

Метаболическое моделирование ожирения печени – фактора для проградияльного течения синдрома поликистозных яичников

О.А.Громова¹, Т.Е.Богачева², И.Ю.Торшин¹, В.И.Демидов², И.А.Иловайская³

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Российская Федерация;

²Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Российская Федерация;

³Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Москва, Российская Федерация

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – мультифакторное заболевание печени, которое часто встречается у пациенток с синдромом поликистозных яичников, сопровождается гормональными нарушениями, хроническим воспалением и может сочетаться с перегрузкой железом. В настоящей работе предложена воспроизводимая модель МАЗБП с полиорганным поражением, вызванным сочетанным приемом избытка насыщенных жиров (пальмовое масло), углеводов (фруктоза) и неорганического железа (сульфат железа) с гистологическим подтверждением изменений печени и других органов. Апробирован подход к коррекции такого вида полиорганного поражения с использованием комплексного средства, содержащего 1200 мг инозитолов в виде двух форм в соотношении 5:1 – мио-инозитола 1000 мг и D-хироинозитола 200 мг, в сочетании с фолиевой кислотой (200 мкг) и марганца пироглутаматом (5 мг) в 1 саше (биологически активная добавка к пище Дикироген). Анализ сложной картины изменения биохимических параметров и улучшения гистологических показателей срезов печени, почек, сердца и мозга вследствие приема фармаконутрицевтика указывает на эффективность его применения на модели МАЗБП.

На фоне дотации фармаконутрицевтика Дикироген у экспериментальных животных отмечались нормализация абnormally повышенных уровней ферритина, коэффициента насыщения трансферрина железом и железа в сыворотке крови, а также регресс признаков достигнутого в ходе эксперимента полиорганного поражения, что проявлялось (1) нормализацией абnormally повышенных уровней лейкоцитов, (2) восстановлением уровней креатинина и скорости клубочковой фильтрации (нефропротекция), (3) восстановлением уровней аминотрансфераз и общего белка (гепатопротекция). Получены позитивные гистологические подтверждения описанных выше результатов биохимических исследований.

Таким образом, на экспериментальной модели было показано, что Дикироген может способствовать регрессу полиорганного поражения, ассоциированного с развитием МАЗБП в условиях перегрузки железом.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная неалкогольная жировая болезнь печени, синдром поликистозных яичников, миоинозитол, D-хироинозитол, ферроптоз, гемосидероз, пальмовое масло, фруктоза, животные

Для цитирования: Громова О.А., Богачева Т.Е., Торшин И.Ю., Демидов В.И., Иловайская И.А. Метаболическое моделирование ожирения печени – фактора для проградияльного течения синдрома поликистозных яичников. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2025; 24(1): 120–131. DOI: 10.20953/1726-1678-2025-1-120-131

Metabolic modeling of fatty liver disease – a factor for the progradient course of polycystic ovary syndrome

O.A.Gromova¹, T.E.Bogacheva², I.Yu.Torshin¹, V.I.Demidov², I.A.Ilovaiskaya³

¹Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;

²Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russian Federation;

³M.F.Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Moscow, Russian Federation

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is a multifactorial liver disease that often develops in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS), is accompanied by hormonal imbalance, chronic inflammation and may be combined with iron overload. This article presents a simulation modeling of MAFLD with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) caused

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

ORCID: 0000-0002-7663-710X; Scopus Author ID: 7003589812; Researcher ID: J-4946-2017; SPIN-код: 6317-9833

Статья поступила 12.12.2024, принята к печати 28.02.2025

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

ORCID: 0000-0002-7663-710X; Scopus Author ID: 7003589812; Researcher ID: J-4946-2017; SPIN: 6317-9833

The article was received 12.12.2024, accepted for publication 28.02.2025

by combined intake of excess saturated fat (palm oil), carbohydrates (fructose) and inorganic iron (ferrous sulfate) with histological confirmation of changes in the liver and other organs. The approach to the correction of such MODS was tested using a complex agent containing 1200 mg of inositols in two forms in the ratio of 5:1 – myoinositol 1000 mg and D-chiro-inositol 200 mg, combined with folic acid (200 mg) and manganese pyroglutamate (pydolate) (5 mg) in 1 sachet (a biologically active food supplement «Dikirogen»). Analysis of the complex pattern of changes in biochemical parameters and improvement in histological parameters of liver, kidney, heart and brain slices due to the administration of pharma-nutraceutical indicates the efficacy of its use on the modeling of MAFLD.

The normalization of elevated levels of ferritin, transferrin saturation coefficient and serum iron levels was observed in experimental animals with pharmaco-nutraceutical «Dikirogen», as well as regression of signs of MODS achieved during the experiment, which was manifested by (1) normalization of elevated levels of white blood cells, (2) restoration of creatinine and glomerular filtration rate (GFR) levels (nephroprotection), (3) restoration of aminotransferase and total protein levels (hepatoprotection). Positive histological confirmations of the above described biochemical findings were obtained.

Thus, the experimental model shows that Dikirogen can contribute to the regression of MODS associated with the development of MAFLD in iron overload.

Key words: *metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, polycystic ovary syndrome, myoinositol, D-chiroinositol, ferroptosis, hemosiderosis, palm oil, fructose, animals*

For citation: Gromova O.A., Bogacheva T.E., Torshin I.Yu., Demidov V.I., Ilovaiskaya I.A. Metabolic modeling of fatty liver disease – a factor for the progradient course of polycystic ovary syndrome. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2025; 24(1): 120–131. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2025-1-120-131

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – распространенное метаболическое расстройство, критериями которого является избыточное накопление липидов более чем в 5% клеток печени при отсутствии таких гепатотоксических факторов, как вирусное и/или алкогольное повреждение [1]. Было показано, что МАЗБП чаще, чем в общей популяции, встречается при различных эндокринных расстройствах, среди которых синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [2, 3].

СПКЯ – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное генетическими и эпигенетическими факторами и проявляющееся комплексом репродуктивных, метаболических и психологических нарушений [4, 5]. По данным метаанализа, при СПКЯ значительно повышается риск развития МАЗБП (ОШ 2,93, 95% ДИ 2,38–3,62, $p < 0,001$) [2]. При этом в патогенезе СПКЯ и МАЗБП участвуют схожие нарушения метаболизма, включающие инсулинорезистентность (ИР), дислипидемию, избыток жировой ткани с ее дисфункцией и гиперандрогению [3, 4].

Большинство адипоцитокинов участвуют в регуляции как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, так и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осей, поэтому дисфункция адипоцитов играет важную роль в метаболических и гормональных нарушениях при СПКЯ [7, 8]. Повышение уровня лептина и резистина, снижение уровня адипонектина в гранулезных клетках яичника могут модулировать активность ферментов 17-гидроксилазы и ароматазы, приводя к гиперандрогенемии. И наоборот, андрогены участвуют в пролиферации и дифференцировке адипоцитов, стимулируя секрецию адипоцитокинов, снижая чувствительность к инсулину и способствуя накоплению висцеральной жировой ткани [7–9].

В последнее время обсуждается сходство патогенеза СПКЯ и МАЗБП [10, 11]. Патофизиологические связи между СПКЯ и МАЗБП полностью не выяснены, однако ИР, гиперандрогенемия, ожирение и дислипидемия являются ключевыми факторами как СПКЯ, так и МАЗБП [10, 11]. Все эти факторы способствуют формированию дисфункции печени через накопление липидов в гепатоцитах, индукцию хронического метаболического воспаления, которое, в свою оче-

редь, может закончиться фиброзом [11]. С другой стороны, МАЗБП усугубляет ИР и метаболическую дисрегуляцию у женщин с СПКЯ, на фоне МАЗБП отмечается снижение концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, что увеличивает фракцию свободного тестостерона (т.е. усугубляет биохимическую гиперандрогенемию) [11]. Таким образом, создается порочный круг «СПКЯ и МАЗБП», которые усиливают прогрессирование друг друга.

Гиперкалорийное питание молодых женщин репродуктивного возраста 20–45 лет, в котором высока доля насыщенных жиров пальмового масла и фруктозы, что также характерно для западной диеты, стимулирует развитие ИР, избыточного накопления жировой ткани, дислипидемии, гиперандрогении, что может лежать в основе ановуляторных циклов и эндокринного бесплодия [12]. При этом питание может быть перегружено не только жирами/углеводами, но и железом (красное мясо, неконтрольное длительное употребление витаминно-минеральных комплексов с сульфатом железа, железосодержащих пищевых добавок и др.) [13, 14]. Перегрузка железом может приводить к гемосидерозу – отложению нанодисперсных окислов железа в различных тканях, причем не только в печени, но в других органах (почки, сердце, головной мозг). Гемосидероз, в свою очередь, инициирует и усиливает хроническое метаболическое воспаление, ИР и ухудшает функционирование гепатоцитов [14]. В результате происходит гибель клеток по пути особого вида апоптоза – ферроптоза: соединение окислов железа с продуктами погибших клеток соответствующих органов (гепатоцитов, нефроцитов, нейронов) и отложение их в виде осумкованных соединительной тканью прослоек гемосидерина в паренхиме этих органов [15]. Ферроптозу сейчас уделяется особая роль в патогенезе репродуктивных нарушений [16].

Таким образом, нерациональное питание может провоцировать развитие как СПКЯ, так и МАЗБП, особенно при наличии определенной предрасположенности. Поэтому в основе терапии и СПКЯ, и МАЗБП лежит модификация рациона питания [17].

В комплексной фармакотерапии СПКЯ широко применяются изомеры инозитола – в частности, миоинозитол (МИ) и

D-хироинозитол (ДХИ) [18–20], зарегистрированные как биологически активные добавки к пище. Напомним, что МИ и ДХИ – 2 из 9 изомеров 6-атомного спирта инозитола (циклогексангексаола). Систематический анализ 37 000 публикаций по МИ/ДХИ посредством современных методов машинного обучения и анализа данных показал, что инозитол-зависимые белки протеома человека вовлечены в функционирование сердечно-сосудистой системы, иммунной системы и соединительной ткани, проявляют нейропротекторные, гепато- и нефропротекторные эффекты [18].

Будучи молекулами, опосредующими биологические эффекты инсулина при участии фосфодил-инозитол-3-киназы, МИ и ДХИ участвуют в углеводном обмене. При этом фосфопродукты МИ участвуют в качестве сигнальных молекул в каскаде рецептора инсулина, а молекула ДХИ входит в состав инозитоловых фосфогликанов, участвующих во взаимодействиях рецептора инсулина с другими сигнальными белками. Хемореактомный анализ показал, что МИ в большей степени влияет на гликозилирование и глюкуронидацию белков протеома, биосинтез гликанфосфатных «якорей» мембранных белков, метаболизм ганглиозидов, в то время как ДХИ в большей степени необходим для переработки аминокислот с разветвленной цепью и для метаболизма других микронутриентов [21, 22]. На экспериментальной модели было показано, что инозитол восстанавливает нарушенный при СПКЯ стероидогенез в яичниках [22].

На фоне перорального приема средств, содержащих МИ/ДХИ в суммарной дозировке 2–4 г/сутки, у пациенток с СПКЯ отмечалось снижение таких показателей, как уровни гликемии и инсулина натощак, индекс ИР НОМА, уровень тестостерона, что клинически проявлялось стабилизацией массы тела, восстановлением регулярности менструального цикла, снижением выраженности кожных проявлений гиперандрогении [23, 24]. Дотация МИ/ДХИ способствует повышению чувствительности клеток к инсулину и устранению гиперандрогении, и эти эффекты сравнимы с влиянием метформина, широко используемого в лечении пациенток с СПКЯ [23].

Помимо участия МИ/ДХИ в регуляции углеводного обмена, представляют интерес гепатопротекторные свойства инозитолов. Достаточные концентрации МИ контролируют пролиферацию гепатоцитов, препятствуют формированию стеатогепатоза и стеатогепатита, стимулируют секрецию желчи [18]. В эксперименте ДХИ улучшал метаболизм глюкозы у мышей с моделью диабета (линия животных Db/Db), снижая повреждения ткани печени и повышая биосинтез гликогена на фоне активации сигнальных белков инсулинового рецептора IRS2, киназ PI3K и AKT [25].

В экспериментальной модели МАЖБП, воспроизводимой посредством замены воды на 20%-й раствор фруктозы в течение 8 нед., на фоне дотации ДХИ у лабораторных животных отмечался регресс индуцированных избытком фруктозы нарушений: дозозависимое снижение повышенной массы тела, уровней гликемии, инсулина, общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности, аминотрансфераз, С-реактивного белка и др. [26]. В другом эксперименте ДХИ снижал степень стеатоза печени, вызванного диетой с высоким содержанием жиров, посред-

ством участия в сигнальном пути PKC-IRS/PI3K/AKT [27], улучшал секрецию желчных кислот и ослаблял выраженность холестаза у крыс с перевязкой желчных протоков (за счет повышения экспрессии генов *BSEP* и *MRP2*, кодирующих транспортеры желчных кислот, снижения уровней провоспалительного фактора транскрипции NF-κB и антиоксидантного эффекта) [28].

В нашем исследовании изучены взаимосвязь избыточного потребления насыщенных жиров пальмового масла, фруктозы, сульфата железа с развитием МАЖБП и эффектов фармаконутрицевтика на основе МИ/ДХИ (5:1).

Цели настоящей работы: 1) создание в экспериментальной животной биохимически и гистологически подтвержденной модели полиорганного поражения при помощи перегрузки железом на фоне избыточного потребления пальмового масла и фруктозы; 2) изучение возможных эффектов фармаконутрицевтика Дикироген как средства коррекции полиорганного поражения, достигнутого у экспериментальных животных.

Материалы и методы

При разработке модели полиорганного поражения с перегрузкой железом за основу была взята экспериментальная модель МАЖБП, вызванная пальмовым маслом [29].

В качестве экспериментальной модели были взяты 36 белых крыс-самок массой 300–400 г. Животные были разделены на 3 группы. 1-я группа ($n = 6$) – интактный контроль (на нормальной диете и питье в виде чистой питьевой воды). 2-я ($n = 12$) и 3-я ($n = 6$) группы животных – воспроизводилась модель перегрузки печени железом в условиях добавления в диету насыщенных жиров и фруктозы. Для воспроизведения модели особям вводили в/б химически чистое двухвалентное сернокислое железо (пр-во АО «ЛенРеактив», паспорт №070051-81) в дозе 50 мг/кг/сутки в течение 12 суток. Одновременно в рацион питания добавляли твердую фракцию пальмового масла (CandleM, Индонезия) в дозе 30 г/кг/сутки. Раствор фруктозы (ООО «Компания «Сладкий мир», ТУ 10.86.10-027-72315488-2019) в дозе 1 г/кг/сутки использовался вместо питьевой воды в течение 12 суток.

Наблюдения за животными проводились ежедневно; фиксировались общее состояние, аппетит, особенности поведения и др. Стандартными методами в крови определялись более 20 биохимических показателей: показатели общего анализа крови, ферритин, коэффициент насыщения трансферрина железом, железо сыворотки, индексы Сирдаха (используется для диагностики гемолитической анемии) и Ментцера (используется для скрининга на бета-талассемию и для дифференциальной диагностики бета-талассемии с железodefицитной анемией), уровни фолатов, витамина B_{12} , общий белок, аминотрансферазы, креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), билирубин (общий, прямой).

На 13-й день исследования животных 1-й группы и половину животных 2-й группы ($n = 6$) наркотизировали, проводили забор крови для биохимического исследования и секционного материала (печени, почек, мозг, сердце) для пато-

гистологического исследования. Животные выводились из эксперимента путем достижения наркозной смерти с использованием препарата Золетил.

Затем оставшиеся животные 2-й ($n = 6$) и 3-й групп (т.е. начиная с 13-го дня от начала эксперимента) переводились на стандартную диету и обычный питьевой режим.

В 3-й группе ($n = 6$) животным дополнительно вводился в рацион инозитолсодержащий витаминно-минеральный комплекс Дикироген (PIZETA PHARMA S.p.A, Италия) в дозе 400 мг/кг/сутки перорально в течение 4 нед. Фармаконутрицевтик Дикироген 1 саше 4 г содержит в своем составе: МИ 1000 мг, ДХИ 200 мг (МИ:ДХИ в соотношении 5:1), синергидные им фолиевую кислоту 200 мкг и марганец 5 мг (механизмы синергизма были рассмотрены в работах [30, 31]).

На 41-й день исследования животных 2-й ($n = 6$) и 3-й групп ($n = 6$) наркотизировали, проводили забор крови для биохимического исследования и секционного материала (печень, почки, мозг, сердце) для патогистологического исследования.

Материал для гистологического исследования (миокард левого желудочка, правой и левой доли печени, кортикальные отделы правой и левой почек) получали в ходе аутопсии экспериментальных животных, фиксировали в 10%-м формалине, препарировали, обезжовивали 99%-м изопропиловым спиртом и парафинировали. На микротоме Microm приготавливались гистологические срезы толщиной 5–6 мкм, окрашивались гематоксилином и эозином; железо окрашивалось по Перльсу (т.н. берлинская лазурь). Микрофотографии получены с помощью исследовательского микроскопа Micros MC-200 и цифровой окулярной камеры DCM 900. Морфометрия была осуществлена подсчетом среднего числа купферовских клеток, в цитоплазме которых содержится берлинская лазурь, на одно поле зрения.

Учитывая множественность полученных параметров, для полноценного описания результатов были использованы особые формы представления данных, развиваемые в топологическом подходе к распознаванию: метрические карты показателей (параметров) исследования, которые представляют собой отображение всего комплекса взаимодействий параметров, спроецированных на плоскость диаграммы. Каждая точка метрической диаграммы соответствует одному показателю исследования (например, уровням ферритина) в определенный день исследования в определенной группе. Соответственно, метрическая диаграмма позволяет оценивать степень взаимодействия показателей (чем больше коррелируют два показателя/параметра, тем ближе соответствующие точки на диаграмме) и различия между группами.

Исследования проведены согласно решению этического комитета ИвГМУ, протокол №3 от 01.11.2023.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведения описанного комплекса исследований было доказано, что перегрузка железом на фоне избыточного потребления насыщенных жиров пальмового масла, фруктозы приводила к полиорганному поражению

у экспериментальных животных (рис. 1А). Были отмечены разнонаправленные изменения – возрастание уровней лейкоцитов, тромбоцитов, аминотрансфераз, изменения индексов Сирдаха, Ментцера, изменения уровней эритроцитов, гемоглобина, возрастание железа сыворотки и др., – которые соответствовали формированию МАБЖП и других органических нарушений.

В исследованной выборке данных «движение» точек слева направо (при воспроизведении модели) соответствует «усилению» полиорганного поражения, а сверху вниз – ослаблению отклика на терапию. Очевидно, что не все показатели менялись в каком-то одном направлении. В среднем по выборке на фоне применения Дикирогена (рис. 1В) было отмечено движение точек биохимических показателей преимущественно справа налево (что все-таки выражало снижение выраженности полиорганного поражения), а также снизу вверх (положительный терапевтический эффект Дикирогена). Отмечались нормализация уровней аминотрансфераз, ферритина, железа сыворотки, билирубина, лейкоцитов, эритроцитов, гематокрита, общего белка, СКФ и других показателей. Таким образом, анализ сложной картины изменения параметров позволяет утверждать, что прием фармаконутрицевтика способствует регрессу полиорганного поражения, вызванного у экспериментальных животных перегрузкой железа на фоне избыточного потребления насыщенных жиров пальмового масла и фруктозы.

Показатели обмена железа

Анализ показателей обмена железа (рис. 2А) указал на формирование перегрузки железом при воспроизведении модели с последующей нормализацией уровней железа в крови. Из профилей очевидно, что значения трех «быстрых» показателей обмена железа (ферритин, коэффициент насыщения трансферрина железом, железо сыворотки) резко повышались при воспроизведении модели: значения ферритина возрастали от 201 ± 45 мкг/л у интактных контролей до 229 ± 13 мкг/л (модель, день 13, $p < 0,002$) и, далее, до 254 ± 12 мкг/л (модель, день 41, $p < 0,001$). Значения коэффициента насыщения трансферрина железом возрастали от $57 \pm 8\%$ (интактные) до $88 \pm 15\%$ (день 13, $p < 0,001$) и $81 \pm 27\%$ (день 41, $p < 0,0001$). Уровни железа в сыворотке крови увеличивались от 28 ± 5 мкмоль/л (интактные) до 50 ± 10 мкмоль/л на дни 13 и 41 ($p < 0,001$).

На фоне дотации фармаконутрицевтика отмечалось статистически значимое снижение ферритина на день 41 (173 ± 52 мкг/л, $p < 0,001$). Коэффициент насыщения трансферрина железом на день 41 снижался до более низких значений, чем в группе интактных контролей (Дикироген: $36 \pm 9\%$, $p < 0,005$). Аналогичным образом нормализовалось абnormally повышенное железо в сыворотке крови (23 ± 5 мкмоль/л, $p < 0,01$).

Биохимические показатели полиорганной дисфункции

Был проведен анализ значений других биохимических показателей (рис. 2В), связанных с полиорганным поражением, воспалением, тромбообразованием, дисфункцией почек и печени.

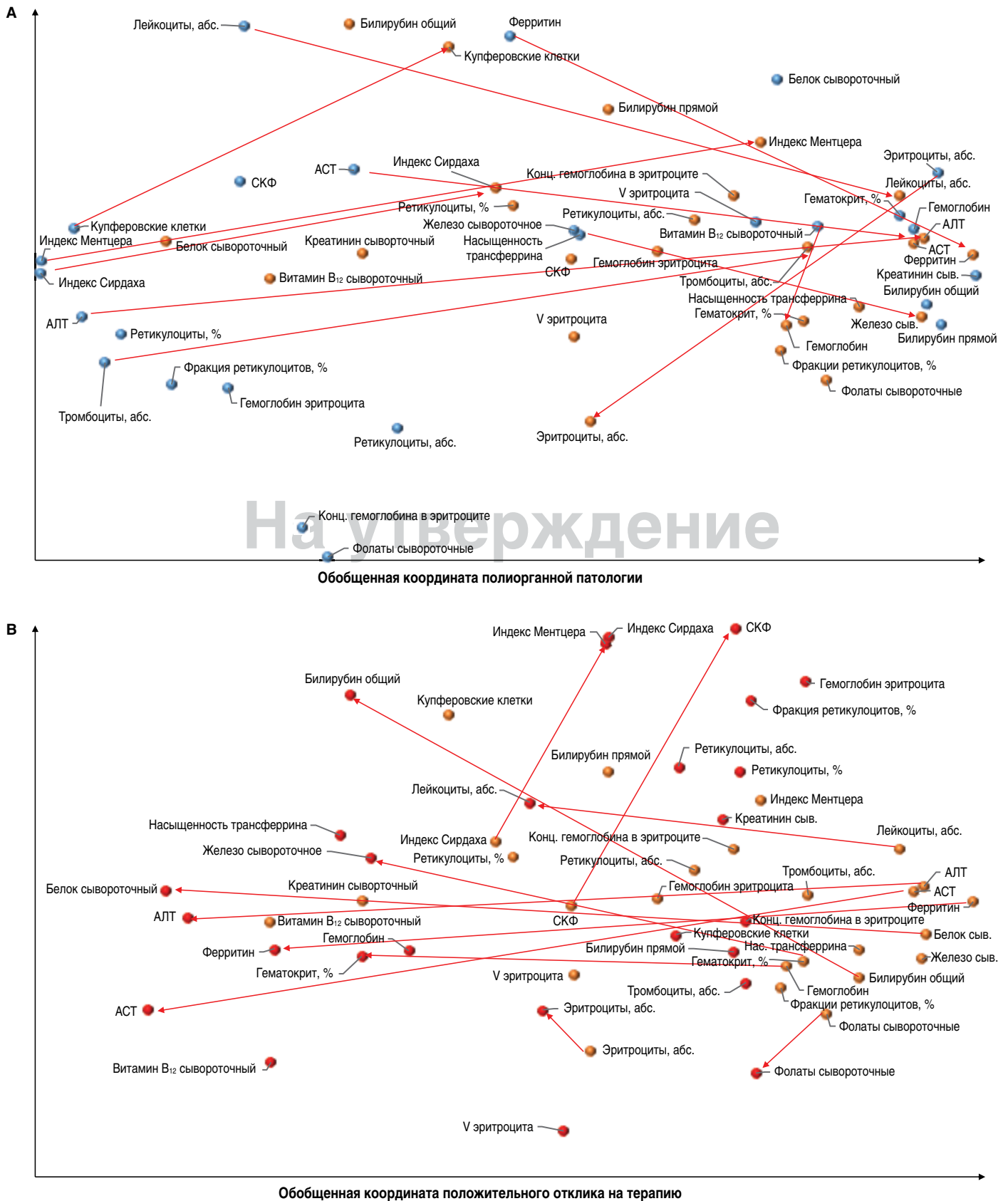


Рис. 1. Метрическая диаграмма, отражающая согласованные изменения биохимических показателей. (А) Динамика изучаемых параметров при воспроизведении модели полиорганного поражения. Точками голубоватого цвета обозначены параметры в группе интактных животных, оранжевого цвета – параметры при воспроизведении модели (данные на день 41). Не все стрелки, соответствующие изменению показателей исследования, изображены (во избежание загромождения рисунка). (Б) Динамика изучаемых параметров при дотации Дикироген. Точками оранжевого цвета обозначены параметры при воспроизведении модели, точками красного цвета – параметры в группе дотации.

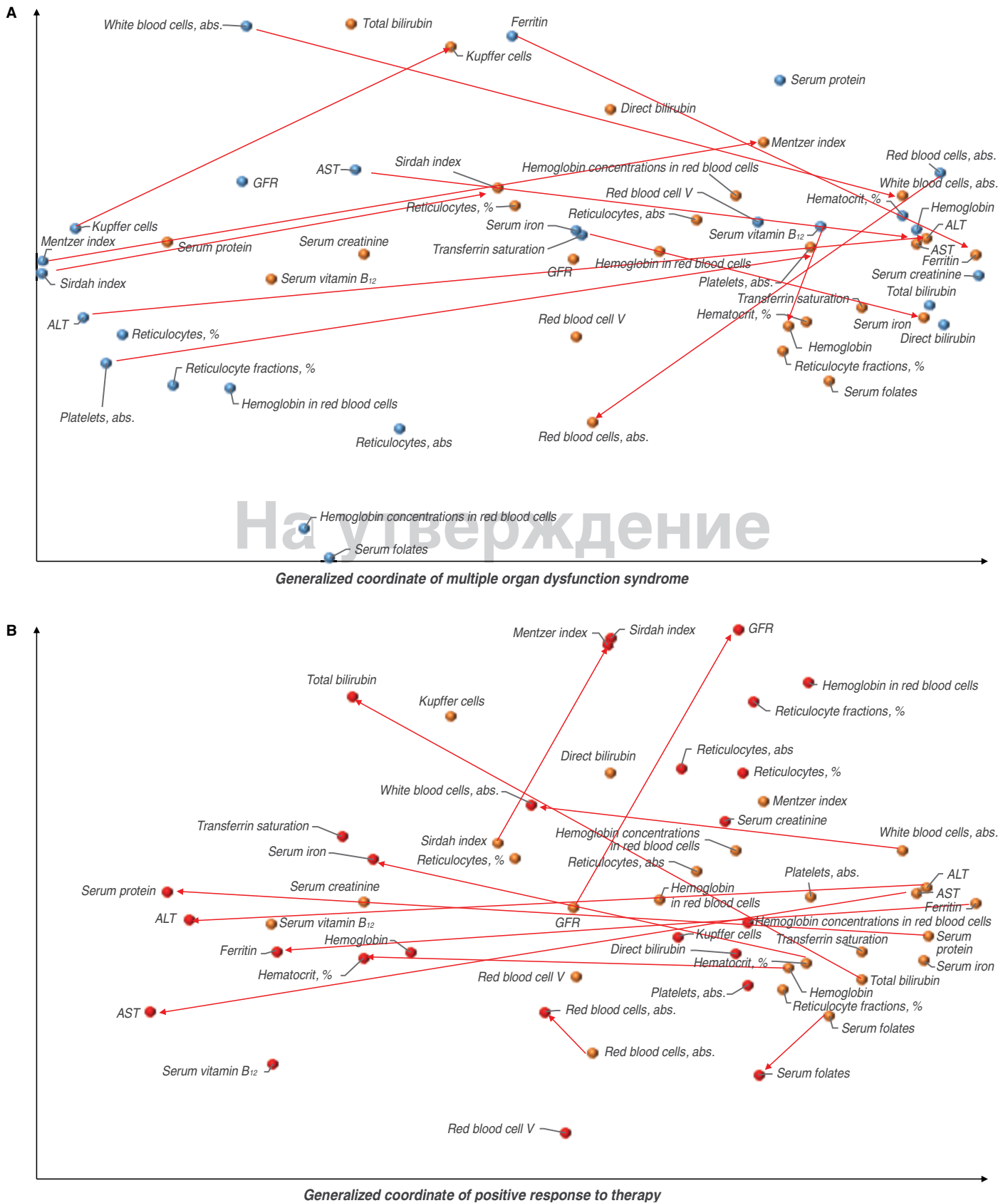


Fig. 1. Metric diagram reflecting coordinated changes in biochemical parameters. (A) Dynamics of parameters during simulation modeling of multiple organ dysfunction syndrome. Blue dots indicate parameters in the group of intact animals, orange dots indicate parameters during simulation modeling (data on day 41). Not all arrows corresponding to changes in study parameters are shown (to avoid cluttering the figure). (B) Dynamics of parameters during Dikirogen administration. Red dots indicate parameters in the group taking Dikirogen, orange dots indicate parameters during simulation modeling.

Воспаление. Одним из основных признаков полиорганного поражения, в т.ч. при МАЖБП и СПКЯ, является возрастание провоспалительных и протромботических реакций организма. Уровни лейкоцитов у интактных животных составили $(4,6 \pm 1,3) \cdot 10^9$ кл./л, а при воспроизведении модели повышались в среднем на $1,6 \cdot 10^9$ кл./л ко дню 13 ($6,2 \pm 1,0 \cdot 10^9$ кл./л, $p = 0,022$) с трендом к повышению ко дню 41 ($6,9 \pm 0,8 \cdot 10^9$ кл./л, $p = 0,067$). При дотации фармаконутрицевтика Дикироген наблюдалась нормализация уровней абnormally повышенных лейкоцитов ($(5,4 \pm 0,6) \cdot 10^9$ кл/л на день 41, $p = 0,0018$).

Функция печени. Оценивались уровни общего белка в сыворотке крови, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина (общего, прямого), фолатов и общего белка. При воспроизведении экспериментальной модели уровни АСТ, АЛТ, фолатов возрастали,

а уровни общего белка – снижались. Уровни АСТ составили $114,9 \pm 27,3$ Ед/л у интактных животных. При воспроизведении модели в группах 2 и 3 отмечено более чем двухкратное повышение АСТ: до $299,9 \pm 27,9$ Ед/л ($p < 0,000001$) на день 13 без изменений ко дню 41 ($301,3 \pm 30,3$ Ед/л). При дотации фармаконутрицевтика Дикироген отмечалась статистически значимое снижение уровня АСТ (94 ± 35 Ед/л, $p < 0,0001$), которое было сравнимо с показателями интактных животных на день 41. Уровни АЛТ изменялись подобным образом: по сравнению с интактными ($22,8 \pm 3,2$ Ед/л) воспроизведение модели приводило к статистически значимому повышению уровню АЛТ на день 13 ($54,1 \pm 9,8$ Ед/л, $p = 0,00014$), без изменений ко дню 41 ($58,7 \pm 5,5$ Ед/л), в группе дотации Дикирогена ($25,8 \pm 3,8$ Ед/л, $p < 0,001$). Уровни общего белка статистически значимо снижались в ходе воспроизведения модели, однако на фоне дотации Дикирогена также на день

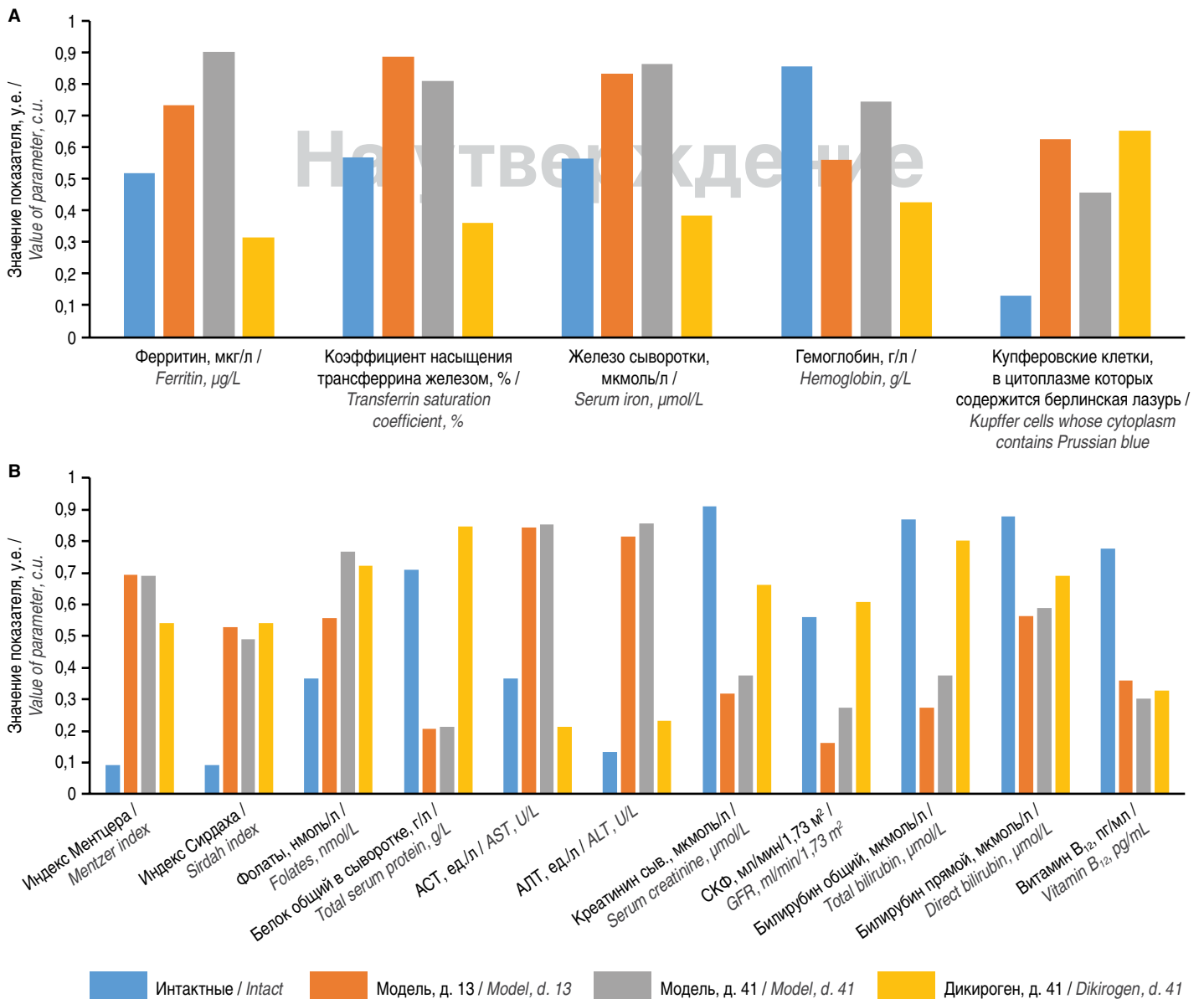


Рис. 2. Профили биохимических показателей исследованных групп. А) Показатели обмена железа, В) показатели полиорганной дисфункции.

Fig. 2. Profiles of biochemical parameters in study groups. A) Iron metabolism parameters, B) parameters of multiple organ dysfunction syndrome.

41 отмечалась положительная динамика – восстановление уровней общего белка до сравнимого с таковым у интактных животных ($60,7 \pm 3,7$ г/л, $p = 0,0001$).

Функция почек. Креатинин в сыворотке крови и СКФ являются показателями функционирования почек. При воспроизведении модели абсолютные значения креатинина сыворотки крови снижались от $35,7 \pm 1,2$ мкмоль/л у интактных животных до $22,5 \pm 2,4$ мкмоль/л для модели (на день 13, $p < 0,00001$) без изменений ко дню 41 ($23,3 \pm 1,4$ мкмоль/л). На фоне дотации Дикирогена уровни креатинина восстанавливались практически до исходных ($30,3 \pm 5,1$ мкмоль/л, $p = 0,0093$) без достоверных отличий от группы интактных животных.

Среднее значение СКФ у интактных животных составило 169 ± 5 мл/мин/1,73 м², а при воспроизведении модели уменьшалось до $142,4 \pm 12,3$ мл/мин/1,73 м² (на день 13, $p = 0,0011$) с частичным улучшением ко дню 41 ($154,1 \pm 7,1$ мл/мин/1,73 м², $p = 0,04$). Дотация фармаконутрицевтика Дикироген способствовала статистически значимому повышению значений СКФ до $176,7 \pm 24,8$ мл/мин/1,73 м² ($p = 0,038$), что достоверно выше, чем у интактных животных ($p < 0,005$).

Гистологические подтверждения результатов биохимических исследований

Во всех наблюдениях группы интактных контролей гистологическая картина ткани печени соответствовала норме.

В пределах отдельно взятой печеночной дольки при сохранении гистоархитектоники гепатоциты имели привычную конфигурацию с равномерным распределением ультраструктур в цитоплазме, без образования глыбок «берлинской лазури». Наблюдалась равномерная перфузия синусоидов в центральной и перипортальной зонах, в строме портальных трактов присутствовали единичные лимфоциты. Исследование корковой зоны почек показало привычное строение клубочков; головной мозг крыс контрольной группы имел нормальный уровень перфузии.

При воспроизведении модели наблюдалось накопление железосодержащих соединений в пространстве Диссе, цитоплазме гепатоцитов и купферовских клеток перипортальной зоны печеночных долек (рис. 3А). В центральных отделах печеночной дольки гепатоциты содержали мелкие капли липидов (рис. 3В). Через 41 день от начала эксперимента железосодержащий субстрат в печени перераспределился и активно накапливался в цитоплазме купферовских клеток (рис. 3С) и между соединительнотканными волокнами капсулы печени (рис. 3D). Наблюдалось прогрессирование жировой дистрофии гепатоцитов с образованием крупных вакуолей с липидами в их цитоплазме (рис. 3Е). В большинстве наблюдений строма портальных трактов имела воспалительно-клеточный инфильтрат, состоящий преимущественно из Т-лимфоцитов и эозинофилов (рис. 3F, G). Гистологическая картина соответствовала средней выраженности

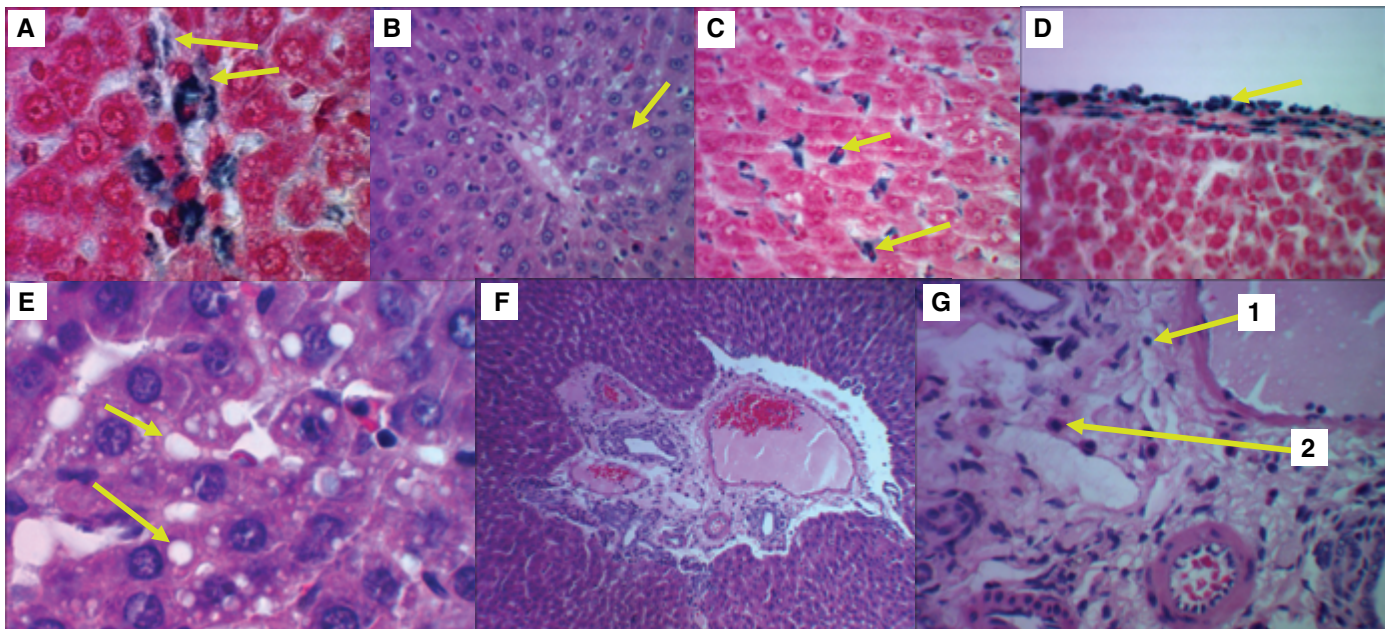


Рис. 3. Гистологический анализ тканей печени при воспроизведении модели «сульфат железа + пальмовое масло + раствор фруктозы». Окраска гематоксилином и эозином – В, Е, F, G; окраска реакцией Перльса – А, С, D; В, С, D – увеличение $\times 480$, А, Е, F, G – увеличение $\times 1200$. А) Внутри- и внеклеточное отложение глыбок берлинской лазури на периферии печеночной дольки. В) Мелкокапельное ожирение гепатоцитов центра печеночной дольки. С) Цитоплазма звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (купферовских клеток) насыщена берлинской лазурью. D) Очаговое скопление берлинской лазури в капсуле печени. Е) Крупнокапельное ожирение гепатоцитов центра печеночной дольки. F) Воспалительно-клеточная инфильтрация стромы портального тракта. G) В составе инфильтрата Т-лимфоциты (метка «1»), эозинофилы (метка «2»).

Fig. 3. *Histological analysis of liver tissue in simulation modeling of “ferrous sulfate + palm oil + fructose solution”.* Hematoxylin and eosin staining – slides B, E, F, G; Perls' Prussian blue staining – slides A, C, D. Slides B, C, D – magnification $\times 480$, slides A, E, F, G – magnification $\times 1200$. A) Intracellular and extracellular deposition of Prussian blue lumps on the periphery of the liver lobule. B) Fine-droplet obesity of hepatocytes in the center of the liver lobule. C) The cytoplasm of stellate reticulo-endothelial cells (Kupfer cells) is saturated with Prussian blue. D) Focal accumulation of Prussian blue in the liver capsule. E) Large-droplet obesity of hepatocytes in the center of the liver lobule. F) Inflammatory cell infiltration of the portal tract stroma. G) The infiltrate contains T-lymphocytes (label “1”), eosinophils (label “2”).

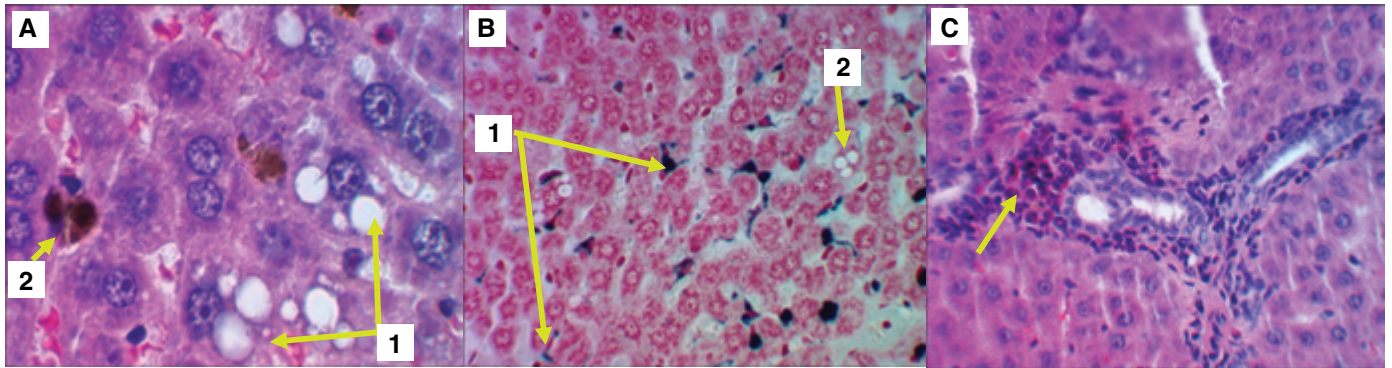


Рис. 4. Гистологический анализ изменений ткани печени на фоне дотации фармаконутрицевтика Дикироген после воспроизведения модели МАЖБП с перегрузкой железом. Окраска гематоксилином и эозином – А, С; окраска реакцией Перльса – В. В, С – увеличение $\times 480$, А – увеличение $\times 1200$. А) Крупнокпельное ожирение гепатоцитов центров долек (метка «1»), железосодержащий субстрат в цитоплазме купферовской клетки (метка «2»). В) Берлинская лазурь в купферовских клетках, пространстве Диссе (метка «1»), жировая дистрофия гепатоцитов (метка «2»). С) Преобладание эозинофилов в воспалительном инфильтрате стромы портального тракта.

Fig. 4. *Histological analysis of the effects of Dikirogen on liver tissue after simulation modeling of MAFLD with iron overload.* Hematoxylin and eosin staining – slides A, C; Perls' Prussian blue staining – slide B. Slides B, C – magnification $\times 480$, slide A – magnification $\times 1200$. A) Large-droplet obesity of hepatocytes in the centers of lobules (label "1"), iron-containing substrate in the cytoplasm of Kupffer cells (label "2"). B) Prussian blue in Kupffer cells, Disse space (label "1"), fatty degeneration of hepatocytes (label "2"). C) Predominance of eosinophilic leukocytes in the inflammatory infiltrate of the stroma of the portal tract.

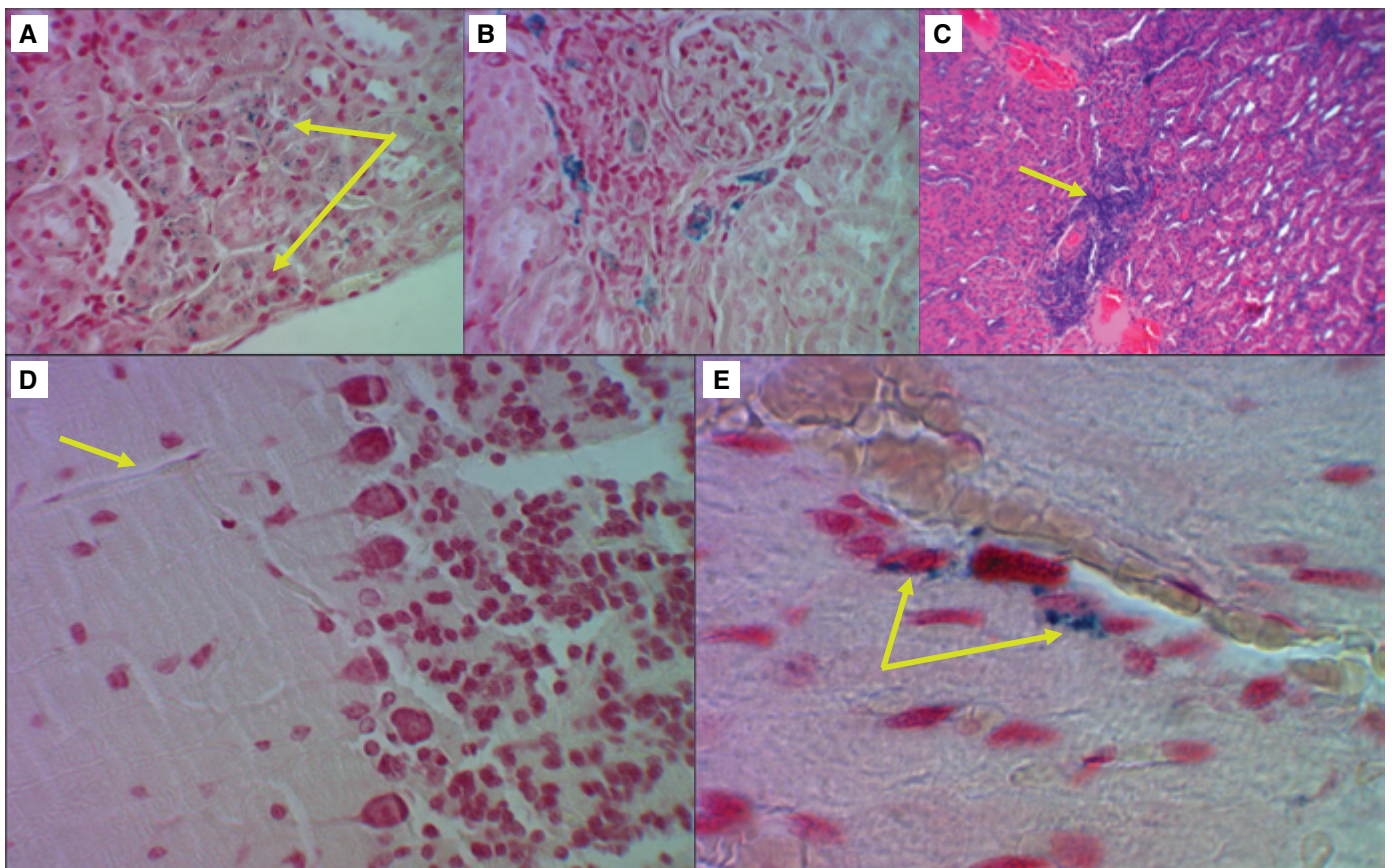


Рис. 5. Гистологический анализ изменений ткани почек, мозга и миокарда на фоне дотации фармаконутрицевтика Дикироген после воспроизведения модели МАЖБП с перегрузкой железом. Окраска гематоксилином и эозином – С; окраска реакцией Перльса – А, В, D, E. А, В, D – увеличение $\times 480$, С, E – увеличение $\times 1200$. А) Берлинская лазурь в нефроцитах проксимальных канальцев. В) Железосодержащие включения в нефроцитах и в просветах дистальных канальцев. С) Очаговая лимфоцитарная инфильтрация стромы почки. D) Умеренно выраженный периваскулярный отек нервной ткани мозжечка при отсутствии железосодержащие включений. E) Кардиомиоциты периваскулярной зоны содержат гранулы берлинской лазури.

Fig. 5. *Histological analysis of the effects of Dikirogen on the tissues of kidneys, brain and myocardium after simulation modeling of MAFLD with iron overload.* Hematoxylin and eosin staining – slide C; Perls' Prussian blue staining – slides A, B, D, E. Slides A, B, D – magnification $\times 480$, slides C, E – magnification $\times 1200$. A) Prussian blue in nephrocytes of the proximal tubules. B) Iron-containing products in nephrocytes and in the lumens of the distal tubules. C) Focal lymphocytic infiltration of the renal stroma. D) Moderate perivascular edema of the cerebellar nervous tissue in the absence of iron-containing products. E) Cardiomyocytes of the perivascular zone contain Prussian blue granules.

воспалительной реакции как ко дню 13, так и ко дню 41 после воспроизведения модели.

Исследование гистологических срезов кортикальной зоны почек к 13-му дню эксперимента показало накопление мелких «зерен железа» в цитоплазме нефроцитов проксимальных извитых канальцев, которое носило диффузно-очаговый характер. К 41-му дню эксперимента наблюдалась активная экскреция железосодержащих соединений, что подтверждалось прокрашиванием мочи в просветах дистальных отделов извитых канальцев в синий цвет.

При исследовании головного мозга на фоне умеренно выраженного периваскулярного и перичеллюлярного отека нервной ткани наблюдалось очаговое накопление железосодержащих включений в периваскулярном пространстве к 13-му дню эксперимента.

В целом разработанная модель имела достоверное морфологическое подтверждение.

Гистологический анализ эффектов средства Дикироген

В группе животных, получавших дотацию МИ и ДХИ (5:1), на 41-й день после начала эксперимента в печени выявлялись только отдельные центрлобулярные очаги жировой дистрофии гепатоцитов. В цитоплазме единичных гепатоцитов определялись мелкие гранулы берлинской лазури (рис. 4А). Реакция Перльса указала на умеренное накопление железосодержащих аддуктов в купферовских клетках и в капсуле печени (рис. 4В). В 4 наблюдениях отмечена слабая воспалительно-клеточная инфильтрация стромы портальных трактов с преобладанием эозинофилов (рис. 4С).

При исследовании почек гранулы берлинской лазури обнаруживались в цитоплазме единичных нефроцитов проксимальных извитых канальцев (рис. 5А), содержимое просветов дистальных канальцев слабо насыщено «зернами железа» (рис. 5В). Только в двух наблюдениях выявлен хронический интерстициальный нефрит (рис. 5С). Реакция Перльса не выявила наличия железосодержащих включений в нервной ткани полушарий большого мозга и мозжечка при дотации средства Дикироген (рис. 5D). При проведении реакции Перльса в миокарде небольшие скопления железосодержащих включений в цитоплазме кардиомиоцитов периваскулярной зоны (рис. 5E) обнаружены только в 3 из 6 случаев.

Заключение

В настоящей работе на экспериментальной модели впервые показано, что фармаконутрицевтик Дикироген (в состав которого входят МИ и ДХИ в соотношении 5:1, фолиевая кислота и марганец) может использоваться для коррекции проявлений полиорганного поражения, достигнутого в ходе сочетанного приема избытка насыщенных жиров (пальмовое масло), углеводов (фруктоза) и неорганического железа (сульфат железа). Следует особенно подчеркнуть положительное влияние дотации фармаконутрицевтика Дикироген на обмен железа, снижение уровней маркеров воспаления (лейкоцитоз, гиперферритинемия и др.), цитолиза (АСТ, АЛТ), нормализацию уровней креатинина и СКФ (что указывает на восстановление функции почек). Гистологические исследова-

ния подтвердили, что дотация средства Дикироген уменьшала выраженность жировой дистрофии печени, снижала выраженность воспаления в печени и почках, восстанавливала морфологию тканей. Разнонаправленная эффективность инозитолов при полиорганном поражении может быть использована для восстановления физиологического профиля метаболизма жиров и углеводов, торможения ферроптоза и отложения мелкодисперстных оксидов железа в печени, почках, сердце, мозге, т.е. для оздоровления организма в целом.

Инозитолы традиционно используются при СПКЯ, особенно в случае сопутствующих нарушений углеводного обмена и избыточной массы тела. Риск развития МАЖБП повышен у пациенток с СПКЯ, что может представлять особые сложности для лечения. Общность патофизиологических путей СПКЯ и МАЖБП позволяет предположить возможность использования средств для лечения МАЖБП в терапии СПКЯ и наоборот. Известно, что использование средств на основе миоинозитола и D-хироинозитола в пропорции 5:1 при СПКЯ позволяет снижать выраженность ИР и восстанавливать нарушенный стероидогенез в яичниках. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что применение инозитолов может оказывать и органопротективные эффекты, в первую очередь в отношении печени и почек, которые могут быть востребованы в курации коморбидных пациенток с сочетанием СПКЯ и МАЖБП.

Благодарность

Работа выполнена с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» ФИЦ «Информатика и управление» РАН и при поддержке фармкомпании «Инвар».

Gratitude

This study was conducted using the infrastructure of the Center for Collective Use “High-Performance Computing and Big Data”, Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences and was supported by Invar Pharmaceutical Company.

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. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ, и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(1):4-52. / Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Experimental and Clinical

- Gastroenterology. 2021;1(1):4-52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 (In Russian).
2. Arefhosseini S, Ebrahimi-Mameghani M, Najafipour F, Tutunchi H. Non-alcoholic fatty liver disease across endocrinopathies: Interaction with sex hormones. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 7;13:1032361. DOI: 10.3389/fendo.2022.1032361
 3. Singeap AM, Stanciu C, Huiban L, Muzica CM, Cuciureanu T, Girleanu I, et al. Association between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Endocrinopathies: Clinical Implications. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan 11;2021:6678142. DOI: 10.1155/2021/6678142
 4. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Sep 18;108(10):2447-2469. DOI: 10.1210/clinem/dgad463
 5. Адамян ЛВ, Андреева ЕН, Абсатарова ЮС, Григорян ОР, Дедов ИИ, Мельниченко ГА, и др. Клинические рекомендации «Синдром поликистозных яичников». Проблемы эндокринологии. 2022;68(2):112-127. / Adamyan LV, Andreeva EN, Absatarova YuS, Grigoryan OR, Dedov II, Melnichenko GA, et al. Clinical guidelines "Polycystic Ovary Syndrome". *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):112-127. DOI: 10.14341/probl12874 (In Russian).
 6. Yao K, Zheng H, Peng H. Association between polycystic ovary syndrome and risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Endokrynol Pol*. 2023; 74(5):520-527. DOI: 10.5603/ep.93291. 37779372
 7. Liu D, Gao X, Pan XF, Zhou T, Zhu C, Li F, et al. The hepato-ovarian axis: genetic evidence for a causal association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome. *BMC Med*. 2023 Feb 20;21(1):62. DOI: 10.1186/s12916-023-02775-0
 8. Чилова РА, Мартина МН, Сычев ДА, Маслов СС, Ляндау ЮВ, Неофиту ЭГ, и др. Ожирение и женская фертильность. Социально-экономические аспекты нарушения питания. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2024;23(3):66-77. / Chilova RA, Martina MN, Sychev DA, Maslov SS, Lyandau YuV, Neofytou EG, et al. Obesity and female fertility. Socio-economic aspects of eating disorders. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2024;23(3):66-77. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-3-66-77 (In Russian).
 9. de Medeiros SF, Rodgers RJ, Norman RJ. Adipocyte and steroidogenic cell crosstalk in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2021 Jun 22;27(4): 771-796. DOI: 10.1093/humupd/dmab004
 10. Xu Q, Zhang J, Lu Y, Wu L. Association of metabolic-dysfunction associated steatotic liver disease with polycystic ovary syndrome. *iScience*. 2024 Jan 4; 27(2):108783. DOI: 10.1016/j.isci.2024.108783
 11. Arvanitakis K, Chatzikalil E, Kalopitas G, Patoulias D, Popovic DS, Metallidis S, et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Polycystic Ovary Syndrome: A Complex Interplay. *J Clin Med*. 2024 Jul 20;13(14):4243. DOI: 10.3390/jcm13144243
 12. Kazemi M, Kim JY, Wan C, Xiong JD, Michalak J, Xavier IB, et al. Comparison of dietary and physical activity behaviors in women with and without polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 39471 women. *Hum Reprod Update*. 2022 Nov 2;28(6):910-955. DOI: 10.1093/humupd/dmac023
 13. Торшин ИЮ, Громова ОА, Богачева ТЕ. Систематический анализ взаимосвязей между неалкогольной жировой болезнью печени и перегрузкой тканей железом: перспективные направления применения полипептидной терапии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;10:139-152. / Torshin IYu, Gromova OA, Bogacheva TE. Systematic analysis of the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and tissue iron overload: promising areas for the use of polypeptide therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;10:139-152. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-218-10-139-152 (In Russian).
 14. Hilton C, Sabaratnam R, Drakesmith H, Karpe F. Iron, glucose and fat metabolism and obesity: an intertwined relationship. *Int J Obes (Lond)*. 2023 Jul;47(7):554-563. DOI: 10.1038/s41366-023-01299-0
 15. Xu HL, Wan SR, An Y, Wu Q, Xing YH, Deng CH, et al. Targeting cell death in NAFLD: mechanisms and targeted therapies. *Cell Death Discov*. 2024 Sep 7; 10(1):399. DOI: 10.1038/s41420-024-02168-z
 16. Liu M, Wu K, Wu Y. The emerging role of ferroptosis in female reproductive disorders. *Biomed Pharmacother*. 2023 Oct;166:115415. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115415
 17. Calcaterra V, Verduci E, Cena H, Magenes VC, Todisco CF, Tenuta E, et al. Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility. *Nutrients*. 2021 May 28;13(6):1848. DOI: 10.3390/nu13061848
 18. Лиманова ОА, Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов миоинозитола: данные молекулярной биологии, экспериментальной и клинической медицины. Эффективная фармакотерапия. 2013;28:32-41. / Limanova OA, Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR. Sistematischeeskii analiz molekulyarno-fiziologicheskikh effektivnaya farmakoterapiya. 2013;28:32-41. (In Russian).
 19. Громова ОА, Торшин ИЮ. О роли инозитолов и их синергистов при перименопаузальном остеопорозе и синдроме поликистозных яичников. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2024;23(1):71-83. / Gromova OA, Torshin IYu. 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. DOI: 10.20953/1726-1678-2024-1-71-83 (In Russian).
 20. Аляутдина ОС, Прилуцкая ВЮ. Сравнение эффективности применения инозитолов и комбинированных оральных контрацептивов для коррекции метаболических, эндокринных и клинических параметров пациенток с синдромом поликистозных яичников. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022;21(1):43-50. / Alyautdina OS, Prilutskaya VYu. Comparison of efficacy of inositol and combined oral contraceptives for correction of metabolic, endocrine, and clinical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022;21(1):43-50. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-1-43-50 (In Russian).
 21. Торшин ИЮ, Майорова ЛА, Уварова ЕВ, Тапильская НИ, Громова ОА. Хемореактомный анализ стереоизомеров инозитола: различные профили фармакологического действия мио-инозитола и D-хиро-инозитола при нарушениях женской репродуктивной системы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(5):57-69. / Torshin IYu, Mayorova LA, Uvarova EV, Tapilskaya NI, Gromova OA. Chemoreactomic analysis of inositol stereoisomers: different profiles of pharmacological activity of myo-inositol and D-chiro-inositol 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).
 22. Fedeli V, Unfer V, Dinicola S, Laganà AS, Canipari R, Monti N, et al. Inositol Restores Appropriate Steroidogenesis in PCOS Ovaries Both *In Vitro* and *In Vivo* Experimental Mouse Models. *Cells*. 2024 Jul 9;13(14):1171. DOI: 10.3390/cells13141171
 23. Zhao H, Xing C, Zhang J, He B. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis. *Reprod Health*. 2021 Aug 18;18(1):171. DOI: 10.1186/s12978-021-01207-7
 24. Gromova OA, Torshin IYu, Tetrushvili NK. Prospects of exogenous inositols in maintaining of skin, hair and nails condition: A review. *Gynecology*. 2022;24(4):261-270. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201824
 25. Fan C, Liang W, Wei M, Gou X, Han S, Bai J. 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

26. Hu Y, Zhao Y, Ren D, Guo J, Luo Y, Yang X. Hypoglycemic and hepatoprotective effects of D-chiro-inositol-enriched Tartary buckwheat extract in high fructose-fed mice. *Food Funct.* 2015 Dec;6(12):3760-9. DOI: 10.1039/c5fo00612k
27. Cheng F, Han L, Xiao Y, Pan C, Li Y, Ge X, 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
28. Zhao SS, Li NR, Zhao WL, Liu H, Ge MX, Zhang YX, 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
29. Богачева ТЕ, Калачева АГ, Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Демидов ВИ. Изучение эффективности препарата Лаеннек при повреждении печени пальмовым маслом у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2023;4: 23-31. / Bogacheva TE, Kalacheva AG, Gromova OA, Torshin IYu, Grishina TR, Demidov VI. Study of the effectiveness of the drug Laennek in case of liver damage by palm oil in rats. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2023;4: 23-31. DOI: 10.37489/2587-7836-2023-4-23-31 (In Russian).
30. Торшин ИЮ, Громова ОА, Тетруашвили НК. Хемотранскриптомный анализ синергизма D-хиро-инозитола и мио-инозитола 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).

Информация о соавторах:

Богачёва Татьяна Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии Ивановского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0002-5042-4886; Scopus Author ID: 5718826213; WoS Researcher ID: F-6787-2019

Торшин Иван Юрьевич, кандидат физико-математических наук, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук
ORCID: 0000-0002-2659-7998; Scopus Author ID: 7003300274; Researcher ID: C-7683-2018; SPIN-код: 1375-1114

Демидов Вадим Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии Ивановского государственного медицинского университета
ORCID: 0000-0002-1064-8201; Scopus Author ID: 56806409700; Researcher ID: F-9158-2019

Иловайская Ирина Адольфовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая отделением нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф.Владимирского
ORCID: 0000-0003-3261-7366; Scopus Author ID: 6506067338; Researcher ID: I-1159-2014; SPIN: 7006-5669

Information about co-authors:

Tatiana E. Bogacheva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, Ivanovo State Medical University
ORCID: 0000-0002-5042-4886; WoS Researcher ID: F-6787-2019; Scopus Author ID: 5718826213

Ivan Yu. Torshin, PhD (in Physics and Mathematics), 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; Researcher ID: C-7683-2018; SPIN: 1375-1114

Vadim I. Demidov, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Anatomical Pathology, Ivanovo State Medical University
ORCID: 0000-0002-1064-8201; Scopus Author ID: 56806409700; Researcher ID: F-9158-2019

Irena A. Ilovayskaya, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Neuroendocrine Diseases, Division of General Endocrinology; Professor, Department of Endocrinology, Faculty of Advanced Medical Education, M.F.Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute
ORCID: 0000-0003-3261-7366; Scopus Author ID: 6506067338; Researcher ID: I-1159-2014; SPIN: 7006-5669



Оригинальное средство
из Италии



Уникальное сочетание двух активных форм:
миоинозитола и D-хироинозитола
в соотношении 5:1



Действие инозитола усилено
марганцем и фолиевой кислотой

реклама

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ
ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ