

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.², Калачева А.Г.¹, Семенов В.А.³, Рудаков К.В.²

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия; ³ФГБОУ ВО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия

¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8; ²141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, 9; ³650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А

МексиВ 6 как результат фортификации этилметилгидроксипиридина сукцината магнием и пиридоксином: протеомные эффекты

Эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС) зависит от концентрации и активности белков протеома. Важным условием эффективности ЭМГПС является обеспеченность организма пиридоксином и магнием, так как эти микронутриенты принципиально необходимы для поддержания функции нейронов.

Цель исследования – анализ биологических эффектов пиридоксин- и магниев-зависимых белков, обеспечивающих молекулярные механизмы мультитаргетного действия ЭМГПС, пиридоксина и магния.

Материал и методы. В геномных и протеомных базах данных были найдены белки, взаимодействующие с пиридоксином, и белки, взаимодействующие с магнием. Список из 78 витамин-В₆-зависимых белков, составленный на основе имеющихся аннотаций генома человека в базах данных NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT и HumanProteomeMap, анализировали посредством метода функционального связывания. Тот же метод был применен и для анализа списка из 720 магниев-зависимых белков.

Результаты. Анализ показал, что 78 пиридоксин-зависимых белков протеома необходимы для: 1) синтеза и переработки аминокислот; 2) энергетического метаболизма клеток (синтез АТФ) и 3) синтеза нейротрансмиттеров и мембран нейронов. Препарат МексиВ 6 имеет многочисленные синергидные взаимодействия молекулы ЭМГПС, пиридоксина и магния. Комбинирование компонентов ЭМГПС, пиридоксина и магния в составе Мекси В6 (тройственный синергизм) позволяет прогнозировать у препарата более выраженные клинические эффекты, чем у молекулы ЭМГПС, что проявляется в антигипоксическом и антиоксидантном действии, улучшении синаптической передачи сигнала, обезвреживании гомоцистеина, а также в регуляции липидного и углеводного обмена (восстановление чувствительности клеток к инсулину и углеводам у пациентов с атеросклерозом, а также из группы риска развития сахарного диабета, ожирения). Усиление эффектов ЭМГПС пиридоксином и магнием может повысить эффективность действия препарата.

Ключевые слова: этилметилгидроксипиридина сукцинат; магниев; пиридоксин; системная биология; биоинформатика; фармакокинетика; фармакодинамика; МексиВ 6; механизм действия.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ и др. МексиВ 6 как результат фортификации этилметилгидроксипиридина сукцината магнием и пиридоксином: протеомные эффекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):38–44.

MexiB 6 as a result of fortification of ethylmethylhydroxypyridine succinate with magnesium and pyridoxine: Proteome effects

Gromova O.A.¹, Torshin I.Yu.², Kalacheva A.G.¹, Semenov V.A.³, Rudakov K.V.²

¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia; ²Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Moscow Region, Russia; ³Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia;

¹8, Sheremetevsky Pr., Ivanovo 153000; ²9, Institutsky Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700; ³22A, Voroshilov St., Kemerovo 650056

The efficacy of ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS) depends on the concentration and activity of proteomic proteins. To provide the body with magnesium and pyridoxine is an important condition for the efficacy of EMHPS because these micronutrients are essential for maintaining neuronal function.

Objective: to analyze the biological effects of pyridoxine- and magnesium-dependent proteins providing the molecular mechanisms of multi-targeted action of EMHPS, pyridoxine, and magnesium.

Material and methods. Proteins that interact with both pyridoxine and magnesium were found in the genomic and proteomic databases. A list of 78 vitamin B₆-dependent proteins, which is based on the available human genome records in NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT, and HumanProteomeMap databases, was analyzed using a functional binding assay. The same assay was also applied to analyze a list 720 magnesium-dependent proteins.

Results. The analysis has shown that 78 pyridoxine-dependent proteomic proteins are necessary for: 1) the synthesis and processing of amino acids; 2) cell energy metabolism (ATP synthesis), and 3) the synthesis of neurotransmitters and neuronal membranes. MexiB 6 has numerous synergistic interactions between the molecules of EMHPS, pyridoxine, and magnesium. The combination of the components of EMHPS, pyridoxine and magnesium in MexiB 6 (triple synergism) allows prediction that the drug has more pronounced clinical effects than the molecules of EMHPS, which emerges in its antihypoxic and antioxidant activities, the improvement of synaptic transmission of a signal, the neutralization of homocysteine, and the regulation of lipid and carbohydrate metabolism (restoration of cell sensitivity to insulin and carbohydrates in

patients with atherosclerosis and in those at risk for diabetes mellitus or obesity). Pyridoxine- and magnesium-induced potentiation of the effects of EMHPS may enhance its activity.

Keywords: ethylmethylhydroxypyridine succinate; magnesium; pyridoxine; systems biology; bioinformatics; pharmacokinetics; pharmacodynamics; MexiB 6; mechanism of action.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, et al. MexiB 6 as a result of fortification of ethylmethylhydroxypyridine succinate with magnesium and pyridoxine: Proteome effects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(4):38–44.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-4-38-44>

Ответ пациента на терапию тем или иным препаратом зависит от состояния его протеома. В клинической фармакологии имеется немало подобных примеров: так, мочегонный эффект фуросемида не достижим при гипонатриемии, даже при достаточной питьевой нагрузке. Поэтому фуросемид рассматривается как эффективный петлевой диуретик, но при условии нормоальбуминемии [1]. Та же зависимость наблюдается и при использовании нейропротекторного средства этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС). Одним из основных механизмов действия ЭМГПС считается антиоксидантный эффект [2]. Соответственно, эффективность ЭМГПС неизбежно зависит от состояния антиоксидантного ресурса конкретного пациента, т. е. от активности белков антиоксидантной защиты (супероксид дисмутаза, каталаза, глутатион синтетаза и др.).

Результаты проведенного ранее хемореактивного моделирования ЭМГПС [3] показали, что данная молекула может характеризоваться гораздо более широким спектром фармакологических свойств, чем просто антиоксидантный эффект, который хорошо известен для ЭМГПС. По данным хемореактивного моделирования, ЭМГПС является агонистом рецепторов ацетилхолина, рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и каннабиноидов; противовоспалительное действие молекулы ЭМГПС может осуществляться за счет ингибирования ферментов биосинтеза провоспалительных простагландинов и др. [3].

Реализация установленных в ходе хемореактивного анализа новых клинических эффектов ЭМГПС в существенной степени зависит от активности специфических белков протеома. Важно отметить, что активность более 70 белков протеома связана с пиридоксаль-5-фосфатом, производным пиридоксина, и более 700 белков – с магнием.

В настоящей статье рассматриваются протеомные эффекты пиридоксина и магния, имеющие принципиальное значение для реализации действия ЭМГПС. Деформированный по пиридоксину и магнию обмен снижает эффективность фармакотерапии [4]. В частности, можно предположить, что недостаточность пиридоксина и магния у пациента может уменьшить нейропротекторный потенциал ЭМГПС. Дело в том, что молекулярно-биологические эффекты витамина В₆ (производные пиридоксина) обширны и включают влияние на метаболизм аминокислот, синтез нейротрансмиттеров, биосинтез витаминов. Действие пиридоксина проявляется в результате связывания производного пиридоксина, пиридоксаль-5-фосфата, со специфическими белками протеома. Роль магния также весьма существенна и включает ингибирование ионом магния глутаматных NMDA-рецепторов (избыточная активация кото-

рых связана с эксайтотоксичностью при ишемии мозга), устранение избыточного уровня катехоламинов и др. [4].

Для установления молекулярных механизмов синергизма между ЭМГПС, пиридоксином и магнием в настоящей статье рассмотрены эффекты пиридоксина и магния в рамках постгеномной медицины: воздействие на геном (совокупность всех генов организма), транскриптом (совокупность всех РНК), протеом (совокупность всех белков) и метаболом (совокупность всех метаболитов; рис. 1).

Важно подчеркнуть, что только специфические взаимодействия пиридоксина и иона магния с белками протеома отвечают за широкий круг нейропротекторных и других эффектов пиридоксина и магния. Проведенный нами поиск по базам данных протеома человека (NCBIPROTEIN, EMBL, UNIPROT, HumanProteomeMap – HPM, BIOCYS-HUMAN и др.) показал, что в протеоме человека существуют 78 витамин-В₆-зависимых белков и 720 белков, активность которых так или иначе регулируется уровнем ионов магния (см. рис. 1).

Цель настоящей работы – анализ биологической эффективности пиридоксин- и магний-зависимых белков, обеспечивающих молекулярные механизмы мультитаргетного действия ЭМГПС, пиридоксина и магния.

Материал и методы. Список из 78 витамин-В₆-зависимых белков, составленный на основе имеющихся аннотаций генома человека в базах данных NCBIPROTEIN, EMBL, UNIPROT и HPM, анализировали посредством метода функционального связывания [5]. Тот же метод применен и для анализа списка из 720 магний-зависимых белков. При использовании метода анализа функциональных взаимосвязей каждый белок протеома человека был представлен строкой в списке, включающем: 1) список эссенциальных кофакторов белка (в том числе с указанием потребности ионов магния и производных пиридоксина для активности рассма-

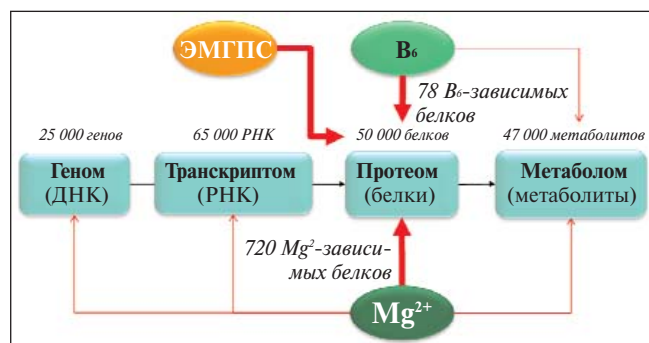


Рис. 1. Эффекты ионов магния, пиридоксина и ЭМГПС с точки зрения постгеномной медицины, системной биологии и биоинформатики

триваемого белка); 2) список моногенных заболеваний, связанных с полной или частичной потерей активности этого белка и соответствующего гена; 3) список клинических симптомов рассматриваемых моногенных заболеваний и др. Далее в полученном списке выделены гены, соответствующие белкам из списка магний-зависимых белков (или витамин-В₆-зависимых белков), и проведены последующие анализы биологических эффектов этих белков на основании статистических критериев (критериев χ^2 , Вилкоксона – Манна – Уитни и теста Стьюдента). Для статистической обработки материала использовали прикладную программу Statistica 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

Результаты. В ходе анализа среди известных 50 057 белков протеома человека было выделено 20 180 аннотированных белков протеома (т. е. белков, для которых установлены хотя бы основные биологические эффекты). Среди 20 180 белков 78 являлись витамин-В₆-зависимыми и 720 – магний-зависимыми. Поскольку анализ всех этих белков в рамках настоящей статьи не представляется возможным, были рассмотрены различные способы системно-биологической группировки (кластеризации) этих белков.

Протеомный анализ эффектов пиридоксина

Витамин В₆ является эссенциальным микронутриентом, для которого разработаны нормы потребления. Около 80% витамина В₆ содержится в мышцах, печени, миокарде и почках. Витамин В₆ является важным синергистом магния, повышающим его всасывание в желудочно-кишечном тракте [4–7].

Нами выделено 78 В₆-зависимых белков протеома. Анализ биологических эффектов В₆-зависимых белков, аннотированных в соответствии с международной номенклатурой GeneOntology (GO), позволил установить биологические эффекты белков, специфично ассоциированных именно с действием витамина В₆:

- *метаболизм аминокислот* (L-цистеина, L-фенилаланина, L-аланина, L-аспартата, L-серина, L-глутамата, L-триптофана, L-лизина), а также *активность трансаминаз*. При недостатке витамина В₆ может отмечаться повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), что отражает гибель клеток при алкоголизме, сердечной недостаточности, циррозе и т. д. Дефицит витамина В₆ приводит к тому, что аминокислоты не переаминируются, не включаются в синтетические процессы; нарастает цитотоксичность клеток, а репаративные процессы замедляются;
- *энергетический метаболизм клетки и синтез АТФ* (ответ на гипоксию за счет поддержания митохондриального матрикса; метаболизм 2-оксоглутарата, метаболизм глиоксилата, биосинтез пирувата, глюконеогенез, катаболизм гликогена), что важно для профилактики диабета, глюкозотолерантности и метаболического синдрома;
- *поддержание биологических эффектов синергидных пиридоксину микронутриентов* (магний, фолаты, селен). Синергизм этих микронутриентов проявляется в активации фолатного цикла, важного для обезвреживания гомоцистеина и снижения тромбообразования;
- *неврологические эффекты* (биосинтез сфинголипидов, биосинтез ГАМК, миелина). Витамин В₆ играет важную роль в поддержании синтеза миелина. При дефиците витамина В₆ увеличивается риск алкогольной или диабетической полиневропатии, судорог, болевого синдрома.

Эти биологические эффекты витамин-В₆-зависимых белков обуславливают определенный спектр врожденных заболеваний, связанных с нарушениями активации В₆-зависимых белков протеома человека. Анализ таких заболеваний, представленных в базах данных OMIM, ORPHA, ICD-10, позволил выделить диагнозы по МКБ-10, специфически ассоциированные с В₆-зависимыми белками протеома человека. Так, дефицит активности пиридоксин-зависимых белков был достоверно связан с нарушениями метаболизма аминокислот (E72 Другие нарушения обмена аминокислот; E70 Нарушения обмена ароматических аминокислот), эпилепсией (G40 Эпилепсия), нарушениями кроветворения (D58 Другие наследственные гемолитические анемии; D72 Другие нарушения белых кровяных клеток) [8].

Связь между обеспеченностью витамином В₆, цереброваскулярными и/или нейродегенеративными заболеваниями продемонстрирована в ряде клинических исследований и метаанализов. Например, метаанализ 5 рандомизированных исследований показал, что назначение пиридоксина в сочетании с другими витаминами группы В пациентам с легкими когнитивными расстройствами или начальными стадиями болезни Альцгеймера достоверно улучшало показатели памяти ($p < 0,05$) [8].

В рандомизированном исследовании 8164 пациентов с ишемическим инсультом прием в течение 3–4 лет высокодозных форм витаминов группы В (2 мг фолиевой кислоты, 25 мг витамина В₆, 500 мкг витамина В₁₂) приводил к достоверному снижению уровня гомоцистеина (на 4 мкмоль/л; $p < 0,001$), который является фактором риска инсульта и деменции альцгеймеровского типа [9]. Кроме того, данная комбинация витаминов группы В способствовала снижению риска повторного инсульта и смертности от сосудистых заболеваний в среднем на 9% [относительный риск (ОР) 0,91; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,82–1,00; $p = 0,05$] [10].

Заметим, что в 1 таблетку препарата МексиВ 6 входит 10 мг пиридоксина, при приеме по 1 таблетке 3 раза в сутки это соответствует 30 мг/сут, а при максимальном приеме по 2 таблетки 3 раза в сутки – 60 мг/сут. Такая доза эффективна для профилактики гипергомоцистеинемии (см. ниже).

Результаты анализа магний-зависимых белков протеома человека

Мы провели кластерный анализ всех магний-зависимых белков в соответствии с их биохимическими функциями. Анализ биологических функций магний-зависимых белков, аннотированных по номенклатуре GeneOntology (GO), позволил установить 46 биологических активностей белков, специфично ассоциированных с эффектами магния. Выделено 6 основных направлений воздействия магния на организм:

- *неврологические эффекты* – осуществляются при участии ионов магния в синаптической передаче сигнала в комбинации с дофамином, NMDA-рецепторами, в многочисленных сигнальных путях в комбинации с другими нейротрансмиттерами (сигнальными G(s)-, G(i)- и G(z)-белками, ионами кальция, фосфолипазой С, которые участвуют в реализации эффектов серотонина, адреналина, дофамина и др.). Баланс нейротрансмиттеров обеспечивает физиологическое течение процессов возбуждения-торможения, памяти, эмоциональной активности, моторики. Нейротрофиче-

ские эффекты магния реализуются при участии сигнальных путей MAPK/MEKK/PI3K и фосфорилирования белка CREB через активацию кальмодулинкиназы и ряда аденилатциклаз, т. е. магний играет важную роль в энергетическом обеспечении нейронов и их защите от ишемии и гипоксии. В практике врачей пациенты с уровнем магния в плазме крови $<0,80$ ммоль/л, а в эритроцитах $<1,65$ ммоль/л встречаются достаточно часто (40–70% популяции) и характеризуются повышенным риском ишемического инсульта и замедленным периодом реабилитации [4, 6];

- *процессы передачи сигналов от рецепторов внутрь клеток* — проходят при участии сигнальных G(s)-, G(i)- и G(z)-белков (которые, в частности, регулируют активацию G-белка управляемых калиевых каналов), сигнальных каскадов с вовлечением ионов кальция, фосфолипазы C, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, инозитолфосфатов (каскады RAF/MAPK/MEKK/AKT/PI3K) и фосфорилирования CREB. К генам, транскрипция которых регулируется CREB, относится ген нейротрофина, ген мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и многих других нейропептидов (соматостатина, энкефалина). Работа этих сигнальных путей обеспечивает пластичность нервных процессов, долговременную память, адаптацию к стрессовым ситуациям, противодействует снижению работоспособности, слабости, развитию заболеваний ЦНС;

- *энергетический метаболизм* — помимо митохондриального синтеза АТФ, магний вовлечен в важнейшие реакционные пути метаболизма углеводов: регулирование секреции инсулина и гликолиз. Это имеет существенное значение для профилактики повреждения и сохранности функций ЦНС при глюкозотолерантности, инсулинорезистентности, сахарном диабете, нерациональной диете (избыточное потребление простых сахаров, насыщенных жиров);

- *сердечно-сосудистые эффекты* — к ним относятся: 1) адекватную диастолу, поддержание цикла сокращения/расслабления сарколеммы мышц, нормализацию ритма сердца за счет регуляции активности кальциевых и калиевых каналов; 2) профилактику тромбообразования за счет участия в поддержании метаболизма холестерина и длинноцепочечных жирных кислот посредством кофермента-А, регуляции свертывания крови (дегрануляция тромбоцитов, сигнальный путь тромбина через протеиназа-активированные рецепторы, сигнальный путь тромбоксана, адгезии тромбоцитов к коллагену);

- *поддержание структуры соединительной ткани* — осуществляется ионами магния через реакционные пути рецепторов факторов роста фибробластов (FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4), фактора роста эпидермиса (EGFR), взаимодействие с внеклеточной матрицей и другими клетками, биосинтез протеогликанов внеклеточного матрикса. Клиническое значение этих эффектов магния выражается в поддержании структуры соединительной ткани сосудов (эластина артериальных сосудов, различных типов коллагена клапанного аппарата сердца, стенок вен, соединительнотканых структур сердечной сумки, капсулы почек, связок и суставов) [4];

- *иммунологические эффекты* — ионы магния проявляют противовоспалительное действие за счет регулирования активности провоспалительного белка NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), сигнального пути интерферона-гамма и сигнального пути интерлейкина (ИЛ) 1, что препятствует формированию хронического вос-

палительного процесса и эндотелиальной дисфункции сосудов. Ионы магния снижают избыточную активность NF-κB. Нормальная активность белка NF-κB контролирует гены иммунного ответа, факторы транскрипции, апоптоза и клеточного цикла. При недостатке магния фактор NF-κB активируется, что провоцирует воспаление, снижение противоопухолевого и противовирусного иммунитета. При недостатке магния снижается антибактериальная эффективность фторхинолонов, аминогликозидов; повышается риск нежелательных эффектов аминогликозидов, фторхинолонов, макролидов из-за усиления этими антибиотиками потерь магния с мочой в течение короткого времени (часы, сутки), путем эффлюкса магния из клеток через магниевые каналы клеток (прежде всего, клеток тубулярного аппарата почек) [4].

Приведенные выше молекулярные механизмы действия магния весьма обширны и не могут быть детально проанализированы в рамках настоящей статьи. Остановимся более подробно на важной роли магния в нормализации уровня глюкозы и липидов в плазме крови.

Снижение уровня магния до $<0,80$ ммоль/л [6] ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, атеросклероза, тромбофилии, которые в свою очередь увеличивают риск цереброваскулярной патологии и ишемического инсульта (ИИ) [4, 6].

Нами выявлено 38 магний-зависимых белков, снижение активности которых способствует развитию сахарного диабета и дислипидемии. Гиперинсулинемия и гиперхолестеринемия — также важнейшие факторы риска инсульта, ассоциированные с низким уровнем магния в плазме крови [4]. Кроме того, при снижении уровня магния $<0,80$ ммоль/л неизбежно уменьшается активность гликолитических ферментов (например, гексокиназы I, фосфоглюкомутазы, енолазы и др.), а также рецептора инсулина [4], в результате чего поступление глюкозы в нейроны резко падает.

При диете с низким содержанием магния отмечаются повышение уровня триглицеридов в плазме крови (вследствие снижения активности ацил-КоАсинтетаз среднецепочечных жирных кислот, ACSM; лигаз длинноцепочечных жирных кислот, ACSL), уменьшение содержания липопротеинов высокой плотности (снижение активности лецитинхолестерин ацилтрансферазы, LCAT; активированных рецепторов, PPAR) [11–13].

В крупномасштабном исследовании ARIC (14 221 пациент в возрасте 45–64 лет) установлено, что уровень магния в сыворотке крови $>0,85$ ммоль/л снижает риск ИИ на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56–0,88; $p=0,005$) [14]. В Фремингемском исследовании (2695 обследованных в возрасте 53 ± 11 лет) было показано, что потребление магния обратно пропорционально степени кальцификации артерий: снижение риска появления атеросклеротических бляшек артерий составило 58% ($p<0,001$), аорты — 34% ($p=0,01$) при сравнении подгруппы пациентов с самым высоким потреблением магния с подгруппой пациентов с самым низким потреблением магния [15].

В целом обедненный по магнию протеом ассоциирован с нарушениями функции нервной системы (диагнозы МКБ-10 G31), энергетического метаболизма (диагнозы E74, E72, E79, E75, E20, D55), дисфункцией мышц (диагнозы G71, G72), опухолевыми заболеваниями (диагноз Z80), пороками развития (диагнозы Q87, Q04, Q80), нарушениями структуры кожи и ее придатков (диагнозы Q82, L67) [16–18].

Результаты реактоного анализа синергизма витамина В₆ и магния

Анализ синергизма действия пиридоксина и магния с использованием реактоных ролей белков (т. е. участия белков в поддержании химических реакций в организме) показал, что магний существенно дополняет биологические эффекты пиридоксина. Так, реактоные роли магния включали реализацию эффектов инсулина (улучшение поступления глюкозы в нейроны), ростовых факторов FGFR2, FGFR3 и др. (улучшение регенерации сосудистой стенки), биосинтез холестерина (улучшение липидного профиля крови) [4].

В результате анализа нами были получены список из 35 элементов реактома (молекулярных каскадов), для функционирования которых необходимы и витамин В₆ и ион магния, и списки соответствующих генов и белков. Показано, что синергидные реактоные роли В₆-зависимых и магний-зависимых белков включают энергетический метаболизм, метаболизм аминокислот, углеводов, липидов, стероидов, нейротрансмиттеров. Синергизм витамина В₆ и магния важен для регуляции свертывания крови (профилактика тромбозов, особенно при наследственно обусловленной гипергомоцистеинемии), метаболизма фолатов, витамина В₃, селена, молибдена и самого витамина В₆ (повышение биодоступности и пиридоксина, и магния из пищевого транзита, транспорт магния в клетку).

Имеющиеся данные экспериментальных, биохимических и клинических исследований подтверждают результаты протеомного анализа. Дефицит пиридоксина и магния ведет к нарушению функции почек (резко повышается риск формирования камней в почках), метаболизма костной ткани (формируются остеопороз, артрит, возникает кариес в связи с изменением состава и снижением антимикробного потенциала слюны), увеличению риска развития сахарного диабета, системного воспаления, сердечно-сосудистой патологии (инфаркта миокарда, особенно так называемой молчащей, безболевой формы, фибрилляции предсердий, аритмии типа «пируэт», синдрома удлиненного интервала QT) и цереброваскулярной патологии (ишемического инсульта) [6, 19].

Проведенный нами крупномасштабный скрининг показал, что умеренная гипомagneземия в плазме крови (<0,80 ммоль/л) встречалась у подавляющего большинства пациентов с инсультом (диагноз I63.0 – 94%), сахарным диабетом (диагнозы E11.7, E11.8 – 99%), ишемической болезнью сердца (диагнозы I20–I25 – 79%) [6]. Дефицит витамина В₆ (>15 баллов по шкале оценки гиповитаминоза В₆) отмечался у 47% обследованных (n=940). При регрессионном анализе установлено, что более высокий балл по шкале гиповитаминоза В₆ коррелировал с более низким уровнем магния в плазме крови ($r=-0,33$, $p<0,05$). Действительно, витамин В₆ способствует лучшему усвоению магния, так что недостаточность витамина В₆ снижает всасывание магния в желудочно-кишечном тракте [6].

Одним из направлений современной фармакологии является поиск и испытание фиксированных комбинаций лекарственных компонентов, которые бы дополняли и усиливали действие друг друга. Примером такой успешной комбинации может служить препарат МексиВ 6 – единственный зарегистрированный в России фортифицированный препарат, содержащий базисное действующее лекарственное веще-

ство ЭМГПС, дополненное пиридоксином и лактатом магния. Фортификация молекулы ЭМГПС в МексиВ 6 (действие трех компонентов: ЭМГПС + пиридоксин + магния лактат) позволяет по-новому рассмотреть патогенетическую терапию неврологических заболеваний, особенно у пациентов из групп риска развития недостаточности пиридоксина и магния и пациентов с диагнозами «недостаточность магния» (E61.2), «недостаточность пиридоксина» (E53.1), судорогами, эклампсией, дисплазией соединительной ткани, нарушением обезвреживания алкоголя. Эти диагнозы встречаются у 10–70% пациентов в зависимости от региона, этнической принадлежности, пола, возраста и др. [4].

Одно из важнейших направлений синергидного действия ЭМГПС, пиридоксина и магния – регуляция процессов воспаления. Хроническое воспаление вызывает атеросклероз, эндотелиальную дисфункцию, микротромбозы и тромбофилию, осложняемые дефицитом магния и пиридоксина [20] (в частности, вследствие нарушения *обезвреживания гомоцистеина*). Гипергомоцистеинемия – хорошо известный фактор риска инфаркта миокарда и ишемического инсульта [21]. Избыток гомоцистеина, промежуточного продукта обезвреживания метионина, наблюдается при недостатке пиридоксаль-5-фосфата. Гипергомоцистеинемия, которая в России обнаруживается примерно у 26% пациентов, вызывает поражение эндотелия сосудов, способствует тромбозу, микроангиопатиям и является независимым фактором раннего развития атеросклероза.

Обычно, повышение уровня гомоцистеина связывают только с недостатком активных фолатов в пище. Однако повышенный уровень гомоцистеина является также результатом дефицита витаминов В₆, В₁₂ и магния [22, 23]. Синергизм между ЭМГПС, магнием, пиридоксином в регуляции процессов воспаления заключается в защите нейронов от токсического действия гомоцистеина, так как ЭМГПС может активировать каннабиодные рецепторы CB₂ [3], а активация каннабиодных рецепторов способствует выживанию нейронов при повышенном уровне гомоцистеина [24]. При этом пиридоксаль-5-фосфат и ионы магния являются эссенциальными кофакторами, необходимыми для метаболизма фолатов и, следовательно, для обезвреживания гомоцистеина и профилактики тромбозов (рис. 2).

Эти положения, вытекающие из фундаментальных исследований, подтверждаются результатами крупномасштабных клинических исследований [25–27]. Например, в крупномасштабном исследовании, в котором участвовал 10 601 здоровый доброволец, показано, что высоким концентрациям пиридоксаль-5-фосфата в крови соответствовали более низкие уровни гомоцистеина [27]. В крупномасштабном исследовании атеросклероза (MESA), включавшем 5181 участника в возрасте 45–84 лет, установлено, что потребление магния обратно пропорционально концентрациям гомоцистеина ($p<0,001$) [26]. Таким образом, синергизм между ЭМГПС, пиридоксином и магнием весьма важен для обезвреживания гомоцистеина – такое лекарственное воздействие может существенно снизить риск развития инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, ишемического и тромботического инсульта.

Заключение. Протеом, характеризующийся низкой активностью пиридоксин- и магний-зависимых белков, снижает терапевтический эффект ЭМГПС. Это связано с тем, что недостаточность пиридоксина и магния повышает уро-

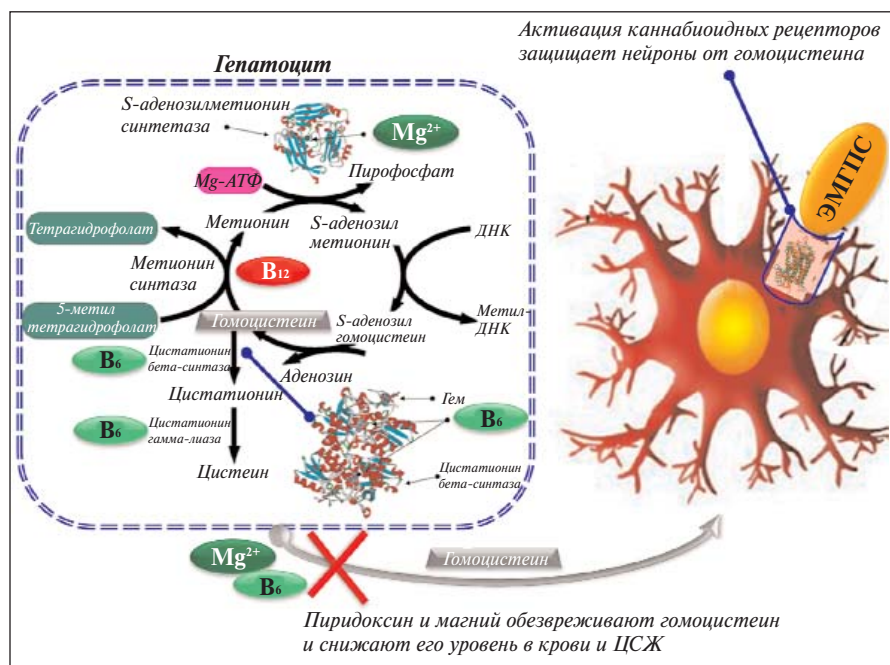


Рис. 2. Синергизм пиридоксина, магния и ЭМГПС в защите нейронов от гомоцистеина. ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

вень систолического и диастолического артериального давления, выраженность эндотелиального воспаления, увеличивает содержание триглицеридов в крови и способствует формированию глюкозотолерантности. Представленные в настоящем исследовании результаты анализа протеома человека позволили сделать следующие важные выводы.

Во-первых, биологические эффекты пиридоксина и магния весьма различны, но при этом существенно дополняют друг друга. Так, пиридоксин участвует в биосинтезе и переаминировании аминокислот (необходимое условие для нормального белкового обмена – сохранность мышечной массы, белковых фракций крови, баланса печеночных ферментов АЛТ и АСТ, целостности гепатоцитов), биосинтезе ГАМК (нормализация процессов торможения-возбуждения в ЦНС), синтезе гема (снижение риска развития анемии) и др. Магний-зависимые белки вовлечены в реализацию эффектов инсулина (профилактика инсулинорезистентности и диабета), ростовых факторов FGFR2, FGFR3 и др. (поддержание структуры соединительной ткани стенок сосудов, связок, кожи), биосинтез холестерина и др. Поэтому дополнение пиридоксина магнием приведет к взаимному усилению их клинических эффектов.

Во-вторых, установлен выраженный фармакодинамический синергизм пиридоксина и магния в синтезе АТФ, метаболизме аминокислот, углеводов, липидов, стероидов. Пиридоксин и магний-зависимые белки принципиально

необходимы для поддержания функции нейронов.

В-третьих, для более полной реализации клинического нейропротекторного действия ЭМГПС важно дополнение этой молекулы пиридоксином и магнием, что нашло отражение в комбинированном препарате МексиВ 6. Пиридоксин и магний способны существенно снижать уровень маркеров воспаления (фактор некроза опухолей, ИЛ-10, СРБ и др.) и, следовательно, улучшать прогноз у широкого круга пациентов с цереброваскулярной патологией, в том числе страдающих атеросклерозом, сахарным диабетом, имеющих гипергомоцистеинемию. Пиридоксин, участвуя в синтезе миелина, предупреждает возникновение алкогольной или диабетической полиневропатии, сосудистой деменции, болезни Альцгеймера.

Дефицит пиридоксина и магния ведет к нарушению функции почек (повышение риска возникновения уролитиаза), развитию остеопороза, артрита, снижению антимикробного иммунитета, затрудняет проведение комбинированной терапии диуретиками (фуросемид, тиазидные диуретики), некоторыми классами антибиотиков (использование у пациентов с дефицитом магния фторхинолонов, аминогликозидов характеризуется пониженной эффективностью, высоким риском нежелательных явлений в виде нефротоксичности, нейротоксичности, а макролидов – дополнительным риском удлинения интервала QT).

Недостаточная обеспеченность пациентов и пиридоксином, и магнием снижает чувствительность к терапии препаратами ЭМГПС, уменьшает период ремиссии при цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваниях, повышает риск фибрилляции предсердий, аритмии типа «пируэт», тромбозов, внезапной смерти (эти риски многократно возрастают при гипергомоцистеинемии, а также на фоне применения фуросемида, тиазидных диуретиков, фторхинолонов, гентамицина, макролидов). Для достижения максимального действия молекулы ЭМГПС требуется адекватная терапия пиридоксином и магнием у пациентов, относящихся к группе риска сниженной эффективности ЭМГПС. Очевидно, что приверженность лечению будет значительно выше при использовании одного препарата (МексиВ 6) с заданными свойствами, а не трех разных препаратов (препарата ЭМГПС, препарата магния и препарата пиридоксина).

ЛИТЕРАТУРА

1. Харкевич ДА. Основы фармакологии. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 752 с. [Kharkevich DA. *Osnovy farmakologii* [The basics of pharmacology]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 752 p.]

2. Конопля АИ, Ласков ВБ, Шульгина АА.

Иммунные и оксидантные нарушения у больных с хронической ишемией мозга и их коррекция. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015;115(11): 28-32. [Konoplya AI, Laskov VB, Shul'ginova AA. Immune and oxygen disturbances in patients

with chronic cerebral ischemia and their correction. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im S.S. Korsakova*. 2015;115(11):28-32. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro20151151128-32

3. Громова ОА, Торшин ИЮ, Федотова ЛЭ, Громов АН. Хемореактомный анализ сукци-

- ната этилметилгидроксипиридина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):53-60. [Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE, Gromov AN. Chemoreactome analysis of ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;8(3):53-60. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-53-60>
4. Torshin IYu, Gromova OA. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. New York: Nova Science Publ; 2011. 196 p.
5. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. In: *Bioinformatics in the Post-Genomic Era*. New York: Nova Biomedical Books; 2009.
6. Громова ОА, Калачева АГ, Торшин ИЮ и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;(6):115–29. [Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, et al. Deficiency of magnesium – a significant risk factor of comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Farmateka*. 2013;(6):115–29. (In Russ.)].
7. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА и др. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2014;(2):10-23. [Gromova OA, Torshchin IYu, Limanova OA, et al. Analysis of the relationship between the availability of magnesium and risk of somatic diseases in 18–45 y/o women with data mining methods. *Effective pharmacotherapy. Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;(2):10-23. (In Russ.)].
8. Li MM, Yu JT, Wang HF, et al. Efficacy of vitamins B supplementation on mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res*. 2014;11(9):844-52.
9. Hankey GJ, Ford AH, Yi Q, et al; VITATOPS Trial Study Group. Effect of B vitamins and lowering homocysteine on cognitive impairment in patients with previous stroke or transient ischemic attack: a prespecified secondary analysis of a randomized, placebo-controlled trial and meta-analysis. *Stroke*. 2013 Aug;44(8):2232-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001886.
10. Hankey GJ, Ford AH, Yi Q, et al; VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 Sep;9(9):855-65. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70187-3. Epub 2010 Aug 3.
11. Weis MT, Bercute A. Comparison of long-chain fatty acyl-CoA synthetases from rabbit heart and liver: substrate preferences and effects of Mg²⁺. *Biochem J*. 1997 Mar 1;322 (Pt 2):649-54.
12. Inoue I. Lipid metabolism and magnesium. *Clin Calcium*. 2005 Nov;15(11):65-76.
13. Mahfouz MM, Kummerow FA. Effect of magnesium deficiency on delta 6 desaturase activity and fatty acid composition of rat liver microsomes. *Lipids*. 1989 Aug;24(8):727-32.
14. Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques PF, et al. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification: the Framingham Heart Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Jan;7(1):59-69. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.10.006. Epub 2013 Nov 27.
15. Ohira T, Peacock JM, Iso H. Serum and dietary magnesium and risk of ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2009 Jun 15;169(12):1437-44. doi: 10.1093/aje/kwp071. Epub 2009 Apr 16.
16. van der Wijst J, Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Mg²⁺ channel TRPM6: insight into the molecular regulation. *Magnes Res*. 2009 Sep;22(3):127-32.
17. Walder RY, Yang B, Stokes JB. Mice defective in Trpm6 show embryonic mortality and neural tube defects. *Hum Mol Genet*. 2009 Nov 15;18(22):4367-75. doi: 10.1093/hmg/ddp392. Epub 2009 Aug 18.
18. Campo S, Breda E, Di Girolamo M. Hypomagnesaemia on antibiotic therapy. *Postgrad Med J*. 1988 Apr;64(750):336-7.
19. Громова ОА, Серов ВН, Керимкулова НВ и др. Мировой опыт использования пиридоксина: экспериментальная и клиническая база применения в акушерско-гинекологической практике. *Гинекология*. 2013;(1):85-92. [Gromova OA, Serov VN, Kerimkulova NV, et al. International experience of the use of pyridoxine: an experimental and clinical use in obstetric practice. *Ginekologiya*. 2013;(1):85-92. (In Russ.)].
20. Morris MS, Sakakeeny L, Jacques PF, et al. Vitamin B-6 intake is inversely related to, and the requirement is affected by, inflammation status. *J Nutr*. 2010 Jan;140(1):103-10. doi: 10.3945/jn.109.114397. Epub 2009 Nov 11.
21. Schwammenthal Y, Tanne D. Homocysteine, B-vitamin supplementation, and stroke prevention: from observational to interventional trials. *Lancet Neurol*. 2004 Aug;3(8):493-5.
22. Ambrosch A, Dierkes J, Lobmann R, et al. Relation between homocysteinaemia and diabetic neuropathy in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001 Mar;18(3):185-92.
23. Martinez M, Cuskelly GJ, Williamson J, et al. Vitamin B-6 deficiency in rats reduces hepatic serine hydroxymethyltransferase and cystathionine beta-synthase activities and rates of in vivo protein turnover, homocysteine remethylation and transsulfuration. *J Nutr*. 2000 May;130(5):1115-23.
24. Dong M, Lu Y, Zha Y, Yang H. Endocannabinoid 2-arachidonylglycerol protects primary cultured neurons against homocysteine-induced impairments in rat caudate nucleus through CB1 receptor. *J Mol Neurosci*. 2015 Feb;55(2):500-8. doi: 10.1007/s12031-014-0371-y. Epub 2014 Jul 11.
25. Chacko SA, Song Y, Nathan L, et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):304-10. doi: 10.2337/dc09-1402. Epub 2009 Nov 10.
26. de Oliveira Otto MC, Alonso A, Lee DH, et al. Dietary micronutrient intakes are associated with markers of inflammation but not with markers of subclinical atherosclerosis. *J Nutr*. 2011 Aug;141(8):1508-15. doi: 10.3945/jn.111.138115. Epub 2011 Jun 8.
27. Midttun O, Hustad S, Schneede J, et al. Plasma vitamin B-6 forms and their relation to transsulfuration metabolites in a large, population-based study. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jul;86(1):131-8.

Поступила 28.08.2016

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование проведено при поддержке ЗАО «Канонфарма продакшн». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.