharmacology and findings of clinical trials. Current evidence and prospects. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(4):309-319 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2618-8430-2022-5-4-309-319.
21. Melmed S, Lewin LM, Bank H. Myo-inositol clearance in renal failure and in patients with normal kidney function. *Am J Med Sci*. 1977 Jul-Aug;274(1):55-9. doi: 10.1097/0000441-197707000-00007.
22. Rysz J, Bartnicki P, Błaszczak R, Kujawski K, Ciałkowska-Rysz A, Olszewski R, Markuszewski L. Przeciwzapalne działanie mioinozytolu w przewlekłej niewydolności nerek [Anti-inflammatory action of myoinositol in renal insufficiency]. *Pol Merkur Lekarski*. 2006 Feb;20(116):180-3. Polish.
23. Han W, Gills JJ, Memmott RM, et al. The chemopreventive agent myoinositol inhibits Akt and extracellular signal-regulated kinase in bronchial lesions from heavy smokers. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2009 Apr;2(4):370-6. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0209.
24. Fernando KT, McLean MA, Chard DT, et al. Elevated white matter myo-inositol in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain*. 2004 Jun;127(Pt 6):1361-9. doi: 10.1093/brain/awh153.
25. Young GB, Hader WJ, Hiscock M, et al. The role of myo-inositol in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986 Mar;49(3):265-72. doi: 10.1136/jnnp.49.3.265.
26. Walecki J, Barcikowska M, Ćwikła JB, Gabryelewicz T. N-acetylaspartate, choline, myoinositol, glutamine and glutamate (glx) concentration changes in proton MR spectroscopy (1H MRS) in patients with mild cognitive impairment (MCI). *Med Sci Monit*. 2011 Dec;17(12):MT105-11. doi: 10.12659/msm.882112.
27. Coupland NJ, Ogilvie CJ, Hegadoren KM, et al. Decreased prefrontal Myo-inositol in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun 15;57(12):1526-34. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.02.027.
28. Holub BJ. Metabolism and function of myo-inositol and inositol phospholipids. *Annu Rev Nutr*. 1986;6:563-97. doi: 10.1146/annurev.nu.06.070186.003023.
29. Zhu X, Schuff N, Kornak J, et al. Effects of Alzheimer disease on fronto-parietal brain N-acetyl aspartate and myo-inositol using magnetic resonance spectroscopic imaging. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006 Apr-Jun;20(2):77-85. doi: 10.1097/01.wad.0000213809.12553.fc.
30. Kallenberg K, Bock HC, Helms G, et al. Untreated glioblastoma multiforme: increased myo-inositol and glutamine levels in the contralateral cerebral hemisphere at proton MR spectroscopy. *Radiology*. 2009 Dec;253(3):805-12. doi: 10.1148/radiol.2533071654.
31. Siger M, Schuff N, Zhu X, et al. Regional myo-inositol concentration in mild cognitive impairment Using 1H magnetic resonance spectroscopic imaging. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009 Jan-Mar;23(1):57-62. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181875434.
32. Herman-Mioinoyzolu I, Grzybek M, Grochowska A, et al. Ocena zachowania mioinozytolu w widmie metabolicznym mózgowia (HMRS) u pacjentów z encefalopatią wrotnobową [Myoinositol trends in HMRS brain spectrum of patients with hepatic encephalopathy]. *Przegl Lek*. 2010;67(4):247-50. Polish.
33. Haroon E, Watari K, Thomas A, et al. Prefrontal myo-inositol concentration and visuospatial functioning among diabetic depressed patients. *Psychiatry Res*. 2009 Jan 30;171(1):10-9. doi: 10.1016/j.psychres.2008.03.006.
34. Wellard RM, Briellmann RS, Prichard JW, et al. Myoinositol abnormalities in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2003 Jun;44(6):815-21. doi: 10.1046/j.1528-1157.2003.44102.x.
35. Willmroth F, Drieling T, Lamla U, et al. Sodium-myo-inositol co-transporter (SMIT-1) mRNA is increased in neutrophils of patients with bipolar I disorder and down-regulated under treatment with mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007 Feb;10(1):63-71. doi: 10.1017/S1461145705006371.
36. Carrington AL, Calcutt NA, Ettlinger CB, et al. Effects of treatment with myo-inositol or its 1,2,6-trisphosphate (PP56) on nerve conduction in streptozotocin-diabetes. *Eur J Pharmacol*. 1993 Jun 24;237(2-3):257-63. doi: 10.1016/0014-2999(93)90277-o.
37. Fux M, Levine J, Aviv A, Belmaker RH. Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 1996 Sep;153(9):1219-21. doi: 10.1176/ajp.153.9.1219.
38. Palatnik A, Frolov K, Fux M, Benjamin J. Double-blind, controlled, crossover trial of inositol versus fluvoxamine for the treatment of panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2001 Jun;21(3):335-9. doi: 10.1097/00004714-200106000-00014.
39. Levine J, Barak Y, Gonzalves M, et al. Double-blind, controlled trial of inositol treatment of depression. *Am J Psychiatry*. 1995 May;152(5):792-4. doi: 10.1176/ajp.152.5.792.
40. Cavalli P, Tonni G, Grosso E, Poggiani C. Effects of inositol supplementation in a cohort of mothers at risk of producing an NTD pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011 Nov;91(11):962-5. doi: 10.1002/bdra.22853.
41. Beemster P, Groenen P, Steegers-Theunissen R. Involvement of inositol in reproduction. *Nutr Rev*. 2002 Mar;60(3):80-7. doi: 10.1301/00296640260042748.
42. Majerus PW, Wilson DB, Zhang C, et al. Expression of inositol 1,3,4-trisphosphate 5/6-kinase (ITPK1) and its role in neural tube defects. *Adv Enzyme Regul*. 2010;50(1):365-72. doi: 10.1016/j.advenzreg.2009.10.017.
43. Wilson MP, Hugge C, Bielinska M, et al. Neural tube defects in mice with reduced levels of inositol 1,3,4-trisphosphate 5/6-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Jun 16;106(24):9831-5. doi: 10.1073/pnas.0904172106.
44. Cogran P, Tesh S, Tesh J, et al. D-chiro-inositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects. *Hum Reprod*. 2002 Sep;17(9):2451-8. doi: 10.1093/humrep/17.9.2451.
45. Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Стельмашук Е.В., и др. 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 AG, Torshin IYu, Stelmashuk EV, et al. Neuroprotective effect of myoinositol on the cellular model of glutamate stress as a basis for the prevention of disorders of intrauterine development of the brain. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018;(3):9-20. (In Russ.)]. doi: 10.24411/2587-7836-2018-10018.

46. Eriksson UJ, Wentzel P. Diabetic embryopathy. *Methods Mol Biol.* 2012;889:425-36. doi: 10.1007/978-1-61779-867-2_26.
47. Akashi M, Akazawa S, Akazawa M, et al. Effects of insulin and myo-inositol on embryo growth and development during early organogenesis in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes.* 1991 Dec;40(12):1574-9. doi: 10.2337/diab.40.12.1574.
48. Khandelwal M, Reece EA, Wu YK, Borenstein M. Dietary myo-inositol therapy in hyperglycemia-induced embryopathy. *Teratology.* 1998 Feb;57(2):79-84. doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199802)57:2<79::AID-TERA6>3.0.CO;2-1.
49. Cogram P, Hynes A, Dunlevy LP, et al. Specific isoforms of protein kinase C are essential for prevention of folate-resistant neural tube defects by inositol. *Hum Mol Genet.* 2004 Jan 1;13(1):7-14. doi: 10.1093/hmg/ddh003.
50. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Aug;15(8):931-6. PMID: 21845803.
51. Громова О.А., Торшин И.Ю., Уварова Е.В. и др. Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола. *Гинекология.* 2020;22(3):21-28. [Gromova OA, Torshin IYu, Uvarova EV, et al. Systematic analysis of the biological roles and pharmacological properties of D-chiro-inositol. *Gynecology.* 2020;22(3):21-28. (In Russ.)]. doi: 10.26442/20795696.2020.3.200210.
52. Fan C, Liang W, Wei M, et al. Effects of D-Chiro-Inositol on Glucose Metabolism in db/db Mice and the Associated Underlying Mechanisms. *Front Pharmacol.* 2020 Mar 26;11:354. doi: 10.3389/fphar.2020.00354.
53. Ostlund RE Jr, McGill JB, Herskowitz I, et al. D-chiro-inositol metabolism in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Nov 1;90(21):9988-92. doi: 10.1073/pnas.90.21.9988.
54. La Marca A, Grisendi V, Dondi G, et al. The menstrual cycle regularization following D-chiro-inositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Jan;31(1):52-6. doi: 10.3109/09513590.2014.964201.
55. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, et al. Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2002 Nov-Dec;8(6):417-23. doi: 10.4158/EP.8.6.417.
56. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1999 Apr 29;340(17):1314-20. doi: 10.1056/NEJM199904293401703.
57. Cheng F, Han L, Xiao Y, et al. d-chiro-Inositol Ameliorates High Fat Diet-Induced Hepatic Steatosis and Insulin Resistance via PKC ϵ -PI3K/AKT Pathway. *J Agric Food Chem.* 2019 May 29;67(21):5957-5967. doi: 10.1021/acs.jafc.9b01253.
58. Zhao SS, Li NR, Zhao WL, et al. D-chiro-inositol effectively attenuates cholestasis in bile duct ligated rats by improving bile acid secretion and attenuating oxidative stress. *Acta Pharmacol Sin.* 2018 Feb;39(2):213-221. doi: 10.1038/aps.2017.98.
59. Zhao M, Song B, Pu J, et al. Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase-gamma and PTEN. *Nature.* 2006 Jul 27;442(7101):457-60. doi: 10.1038/nature04925.
60. Guo MF, Yu JZ, Ma CG. Mechanisms related to neuron injury and death in cerebral hypoxic ischaemia. *Folia Neuropathol.* 2011;49(2):78-87.
61. Функциональная ангиоархитектоника головного мозга / И.В. Ганнушкина, В.П. Шафранова, Т.В. Рясина ; Акад. мед. наук СССР. Москва : Медицина, 1977. 240 с. [Funktional'naya angioarhitektonika golovnogo mozga. Gannushkina IV, Shafranova VP, Ryasina TV. AMN SSSR. Moscow: Medicina. 1977. (In Russ.)].
62. Hernández-Fonseca K, Cárdenas-Rodríguez N, Pedraza-Chaverri J, Massieu L. Calcium-dependent production of reactive oxygen species is involved in neuronal damage induced during glycolysis inhibition in cultured hippocampal neurons. *J Neurosci Res.* 2008 Jun;86(8):1768-80. doi: 10.1002/jnr.21634.