



## Введение / Introduction

Обеспеченность микронутриентами населения земного шара в целом недостаточна. Оценка глобальной распространённости микронутриентных дефицитов показала, что более 5 млрд человек не потребляют достаточного количества йода, витамина Е, кальция; более 4 млрд человек — железа, рибофлавина, фолатов, витамина С и пиридоксина. Треть населения мира потребляет недостаточное количество магния [1]. Длительное применение многих лекарственных препаратов вызывает субклинический дефицит микронутриентов, ухудшает течение заболеваний, прогноз, качество жизни, снижает приверженность пациентов терапии [2]. Например, приём бигуанидов в ходе терапии сахарного диабета вызывает дефицит витаминов В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, магния и цинка [3].

Магний важен для молекулярных и катализитических процессов, включая перенос энергии и поддержание структуры генома. Повышение обеспеченности населения магнием и витаминами группы В сопоставимо с лекарственной терапией и является одной из важнейших технологий снижения заболеваемости и смертности от хронических заболеваний [4]. Выраженная гипомагнеземия и дефициты других микронутриентов часто наблюдаются у пациентов при приёме антибиотиков (фторхинолоны, аминогликозиды, макролиды, амфотерицины и др. [5]), иммунодепрессантов (ингибиторов кальциевирона, циклоспорина, FK506), модуляторов EGFR (рецептора эпидермального фактора роста), ингибиторов протонной помпы и диуретиков [6]. Дефицит магния усугубляет гипокалиемию и делает её более резистентной к лечению препаратами калия [7].

Информация о побочных эффектах, включая гипомагнеземию и дефицит витамина В<sub>6</sub>, для большинства лекарств изучена недостаточно. Данная информация представлена в многочисленных (FAERS, SIDER и др.) и не отличается высокой точностью.

Например, в крупнейшей базе данных SIDER, которая содержит данные о 1430 лекарственных средствах, 5880 побочных реакциях на лекарственные средства и 140 064 о парах «лекарство — побочная реакция») [8] было найдено менее 80 препаратов, вызывающих гипомагнеземию. Эти препараты входят всего в 20 категорий системы ATХ. Всего три препарата перечислены в случае дефицита витамина В<sub>6</sub> (изониазид, пеницилламин, тиопронин). Таким образом, имеющаяся в современных базах данных информация о негативных эффектах воздействия лекарственных препаратов на обмен магния и витамина В<sub>6</sub> не отличается высокой надёжностью.

Применение методов машинного обучения для выявления конкретных биофизических закономерностей, существующих между структурами молекул лекарственных средств и влиянием этих молекул на обмен тех или иных микронутриентов, является альтернативой поискам в базах данных.

В настоящей работе представлены результаты хемореактомного моделирования *in silico* эффектов 2527 лекарств, зарегистрированных в АТХ. Математическими методами теории топологического анализа данных и теории анализа размеченных графов [9] проведены: систематический компьютерный анализ баз данных и соответствующей литературы по микронутриент-выводящим эффектам различных лекарств, разработка алгоритмов для прогнозирования магний-выводящих и пиридоксин-выводящих свойств лекарств, хемореактомный скрининг всех зарегистрированных в АТХ лекарственных средств.

## Материалы и методы / Materials and Methods

Хемореактомный подход к анализу проблемы «структура молекулы — свойство молекулы» — новейшее направление приложения систем искусственного интеллекта в области постгеномной фармакологии. Фармакологические свойства исследуемых молекул в рамках хемореактомной методологии осуществляются посредством сравнения химической структуры исследуемой молекулы со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства уже были изучены. «Обучение» алгоритмов искусственного интеллекта проводится на основе «больших данных», представленных в базах данных PubChem/PHARMGKB [10], HMDB [11], STRING [12] и др., и осуществляется в рамках топологической теории распознавания с применением многоуровневого контроля качества обучения [13–15].

Топологическая теория распознавания представляет собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания и важна как инструмент исследования признаковых описаний объектов [16]. В случае хемореактомного анализа объектами исследования являются *хемографы* ( $\chi$ -графы) — особые разновидности графа (т. е. математического объекта, являющегося как совокупности множества вершин и множества ребер — связей между вершинами). В рамках топологической теории распознавания для  $\chi$ -графов вводится *vtn*-функция расстояния  $d_\chi$ , которая отражает «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами [14]. При использовании метрики Хэмминга, функция расстояния между хемографами  $d_\chi$  над бинарными  $\chi$ -инвариантами определяется как:

$$d_\chi(X_1, X_2) = \frac{1}{|\chi|} \sum_{k=1}^{|\chi|} \omega_k \hat{u}[k] \hat{\beta}[X_1] \chi \oplus \hat{u}[k] \hat{\beta}[X_2] \chi, \quad (1)$$

где  $\chi$  — множество элементарных  $\chi$ -инвариантов (всех возможных фрагментов химических структур);  $\hat{u}[k]\chi$  — кортеж-инвариант (список фрагментов структур, применимый к структуре любой молекулы);  $\hat{\beta}[X_j]$  — способ вычисления бинарных признаковых описаний для хемографа  $X_j$ , соответствующих фрагментам молекулярной структуры из множества  $\chi$ ,

$\omega_k$  — вес  $k$ -го признака. Приведённое выше выражение, отражающее «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами  $X_1$  и  $X_2$ , является основой хемоинформационного анализа [17].

Расстояние  $d_\chi$  является настраиваемой метрикой, т. к. содержит произвольно настраиваемые параметры — веса  $\omega_k$ . Для настройки вектора параметров  $(\omega_k)$  используются алгоритмы хемометрического анализа, которые подразумевают использование процедуры согласования пар метрик. Одной из метрик является «химическое расстояние»  $d_\chi$ , а второй — метрика  $d_\Delta$ , вычисляемая на основе значений  $\Delta_{ij}$   $i$ -ой биологической активности (например, ингибирование репликации вируса, поддержка роста клеток и др.). Согласование заключается в подборе таких значений весов  $\omega_k$ , при которых различия между значениями согласуемой пары метрик,  $d_\chi$  и  $d_\Delta$  минимально. Задача машинного обучения для согласования метрик формулируется как:

$$\operatorname{argmin}_{(\omega_k)} \left[ L \left( d_\chi (X_{ij}, X_{ij}), d_\Delta (\Delta_{ij}, \Delta_{ij}) \right) \right], \quad (2)$$

$$i = 1, \dots, N, j = 1, \dots, n,$$

где  $L$  — используемая функция потерь (сумма квадратов невязок, стандартное отклонение и т. п.). Соответственно, в результате обучения алгоритма «химическое расстояние»  $d_\chi (X_{i1}, X_{i2})$  между парой молекул  $X_{i1}$  и  $X_{i2}$  соответствует различию в значениях активности  $\Delta_{i1}$  и  $\Delta_{i2}$ , отражаемых метрикой  $d_\Delta (\Delta_{i1}, \Delta_{i2})$  с точностью до линейного преобразования  $y_i$ , [18], т. е.

$$d_\Delta (\Delta_{i1}, \Delta_{i2}) = y_i (d_\chi (X_{i1}, X_{i2})) = \quad (3)$$

$$= a_{\chi \rightarrow \Delta} d_\chi (X_{i1}, X_{i2}) + b_{\chi \rightarrow \Delta}.$$

Данные о  $k$ -й биологической активности представимы в виде конечного числа значений  $I_k = \{ \dots \}$ ; в случае числовой  $k$ -й переменной множество  $I_k$  линейно упорядочено ( $\lambda_{k_{b-1}} \leq \lambda_{k_b} \lambda_{k_{b+1}}$ ). Поэтому, практически важным частным случаем экспертной метрики является метрика на основе скаляра (в качестве которого выступает прогнозируемая числовая величина). Для такой «одномерной» метрики выполнены все три аксиомы метрики (т. к. они выполнены для любых трёх различных точек на числовой прямой).

В случае такой  $d_\Delta$ -метрики (3) постановка задачи в форме (2) фактически, эквивалентна аддитивной схеме учёта признаков, т. е. суммирования значений признаков с весами с последующим применением корректирующей операции (функции-корректора). Действительно, пусть нулевой элемент  $\{0\}$  входит во все множества  $I_k$ , так что можно определить расстояние от нулевого элемента до любого другого элемента множества  $I_k$  посредством скалярной экспертной метрики  $d_e$ . Тогда критерий (2) может быть переформулирован через расстояния от нулевого элемента  $\{0\}$ , так что

производится переход от оценки попарных расстояний к суммированию по всем объектам. При этом задача «машинного обучения» формулируется как:

$$\arg \min_{\{\omega_i\}, p} \sum_{m=1}^N \left| d_\chi ((\omega_i), \{0\}, X_m) - T(X_m) \right|, \quad (4)$$

где  $T(X_m)$  — значение прогнозируемой числовой переменной для объекта  $X_m$ , взятое из соответствующей обучающей выборки из  $N$  объектов.

В целом на *первом этапе* хемореактомного анализа посредством минимизации условий (2, 4) проводится обучение алгоритмов и настройка весов  $(\omega_i)$  по  $d_\Delta$ -метрике (3) для вычисления химических расстояний  $d_\chi$ , вычисляются значения по формуле (1). На *втором этапе*, для исследуемой молекулы  $X$  рассчитываются расстояния  $d_\chi ((\omega_i), \{0\}, X)$ , которые в соответствии с (4) являются прогнозами значений исследуемой биологической активности. На *третьем этапе*, строится эмпирическая функция распределения (э.ф.р.) значений оцениваемого свойства. Оценки значений различных свойств вычисляются как математическое ожидание и дисперсия соответствующих э.ф.р. [8, 15].

#### Выборки данных для обучения алгоритмов хемореактомного анализа лекарств / Data samples for training algorithms for chemoreactome analysis of drugs

Данные по каждому из микронутриентов были собраны на основе информации в базе данных побочных эффектов лекарств (SIDER, FAERS [17]), ресурсов PubChem [10] и HMDB [11]. Наличие/отсутствие эффектов воздействия на тот или иной микронутриент у каждого из лекарств подтверждалось посредством информации, собранной двумя экспертами из литературы. Затем проводилось формирование хемореактомной базы данных, включившей информацию по всем витаминам и микроэлементам. В среднем, по каждому из изученных микронутриентов в базу данных вошла информация по  $112 \pm 25$  действующим началам лекарств.

Разработанные алгоритмы распознавания показали высокую эффективность распознавания молекул, вызывающих потери витаминов и микроэлементов: в среднем по всей выборке данных, аккуратность составила  $97,6 \pm 6,5\%$  на обучающей выборке и  $92,3 \pm 10,4\%$  — на контрольной выборке в кросс-валидации. Разработанные алгоритмы распознавания позволяют выявить молекулы и их конкретные структурные фрагменты, которые стимулируют нарушения гомеостаза микроэлементов.

#### Результаты и обсуждение / Results and discussion

Хемореактомный скрининг позволил вычислить антимикронутриентные свойства для 2527 молекул. Анализ распределения числа антимикронутриентных эффектов среди препаратов АТХ показал, что 2428

из 2527 (96 %) проявляли те или иные антимикро-нутриентные эффекты. К препаратам, которые не проявляли никаких антимикронутриентных свойств, относились аминокислоты, микронутриентные препараты, холиновые препараты.

Если считать категории ATX разных уровней (например, J01 — системные антибактериальные препараты; J01M — хинолоны; J01MA — фторхинолоны; J01MA03 — пефлоксацин), то в ATX представлено 4105 категорий. По результатам хемореактомного анализа, из препаратов в 4105 категориях негативно на обмен микронутриентов влияли 580. Числа конкретных действующих начал препаратов из ATX, негативно влияющих на обмен микронутриентов, найденные в результате хемореактомного скрининга (рис. 1) показывают, что дефицит витамина В<sub>6</sub> был вторым по числу негативно влияющих препаратов (1701 препарат из 2527 изученных препаратов из ATX, т. е. 68 %). Дефицит магния стоял на 9-ом месте (1064, 42 % препаратов).

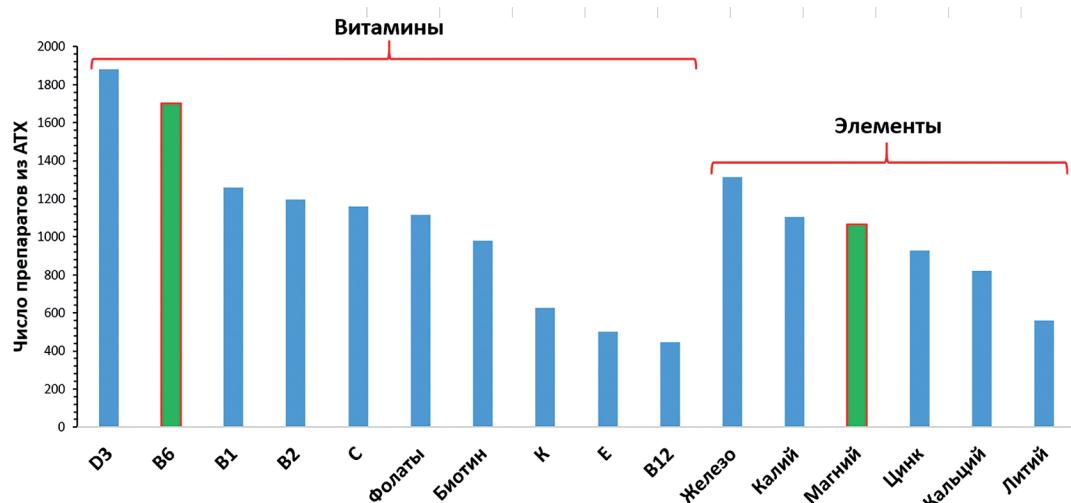
**Препараты, негативно воздействующие на обмен магния / Medications that negatively affect magnesium metabolism**

Среди категорий препаратов по ATX, негативно воздействующих на обмен магния, наиболее представлены препараты из категории «J01 — антибактериальные препараты для системного применения» (n = 150), включая тетрациклины, бета-лактамные антибактериальные препараты и пенициллины, макролиды, линкозамиды и стрептограмины, хинолоны (19 препаратов, из них 15 фторхинолонов). Противовирусные препараты (J05A, особенно из категории J05AE — ингибиторы протеазы), противоинфекционные средства (S01A, n = 14) и противопротозойные средства (P01, n = 13) также способствуют выведению магния.

Второй по представленности среди магний-выводящих препаратов является категория «L01 — противоопухолевые средства» (n = 60). При этом магний-выводящие препараты распределены между подкатегориями категории L01 достаточно равномерно, с некоторым преобладанием цитотоксических антибиотиков (14 препаратов). Все диуретики (категория ATX C03) способствуют выведению магния. Высокая представленность среди магний-выводящих препаратов тех, что зарегистрированы в категории «G03 — половые гормоны» (n = 45), гормоны гипофиза и гипоталамуса и их аналоги (H01), глюкокортикоиды (H02AB).

Менее ожидаемым результатом настоящего исследования является частая встречаемость среди магний-выводящих препаратов лекарств категории N05 — психолептики (n = 44, прежде всего, N05A — антипсихотики — 35 препаратов) и N06 — психоаналептики (n = 24, прежде всего, N06A — антидепрессанты, n = 15). Нахождение среди магний-выводящих препаратов значительного количества психолептиков может являться одним из возможных объяснений сверхнизких уровней магния в эритроцитах пациентов с нервно-психическими расстройствами [19].

Среди магний-выводящих препаратов могут присутствовать различные группы повсеместно применяемых противовоспалительных препаратов: M01A — противовоспалительные и противоревматические средства, нестероидные препараты (n = 21), R06A — антигистаминные препараты для системного применения (n = 17) и A02B — препараты для лечения язвенной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (n = 17). Таким образом, сопровождение противовоспалительной терапии препаратами магния профилактирует формирование гипомагнеземии в соответствующих группах риска.



**Рис. 1.** Числа препаратов из ATX, вызывающих соответствующие микронутриентные дефициты

**Fig. 1.** Numbers of drugs from the ATC that cause corresponding micronutrient deficiencies

Кроме того, хемореактомный анализ указал на антимагниевые свойства препаратов категорий «M03 — миорелаксанты» ( $n = 13$ ), «V08A — рентгеноконтрастные вещества, йодированные» ( $n = 14$ ), «A10B — препараты, снижающие уровень глюкозы в крови, за исключением инсулинов» ( $n = 18$ ), «C09 — средства, действующие на ренин-ангиотензиновую систему» ( $n = 18$ , и, прежде всего, «C09AA — ингибиторы АПФ» — 13 препаратов), «N02 — анальгетики» ( $n = 25$ ) и «N03A — противоэпилептические средства» ( $n = 14$ ). Приём препаратов этих категорий также следует сопровождать коррекцией дефицита магния.

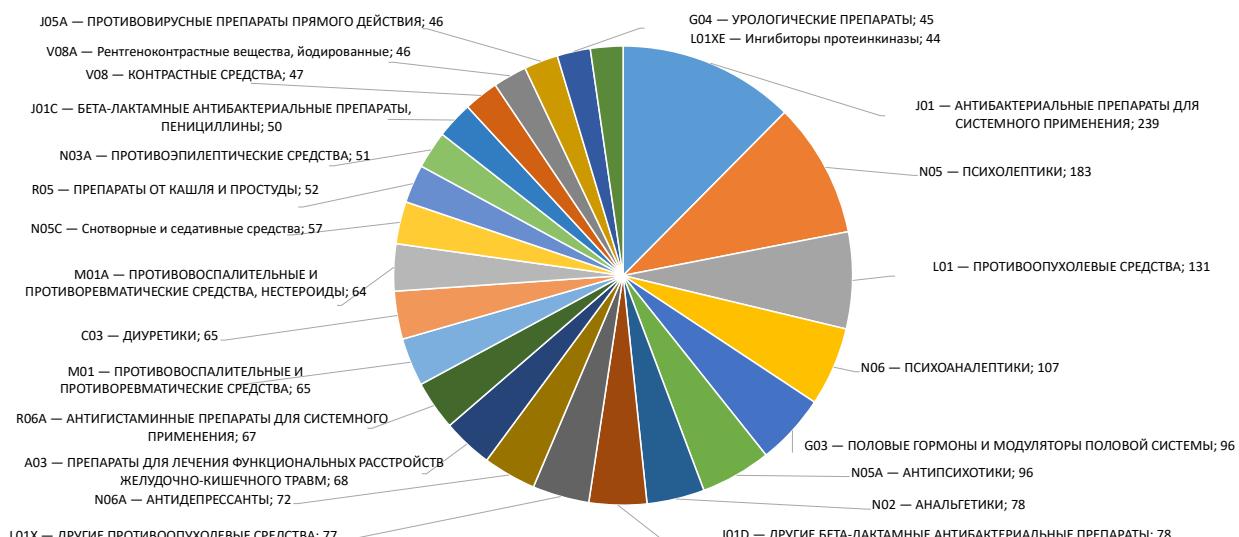
**Препараты, негативно воздействующие на обмен пиридоксина / Medications that negatively affect pyridoxine metabolism**

Среди препаратов, вызывающих потери пиридоксина, часто встречались антибиотики (J01,  $n = 89$ ), противогрибковые препараты (D01,  $n = 25$ ), противо-протозойные средства (P01,  $n = 28$ ). В то же время средства, направленные на терапию заболеваний нервной системы (категория «N» по ATX), лидировали среди пиридоксин-выводящих препаратов. К этим средствам относятся препараты групп «N05 — психолептики» ( $n = 139$ , наиболее многочисленная группа B<sub>6</sub>-выводящих психоневрологических препаратов), «N06 — психоаналептики» ( $n = 83$ ), «N02 — анальгетики» ( $n = 53$ ), «N07 — другие препараты для нервной системы» ( $n = 26$ ), «N01 — анестетики» ( $n = 25$ ), «N04 — препараты от болезни Паркинсона» ( $n = 25$ ) и также миорелаксанты (M03,  $n = 27$ ). Кофеин (группа N06BC01) является классическим примером магний-выводящего препарата.

На обмен пиридоксина негативно влияли также препараты из групп «L01 — противоопухолевые средства» ( $n = 71$ ), «G03 — половые гормоны и модуляторы половой системы ( $n = 51$ )», «M01 — противовоспалительные и противоревматические средства» ( $n = 43$ ), «C03 — диуретики ( $n = 34$ )», «V08 — контрастные средства ( $n = 32$ )». Также следует упомянуть препараты для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей (R03,  $n = 25$ ), препараты от кашля и простуды (R05,  $n = 38$ ) и антигипертензивные средства (C02,  $n = 28$ ).

Анализ категорий препаратов ATX, которые неблагоприятно воздействуют одновременно на гомеостаз и магния, и витамина B<sub>6</sub> (рис. 2) указывает на группы препаратов, приём которых должен обязательно сопровождаться препаратами магния и пиридоксина. К этим препаратам относятся, прежде всего, антибиотики для системного применения (J01) и препараты из групп «N05 — психолептики» и «N06 — психоаналептики», «L01 — противоопухолевые средства», «G03 — половые гормоны и модуляторы половой системы», «N02 — анальгетики», «N06A — антидепрессанты» и, конечно же, «C03 — диуретики». Напомним, что цисплатина (ATX код L01XA01) характеризуется выраженным «антимагниевым» действием.

Интересно также отметить установленные в результате настоящего анализа «антимагниевые» и «антипиридоксивные» свойства таких достаточно «неожиданных» групп препаратов, как «A03 — препараты для лечения функциональных нарушений ЖКТ», «R06A — антигистаминные препараты для системного применения», «M01 — противовоспалительные и противоревматические средства», «J05A — противовирусные препараты прямого действия»



**Рис. 2. Наиболее часто встречающиеся категории препаратов ATX, негативно влияющих и на обмен магния, и на обмен витамина B<sub>6</sub>**

**Fig. 2. The most common categories of ATX drugs that negatively affect both magnesium metabolism and vitamin B<sub>6</sub> metabolism**

Примечание: Представлены категории различных уровней ATX (2–4)  
Note: Categories of different ATX levels are presented (2–4)

и «N03A — противоэпилептические средства». Отметим, что эпилепсия действительно сопровождается глубокими нарушениями обмена магния, что может быть связано именно с приёмом антиэпилептических препаратов [17]. Рассмотрим результаты хемореактомного анализа в сопоставлении с имеющимися данными экспериментальных и клинических исследований конкретных групп препаратов.

**О ятрогенных дефицитах магния и пиридоксина в контексте результатов крупномасштабного скрининга магниевого статуса россиян / On iatrogenic deficiencies of magnesium and pyridoxine in the context of the results of large-scale screening of the magnesium status of Russians**

Нами было осуществлено крупномасштабное скрининговое исследование распространённости дефицитов магния и пиридоксина у россиян 18–90 лет в условиях стационара ( $n = 2000$ ) [20], включая лиц с сердечно-сосудистой, гастроэнтерологической, гематологической, неврологической, нефрологической, урологической, пульмонологической, дерматологической, гинекологической и эндокринологической патологиями и также здоровых участников без известных патологий ( $n = 500$ ). В группе здоровых лиц, проходивших диспансеризацию, средний уровень магния в плазме крови (ПК) составил  $0,92 \pm 0,07$  ммоль/л (95 % ДИ 0,82–0,96). В то же время даже при наличии одного диагноза уровни магния в ПК были значительно снижены ( $0,86 \pm 0,19$  ммоль/л), а при наличии двух и более диагнозов средние уровни магния в ПК были ниже 0,8 ммоль/л. Дефицит магния установлен у 49 % пациентов, а дефицит пиридоксина — у 53 % пациентов. Комплексный анализ показал, что сниженные уровни магния в ПК соответствуют достоверному повышению риска ожирения, сахарного диабета, судорог, бессонницы, острой реакции на стресс, ишемического инсульта, артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца и многих других патологий. Пациенты, госпитализированные в стационар, получают сочетанную фармакотерапию (антибиотики, диуретики, антидиабетические, нестероидные средства и др.), создающую условия для формирования ятрогенных дефицитов магния и пиридоксина [20]. Подтверждённая в работе [20] распространённость дефицитов магния и пиридоксина, ассоциированная с многочисленными хроническими заболеваниями, указывает на принципиальную важность применения лекарственных препаратов на основе органических солей магния в сочетании с пиридоксином.

**Дефициты магния и пиридоксина, возникающие в результате антибиотикотерапии / Magnesium and pyridoxine deficiencies resulting from antibiotic therapy**

Антибиотикотерапия вызывает сильнейшие потери магния организмом, что обуславливает необходимость назначения магниевых препаратов. Антибиотики проявляют нефротоксичные и кардиотоксичные свой-

ства, которые обусловлены потерями магния. Так, гипомагнеземия и нефротоксичность стимулируются приёмом аминогликозидов [21], фторхинолоны повышают риск фатальной аритмии «пируэт» (torsades de pointes) [22]; макролиды усугубляют гипокалиемию, гипомагнеземию, брадикардию и удлинение QT на ЭКГ. В эксперименте эффекты аминогликозидов на экскрецию кальция и магния были сопоставимы для гентамицина, неомицина и тобрамицина. Терапия гентамицином ассоциирована с симптоматическими гипомагнеземией, гипокальциемией и гипокалиемией [23]. Клиническая практика многократно подтвердила то, что аминогликозиды отрицательно влияют на почечный гомеостаз магния [24, 25].

Одним из тяжёлых последствий терапии фторхинолонами является разрушение структуры соединительной ткани, особенно у пациентов с низкой обеспеченностью магнием [26].

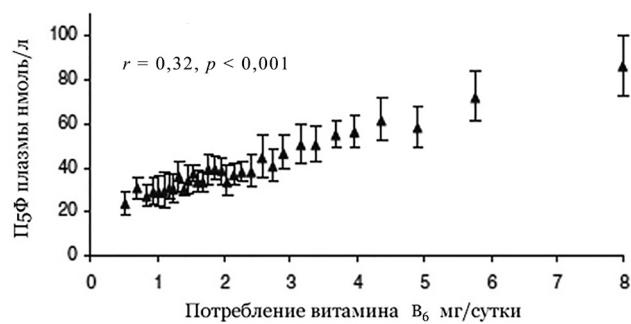
**Дефицит магния при приёме диуретиков / Magnesium deficiency when taking diuretics**

Снижая объём циркулирующей крови диуретики приводят к салиурезу, что предполагает не только потери натрия, но и других электролитов [24]. В сочетанной терапии с антигипертензивными средствами диуретики вызывают электролитный и кислотно-щелочной дисбаланс организма, ассоциированный с сердечно-сосудистым риском и смертностью [27]. В работе [28] рассмотрены магний-выводящие эффекты основных классов диуретиков (петлевые, тиазидные, калийсберегающие и др.) и их взаимосвязь с развитием нежелательных последствий терапии диуретиками. Показана перспективность использования препаратов магния для компенсации гипомагнеземии, гипокалиемии и других негативных эффектов диуретикотерапии. Наиболее агрессивными по отношению к магнию являются петлевые и тиазидные диуретики, особенно в сочетании с магний-выводящими антибиотиками (аминогликозиды, фторхинолоны, амфотерицины, макролиды) [29].

**Антимагниевые и антипиридоксиновые свойства эстроген-содержащих препаратов / Antimagnetic and antipyridoxine properties of estrogen-containing drugs**

Приём эстроген-содержащих препаратов связан с повышенным риском тромбоэмбологических заболеваний, рака груди и смертности [30]. При прохождении печёночного метаболизма, эстрогены из принимаемого внутрь препарата активируют, в частности, экспрессию ряда факторов свертывания крови. В результате повышается склонность пациентов к тромбообразованию. Проведённое в Дании ретроспективное исследование случай—контроль группы 794 женщин в возрасте 15–44 лет, перенёсших церебральное тромбоэмбическое событие, и 1198 участниц в группе контроля указало на взаимосвязь между цереброваскулярной патологией и приёмом эстроген-содержащих препаратов [31].

Крупномасштабное популяционное исследование «Национальное обследование здоровья и питания, 2003–2004» (NHANES, англ. National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2004) включило 6165 участников и показало, что пиридоксаль-5-фосфат (П5Ф) плазмы достоверно зависит от использования эстроген-содержащих контрацептивов. У большинства принимавших оральные контрацептивы пациенток уровни П5Ф были ниже нижней границе нормы (т. е.  $<20$  нмоль/л). Группу риска дефицита витамина образовали участники с диетарным потреблением витамина  $B_6$  менее 2 мг/сут (менее 3 мг/сут у курильщиков), пожилые и прежде всего участницы, использующие или использовавшие пероральные контрацептивы. Диетарное потребление витамина  $B_6$  (рис. 3) в количествах от 3 до 4,9 мг/сут, по сравнению с потреблением  $<2$  мг/сут, было связано со значимым протективным эффектом от низких уровней П5Ф даже при использовании противозачаточных эстроген-содержащих средств [32].



**Рис. 3.** Корреляция между уровнями пиридоксаль-5-фосфата плазмы (П5Ф) и оценкой диетарного потребления витамина  $B_6$  по опроснику диеты NHANES ( $n = 6165$ )

**Fig. 3.** Correlation between plasma pyridoxal-5-phosphate (П5Ф) levels and estimated dietary vitamin  $B_6$  intake from the NHANES dietary questionnaire ( $n = 6165$ )

Примечание: Точки обозначают среднеквадратичные значения для 32 изученных категорий пациентов, каждая из которых включила 3,2% ( $n = 200$ ) участников (адаптировано с [32]).

Note: Dots represent standard deviations for the 32 patient categories studied, each comprising 3.2% ( $n = 200$ ) of the participants. (Adapted from [32]).

Компенсация ятрогенных микронутриентных дефицитов не всегда может быть эффективна при использовании тех или иных специальных диет. Продукты питания могут содержать такие компоненты, как фитиновая кислота, щавелевая кислота или кальций, затрудняющие всасывание магния [33]. Поэтому, для компенсации ятрогенных микронутриентных дефицитов следует использовать формы микронутриентов с высокой биоусвояемостью (органические

соли микроэлементов, биоактивные формы витаминов). Например, исследование 48 пациенток с предменструальным синдромом показало значительное уменьшение клинических проявлений ПМС после курса терапии Магне  $B_6$ . Основными жалобами пациенток были раздражительность (89 %), масталгия и мастодиния (83 %), депрессия (47 %), которые достоверно и клинически значимо уменьшались после курса терапии [34].

### Заключение / Conclusion

Современная фармакотерапия зачастую отличается «агрессивностью» (в смысле преобладания побочных эффектов над полезным действием) при долговременном приёме, при приёме пожилыми пациентами, пациентами с заболеваниями почек, печени и др. Одним из побочных эффектов фармакотерапии является «агрессия» по отношению к микронутриентам, особенно актуальная потому, что диетический и нутрициональный статус пациента, как правило, упоминается из виду.

Оценки антимикронутриентного действия препаратов для 2527 лекарственных средств из АТХ были получены в настоящей работе с использованием математических методов теории топологического анализа данных и теории анализа размеченных графов. Выявлены препараты из АТХ, потенциально способствующие усиленному выведению магния, пиридоксина и других микронутриентов. Пиридоксин является одним из микронутриентов, наиболее часто выводимым в результате фармакотерапии (на втором месте). Неблагоприятно на гомеостаз и магния, и пиридоксина действуют антибиотики для системного применения (J01), препараты из групп «N05 — психолептики» и «N06 — психоаналептики», «L01 — противоопухолевые средства», «G03 — половые гормоны и модуляторы половой системы», «N02 — анальгетики», «N06A — антидепрессанты», «C03 — диуретики», «R06A — антигистаминные препараты для системного применения», «M01 — противовоспалительные и противоревматические средства», «J05A — противовирусные препараты прямого действия» и «N03A — противоэпилептические средства».

Результаты хемореактомного скрининга позволяют обоснованно рекомендовать сопровождение такой фармакотерапии препаратами на основе органических солей магния и пиридоксина. При планировании фармакотерапии следует обязательно учитывать магний и пиридоксин-выводящие свойства назначаемых препаратов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

### Участие авторов

Все авторы приняли равнозначное участие в написании статьи.

### Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

## ADDITIONAL INFORMATION

### Conflict of interests

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest, which must be reported in connection with the publication of this article.

### Authors' participation

All authors contributed equally to this work.

### Funding

The work was carried out without sponsorship.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

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

**Калачева Алла Геннадьевна** — к. м. н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>

**Громова Ольга Алексеевна** — профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация; д. м. н, профессор, в. н. с. ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация

*Автор ответственный за переписку*  
e-mail: unesco.gromova@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>  
РИНЦ SPIN-код: 6317-9833

**Рогозин Михаил Александрович** — аспирант кафедры фармакологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Российская Федерация  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2744-4268>

**Ivan Yu. Torshin** — PhD, Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Cand. Sci. (Chemistry), Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>  
RSCI SPIN code: 1375-1114

**Alla G. Kalacheva** — PhD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pharmacology of the FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>

**Olga A. Gromova** — Professor of the Department of Pharmacology FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation; PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading researcher FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation

*Corresponding autor*  
e-mail: unesco.gromova@gmail.com  
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>  
RSCI SPIN code: 6317-9833

**Mikhail A. Rogozin** — Postgraduate student of the Department of Pharmacology of the FSBEI HE «Ivanovo SMU» of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation  
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0007-2744-4268>

Список литературы / References

1. Passarelli S, Free CM, Shepon A, et al. Global estimation of dietary micronutrient inadequacies: a modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2024 Oct;12(10):e1590-e1599. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00276-6.
2. Wang X, Dou Z, Feng S, et al. Global food nutrients analysis reveals alarming gaps and daunting challenges. *Nat Food*. 2023 Nov;4(11):1007-1017. doi: 10.1038/s43016-023-00851-5.
3. Adomako EA, Yu ASL. Magnesium Disorders: Core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis*. 2024 Jun;83(6):803-815. doi: 10.1053/j.ajkd.2023.10.017.
4. Shikh EV, Makhova AA, Chemeris AV, Tormyshov IA. [Iatrogenic deficits of micronutrients]. *Vopr Pitan*. 2021;90(4):53-63. Russian. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-53-63.
5. Громова О.А., Торшин И.Ю., Моисеев В.С., Сорокина М.А. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии. *Терапия*. 2017;11(1):135-143. [Gromova OA, Torshin IYu, Moiseev VS, Sorokina MA. On the pharmacological interactions of antibiotics with magnesium and on the magnesium deficiency arising as a result of antibiotic treatment. *Therapy*. 2017;11(1):135-143. (In Russ.)].
6. Lameris AL, Monnens LA, Bindels RJ, Hoenderop JG. Drug-induced alterations in Mg<sup>2+</sup> homeostasis. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Jul;123(1):1-14. doi: 10.1042/CS20120045.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р. О синергизме калия и магния в поддержании функции миокарда. *Кардиология*. 2016;56(3):73-80. [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, Grishina TR. On synergism of potassium and magnesium in maintenance of myocardial function. *Kardiologija*. 2016;56(3):73-80. (In Russ.)]. doi: 10.18565/cardio.2016.3.73-80.
8. Kuhn M, Letunic I, Jensen LJ, Bork P. The SIDER database of drugs and side effects. *Nucleic Acids Res*. 2016 Jan 4;44(D1):D1075-9. doi: 10.1093/nar/gkv1075.
9. Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И. Хемореактомный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и вирус человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021;14(2):191-211. [Torshin IYu, Gromova OA, Chuchalin AG, Zhuravlev YuI. Chemoreactome screening of pharmaceutical effects on SARS-CoV-2 and human virome to help decide on drug-based COVID-19 therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.078.
10. Bolton E, Wang Y, Thiessen PA, Bryant SH. Chapter 12 PubChem: Integrated Platform of Small Molecules and Biological Activities. *Annual Reports in Computational Chemistry*. 2008;4: 217-241. doi: 10.1016/S1574-1400(08)00012-1.
11. Wishart DS, Tzur D, Knox C, et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007 Jan;35(Database issue):D521-6. doi: 10.1093/nar/gkl923.
12. von Mering C, Jensen LJ, Snel B, et al. STRING: known and predicted protein-protein associations, integrated and transferred across organisms. *Nucleic Acids Res*. 2005 Jan 1;33(Database issue):D433-7. doi: 10.1093/nar/gki005.
13. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Procedures of Generation of Numerical Features over Partitions of Sets of Objects in the Problem of Predicting Numerical Target Variables. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2019;29(4):654-667. doi: 10.1134/S1054661819040175.
14. Torshin IYu, Rudakov KV. On the application of the combinatorial theory of solvability to the analysis of chemographs. Part 1: Fundamentals of modern chemical bonding theory and the concept of the chemograph. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2014;24(1):11-23. doi: 10.1134/S1054661814010209.
15. Torshin IYu, Rudakov KV. On the Application of the Combinatorial Theory of Solvability to the Analysis of Chemographs: Part 2. Local Completeness of Invariants of Chemographs in View of the Combinatorial Theory of Solvability. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2014;24(2):196-208. doi: 10.1134/S1054661814020151.
16. Torshin IYu. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognit. Image Anal.* 2011;21(4):652-662. doi: 10.1134/S1054661811040171.
17. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 800 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Magnesium and "Civilization Diseases". Moscow: GEOTAR-Media, 2018. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-4527-3.
18. Potter E, Reyes M, Naples J, Dal Pan G. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Essentials: A Guide to Understanding, Applying, and Interpreting Adverse Event Data Reported to FAERS. *Clin Pharmacol Ther*. 2025 Sep;118(3):567-582. doi: 10.1002/cpt.3701.
19. Копицына У.Е., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю., и др. Сверхнизкий уровень магния в эритроцитах как значимый фактор патогенеза пограничных психических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(11):85 96. [Kopitsyna UE, Grishina TR, Torshin IYu, et al. Very low magnesium levels in red blood cells as a significant factor in the etiopathogenesis of borderline disorders. *S.S. Korsakow Journal of Neurology and Psychiatry*. 2015;115(11):85 96. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jneuro20151151185-96.
20. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*. 2013;6(259):116-129. [Gromova OA, Torshin IYu, Rudakov KV, et al. Magnesium deficiency is a reliable risk factor of comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in regions of Russia. *Pharmatheca*. 2013;6(259):116-129. (In Russ.)].
21. Wade RL, Chaudhari P, Natoli JL, et al. Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013 Jul;76(3):361-7. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.001.
22. Abo-Salem E, Fowler JC, Attari M, et al. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Ther*. 2014 Feb;32(1):19-25. doi: 10.1111/1755-5922.12054.
23. Kes P, Reiner Z. Symptomatic hypomagnesemia associated with gentamicin therapy. *Magnes Trace Elem*. 1990;9(1):54-60.
24. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. *Pharmacol Res Perspect*. 2021 Aug;9(4):e00829. doi: 10.1002/prp2.829.
25. von Vigier RO, Truttmann AC, Zindler-Schmocke K, et al. Aminoglycosides and renal magnesium homeostasis in humans. *Nephrol Dial Transplant*. 2000 Jun;15(6):822-6. doi: 10.1093/ndt/15.6.822.
26. Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2010 Mar 1;27(3):193-209. doi: 10.2165/11531490-000000000-00000.
27. Khow KS, Lau SY, Li JY, Yong TY. Diuretic-associated electrolyte disorders in the elderly: risk factors, impact, management and prevention. *Curr Drug Saf*. 2014 Mar;9(1):2-15. doi: 10.2174/157488630866140109112730.
28. Громова О.А., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю., и др. Прием диуретиков провоцирует дефицит магния: тактика коррекции. *Терапия*. 2017;2(12):122-33. [Gromova OA, Grishina TR, Torshin IYu, et al. Diuretics induce magnesium deficiency: tactics of correction. *Therapy*. 2017;2(12):122-33. (In Russ.)].
29. Rosner MH, Ha N, Palmer BF, Perazella MA. Acquired Disorders of Hypomagnesemia. *Mayo Clin Proc*. 2023 Apr;98(4):581-596. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.12.002.
30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., и др. Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в различные возрастные периоды. *Проблемы репродукции*. 2013;(6):86 96. [Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, et al. The comparative study of evidence based data concerning efficacy and safety of oral and transdermal estrogen replacement therapy in women of different age. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2013;(6):86 96. (In Russ.)].
31. Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ*. 1993 Apr 10;306(6883):956-63. doi: 10.1136/bmj.306.6883.956.
32. Morris MS, Picciano MF, Jacques PF, Selhub J. Plasma pyridoxal 5'-phosphate in the US population: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004. *Am J Clin Nutr*. 2008 May;87(5):1446-54. doi: 10.1093/ajcn/87.5.1446.
33. Громова О.А., Торшин И.Ю., Коденцова В.М. Пищевые продукты: содержание и усвоение магния. *Терапия*. 2016;2(5):87-96. [Gromova OA, Torshin IYu, Kodentsova VM. Foods: Magnesium content and uptake. *Therapy*. 2016;2(5):87-96. (In Russ.)]. EDN: XCFZUJ.
34. Лебедев В.А., Пашков В.М., Буданов П.В. Клиническое значение дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом. *Vopr. гинекол., акуш. и перинатол.* 2008;7(1): 77-82. [Lebedev VA, Pashkov VM, Budanov PV. Klinicheskoe znachenie defitsita magniia u zhenschchin s predmenstrual'nym sindromom. *Vopr. ginekol., akush. i perinatol.* 2008;7(1):77-82. (In Russ.)].