

Перспективы применения экзогенных инозитолов для поддержания состояния кожи, волос и ногтей

О.А. Громова^{✉1}, И.Ю. Торшин¹, Н.К. Тетруашвили²

¹ФГУ «Федеральный исследовательский центр "Информатика и управление"» Российской академии наук, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Миоинозитол (МИ) и D-хироинозитол (ДХИ), используемые в терапии нарушений менструального цикла, синдрома поликистоза яичников (СПЯ), гирсутизма, акне, гестационного диабета и других заболеваний, необходимы для внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов инсулина и от других гормональных рецепторов. Клинический опыт показывает, что МИ и ДХИ, например в терапии СПЯ, оказывают положительное действие на состояние кожи, волос и ногтей. Эти эффекты МИ и ДХИ связаны не только с нормализацией передачи «инсулиновых» сигналов, но и с поддержкой дифференцировки и роста различных типов клеток кожи (кератиноцитов, фибробластов, эпителиоцитов и т.д.). Воздействие МИ и ДХИ на кожу и ее придатки, в том числе при заживлении ран, может быть усилено марганцем, который дает антиоксидантный эффект и улучшает состояние соединительно-тканной основы кожи, и фолиевой кислотой, участвующей в обмене аминокислот, пролиферации и дифференцировке делящихся клеток.

Ключевые слова: миоинозитол, D-хироинозитол, марганец, фолиевая кислота, кожа, Дикироген

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Перспективы применения экзогенных инозитолов для поддержания состояния кожи, волос и ногтей. Гинекология. 2022;24(4):261–270. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201824

REVIEW

Prospects of exogenous inositols in maintaining of skin, hair and nails condition: A review

Olga A. Gromova^{✉1}, Ivan Yu. Torshin¹, Nana K. Tetrushvili²

¹Federal Research Center "Informatics and Management", Moscow, Russia;

²Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Myoinositol (MI) and D-chiroinositol (DCI), used in the therapy of menstrual disorders, polycystic ovarian syndrome (PCOS), hirsutism, acne, gestational diabetes, and other diseases, are required for intracellular signal transduction from insulin and other hormone receptors. Clinical practice shows that, for instance, MI and DCI in the treatment of PCOS improve the condition of skin, hair, and nails. These effects of MI and DCI are related to the normalization of insulin signaling and support of differentiation and growth of various skin cell types (keratinocytes, fibroblasts, epitheliocytes, etc.). The effects of MI and DCI on the skin and its appendages, including in wound healing, can be enhanced by manganese, which provides an antioxidant effect and improves the connective tissue matrix of the skin, and folic acid, which is involved in amino acid metabolism, proliferation, and differentiation of dividing cells.

Keywords: myoinositol, D-chiroinositol, manganese, skin, Dikirogen

For citation: 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

Введение

Многие заболевания женской репродуктивной сферы связаны с ухудшением состояния кожи (усиленное формирование морщин, сухость и снижение тургора, акне, гиперпигментация), истончением и замедлением роста волос, диффузной/андрогенной алопецией, повышением ломкости и замедлением роста ногтей. Местное лечение этих проблем врачами-дерматологами может улучшить состояние кожи. Однако патогенетические причины нельзя устранить

только посредством эстетических процедур. В настоящей работе систематизированы результаты исследований четырех микронутриентов (миоинозитола – МИ, D-хироинозитола – ДХИ, марганца – Mn, фолиевой кислоты), оказывающих воздействие не только на женскую репродуктивную сферу, но и на состояние кожи и ее придатков.

Кожа – сложный, быстро изменяющийся орган, функционирование которого опирается на взаимодействие различных типов клеток и сигнальных молекул. Центральными

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики ФГУ ФИЦ ИУ. E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Торшин Иван Юрьевич – канд. хим. наук, канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФГУ ФИЦ ИУ. E-mail: tiy135@ccas.ru; ORCID: 0000-0002-2659-7998

Тетруашвили Нана Карглосовна – д-р мед. наук, акушер-гинеколог, зав. 2-м акушерским отделением патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_tetrushvili@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-9201-2281

[✉]Olga A. Gromova – D. Sci. (Med.), Prof., Federal Research Center "Informatics and Management". E-mail: unesco.gromova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7663-710X

Ivan Yu. Torshin – Cand. Sci. (Chem.), Cand. Sci. (Phys.-Math.), Federal Research Center "Informatics and Management". E-mail: tiy135@ccas.ru; ORCID: 0000-0002-2659-7998

Nana K. Tetrushvili – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_tetrushvili@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-9201-2281

участниками многих внутриклеточных сигнальных каскадов являются производные МИ и ДХИ. Результаты анализа показали, что МИ, ДХИ и их производные необходимы для обеспечения эффектов инсулина, катехоламинов, гормонов, факторов роста, цитокинов и т.д. Более 1/2 инозитол-зависимых белков с известными функциями вовлечены в поддержку иммунитета, сердечно-сосудистой системы и структуры соединительной ткани [1].

В частности, такие производные МИ, как инозитол-1-фосфат, инозитол-1,4-бисфосфат, инозитол-1,4,5-трифосфат (ИФ3), имеют принципиальное значение во внутриклеточной сигнализации во время заживления ожогов и ран [2]. Адекватная обеспеченность организма МИ оказывает противовоспалительное действие на кожу [3]; ИФ3 и другие производные МИ влияют на скорость рубцевания ожогов [4].

В настоящей работе представлены результаты систематического анализа существующих данных о воздействии МИ, ДХИ, их синергистов – Мп и фолиевой кислоты – на состояние кожи. Последовательно рассмотрены участие МИ/ДХИ в воздействии инсулина на кожу (включая регуляцию метаболизма андрогенов), участие МИ/ДХИ в функционировании кератиноцитов и других видов клеток кожи (фибробластов, меланоцитов, эпителиоцитов). Отдельно рассмотрено участие МИ и его производных в регуляции цикла роста волос.

МИ/ДХИ и воздействие инсулина на кожу и ее придатки

Одной из наиболее изученных ролей МИ/ДХИ и их производных является участие в передаче сигнала от рецептора инсулина. Инсулинорезистентность/глюкозотолерантность ассоциированы с нарушениями состояния кожных покровов: склонностью к микротрещинам, истончением кожи, грибковыми заболеваниями, замедленным ранозаживлением и нарушениями пигментации после микротравм, угревой сыпи и т.д. У пациенток с избыточной массой тела отмечается ряд инсулинозависимых нарушений строения кожи. Например, при анализе группы пациенток с избыточной массой тела черный акантоз отмечен у 97%, кожные полипы – у 77%, фолликулярный гиперкератоз – у 42%, подошвенный гиперкератоз – у 38%. Установлены достоверные ассоциации между повышенным индексом массы тела, черным акантозом ($p=0,003$), кожными полипами ($p=0,001$) и подошвенным гиперкератозом ($p=0,05$) [5].

В процессе заживления ран и ожогов инсулин стимулирует клеточную миграцию в очаг поражения [6]. Он также улучшает заживление ран, поддерживая выживание кератиноцитов [7], регулируя воспалительные реакции (снижая, в частности, количество и активность макрофагов) [8], резистентность к сепсису [9] и увеличивая синтез белка в области повреждения кожи [10].

Молекулярные механизмы воздействия производных МИ/ДХИ на чувствительность клеток к инсулину и связанное с обменом инсулина состояние кожи суммированы на рис. 1. После связывания инсулина с рецептором происходит, во-первых, фосфорилирование остатков тирозина β -субъединиц рецептора, затем связывание фосфотирозинов белками SHC, Grb2, что инициирует восстановление тканей и заживление ран. Во-вторых, активированный рецептор инсулина связывается с белками как субстрат инсулинового рецептора (IRS1/2), и происходит дальнейшая передача сигнала через МИ-зависимую фосфатидил-инозитол-3-киназу (PI3K) и протеинкиназу В (PKB, или Akt-киназа). Активация сигнальной ветви IRS/Akt стимулирует синтез структурных белков кожи (коллагена, эластина, протеогликанов и других), параллельно усиливая метаболизм гликогена и жиров (что

Рис. 1. Сигнальные каскады от рецептора инсулина, участвующие в восстановлении кожи при заживлении ран.

Fig. 1. Insulin receptor signaling cascades involved in skin repair during wound healing.

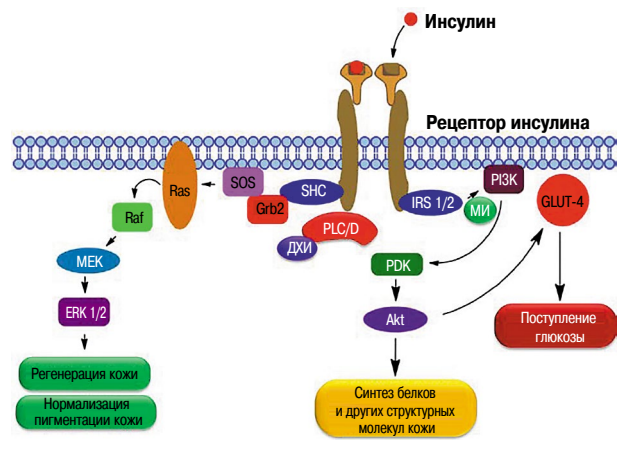
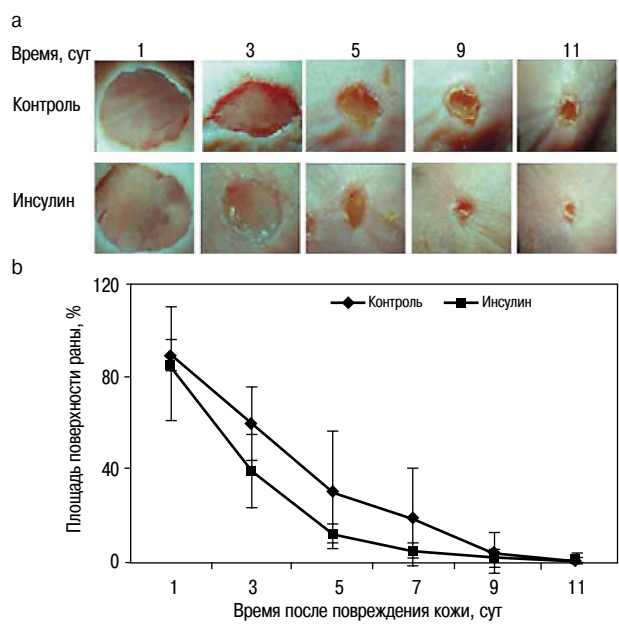


Рис. 2. Топическое применение инсулина стимулирует ранозаживление: а – типичные изображения ран, обработанных 30 мкл физраствора (контроль) или 0,03 МЕ инсулина в 30 мкл физраствора; б – при использовании инсулина достоверно повышается скорость затягивания поверхности раны ($p<0,05$).

Fig. 2. Topical insulin stimulates wound healing: a — typical images of wounds treated with 30 μ l saline (control) or 0.03 IU of insulin in 30 μ l saline; b — the use of insulin significantly increases the rate of wound surface closure ($p<0,05$).



необходимо для деления клеток кожи и восстановления ее структуры). Активация Akt стимулирует белок-транспортёр GLUT-4, что облегчает поступление глюкозы в клетки, и стимулирует синтез вазодилатора оксида азота, что увеличивает микроциркуляцию крови в коже.

Инсулинорезистентность является фактором, ухудшающим заживление ран. В эксперименте инсулинорезистентность, вызванная диетой с высоким содержанием насыщенных жиров (30 нед), сопровождалась формированием более рыхлой структуры коллагеновых волокон кожи [11].

Рис. 3. МИ-зависимая активация инсулином сигнального белка Rac1, стимулирующего выживание кератиноцитов в культуре клеток. Клетки обрабатывались 10^{-7} М инсулина в течение 3 или 5 мин. Инсулин стимулирует транслокацию белка Rac1 через мембрану (синие пятна), а также ундуляцию мембраны мигрирующих клеток (стрелки).

Fig. 3. MI-dependent activation by insulin of the Rac1 signaling protein that stimulates keratinocyte survival in cell culture. Cells were treated with 10^{-7} M insulin for 3 or 5 min. Insulin stimulates the translocation of Rac1 protein across the membrane (blue spots) and the membrane undulation of migrating cells (arrows).

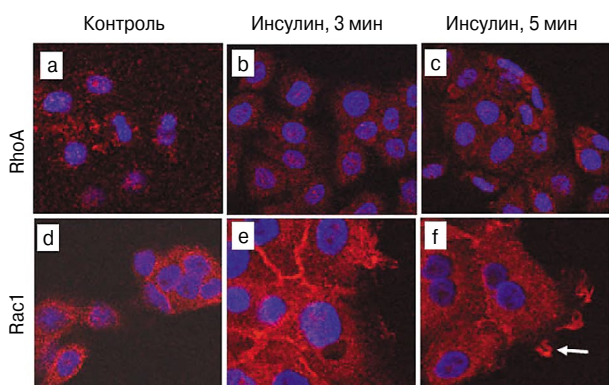
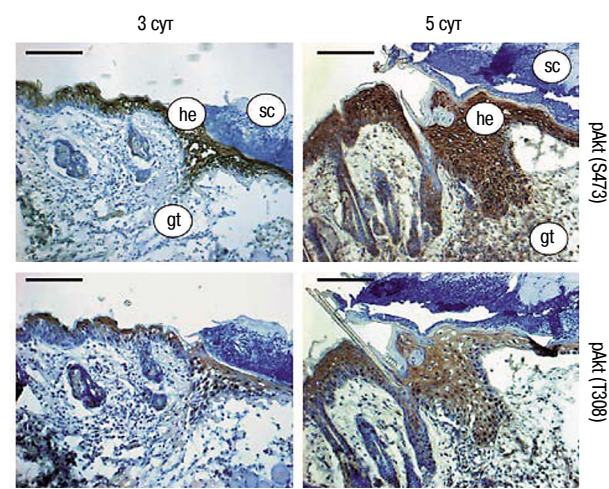


Рис. 4. Локализация активной формы Akt-киназы в регенерирующей коже. Показаны две основные фосфорилированные (т.е. активированные посредством МИ) формы киназы: pAkt(Ser-473) и pAkt(Thr-308). Окрашивание антителами, масштабная планка 50 мкм. Обозначению «gt» соответствует грануляционная ткань; «he» – гиперпролиферирующий эпителий; «sc» – поверхностный струп.

Fig. 4. Localization of the active form of AKT kinase in regenerating skin. Two major phosphorylated (i.e. activated by MI) forms of kinase: pAkt(Ser-473) and pAkt(Thr-308). Antibody staining, scale bar 50 μ m. gt – granulation tissue; he – hyperproliferative epithelium; sc – superficial crust.



Действие топического применения инсулина на ранозаживление связано, в частности, с поддержкой выживания и миграции кератиноцитов [7] (рис. 2).

Важным синергистом МИ в передаче сигнала от рецептора инсулина является ДХИ – еще один из 9 стереоизомеров 6-атомного спирта – инозитола. ДХИ входит в состав специфических инозитоловых фосфолипидов, являющихся медиаторами действия инсулина. Экспериментальные

и клинические исследования показывают, что метаболизм ДХИ тесно взаимосвязан с эффектами инсулина, воспалением, метаболизмом андрогенов и эстрогенов, созреванием ооцитов, обменом нейротрансмиттеров [12]. ДХИ входит в состав инозитоловых фосфолипидов, опосредующих действие инсулина на клетки. Например, ДХИ-фосфолипид DCI-IPG, взаимодействует с фосфолипазами (PLC/D) и с рецептором инсулина [13].

Дотации ДХИ и МИ повышают чувствительность клеток к инсулину и оказывают положительное действие на состояние кожи [14]. Так, активация экспрессии гена инозитол-зависимого фермента IRE1 способствует заживлению диабетических ран посредством модуляции уровня регуляторных микроРНК [15, 16]. Дотации ДХИ и МИ способствуют повышению чувствительности клеток к инсулину [12]. Комбинированная терапия МИ и ДХИ (соотношение 10:1, 1100 мг/сут, 6 мес) у пациенток с СПЯ (n=70) приводила не только к значительному снижению массы тела, но и значительно улучшала состояние кожи уже через 3 мес применения [17].

Инсулин, МИ и снижение избыточной секреции андрогенов

Возникающие при дефиците инозитолов инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют, в частности, нарушениям метаболизма андрогенов, которые связаны с возникновением гирсутизма, акне, андрогенной алопеции [18]. Увеличение уровня 17-альфа-гидроксилазы при стимуляции текальных клеток инсулином опосредовано PI3K, участвующей в сигнальном каскаде инсулина [19].

Взаимосвязь между нарушением прохождения сигнала по каскаду от рецептора инсулина с андрогенными нарушениями подтверждена в клинических исследованиях. Например, пациентки с СПЯ (n=50) получали МИ в течение 6 мес. Через 3 мес уровни тестостерона, свободного тестостерона, инсулина в плазме существенно снизились. Гирсутизм и акне достоверно уменьшились после 6 мес применения [20]. Схожие результаты получены и в других клинических исследованиях с оценкой эффектов МИ и ДХИ [17, 21, 22].

Инозитолы и функция кератиноцитов

Кератиноцит – основной тип клеток, формирующих эпидермис. Кератиноциты синтезируют кератины, фибриллярные белки кожи, обладающие высокой механической прочностью и образующие в процессе ороговения придатки кожи (волосы и ногти). МИ поддерживает рост кератиноцитов эпидермиса в культуре. При оптимальной концентрации в 55 мкМ (10 мкг/мл) МИ увеличивал скорость роста кератиноцитов примерно в 3 раза по сравнению с питательной средой с низкой концентрацией МИ (0,3 мкМ) [23].

Заметим, что упоминаемое ранее воздействие топического применения инсулина на ранозаживление связано, в частности, с поддержкой выживания и миграции кератиноцитов [7]. Инсулин стимулирует сигнальный белок Rac1 посредством описанного выше МИ-зависимого каскада PI3K/Akt (рис. 3).

Akt-киназа активируется инсулином через сигнальный белок PI3K и контролирует биосинтез фактора ангиогенеза VEGF (фактор роста эндотелия сосудов) в слое кератиноцитов (рис. 4). Активные формы Akt-киназы – pAkt(Ser-473), pAkt(Thr-308) и другие – практически полностью отсутствовали в ранах кожи на модели диабета. Специфическое ингибирование PI3K вортманнином нарушало воздействие инсулина на биосинтез VEGF [24].

Активность PI3K принципиально важна для глобальной координации направления движения кератиноцитов в процессе заживления раны. Эта координация происходит под

воздействием слабых, но высокоструктурированных электрических полей кожи. Нарушение целостности эпителия вызывает эндогенные электрические поля, вдоль силовых линий которых и организуется ранозаживление. Воздействие линий электрического поля на кератиноциты вызывает активацию PI3K-зависимых каскадов, отвечающих за электротаксис кератиноцитов (т.е. движение клеток в соответствии с направлением внешнего электрического поля). Делеция гена каталитической субъединицы PI3K (ген *Pik3cg*) уменьшала электротаксис кератиноцитов и нарушала регенерацию эпителия [25] (рис. 5).

МИ опосредует сигнальные пути и других рецепторов, важных для функции кожи. Например, *кортиколиберин* (CRH) и его рецепторы (CRH-R1 и CRH-R2) экспрессируются в коже и участвуют в регуляции кератиноцитов и цикла роста волос. Активация рецепторов кортиколиберина опосредована ИФ3, ионами Ca²⁺ и воздействует на дифференцировку, деление и жизнеспособность кератиноцитов [26, 27].

Воздействие фактора VEGF на структуру кожи также опосредуется с участием производных МИ. Например, *вазодилатирующее действие VEGF в сосудистом русле кожи осуществляется посредством активации фосфолипазы C и протеинкиназы C за счет увеличения уровней ИФ3. Затем ИФ3 стимулирует секрецию Ca²⁺, что приводит к повышению синтеза вазодилататора оксида азота [28].*

Роль инозитолов в функционировании других видов клеток кожи

Помимо воздействия на основные структурные клетки кожи (кератиноциты) МИ также важен для функционирования фибробластов, меланоцитов и эпителиоцитов. В фибробластах кожи человека найдены фосфолипазы β3, β4, γ1, δ1, δ3, ε [29], участвующие в МИ-зависимой внутриклеточной передаче сигналов ростовых факторов. При заживлении ран фибробласты изменяют паттерны миграции, деления, синтеза коллагена, дифференциации в миофибробласты и процессы апоптоза. Возникающие при дефиците МИ нарушения ухудшают заживление ран [30].

В эксперименте ИФ3 регулирует биосинтез и секрецию эйкозаноидов в области ожога: снижается секреция тромбоксана B2 ($p < 0,01$) и лейкотриена B4 ($p < 0,05$). На необожженной коже ИФ3 увеличивал секрецию простагландина E ($p < 0,01$), лейкотриена B4 ($p < 0,01$) и не влиял на уровни тромбоксана B2 [31] (рис. 6). Омега-3-эйкозапентаеновая кислота улучшает всасывание МИ клетками фибробластов кожи посредством Na-K-АТФ-аз [32].

Опимеланокортиновые пептиды, альфа-меланоцит стимулирующий гормон (альфа-MSH), адренкортикотропный гормон играют ключевую роль в *дифференцировке меланоцитов и в регуляции меланогенеза. PI3K необходима для получения эффектов этих трех гормонов [33].*

В *эпителиоцитах* МИ также способствует ускорению ранозаживления. Например, хлорид лития стимулирует увеличение уровня активных форм МИ (ИФ3 и других, в соответствии с ингибирующим воздействием лития на фермент инозитол фосфатазу), что важно для заживления ран [34] и устранения гиперпролиферации эпителия [35].

Во всех типах клеток кожи производные МИ/ДХИ оказывают положительное воздействие на ее состояние. В эксперименте топическое применение ИФ3 приводило к значительному *ингибированию ишемии, возникающей при ожоге кожи* ($p < 0,001$ по сравнению с контролем, физраствор) [36]. Инозитол-трифосфат-3-киназа B (*Itrkb*) и ее продукт *инозитол-1,3,4,5-тетрафосфат (ИФ4) ускоряют заживление ран. Синтезируя ИФ4, фермент Itrkb участвует в*

Рис. 5. Электротаксис кератиноцитов осуществляется посредством белка PI3K (ген *Pik3cg*): а – ранение вызывает боковые электрические поля, направленные к центру раны (красная стрелка), возникающие вследствие коллапса локальной трансэпителиальной разницы потенциалов (V). Черные стрелки обозначают размеры и направления токов; b, c – нарушение электротаксиса кератиноцитов. Красные линии и синие стрелки представляют траектории и направления движения клеток. *Pik3cg^{+/+}* – норма, *Pik3cg^{-/-}* – делеция гена; d–f – нарушение электротаксиса при смене полярности электрического поля. При смене полярности поля на обратную кератиноциты удаляются из области раны. При делеции гена выраженной смены направления движения не происходит.

Fig. 5. Electrotaxis of keratinocytes is performed via the PI3K protein (*Pik3cg* gene): a – the injury causes lateral electric fields directed toward the center of the wound (red arrow), resulting from collapse of the local transepithelial potential difference (V). The black arrows indicate the dimensions and directions of the currents; b, c – disruption of keratinocyte electrotaxis. The red lines and blue arrows represent the trajectories and directions of cell movement. *Pik3cg^{+/+}* – normal, *Pik3cg^{-/-}* – gene deletion; d–f – disruption of electrotaxis when the polarity of the electric field changes. When the field polarity is reversed, keratinocytes are removed from the wound area. In the case of gene deletion, there is no pronounced change in the movement direction.

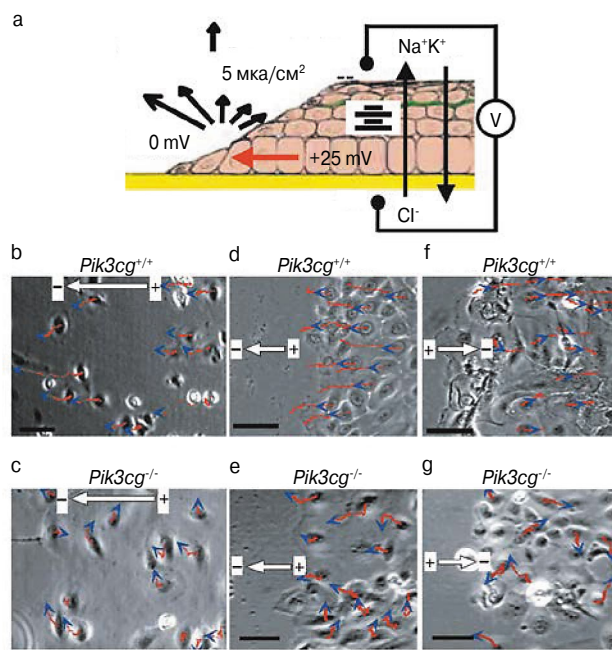


Рис. 6. Уровни эйкозаноидов в клетках кожи при воздействии ИФ3, индометацина или физиологического раствора (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

Fig. 6. Eicosanoid levels in skin cells when exposed to IF3, indomethacin or saline (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$).

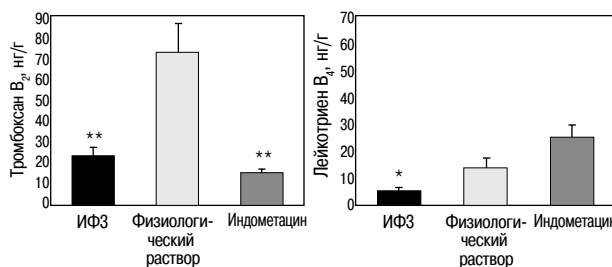
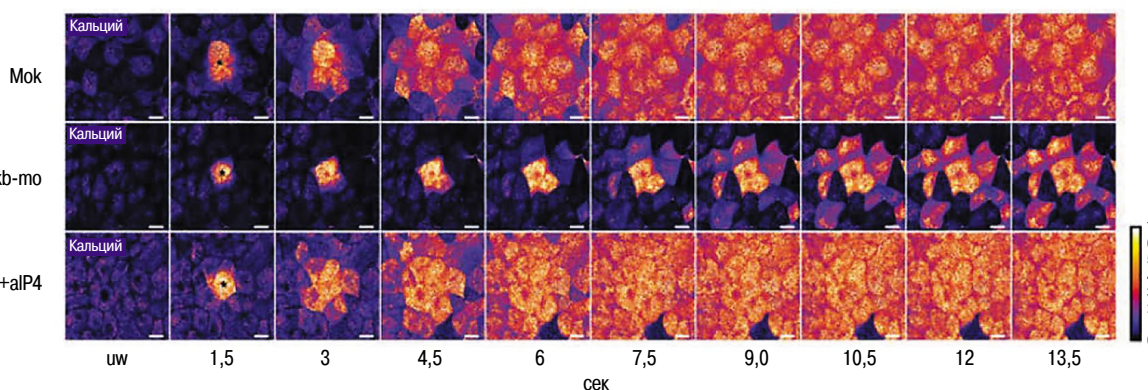


Рис. 7. Фермент *Itpkb* участвует в распространении «волны» Ca^{2+} , необходимой для заживления ран. Масштабная планка 20 мкм; звездочки указывают расположение ран. Делеция гена *Itpkb* ухудшает распространение волны Ca^{2+} . Примеры распространения волны Ca^{2+} : при повреждении контрольного образца ткани (*вверху*), повреждении образца ткани от животного с делецией *Itpkb* (*в центре*) и повреждении образца ткани от животного с делецией *Itpkb* с добавлением 0,5 мкмоль/л ИФ4 (*внизу*).

Fig. 7. The enzyme *Itpkb* is involved in the propagation of the Ca^{2+} wave necessary for wound healing. The scale bar is 20 μ m; the asterisks indicate the location of the wounds. Deletion of the *Itpkb* gene impairs Ca^{2+} wave propagation. Examples of Ca^{2+} wave propagation: damage to a control tissue sample (*top*), damage to a tissue sample from an animal with *Itpkb* deletion (*center*), and damage to a tissue sample from an animal with *Itpkb* deletion with 0.5 μ mol/L IF4 added (*bottom*).



ранозаживлении путем модуляции скорости волны внутриклеточного кальция (рис. 7). ИФ4 регулирует уровни внутриклеточного Ca^{2+} за счет секреции ионов Ca^{2+} из депо в эндоплазматическом ретикулуме [37].

Дефицит МИ в рационе (потребление менее 29 мг/кг) негативно влияет на рост, антиоксидантную активность и неспецифический иммунитет кожи [38]. D-пинитол, продукт биотрансформаций МИ, снижает воспаление кожи на модели псориаза у мышей, воспроизводимой посредством имиквимода. D-пинитол уменьшал выраженность механического истирания кожи, истончения эпителия, воспаления и количество фибротических участков, лихенизации и сухости кожи, повышая уровни эндогенных антиоксидантов: глутатиона, супероксиддисмутазы и каталазы посредством ингибирования каскада NF- κ B [39].

О роли Mn как синергиста инозитолов в поддержании функционирования кожи

Mn является эссенциальным микроэлементом, необходимым для нормального роста и развития различных тканей организма. Дефицит Mn ассоциирован с нарушениями репродуктивной функции и с резким замедлением роста. В протеоме найдено 320 Mn-зависимых белков, необходимых для поддержания широкого спектра метаболических функций. Нутрициальная недостаточность Mn, так же как и перегрузка (вследствие профессиональных, экологических факторов), нарушают нормальное функционирование этих белков [40].

Анализ 47 652 публикаций позволил систематически описать молекулярную физиологию Mn. Достаточная обеспеченность организма ионами Mn^{2+} необходима для поддержания менструального цикла, структуры соединительной ткани у беременной и плода, системы антиоксидантной защиты и биологических эффектов железа [41] и профилактики патологий беременности [42, 43].

Mn прежде всего необходим для синтеза так называемой «гелеобразной среды» внеклеточного матрикса соединительнотканной основы кожи. Гелеобразная среда образована протеогликанами – чрезвычайно растянутыми полипептидными цепями с полисахаридами гликозаминогликанами, присоединенными посредством ковалентных связей.

Рис. 8. Повышение экспрессии рецептора IP3R3 в быстро обновляющихся тканях: а – окрашивание IP3R3 в клетках эпителия тонкого кишечника. Черные стрелки указывают на окрашивание IP3R3, синие – на отсутствие окрашивания IP3R3; б – окрашивание IP3R3 хорошо заметно в волосяном фолликуле.

Fig. 8. Upregulation of the IP3R3 receptor in rapidly renewing tissues: a – IP3R3 staining in small intestine epithelial cells. Black arrows indicate IP3R3 staining; blue arrows indicate no IP3R3 staining; b – IP3R3 staining is clearly visible in the hair follicle.

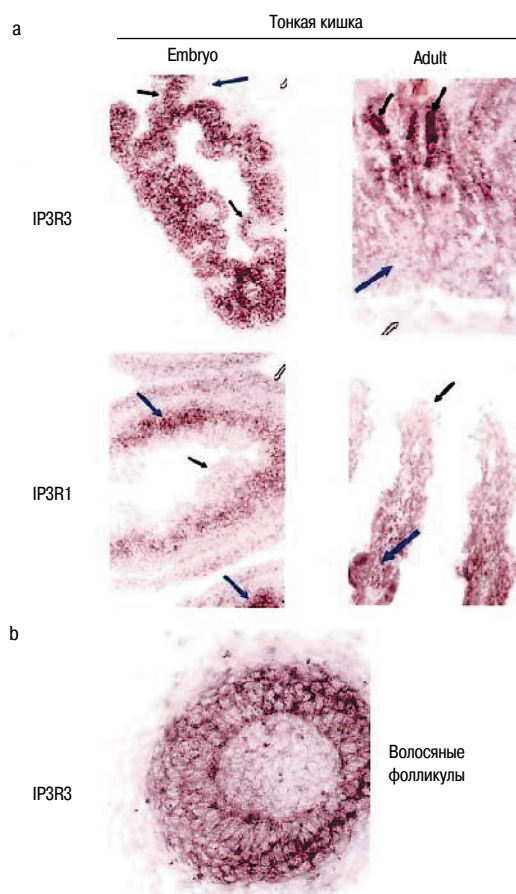


Рис. 9. Нарушения цикла волос при экспериментальной делеции гена *Itpr3*: *a* – вид сбоку, 5 нед; *b* – морфология волос (планка 50 мм), при делеции – более рыхлые волокна; *c, d* – вид со спины, 8 нед и 6 мес; *e* – нарушения структуры кожи, *C* – со стороны хвоста, *R* – со стороны черепа; *f* – внешняя и внутренняя стороны кожи при делеции *Itpr3*^{-/-}, красная линия указывает на границу области алопеции; *g* – окрашивание гематоксилином-эозином сагиттальной секции кожи спины при делеции *Itpr3*^{-/-}.

Fig. 9. Hair cycle abnormalities in experimental deletion of the *Itpr3* gene: *a* – side view, 5 weeks; *b* – hair morphology (bar 50 mm), more loose fibers in case of deletion; *c, d* – dorsal view, 8 weeks and 6 months; *e* – skin structure abnormalities, *C* – tail side, *R* – skull side; *f* – outer and inner sides of the skin in the *Itpr3*^{-/-} deletion, with the red line indicating the boundary of the alopecia area; *g* – hematoxylin-eosin staining of the sagittal section of the dorsal skin at *Itpr3*^{-/-} deletion.

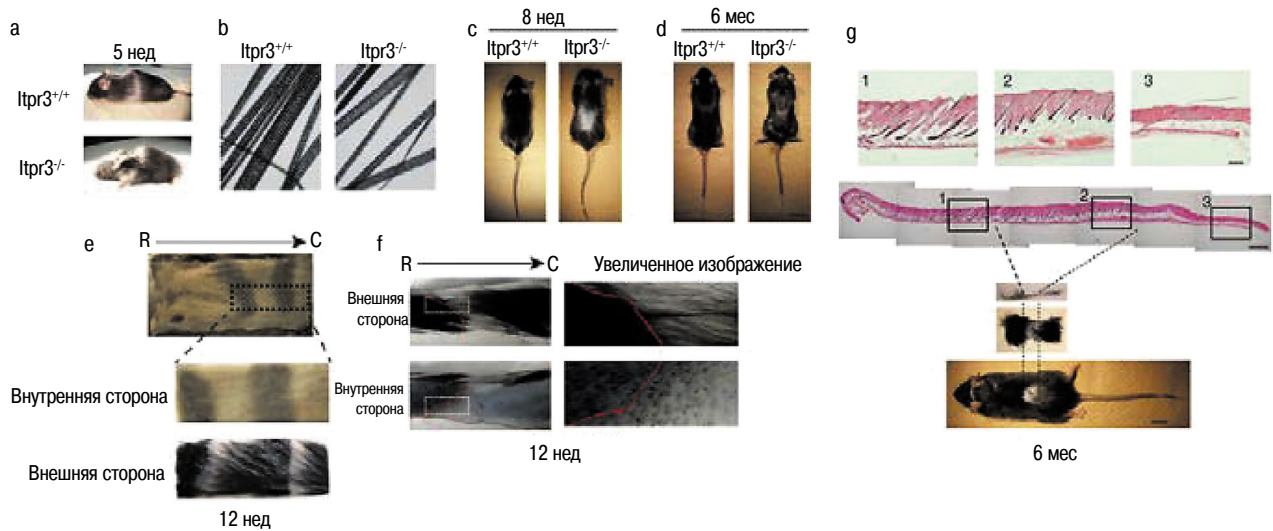
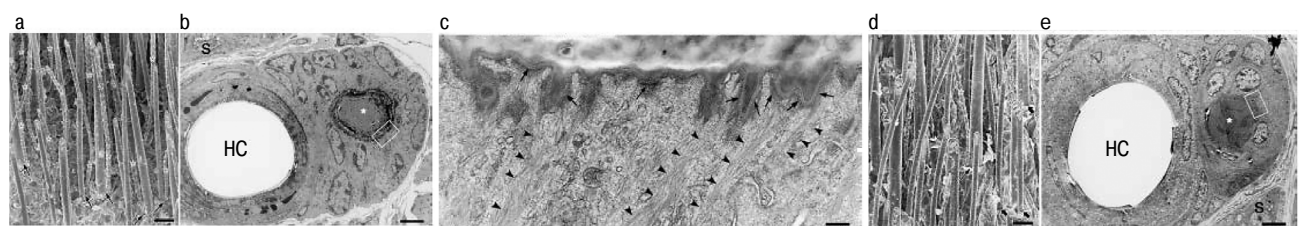


Рис. 10. Нарушения цитоскелета при делеции гена *Itpr3* в волосяных фолликулах: *a* – корневые части многих волос в фазе телогена охвачены кутикулой с «зубчатостями» (звездочки) и смешиваются с более толстыми анагеновыми волосами, покрытыми гладкой кутикулой; *b* – нормальный волосяной фолликул, * – волос, *S* – сальные железы; *c* – тонкие корни волос встречаются довольно редко (звездочки), волосяные каналы заняты одиночными волосами в фазе анагена (толстые стрелки) или смешанными волосами в фазах анагена и телогена (тонкие стрелки); *d* – расслоение кератина (стрелки) при делеции; *e* – волосяной фолликул при делеции гена.

Fig. 10. Cytoskeletal abnormalities in the *Itpr3* gene deletion in hair follicles: *a* – the root parts of many hairs in the telogen phase are covered by a serrated cuticle (asterisks) and are mixed with thicker anagen hairs covered by a smooth cuticle; *b* – normal hair follicle, * – hair, *S* – sebaceous glands; *c* – thin hair roots are quite rare (asterisks), hair channels are occupied by single hairs in anagen phase (thick arrows) or mixed hairs in anagen and telogen phases (thin arrows); *d* – keratin foliating (arrows) in gene deletion; *e* – hair follicle in gene deletion.



Mn-зависимые галактозилксилозил-глюкуронозилтрансферазы играют важную роль в биосинтезе таких гликозаминогликанов, как хондроитинсульфат, дермансульфат, гепарансульфат. Mn-зависимые β-галактозилтрансферазы участвуют в биохимических модификациях гликозаминогликанов, и активность этих ферментов оказывает значительное влияние на структуру внеклеточного матрикса соединительной ткани. Например, дефицит Mn-зависимой ксилозил-бета-1,4-галактозилтрансферазы 7 (ген *B4GALT7*) связан с одной из форм синдрома Элерса-Данло (склонность к вывихам, хрупкая или гиперэластичная кожа, хрупкие кровяные сосуды и т.д.) [1]. Активность всех этих ферментов резко снижается при дефиците Mn, необходимого для образования соответствующих активных центров ферментов.

Mn, включенный в состав антиоксидантных ферментов супероксиддисмутаз, также дает антиоксидантный эффект. Недостаточная активность антиоксидантного фермента Mn-супероксиддисмутаза ускоряет старение кожи [44]. Дотации Mn защищают фибробласты кожи человека от окислительного повреждения, вызываемого при воздействии ультрафиолетового излучения или перекиси водорода на клетки в культуре [45].

Mn необходим для экспрессии интегринов, участвующих в процессах ранозаживления. Интегрины, экспрессируемые кератиноцитами базального слоя (α2β1, α3β1, α6β4 и αVβ5), играют существенную роль в реэпителизации ран. Экспрессия этих интегринов регулируется цинком, медью и Mn. Действие цинка направлено преимущественно на интегрины α3,

$\alpha\beta$, αV , влияющие на клеточную подвижность в фазе пролиферации заживления ран, а действие меди – на интегрин $\alpha 2$, $\beta 1$ и $\alpha 6$, экспрессируемые кератиноцитами на заключительной фазе заживления. Mn индуцирует экспрессию интегринов $\alpha 6$, αV , $\alpha 2$, $\beta 1$, $\alpha 6$, что важно и для фазы пролиферации, и для заключительной фазы ранозаживления [46].

Фолаты и кожа

Фолаты являются важным ростовым фактором деления клеток и необходимы для обмена гомоцистеина. Дефицит фолатов ассоциирован с развитием провоспалительных реакций. Уровень сывороточного витамина B_{12} и фолиевой кислоты значительно ниже при папуло-пустулезной розацеа – хроническом воспалительном заболевании кожи [47]. Уровни фолиевой кислоты обратно пропорциональны уровням провоспалительных маркеров (фактора некроза опухоли α , интерлейкина- 1β и -12) [48].

Фолиевая кислота способствует заживлению ран у мышей с диабетом путем подавления окислительного стресса [49]. В клиническом исследовании показано, что она стимулирует заживление ран на слизистой оболочке полости рта [50], язв диабетической стопы [51], поддерживает синтез коллагена и повышает упругость кожи человека [52].

МИ и цикл роста волос

Различают три стадии развития волосяного фолликула: анаген (период роста), катаген (переход от одной стадии к другой) и телоген (период покоя). В поддержании цикла принимает непосредственное участие внутриклеточный рецептор ИФЗ (ген *IP3R3*). Повышение экспрессии гена рецептора отмечается во время апоптоза и роста клеток волосяного фолликула [53] (рис. 8).

Инозитолтрифосфатный рецептор 3-го типа (ген *Itpr3*) экспрессируется в волосяных фолликулах и играет важную роль в регуляции цикла волос. Делеция гена *Itpr3* в эксперименте у мышей приводила к выраженной алопеции, характеризовавшейся циклическим выпадением и отрастанием волос [54]. Полоса алопеции проходила вдоль оси тела (рис. 9). Хотя рост волос и активность клеток волосяного матрикса в фазе анагена были нормальными при делеции гена *Itpr3* (-/-), волосы на телогеновой стадии были слабо прикреплены к волосяным фолликулам и легко удалялись (в отличие от более крепко прикрепленных волос в контрольной группе без делеции гена *Itpr3*, +/-). Отмечено, что при делеции гена *Itpr3* кератиноциты, окружающие волосы в телогеновой фазе, характеризуются разреженными нитями кератина [54] (рис. 10).

Таким образом, МИ, ДХИ и их синергисты – Mn и фолиевая кислота – способствуют поддержанию нормального состояния кожи и ее придатков. В России зарегистрирован витаминно-минеральный комплекс Дикироген® (Pizeta Pharma, Италия), включающий 1 тыс. мг МИ и 200 мг ДХИ (т.е. в соотношении 5:1), фолиевую кислоту (200 мкг) и Mn (5 мг). Дикироген® рекомендован для улучшения функционального состояния женской репродуктивной системы, в том числе при нарушениях менструального цикла, предменструальном синдроме, гиперандрогении (в том числе СПЯ) и для прегравидарной подготовки. Mn в составе средства Дикироген® представлен в виде органической соли (пироглутамата марганца), характеризующейся хорошими органолептическими свойствами, высокой биодоступностью и низкой токсичностью.

Беременным и кормящим женщинам Дикироген® рекомендовано принимать по согласованию и под наблюдением врача.

Рис. 11. Синергизм МИ/ДХИ и Mn в поддержании состояния кожи, волос и ногтей.

Fig. 11. Synergism of MI/DCHI and Mn in maintaining of skin, hair and nails condition.



Заключение

В практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога часто встречаются пациентки, предъявляющие жалобы на выпадение волос и ухудшение состояния кожи, в том числе замедленное заживление ран. Надлежащее восстановление целостности кожи после повреждений той или иной природы необходимо для поддержания барьерной функции кожи, оно имеет важное эстетическое значение.

МИ и ДХИ необходимы для внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов инсулина и от других гормональных рецепторов, поэтому на состояние кожи и ее придатков влияет гомеостаз инозитолов.

Дотации МИ/ДХИ способствуют увеличению чувствительности клеток к различным гормонам, поддержке роста различных типов клеток кожи (кератиноцитов, фибробластов, эпителиоцитов), улучшению структуры, микроциркуляции и цвета кожи. Регенерирующий, противовоспалительный, антиоксидантный эффекты инозитолов могут быть дополнены синергизмом с Mn (рис. 11).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Исследование выполнено по гранту Российского Научного Фонда (проект №20-12-00175), ИГХТУ.

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

Литература/References

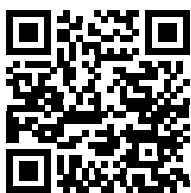
1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты и репродуктивное здоровье. Руководство. 2-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022, 832 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Micronutrients and reproductive health. Management. 2nd edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2022, 832 p. (in Russian)].
2. Лиманова О.А., Громова О.А., 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. *Effective pharmacotherapy*. 2013;28:32-41 (in Russian)].
3. Claxson A, Morris C, Blake D, et al. The anti-inflammatory effects of D-myoinositol-1,2,6-trisphosphate (PP56) on animal models of inflammation. *Agents Actions*. 1990;29(1-2):68-70. DOI:10.1007/BF01964724
4. Catolla-cavalcanti A. Effect of inositol on cicatrization time of burns. *Minerva Med*. 1955;46(80):838-40.
5. Plascencia Gómez A, Vega Memije ME, Torres Tamayo M, Rodríguez Carreón AA. Skin disorders in overweight and obese patients and relationship with insulin. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(2):178-85. DOI:10.1016/j.ad.2013.09.008
6. Hrynyk M, Neufeld RJ. Insulin and wound healing. *Burns*. 2014;40(8):1433-46. DOI:10.1016/j.burns.2014.03.020
7. Liu Y, Petreaca M, Yao M, Martins-Green M. Cell and molecular mechanisms of keratinocyte function stimulated by insulin during wound healing. *BMC Cell Biol*. 2009;10:1. DOI:10.1186/1471-2121-10-1
8. Chen X, Liu Y, Zhang X. Topical insulin application improves healing by regulating the wound inflammatory response. *Wound Repair Regen*. 2012;20(3):425-34. DOI:10.1111/j.1524-475X.2012.00792.x
9. Gauglitz GG, Toliver-Kinsky TE, Williams FN, et al. Insulin increases resistance to burn wound infection-associated sepsis. *Crit Care Med*. 2010;38(1):202-8. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181b43236
10. Tuvdendorj D, Zhang XJ, Chinkes DL, et al. Intensive insulin treatment increases donor site wound protein synthesis in burn patients. *Surgery*. 2011;149(4):512-8. DOI:10.1016/j.surg.2010.10.021
11. Otranto M, Nascimento AP, Monte-Alto-Costa A. Insulin resistance impairs cutaneous wound healing in mice. *Wound Repair Regen*. 2013;21(3):464-72. DOI:10.1111/wrr.12042
12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Уварова Е.В., и др. Систематический анализ биологических ролей и фармакологических свойств D-хироинозитола. *Гинекология*. 2020;22(3):21-8 [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):21-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/20795696.2020.3.200210
13. Baillargeon JP, Iuorno MJ, Apridonidze T, Nestler JE. Uncoupling between insulin and release of a D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(2):127-36. DOI:10.1089/met.2009.0052
14. Croze ML, Vella RE, Pillon NJ, et al. Chronic treatment with myo-inositol reduces white adipose tissue accretion and improves insulin sensitivity in female mice. *J Nutr Biochem*. 2013;24(2):457-66. DOI:10.1016/j.jnutbio.2012.01.008
15. Wang JM, Qiu Y, Yang ZQ, et al. Inositol-Requiring Enzyme 1 Facilitates Diabetic Wound Healing Through Modulating MicroRNAs. *Diabetes*. 2017;66(1):177-92. DOI:10.2337/db16-0052

16. Rezvani O, Shabbak E, Aslani A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effects of topical insulin on wound healing. *Ostomy Wound Manage.* 2009;55(8):22-8.
17. Januszewski M, Issat T, Jakimiuk AA, Santor-Zaczynska M. Metabolic and hormonal effects of a combined Myo-inositol and d-chiro-inositol therapy on patients with polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol.* 2019;90(1):7-10. DOI:10.5603/GP.2019.0002
18. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):2001-5. DOI:10.1210/jcem.83.6.4886
19. Munir I, Yen HW, Geller DH, et al. Insulin augmentation of 17alpha-hydroxylase activity is mediated by phosphatidyl inositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology.* 2004;145(1):175-83. DOI:10.1210/en.2003-0329
20. Zacchè MM, Caputo L, Filippis S, et al. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25(8):508-13. DOI:10.1080/09513590903015544
21. Costantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009;13(2):105-10.
22. Giordano D, Corrado F, Santamaria A, et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause.* 2011;18(1):102-4. DOI:10.1097/gme.0b013e3181e8e1b1
23. Gordon PR, Mawhinney TP, Gilchrest BA. Inositol is a required nutrient for keratinocyte growth. *J Cell Physiol.* 1988;135(3):416-24. DOI:10.1002/jcp.1041350308
24. Goren I, Müller E, Schiefelbein D, et al. Akt1 controls insulin-driven VEGF biosynthesis from keratinocytes: implications for normal and diabetes-impaired skin repair in mice. *J Invest Dermatol.* 2009;129(3):752-64. DOI:10.1038/jid.2008.230
25. Zhao M, Song B, Pu J, et al. Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase-gamma and PTEN. *Nature.* 2006;442(7101):457-60. DOI:10.1038/nature04925
26. Slominski A, Zbytek B, Zmijewski M, et al. Corticotropin releasing hormone and the skin. *Front Biosci.* 2006;11:2230-48. DOI:10.2741/1966
27. Zbytek B, Slominski AT. Corticotropin-releasing hormone induces keratinocyte differentiation in the adult human epidermis. *J Cell Physiol.* 2005;203(1):118-26. DOI:10.1002/jcp.20209
28. Ashrafpour H, Huang N, Neligan PC, et al. Vasodilator effect and mechanism of action of vascular endothelial growth factor in skin vasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004;286(3):H946-54. DOI:10.1152/ajpheart.00901.2003
29. Lo Vasco VR, Leopizzi M, Chiappetta C, et al. Expression of phosphoinositide-specific phospholipase C enzymes in human skin fibroblasts. *Connect Tissue Res.* 2013;54(1):1-4. DOI:10.3109/03008207.2012.712584
30. Ehrlich HP, Diez T. Role for gap junctional intercellular communications in wound repair. *Wound Repair Regen.* 2003;11(6):481-9. DOI:10.1046/j.1524-475x.2003.11616.x
31. Tarnow P, Cassuto J, Jönsson A, et al. Effects of D-myo-Inositol-1,2,6-triphosphate on eicosanoid formation in burned skin. *J Surg Res.* 1996;62(1):1-4. DOI:10.1006/jsre.1996.0163
32. Okuda Y, Sawada T, Mizutani M, et al. Restoration of myo-inositol uptake by eicosapentaenoic acid in human skin fibroblasts cultured in high-glucose medium. *Life Sci.* 1995;57(5):PL71-4. DOI:10.1016/0024-3205(95)00287-g
33. Buscà R, Ballotti R. Cyclic AMP a key messenger in the regulation of skin pigmentation. *Pigment Cell Res.* 2000;13(2):60-9. DOI:10.1034/j.1600-0749.2000.130203.x
34. Bazan HE, King WD, Rossowska M. Metabolism of phosphoinositides and inositol polyphosphates in rabbit corneal epithelium. *Curr Eye Res.* 1985;4(7):793-801. DOI:10.3109/02713688509020036
35. Sekulic A, Kim SY, Hostetter G, et al. Loss of inositol polyphosphate 5-phosphatase is an early event in development of cutaneous squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3(10):1277-83. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-10-0058
36. Tarnow P, Jönsson A, Rimbäck G, Cassuto J. Increased dermal perfusion after skin burn injury by D-myo-inositol-1,2,6-trisphosphate. *Burns.* 1996;22(5):363-8. DOI:10.1016/0305-4179(95)00173-5
37. Soto X, Li J, Lea R, et al. Inositol kinase and its product accelerate wound healing by modulating calcium levels, Rho GTPases, and F-actin assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(27):11029-34. DOI:10.1073/pnas.1217308110
38. Wang C, Lu S, Li J, et al. Effects of dietary myo-inositol on growth, antioxidative capacity, and nonspecific immunity in skin mucus of taimen *Hucho taimen* fry. *Fish Physiol Biochem.* 2020;46(3):1011-8. DOI:10.1007/s10695-020-00766-z
39. Ma J, Feng S, Ai D, Liu Y. D-Pinitol Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in a Mouse Model via the NF-κB Pathway. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2019;38(3):285-95. DOI:10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2019030782
40. Kimura M. Function and disease in manganese. *Nihon Rinsho.* 2016;74(7):1186-91.
41. Громова О.А., Андреева Е.Н., Торшин И.Ю., и др. Системно-биологический анализ ролей марганца в акушерстве и гинекологии: репродуктивное здоровье женщины, регуляция менструального цикла и профилактика пороков развития плода. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2020;19(1):103-13 [Gromova OA, Andreeva EN, Torshin IY, et al. A systemic biological analysis of the role of manganese in obstetrics and gynaecology: women's reproductive health, menstrual cycle regulation and prevention of fetal malformations. *Vopr ginekolog akus perinatol (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2020;19(1):103-13 (in Russian)]. DOI:10.20953/1726-1678-2020-1-103-113
42. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимировна И.С., и др. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. *Земский врач.* 2013;2(19):34-8 [Kerimkulova NV, Nikiforova NV, Vladimirova IS, et al. Influence of undifferentiated connective tissue dysplasia on the outcomes of pregnancy and childbirth. comprehensive examination of pregnant women with connective tissue dysplasia using data mining methods. *Country doctor.* 2013;2(19):34-8 (in Russian)].
43. Керимкулова Н.В., Серов В.Н., Никифорова Н.В., и др. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов: клинические аспекты, морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты. *Земский врач.* 2013;3(20):28-31 [Kerimkulova NV, Serov VN, Nikiforova NV, et al. The influence of undifferentiated connective tissue dysplasia on the outcomes of pregnancy and childbirth: clinical aspects, morphological and immunohistochemical features of the placenta. *Country doctor.* 2013;3(20):28-31 (in Russian)].
44. Treiber N, Maity P, Singh K, et al. The role of manganese superoxide dismutase in skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):232-5. DOI:10.4161/derm.21819
45. Parat MO, Richard MJ, Leccia MT, et al. Does manganese protect cultured human skin fibroblasts against oxidative injury by UVA, diethanol and hydrogen peroxide? *Free Radic Res.* 1995;23(4):339-51. DOI:10.3109/10715769509065255
46. Tenaud I, Sainte-Marie I, Jumbou O, et al. In vitro modulation of keratinocyte wound healing integrins by zinc, copper and manganese. *Br J Dermatol.* 1999;140(1):26-34. DOI:10.1046/j.1365-2133.1999.02603.x
47. Chung BY, Kim HO, Park CW, et al. Relationships of Serum Homocysteine, Vitamin B₁₂, and Folic Acid Levels with Papulopustular Rosacea

- Severity: A Case-Control Study. *Biomed Res Int.* 2022;2022:5479626. DOI:10.1155/2022/5479626
48. Steluti J, Miranda AM, De Carli E, et al. Unmetabolized folic acid is associated with TNF- α , IL-1 β and IL-12 concentrations in a population exposed to mandatory food fortification with folic acid: a cross-sectional population-based study in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Nutr.* 2021;60(2):1071-9. DOI:10.1007/s00394-020-02307-z
49. Zhao M, Zhou J, Chen YH, et al. Folic Acid Promotes Wound Healing in Diabetic Mice by Suppression of Oxidative Stress. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2018;64(1):26-33. DOI:10.3177/jnsv.64.26
50. Khan S, Rahman SZ, Ahad A. Local drug delivery of folic acid promotes oral mucosal wound healing. *J Dent Sci.* 2021;16(1):532-3. DOI:10.1016/j.jds.2020.07.001
51. Boykin JV Jr, Hoke GD, Driscoll CR, Dharmaraj BS. High-dose folic acid and its effect on early stage diabetic foot ulcer wound healing. *Wound Repair Regen.* 2020;28(4):517-25. DOI:10.1111/wrr.12804
52. Fischer F, Achterberg V, März A, et al. Folic acid and creatine improve the firmness of human skin in vivo. *J Cosmet Dermatol.* 2011;10(1):15-23. DOI:10.1111/j.1473-2165.2010.00543.x
53. Blackshaw S, Sawa A, Sharp AH, et al. Type 3 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor modulates cell death. *FASEB J.* 2000;14(10):1375-9. DOI:10.1096/fj.14.10.1375
54. Sato-Miyaoka M, Hisatsune C, Ebisui E, et al. Regulation of hair shedding by the type 3 IP3 receptor. *J Invest Dermatol.* 2012;132(9):2137-47. DOI:10.1038/jid.2012.141

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.07.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.09.2022



OMNIDOCTOR.RU