



(cc) BY 4.0

О селективном антибактериальном действии соединений цинка на патогенную и на полезную микробиоту

Громова О. А.¹, Торшин И. Ю.¹, Галенко-Ярошевский П. А.², Громов А. Н.¹, Семёнов В. А.³

¹ ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН» (ФИЦ ИУ РАН), Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), Краснодар, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Российская Федерация

Аннотация

Антибактериальные свойства цитрата цинка важны для лечения и профилактики патологий, вызываемых бактериальными и вирусными патогенами. Микроэлемент цинк оказывает подавляющее воздействие на патогенную микробиоту и поддерживает разные аспекты жизнедеятельности полезной микрофлоры. Однако механизмы такого «двойного» действия цинка на микробиоту недостаточно изучены. Анализ 5103 публикаций по антибактериальным эффектам солей цинка позволил провести логическое обоснование селективного бактериостатического и бактерицидного действия цинка против патогенной флоры: (1) соли цинка (например, цитрат цинка), поступающие в составе пробиотиков (например, Аципол Форте) поддерживают полезную микробиоту (лакто- и бифидобактерии), которая, в свою очередь, вытесняет патогенную; (2) поддержка цинком гуморального и клеточного иммунитета организма-хозяина; (3) дифференцированное, генетически-обусловленное воздействие соединений цинка на определённые штаммы бактериальных патогенов и полезной микробиоты.

Ключевые слова: микробиом человека; микроэлементы; цинк; антибактериальный иммунитет; антибиотическое действие; бактериальный геном

Для цитирования:

Громова О. А., Торшин И. Ю., Галенко-Ярошевский П. А., Громов А. Н., Семёнов В. А. О селективном антибактериальном действии соединений цинка на патогенную и на полезную микробиоту. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(3):XX-XX. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-XX-XX>. EDN: MSACJA

Поступила: 28.07.2025. **В доработанном виде:** 01.09.2025. **Принята к печати:** 25.09.2025. **Опубликована:** 30.09.2025.

On the selective antibacterial action of zinc compounds on pathogenic and beneficial microbiota

Olga A. Gromova¹, Ivan Yu. Torshin¹, Pavel A. Galenko-Yaroshevsky², Andrey N. Gromov¹, Vladimir A. Semenov³

¹ Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS, Moscow, Russian Federation

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

The antibacterial properties of zinc citrate are important for the treatment and prevention of pathologies caused by bacterial and viral pathogens. The trace element zinc exerts a suppressive effect on pathogenic microbiota and supports various aspects of beneficial microflora. However, the mechanisms of this "dual" action of zinc on microbiota are poorly understood. An analysis of 5,103 publications on the antibacterial effects of zinc salts provided a logical justification for zinc's selective bacteriostatic and bactericidal action against pathogenic flora: (1) zinc salts (e.g., zinc citrate), included in probiotics (e.g., Acipol Forte), support beneficial microflora (lacto- and bifidobacteria), which, in turn, displace pathogenic microbiota; (2) zinc supports humoral and cellular immunity in the host; (3) differentiated, genetically determined effects of zinc compounds on specific strains of bacterial pathogens and beneficial microflora.

Keywords: human microbiome; trace elements; zinc; antibacterial immunity; antibiotic action; bacterial genome

For citations:

Gromova OA, Torshin IYu, Galenko-Yaroshevsky PA, Gromov AN, Semenov VA. On the selective antibacterial action of zinc compounds on pathogenic and beneficial microbiota. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(3):XX-XX. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-XX-XX>. EDN: MSACJA

Received: 28.07.2025. **Revision received:** 01.09.2025. **Accepted:** 25.09.2025. **Published:** 30.09.2025.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

MECHANISM OF ACTION

Введение / Introduction

Соединения цинка характеризуются выраженным антибактериальным эффектом. Препараты на основе солей цинка широко используются в терапии, в т. ч. в гастроэнтерологии. При этом, очевидно, что ионы цинка должны подавлять рост именно патогенных бактерий и, наоборот, поддерживать рост полезной микробиоты. В то же время нельзя исключить, что достаточно высокие уровни цинка могут быть токсичны и для полезных бактерий, а некоторые патогены могут характеризоваться механизмами, позволяющими им выживать в условиях повышенных уровней цинка. Основной вопрос заключается в том, посредством каких именно молекулярно-генетических механизмов микроэлемент цинк подавляет рост патогенных бактерий и в то же время поддерживает рост полезной микробиоты.

Поиски по базе данных PUBMED показали, что по антибактериальным эффектам цинка имеется 8403 публикаций (запрос «zinc and antibacterial», данные на август 2025 года). Исключение публикаций, связанных с оксидом цинка (который используется в составе антибактериальных кремов и мазей), приводит к нахождению 5103 по всем остальным антибактериальным эффектам цинка (запрос «zinc and antibacterial NOT ZnO NOT zinc oxide»). При этом имеется достаточно большое число исследований (более 900), в которых антибактериальные эффекты различных соединений цинка были оценены количественно, посредством измерений минимальных подавляющих концентраций (МИК) и минимальных бактерицидных концентраций (МБК, запрос «zinc AND ("minimum inhibitory concentration" OR MIC OR "minimum bactericidal concentration" OR MBC)», 929 публикаций).

Анализ указанных выше массивов публикаций позволил сформулировать три основных механизма того, каким именно образом цинк оказывает избирательное подавляющее воздействие на патогенную микробиоту, поддерживая при этом полезную микробиоту:

Во-первых, при поступлении цинка в составе препарата ионы цинка поддерживают полезную микробиоту, и последняя вытесняет патогенную.

Во-вторых, цинк стимулирует иммунитет человека, клеточные и гуморальные компоненты которого атакуют именно патогенную микробиоту, но не затрагивают нормобиоту.

В-третьих, может быть разная токсичность соединений цинка по отношению к определённым штаммам патогенной и полезной микробиоты. Рассмотрим эти механизмы более подробно.

При поступлении цинка в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) в составе препарата ионы цинка поддерживают полезную микробиоту, вытесняя патогенную / When zinc enters the gastrointestinal tract (GIT)

as part of the preparation, zinc ions support beneficial microbiota, displacing pathogenic ones

Цинк может поступать в организм в составе комплексных пробиотических препаратов, направленных на поддержку здоровой микробиоты. Хорошо известно, что бактерии с пробиотическими свойствами используются для оздоровления микробиома пациента. Эффекты бактерий-пробиотиков усиливаются как посредством дополнительных веществ-пребиотиков (фруктоолигосахариды, инулин и др.), так и посредством эссенциальных микронутриентов (прежде всего, цинка).

Например, фармакоинформационное исследование синергизма воздействия на микробиоту кишечника пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* (*L. rhamnosus*) ATCC 53103 (LGG), *Bifidobacterium longum* (*B. Longum*) СЕСТ 7894 и цитрата цинка (являющегося высокоусвояемым источником микроэлемента цинка) позволило выявить системно-биологический синергизм между изученными штаммами пробиотиков (в составе препарата Аципол форте) и микроэлементом цинком.

Установлено, что аннотированный сегмент протеома *L. rhamnosus GG* содержит 103 цинк-зависимых белка, а протеома *B. longum* СЕСТ 7894 — 204 белка. Выделены функциональные группы белков пробиотических бактерий, реализующих метаболические процессы (1) преимущественно в *L. rhamnosus* (обмен сахаров, аминокислот метионина и гистидина, протеолиз, витамин-РР-зависимые функции); (2) преимущественно в *B. longum* (окислительно-восстановительные процессы, нуклеотидный обмен, обмен фруктозы, биосинтетические процессы, детоксикационные процессы, в т. ч. защита от тяжёлых металлов) и (3) в одинаковой степени в *L. rhamnosus* и *B. longum* (ремонт ДНК, обработка информации, кодированной в бактериальной ДНК, метаболизм аминокислот серина и глицина, энергетический метаболизм, обмен фолатов, синтез короткоцепочечных жирных кислот — пропионата, бутират и др.). Микроэлемент цинк, поддерживая метаболизм *L. rhamnosus GG* и *B. longum* СЕСТ 7894, усиливает пробиотические свойства обеих бактерий (что подтверждается результатами фундаментальных и клинических исследований) [1].

Лакто- и бифидобиотики, поддержанные цинком, оздоравливают микробиоту ЖКТ, что включает вытеснение болезнетворных бактерий из микробиома конкретного пациента. В частности, посредством выработки специальных *адгезионных белков* (в т. ч. составе «бактериальных щупалец» — т. н. пилей), LGG, поддерживаемый ионами цинка, конкурирует с патогенными бактериями за колонизацию поверхности ЖКТ с образованием нормофизиологических биоплёнок, тем самым не позволяя заселение ЖКТ бактериями-патогенами [2].

Заметим, что цитрат цинка — источник эссенциального микроэлемента цинка, характеризующийся самой высокой растворимостью, хорошей биодо-

ступностью и биоусвояемостью. Цитрат цинка не раздражает слизистую ЖКТ и не вызывает тошноту. Цитрат-анион является частью метаболома (эндогенной молекулой организма), которая формируется и используется в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Благодаря высокой растворимости и биоусвояемости цитраты эссенциальных микроэлементов, в т. ч. цинка, являются одними из наилучших форм для компенсации микроэлементных дефицитов [1] и, соответственно, для поддержки нормобиоты.

Цинк стимулирует иммунитет человека, клеточные и гуморальные компоненты которого атакуют патогенную микробиому / Zinc stimulates human immunity, the cellular and humoral components of which attack pathogenic microbiota

Эссенциальный микроэлемент цинк проявляет свои антибактериальные свойства *in vivo* — т. е. в организме хозяина (человек, животные). Цинк играет важную роль в поддержании целостности эпителиального барьера (в т. ч. кишечного), предотвращая проникновение патогенных бактерий и способствуя общему иммунному ответу на инфекцию. Физиологические дозы цинка в пище или в виде органических солей в составе витаминно-минеральных комплексов необходимы для непрерывной регенерации слизистой кишечника.

Цинк является важным фактором разнообразия пейзажа полезной микробиоты кишечника, снижающий процессы системного воспаления организма-хозяина. Помимо воздействия на микробиом ЖКТ, цинк важен для функционирования организма человека в целом. В протеоме человека найдены более 1800 Zn-зависимых белков, так что функции каждой из 12 систем органов зависят от десятков или сотен этих Zn-связывающих белков. Таким образом, восполнение дефицита цинка будет иметь благоприятное воздействие на все системы органов, в особенности при хроническом дефиците цинка [3]. Адекватная обеспеченность цинком важна для:

- обмена жиров и углеводов, профилактики инсулинорезистентности и атеросклероза;
- поддержки функции ЖКТ (снижение продолжительности диареи, нормализация профиля микробиома ЖКТ);
- терапии и профилактики острых респираторных заболеваний (ОРЗ) [4, 5];
- профилактики врождённых пороков развития плода [6];
- модуляции микробиоты кишечника [7, 8];
- поддержки иммунного ответа при инвазии бактериальных и вирусных патогенов и др.

Влияние цинка на иммунную систему человека многогранно и включает взаимодействия «вirus—рецептор», активацию Т-лимфоцитов, антиапоптотическое действие и корректировку секреции цитокинов [5]. Микроэлемент цинк необходим для поддержания

врождённого и приобретённого противовирусного иммунитета; продемонстрированы противовоспалительные и противоопухолевые свойства органических солей цинка [9].

Цинк поддерживает количество периферийных и тимусных Т-клеток, улучшая функционирование Т-хеллеров и цитотоксических Т-клеток [10]. Цинк ингибирует про-апоптотические каспазы-3, -6 и -9, так что это *антиапоптотическое действие* ионов цинка приводит к увеличению числа Т-клеток, укрепляя *иммунностимулирующий эффект препаратов цинка* [10]. Другим возможным путём активации Т-клеток цинком является воздействие гормона тимулина (цинк-связывающий нонапептидный гормон, регулирующий дифференцировку незрелых Т-клеток в вилочковой железе и улучшающий функционирование зрелых Т-клеток) [8], стимулируя также биосинтез интерферонов [10].

Таким образом, поддерживая иммунитет, цинк способствует повышению эффективности атак клеточного и гуморального иммунитета против бактериальных и вирусных патогенов. В то же время полезная (нормофизиологическая) микробиота не вызывает столь выраженной реакции иммунной системы на себя. Следовательно, цинк, *поддерживая иммунитет организма-хозяина* будет в целом способствовать выживанию полезной микробиоты и ингибировать рост патогенных бактерий посредством именно иммунологических механизмов.

Дифференцированная токсичность соединений цинка по отношению к определённым штаммам патогенной и полезной микробиоты

Эксперименты *in vitro* показали прямое бактерицидное действие соединений цинка на бактериальные патогены [11] и также вирусные патогены (например, ионы Zn^{2+} проявляют противовирусную активность посредством ингибирования РНК-полимеразы вируса SARS-CoV2 [12]).

Ионы цинка участвуют в повреждении мембран бактериальных патогенов, оказывают множественное ингибирующее действие на метаболизм патогенных бактерий, нарушая гликолиз (через ингибирование глицеральдегид-3-fosfatдегидрогеназы, киназы пируватдегидрогеназы), биосинтез полисахаридов, трансмембранный перенос протонов и кислотустойчивость бактерий. Ионы цинка, в зависимости от генетического профиля конкретного штамма патогена, могут повышать протонную проницаемость мембран, снижая синтез аденоинтрифосфата (АТФ) [13].

Ионы цинка характеризуются воздействием на конкретные сигнальные пути бактерий-патогенов. Например, наночастицы ZnO и растворы солей цинка показали различия в профилях избирательной чувствительности патогенов, связанные с конкретными сигнальными путями этих бактерий: т. н. «двуихкомпонентной сигнализацией» (которая позволяет бак-

териям реагировать на факторы окружающей среды путём связывания белка-сенсора гистидинкиназы с белком-регулятором ответа бактерии) и биосинтезом моносахаридов [14].

В то же время публикаций, в которых бы были представлены результаты систематического изучения сравнительных эффектов соединений цинка на патогенные и на полезные штаммы бактерий, нами не было обнаружено. Одной из основных трудностей при проведении такого рода исследований является существенная зависимость эффектов цинка от генетического профиля микроорганизмов (т. е. от конкретных штаммов бактерий).

Результаты отдельных исследований показали, что ионы цинка модулируют состояние микробиоты, напрямую снижая уровень патогенных бактерий, т. е. без участия иммунной системы организма-хозяина. Более того, цинк может модулировать выживаемость различных вариантов генома патогенных бактерий. Например, анализ 179 штаммов *E.coli* показал, что патогенные штаммы, содержащие гены, связанные с вирулентностью, энтеротоксичностью и энтеропатогенностью патогенов, были менее распространены в популяциях бактерий на фоне дотации цинка [7].

Установлена связь между сниженной обеспеченностью цинком и специфическими изменениями микрофлоры ЖКТ. Например, для пациентов с шизофренией характерно наличие делекции Zn-транспортера ZIP8 и снижение численности родов *Anaerostipes*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Lachnospira*, *Eubacterium*, *Dorea*, *Bacteroides*, *Ruminococcaceae* [8].

Воздействие цинка на геном бактериальных патогенов связано как с выживаемостью соответствующих генетических вариантов (штаммов) бактерий, так и с прямым воздействием на процесс т. н. «горизонтального переноса» генов резистентности к цинку и к антибиотикам от бактерии к бактерии (в т. ч. через блокировку процессов мутагенеза бактериальной ДНК, приводящего к формированию резистентных мутантов) [15].

Известен т. н. «SOS-ответ» грамотрицательных и грамположительных бактерий на повреждение ДНК: при значительном повреждении геномной ДНК происходит активация склонных к ошибкам ДНК-полимераз, что индуцирует более высокую частоту мутаций. Этот процесс называется «фенотипом SOS-мутатора» или «гипермутацией». Показано, что ионы цинка блокируют такой гипермутационный ответ, вызванный хинолоновыми антибиотиками и митомицином С у *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*. Цинк блокирует SOS-индукционное развитие резистентности к хлорамфениколу у *Enterobacter cloacae*. Цинк также блокирует горизонтальный перенос гена бета-лактамазы расширенного спектра от *Enterobacter* к штаммам *E. coli*. Цинк ингибирует развитие гипермутации у *E. cloacae*, вызванной цiproфлоксацином. Цинк блокировал способность белка *RecA* *E. coli*,

участвующего в ремонте повреждений ДНК, связывающийся с одноцепочечной ДНК (что является важным ранним этапом распознавания повреждений ДНК у кишечных бактерий). Важно отметить, что другие двухвалентные металлы, такие как железо и марганец, не ингибировали эти процессы. Это предполагает механизм специфического ингибирующего действия именно ионов цинка на бактериальные SOS-ответы, прежде всего, на ингибирование гипермутации [16].

Анализ 116 грамотрицательных штаммов показал, что 27 были чувствительны к антибиотикам, а 89 проявили множественную резистентность. Передача устойчивости к ртути, достигнутая в 56 % случаев, всегда сопровождалась передачей устойчивости к антибиотикам. МПК фенилртутибората, тиоловой ртути и других солей тяжёлых металлов (цинка, а также кобальта, никеля и др.) примерно одинакова для всех штаммов. Любопытно отметить, что соединения ртути могут играть роль в селекции и в горизонтальном переносе генов грамотрицательных бактерий, устойчивых к антибиотикам [17].

В целом, микроорганизмам и другим клеткам необходимо наличие двух групп молекулярных механизмов, связанных с цинком: (1) активация поглощения и удержания цинка при его дефиците внутри клетки и (2) прекращение поступления цинка и активация его элиминации при его избытке в клетке и окружающей среде. Конкретные микроорганизмы и их штаммы существенно различаются по наличию этих двух видов молекулярных механизмов [18].

Экспорт и поглощение цинка у бактерий осуществляется ABC-транспортерами, АТФазами Р-типа, катализаторами диффузии катионов (CDF), белками резистентности деления клеток (RND). Экспрессия каждой из этих систем оттока цинка из клетки строго контролируется соответствующим регулятором транскрипции. Наиболее важными бактериальными сенсорами, участвующими в гомеостазе цинка, являются бактериальные белки групп Fur — Zur, Mar — AdcR (всасывание ионов металлов), ArsR — SmtB и MerR — ZntR (отток ионов металлов) [19].

Обзор конкретных бактериальных генов, влияющих на цинк-зависимое выживание соответствующих штаммов

У грамотрицательных бактерий, растущих в условиях избытка цинка, поглощение цинка в первую очередь опосредовано транспортером *ZupT*. Реакция на дефицит цинка контролируется посредством скоординированной экспрессии набора генов, регулируемых транскрипционным фактором Zn-чувствительным *Zur* [20]. Наличие таких генов у бактерий будет способствовать выживанию в условиях повышенной концентрации цинка.

АТФазы Р-типа являются ключевыми элементами гомеостаза цинка и ионов других металлов. Эти белки суть АТФ-зависимые насосы, транспортирующие

Механизм действия MECHANISM OF ACTION

ионы меди, цинка, кобальта (а также токсичных Cd и Pb) через мембранные и управляющие специальными транскрипционными факторами. Например, транспортёр ZntA в *E. coli* удаляет из клетки избыток ионов цинка и активируется фактором транскрипции ZntR при высоких концентрациях цинка [21].

Выживаемость микобактерий *M. tuberculosis* в условиях повышенного содержания цинка напрямую зависит от экспрессии АТФаз Р-типа, которые обеспечивают отток тяжёлых металлов и предотвращают внутриклеточное накопление цинка. Макрофаги человека контролируют микобактерии, повышая уровень цинка в фагосомах, содержащих бактерии. Этот процесс зависит от активных форм кислорода, генерируемых фагоцитами. НАДФН-оксидаза участвует в мобилизации цинка из внутриклеточных запасов [22].

Когда у микобактерий (или патогенной кишечной палочки, или других патогенных бактерий) отсутствует оттоковый насос CtpC, они демонстрируют сниженную способность к выживанию в условиях повышенных уровней цинка. Штаммы сальмонелл, лишенные генов znuA/B/C, демонстрируют такую же выраженную потерю вирулентности [18].

Существуют мутанты *M. tuberculosis* в генах АТФаз Р-типа (ctpV и ctpC), которые высокочувствительны к цинку. Более того, прямая инактивация гена CtpC значительно повышает чувствительность *M. tuberculosis* к ионам Zn²⁺ [22]. Поэтому, дотации цинка в форме органических солей (например, цитрата цинка) пациентам с туберкулёзом будет активировать макрофагальный иммунитет и существенно снижать выживаемость штаммов микобактерий с делециями ctpV, ctpC и других АТФаз Р-типа в организме хозяина.

Катионные фасилитаторы диффузии (CDF) являются транспортерами, использующими протон-движущую силу антипортеров типа «M²⁺/H⁺» (двувалентный металл-протон) для переноса ионов металлов из цитозоля (либо за пределы клетки, либо в другие клеточные компартменты). Примерами бактериальных CDF являются ZitB и Yip у *Escherichia coli* (Рис.), CzcD у *Cupriavidus metallidurans* и *Bacillus subtilis*, CzrB в *Thermus thermophilus*. Очень важным экспортёром в *E. coli* является ZitB из класса CDF, повышающий жизнеспособность клеток в условиях высокой концентрации цинка в окружающей среде. Исследования направленного мутагенеза показали влияние остатков гистидина на функцию ZitB: при отсутствии остатков His ZitB функционально неактивны [18].

Белки системы оттока цинка RND включают центральный антиporter RND —субстрата, белок слияния периплазматической мембраны (MFP) и фактор внешнего мембранных канала. Периплазматическая часть бактерии соединена с тримерным фактором внешнего мембранных канала, образуя единую трубку. Эта трубка с одной стороны открыта во внеклеточное пространство, а второй конец соединён с отверстием

на вершине RND-белка. Система RND работает как трёхсторонний эфлюксный насос, образуя функциональный комплекс, достигающий как внутренней, так и внешней мембраны. Например, экспортёр ZntB, белок оттока цинка из патогенных протеобактерий, принадлежит к типу переносчиков металлов CogA. Это белок внутренней мембраны, подобный АТФазе [18, 19].

Таким образом, известны десятки бактериальных генов, наличие которых у тех или иных штаммов микробиоты влияет на выживание бактерий в условиях повышенных концентраций цинка. Поэтому, ионы цинка могут оказывать таргетное воздействие на соответствующие бактериальные штаммы, формируя определённые профили микробиоты. Рассмотрим более подробно эффекты цинка по отношению к различным видам бактериальных патогенов.

Цинк и *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus (золотистый стафилококк) производит множество факторов вирулентности для проникновения и установления инфекций в организме хозяина, а биоплёнки более устойчивы к антибиотикам, чем планктонные клетки. Соли цинка проявляли хорошую антибактериальную активность против *S. aureus* (МПК 128 мкг/мл для протестированных штаммов), а в концентрации 256 мкг/мл ингибировали образование биопленок всех штаммов. Экспрессия генов, связанных с биоплёнкой, была подавлена у бактерий, обработанных сульфатом цинка, по сравнению с необработанными клетками. Кроме того, сульфат цинка может ингибировать гемолитическую активность *S. aureus*, вызывая значительное снижение активности коагулазы и каталазы [20].

Устойчивость золотистого стафилококка к цинку тесно взаимосвязана с устойчивостью этих бактерий к метициллину. Распространённость устойчивости к цинку коррелировала с распространённостью метициллинорезистентного золотистого стафилококка (MRSA). Анализ выборки 476 изолятов MRSA от свиней из десяти европейских территорий на чувствительность к хлориду цинка с учётом ПЦР-теста на ген czrC (кодирует белок устойчивости к кадмию и цинку C) показал, что фенотипическая устойчивость к цинку (МПК > 2 мМ) наблюдалась у 74 % (*n* = 324) и 42 % (*n* = 39) изолятов MRSA CC398. Почти все (99 %) цинк-резистентные штаммы типа MRSA содержали ген czrC [21].

Цинк и стрептококки

В метаанализе подтверждена антибактериальная активность цинка в отношении *Streptococcus mutans*: из 17 исследований только в двух не сообщалось об ингибирующем эффекте солей цинка. Антибактериальная активность соединений цинка в существенной мере зависит и от бактериального штамма, и от формы цинка. Например, при исследовании штамма *S. mutans* GS-5 МИК хлорида цинка составила 25 мкМ, а хлоргексидина — 0,8 МкМ. В то же время,

при исследовании штамма *S. mutans* РТС-1683 МИК наночастиц оксида цинка составило 0,390 мкг/мл, а хлоргексидина — 2,5 мкг/мл [22].

Хлорид цинка, сульфат цинка и ацетат цинка, протестированные против *S. mutans* и *S. sobrinus* (кариесогенная бактерия), имели статистически достоверно меньшую зону подавления роста по сравнению с хлоргексидином ($P < 0,001$). Хлорид цинка характеризовался наибольшей зоной подавления роста против *S. sobrinus* ($20 \text{ mm} \pm 5,5$), сопоставимой с хлоргексидином ($22 \pm 4 \text{ mm}$) ($p > 0,05$) [23].

Цинк и другие виды бактерий

Эффективность различных комбинаций антибиотиков с сульфатом цинка *in vitro* против изолятов синегнойной палочки *P. aeruginosa* CCIN34519 от госпитализированных пациентов с инфекцией мочевыводящих путей указала на синергическое действие цинка с фторхинолонами (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и норфлоксацин) и карбапенемом (сниженные значения МПК) и антагонизм с цефалоспоринами (цефтриаксон), аминогликозидами (гентамицином и тобрамицином), о чём свидетельствуют повышенные значения МПК [23].

Ионы цинка также способствуют *торможению активности патогенных грибов*. Так, МПК соединений цинка в отношении *C. albicans* составила 1,0–2,4 мМ, в зависимости от штамма. Кандидоцидная активность составила 17,7–38,8 % и 23,7–47,0 % при концентрациях 1,0 и 10 мМ соответственно. Соединения цинка усиливают активность лизоцимов (фермент,

действующий как антисептик, разрушающий клеточные стенки бактерий и грибков и являющийся частью врожденного иммунитета) [24].

Заключение / Conclusion

Дифференцированное воздействие цинка на микробиом складывается из поддержки цинком полезной эндогенной микробиоты и экзогенных пробиотиков, усиления иммунитета организма-хозяина, выживаемости генетически-детерминированных штаммов с генами резистентности к цинку. При поступлении в организм в комбинации с полезными пробиотическими бактериями цинк оказывается предпочтительное воздействие именно на полезную эндогенную микробиоту. При этом происходит вытеснение патогенной микробиоты, причём вне зависимости от их генетического профиля (даже если последний и обеспечивает резистентность к цинку). Если же патогенная флора содержит описанные выше deleции генов резистентности к цинку (даже и при высоких концентрациях цинка) (ABC-транспортеров, АТФаз Р-типа, генов типов CDF, RND и др.), то комбинация цинка с пробиотиками будет резко снижать выживаемость таких штаммов патогенов. Цитрат цинка способствует поддержке иммунитета организма человека и одновременно повышает адаптивности входящих в комплекс лакто- и бифидобактерий (поддержка рибосомального синтеза белков и ремонта ДНК, прежде всего), формируется более выраженное противовоспалительное действие и иммунный ответ.

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 в рамках Госзадания «Математические методы анализа данных и прогнозирования 2024-2028», Шифр: FFNG-2024-0003, № госрегистрации: 124040200033-9.

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 within the framework of the State Assignment "Mathematical Methods of Data Analysis and Forecasting 2024-2028", Code: FFNG-2024-0003, State Registration No.: 124040200033-9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Громова Ольга Алексеевна — 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

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

Галенко-Ярошевский Павел Александрович —

д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России), Краснодар, Российская Федерация

e-mail: Galenko.Yarochevsky@gmail.com

ORCID ID <http://orcid.org/0000-0003-3190-1437>

Громов Андрей Николаевич — инженер-исследователь ФИЦ ИУ РАН, Москва, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>

РИНЦ SPIN-код: 8034-7910

Семёнов Владимир Александрович — д. м. н., профессор КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Российская Федерация

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8958-6495>

РИНЦ SPIN-код: 9741-3771

Olga A. Gromova — 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

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

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, RAS corresponding member, Head of the Department of Pharmacology of Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

e-mail: Galenko.Yarochevsky@gmail.com

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-3190-1437>

Andrey N. Gromov — research engineer, FRC CSC RAS, Moscow, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>

RSCI SPIN code: 8034-7910

Vladimir A. Semenov — PhD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8958-6495>

RSCI SPIN code: 9741-3771

Список литературы / References

1. Громова О.А., Торшин И.Ю., Сорокин А.И. Фармакоинформационное исследование синергизма воздействия на микробиоту кишечника пробиотиков *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (LGG), *Bifidobacterium longum* CECT 7894 и цитрата цинка. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2025;(1):40-58. [Gromova OA, Torshin IYu, Sorokin AI. Pharmacoinformatic study of the synergistic effect of probiotics *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (LGG), *Bifidobacterium longum* CECT 7894 and zinc citrate on the intestinal microbiota. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(1):40-58. (In Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-233-1-40-58.

2. Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: A Review. *J Clin Gastroenterol.* 2019 Mar;53 Suppl 1:S1-S41. doi: 10.1097/MCG.0000000000001170.

3. Микронутриенты и репродуктивное здоровье : руководство / О. А. Громова, И. Ю. Торшин. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. 826 с. [Micronutrients and Reproductive Health. Handbook. Gromova OA, Torshin IYu. 2nd revised and supplemented edition. GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-6786-2.

4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Моисеев В.С. и др. Об использовании цинка и витамина С для профилактики и адьювантной терапии острых респираторных заболеваний. *Терапия*. 2017;11(1):36-46. [Gromova OA, Torshin IYu, Moiseev VS, et al. The use of zinc and vitamin C for the prevention and adjuvant therapy of acute respiratory diseases. *Therapy*. 2017;11(1):36-46. (In Russ.)].

5. Громова О., Шиляев Р., Торшин И., и др. Использование различных способов приема биоусвояемых органических солей цинка С экстрактом молозива у часто и длительно болеющих детей. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(1):37-42. [Gromova O, Shilyaev R, Torshin I, et al. Various ways of the organic zinc salts administration with a colostrum in frequently and protracted sick children. *Pediatric pharmacology*. 2009;6(1):37-42. (In Russ.)].

6. Громова О.А., Торшин И.Ю. Цинк как необходимый элемент профилактики врожденных пороков развития плода. *Медицинский алфавит*. 2016;1(7):19-25. [Gromova OA, Torshin IYu. Zinc as a necessary element in the prevention of congenital malformations of the fetus. *Medical alphabet*. 2016;1(7):19-25. (In Russ.)].

7. Johanns VC, Epping L, Semmler T, et al. High-Zinc Supplementation of Weaned Piglets Affects Frequencies of Virulence and Bacteriocin Associated

МЕХАНИЗМ Действия MECHANISM OF ACTION

- Genes Among Intestinal Escherichia coli Populations. *Front Vet Sci.* 2020 Dec 16;7:614513. doi: 10.3389/fvets.2020.614513.
8. Li D, Achkar JP, Haritunians T, et al. A Pleiotropic Missense Variant in SLC39A8 Is Associated With Crohn's Disease and Human Gut Microbiome Composition. *Gastroenterology.* 2016 Oct;151(4):724-32. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.051.
9. Микронутриенты и репродуктивное здоровье: руководство / О. А. Громова, И. Ю. Торшин. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 826 с. [Micronutrients and Reproductive Health. Handbook. Gromova OA, Torshin IYu. 2nd revised and supplemented edition. GEOTAR-Media, 2022. (In Russ.)]. ISBN 978-5-9704-6786-2.
10. Ammendola S, Pasquali P, Pistoia C, et al. High-affinity Zn²⁺ uptake system ZnuABC is required for bacterial zinc homeostasis in intracellular environments and contributes to the virulence of *Salmonella enterica*. *Infect Immun.* 2007 Dec;75(12):5867-76. doi: 10.1128/IAI.00559-07.
11. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии = Expert data analysis in molecular pharmacology / И. Ю. Торшин, О. А. Громова. — Москва : МЦНМО, 2012. — 684 с. [Expert data analysis in molecular pharmacology. Torshin IYu, Gromova OA. Moscow. MCNMO. 2012. (In Russ.)]. ISBN 978-5-4439-0051-3.
12. Громова О. А., Торшин И. Ю., Чучалин А. Г., Максимов В. А. Микробиом, пробиотики и COVID-19: перспективные подходы к поддержке систем врожденного и приобретенного иммунитета. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;188(4):68-75. [Gromova OA, Torshin IYu, Chuchalin AG, Maksimov VA. Microbiome, probiotics, and COVID-19: promising approaches to support innate and acquired immunity systems. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;188(4):68-75. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-68-75.
13. Almoudi MM, Hussein AS, Abu Hassan MI, Mohamad Zain N. A systematic review on antibacterial activity of zinc against *Streptococcus mutans*. *Saudi Dent J.* 2018 Oct;30(4):283-291. doi: 10.1016/j.sdentj.2018.06.003.
14. Reyes VC, Li M, Hoek EM, et al. Genome-wide assessment in *Escherichia coli* reveals time-dependent nanotoxicity paradigms. *ACS Nano.* 2012 Nov 27;6(11):9402-15. doi: 10.1021/nn302815w.
15. Crane JK, Cheema MB, Olyer MA, Sutton MD. Zinc Blockade of SOS Response Inhibits Horizontal Transfer of Antibiotic Resistance Genes in Enteric Bacteria. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Nov 21;8:410. doi: 10.3389/fcimb.2018.00410.
16. Joly B, Cluzel R. Rôle des métaux lourds et de leurs dérivés dans la sélection de bactéries à gram négatif résistantes aux antibiotiques [The role of heavy metals and their derivatives in the selection of antibiotics resistant gram-negative rods (author's transl)]. *Ann Microbiol (Paris).* 1975 Jul-Aug;126B(1):51-61. French.
17. Cerasi M, Ammendola S, Battistoni A. Competition for zinc binding in the host-pathogen interaction. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013 Dec 24;3:108. doi: 10.3389/fcimb.2013.00108.
18. Wątły J, Potocki S, Rowińska-Żyrek M. Zinc Homeostasis at the Bacteria/Host Interface-From Coordination Chemistry to Nutritional Immunity. *Chemistry.* 2016 Nov 2;22(45):15992-16010. doi: 10.1002/chem.201602376.
19. Neyrolles O, Mintz E, Catty P. Zinc and copper toxicity in host defense against pathogens: *Mycobacterium tuberculosis* as a model example of an emerging paradigm. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013 Nov 27;3:89. doi: 10.3389/fcimb.2013.00089.
20. Abdelraheem WM, Kamel HS, Gamil AN. Evaluation of anti-biofilm and anti-virulence effect of zinc sulfate on *Staphylococcus aureus* isolates. *Sci Rep.* 2024 Oct 28;14(1):25747. doi: 10.1038/s41598-024-75317-0.
21. Cavaco LM, Hasman H, Aarestrup FM. Zinc resistance of *Staphylococcus aureus* of animal origin is strongly associated with methicillin resistance. *Vet Microbiol.* 2011 Jun 2;150(3-4):344-8. doi: 10.1016/j.vetmic.2011.02.014.
22. Almoudi MM, Hussein AS, Mohd Sarmin NI, Abu Hassan MI. Antibacterial effectiveness of different zinc salts on *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*: An *in-vitro* study. *Saudi Dent J.* 2023 Nov;35(7):883-890. doi: 10.1016/j.sdentj.2023.07.003.
23. Elkhatib W, Noreddin A. *In Vitro* Antbiofilm Efficacies of Different Antibiotic Combinations with Zinc Sulfate against *Pseudomonas aeruginosa* Recovered from Hospitalized Patients with Urinary Tract Infection. *Antibiotics (Basel).* 2014 Feb 17;3(1):64-84. doi: 10.3390/antibiotics3010064.
24. Kim Y, Chang JY, Kim YY, et al. Effects of Zinc Compounds on the Enzymatic Activities of Lysozyme and Peroxidase and Their Antifungal Activities. *Biol Trace Elem Res.* 2024 Dec;202(12):5850-5862. doi: 10.1007/s12011-024-04110-x.



Оценка препаратов рубрикатора АТХ методом хемореактомного скрининга для профилактики дефицитов магния и пиридоксина

Торшин И. Ю.², Калачева А. Г.¹, Громова О. А.^{1,2}, Рогозин М. А.¹

¹ ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Иваново, Российской Федерации

² ФГУ «Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН» (ФИЦ ИУ РАН),
Москва, Российской Федерации

Аннотация

Актуальность. Лекарственные препараты могут приводить к потери организмом магния и пиридоксина (витамин B6), что ведёт к формированию побочных эффектов и ухудшает течение основного заболевания.

Цель. Оценка антимикронутриентного действия всех препаратов рубрикатора АТХ методами хемореактомного скрининга.

Материалы и методы. Методами топологического анализа данных и анализа размеченных графов проведён систематический компьютерный анализ баз данных (SIDER, FAERS, PubChem, HMDB), разработаны алгоритмы прогнозирования магний- и пиридоксин-выводящих свойств лекарств с последующим скринингом 2527 препаратов АТХ.

Результаты. Аккуратность алгоритмов в кросс-валидации составила для дефицита магния 94–98 %, для дефицита витамина B₆ — 88 %. В среднем на каждый препарат приходится 8,5±6,5 антимикронутриентных эффектов. Только 4 % препаратов не проявляли негативного воздействия на микронутриентный обмен. Дефицит пиридоксина вызывают 1701 препарат (68 % от АТХ), дефицит магния — 1064 препарата (42 %). Наибольшее негативное влияние на гомеостаз обоих микронутриентов оказывают антибиотики (J01), психотропные средства (N05, N06), противоопухолевые препараты (L01), гормоны (G03), диуретики (C03), анальгетики (N02) и противовоспалительные средства (M01).

Заключение. Результаты хемореактомного скрининга позволят обоснованно рекомендовать сопровождение разнообразной фармакотерапии препаратами на основе пиридоксина и органических солей магния.

Ключевые слова: гипомагнеземия; ятрогения; дефицит пиридоксина; гиповитаминоз; большие данные; фармакоинформатика

Для цитирования:

Торшин И. Ю., Калачева А. Г., Громова О. А., Рогозин М. А. Оценка препаратов рубрикатора АТХ методом хемореактомного скрининга для профилактики дефицитов магния и пиридоксина. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(3):XX–XX. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-XX-XX>. EDN: MMTWCX

Поступила: 28.07.2025. В доработанном виде: 01.09.2025. Принята к печати: 25.09.2025. Опубликована: 30.09.2025.

Evaluation of ATX rubricator drugs by chemoreactome screening method for prevention of magnesium and pyridoxine deficiencies

Ivan Yu. Torshin¹, Alla G. Kalacheva², Olga A. Gromova^{1,2}, Mikhail A. Rogozin²

¹ Ivanovo State Medical University of MOH of Russia, Ivanovo, Russian Federation

² Federal Research Center "Computer Science and Control", RAS, Moscow, Russian Federation

Abstract

Relevance. Medicines can cause the body to lose magnesium and pyridoxine (vitamin B₆), which leads to the formation of side effects and worsens the course of the underlying disease.

Objective. Evaluation of the antimicronutrient effect of all drugs registered in the ATX rubricator using chemoreactome screening.

Materials and methods. Using methods of topological data analysis and labeled graph analysis, a systematic computer analysis of databases (SIDER, FAERS, PubChem, HMDB) was performed, algorithms for predicting magnesium-excreting and pyridoxine-excreting properties of drugs were developed, followed by screening of 2527 ATC drugs.

Results. The accuracy of the algorithms in cross-validation was 94–98 % for magnesium deficiency and 88 % for vitamin B₆ deficiency. On average, each drug accounts for 8.5±6.5 antimicronutrient effects. Only 4 % of drugs did not show a negative effect on micronutrient metabolism. Pyridoxine deficiency is caused by 1701 drugs (68 % of ATC), magnesium deficiency — by 1064 drugs (42 %). The most negative impact on the homeostasis of both micronutrients is exerted by antibiotics (J01), psychotropic drugs (N05, N06), antineoplastic agents (L01), hormones (G03), diuretics (C03), analgesics (N02) and anti-inflammatory drugs (M01).

Conclusion. The results of chemoreactome screening will allow us to reasonably recommend accompanying various pharmacotherapy with drugs based on pyridoxine and organic magnesium salts.

Keywords: hypomagnesemia; iatrogeny; pyridoxine deficiency; hypovitaminosis; big data; pharmacoinformatics

For citations:

Torshin IYu, Kalacheva AG, Gromova OA, Rogozin MA. Evaluation of ATX rubricator drugs by chemoreactome screening method for prevention of magnesium and pyridoxine deficiencies. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(3):XX–XX. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-XX-XX>. EDN: MMTWCX

Received: 28.07.2025. Revision received: 01.09.2025. Accepted: 25.09.2025. Published: 30.09.2025.

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 В₁₂, В₆, 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 кальциевого канала, циклоспорин, 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 В6, 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») [9], было найдено менее 80 препаратов, вызывающих гипомагнеземию. Эти препараты входят всего в 20 категорий системы ATX. Всего три препарата перечислены в случае дефицита витамина В₆ (изониазид, пеницилламин, тиопронин). Таким образом, имеющаяся в современных базах данных информация о негативных эффектах воздействия лекарственных препаратов на обмен магния и витамина В6 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 размеченные графов [8] 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* (χ -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 χ -графов вводится *vtn*-функция расстояния d_χ , которая отражает «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами [14]. При использовании метрики Хэмминга, функция расстояния между хемографами d_χ над бинарными χ -инвариантами определяется как:

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

где χ — множество элементарных χ -инвариантов (всех возможных фрагментов химических структур); $\hat{i}[\cdot]\chi$ — 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 χ ,

ω_k — вес k -го признака. Приведённое выше выражение, отражающее «химическое расстояние» между двумя произвольными молекулами X_1 и X_2 , является основой хемоинформационного анализа [19].

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

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

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

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 Δ_{i1} и Δ_{i2} , отражаемых метрикой $d_\Delta(\Delta_{i1}, \Delta_{i2})$ с точностью до линейного преобразования y_i , [17], т. е.

$$d_\Delta(\Delta_{i1}, \Delta_{i2}) = y_i(d_\chi(X_{i1}, X_{i2})) = \\ = a_{\chi \rightarrow \Delta} d_\chi(X_{i1}, X_{i2}) + b_{\chi \rightarrow \Delta}. \quad (3)$$

Данные о k -й биологической активности представимы в виде конечного числа значений $I_k = \{\cdot\}$; 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_Δ -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:

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

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 (ω_i) по d_Δ -метрике (3) для вычисления химических расстояний d_χ , 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 ± 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 В6 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 представлена 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 [18].

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.

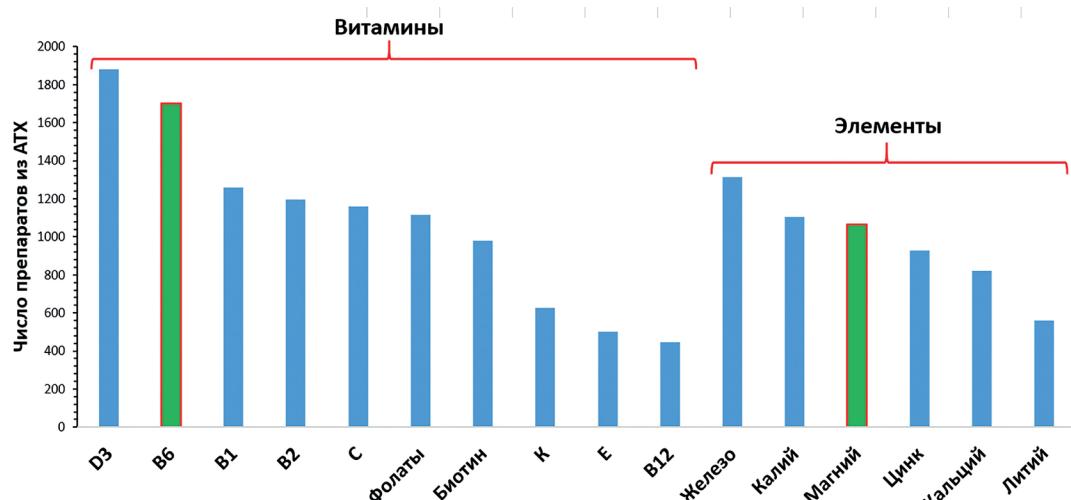


Рис. 1. Числа препаратов из ATX, вызывающих соответствующие микронутриентные дефициты

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

Механизм действия MECHANISM OF ACTION

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_6 -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 B6 (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»

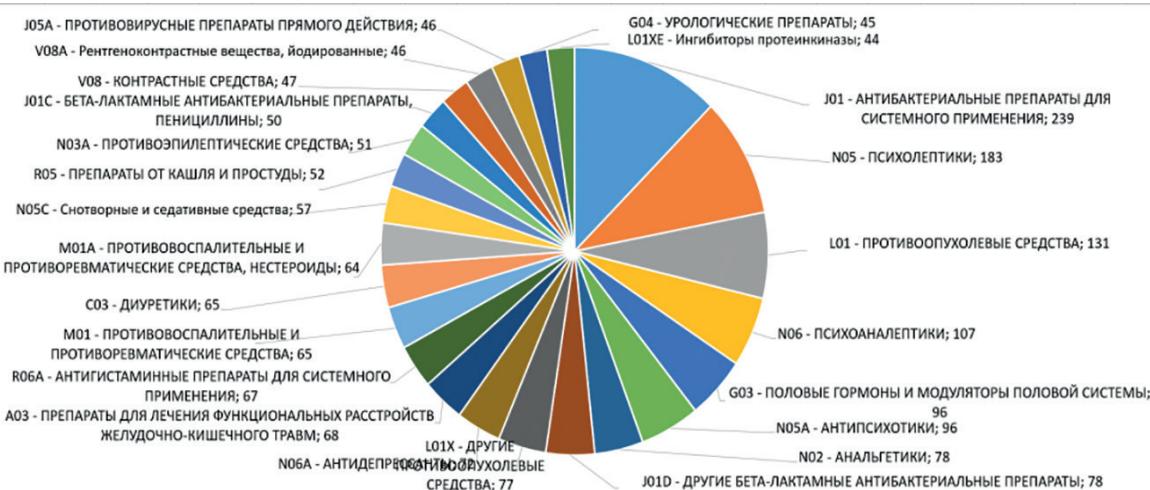


Рис. 2. Наиболее часто встречающиеся категории препаратов ATX, негативно влияющих и на обмен магния, и на обмен витамина B_6

Fig. 2. The most common categories of ATX drugs that negatively affect both magnesium metabolism and vitamin B_6 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 [19]. 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 «пирамид» (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

Сниженный 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 антипиритоксивные 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 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 В6 менее 2 мг/сут (менее 3 мг/сут у курильщиков), пожилые и, прежде всего, участницы, использующие или использовавшие пероральные контрацептивы. Диетарное потребление витамина В₆ (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].

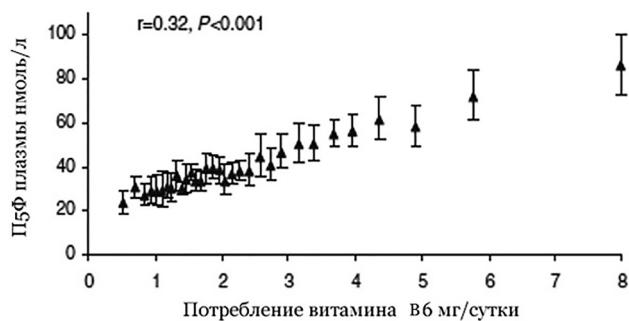


Рис. 3. Корреляция между уровнями пиридоксаль-5-фосфата плазмы (П5Ф) и оценкой диетарного потребления витамина В₆ по опроснику диеты NHANES ($n = 6165$)

Fig. 3. Correlation between plasma pyridoxal-5-phosphate (P5P) levels and estimated dietary vitamin B₆ 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, шавелевая 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 проявления ПМС после курса терапии Магне В₆. 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 «агgressивностью» (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, упускается 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 воздействуют 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 Mg²⁺ 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. Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И. Хемореактивный 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. Chemoreactive screening of pharmaceutical effects on SARS-CoV-2 and human virome to help decide on drug-based COVID-19 therapy. *FARMAKOЭКОНОМИКА. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakopepidemiologiya / FARMAKOЭКОНОМИКА.* Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. (In Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.078.
9. 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.
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/S1054661814020209.
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. 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.
18. Копицына У.Е., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю., и др. Сверхнизкий уровень магния в эритроцитах как значимый фактор патогенеза периферических 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. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2015;115(11):85 96. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201511511185-96.
19. 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.
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: 10.2174/1574886308666140109112730.
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., Кодентцова 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 magnii u zhenschchin s predmenstrual'nym sindromom. *Vopr. ginekol., akush. i perinatol.* 2008;7(1):77-82. (In Russ.)].