



<https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2026.269>

ISSN 2077-8333 (print)

ISSN 2311-4088 (online)

Системно-биологический анализ пиридоксин-зависимых белков в контексте патофизиологии судорожных состояний и эпилепсии

И.Ю. Торшин¹, О.А. Громова¹, М.А. Рогозин², Н.А. Галанкин³,
Т.Р. Гришина², А.Г. Калачева², А.Н. Галустян³, И.С. Сардарян³,
З.Г. Тадтаева³

¹ *Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 1119333, Российская Федерация)*

² *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Шереметевский пр-т, д. 8, Иваново 153012, Российская Федерация)*

³ *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург 194100, Российская Федерация)*

Для контактов: Михаил Александрович Рогозин, e-mail: tik92@bk.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Пиридоксин-зависимая эпилепсия связана с нарушением обмена пиридоксина (витамина В6). Активная форма витамина В6 – пиридоксаль-5-фосфат, взаимодействующий не только с кофакторами ферментов, но и с другими белками протеома человека, важными для функционирования нервной системы. Недостаточность пиридоксина способствует повышению судорожной готовности пациентов с наследственными и ненаследственными формами эпилепсии.

Цель: выделить группу пиридоксин-зависимых белков (ПЗБ), участвующих в нейрофизиологических путях поддержки процессов возбуждения и торможения в нервной системе, провести их системно-биологический анализ.

Материал и методы. Применены алгоритмы аннотации протеомов и анализа разнородных признаков описаний для получения полного списка ПЗБ протеома человека. Проведен анализ распределения белков в тканях, кофакторов, функциональных категорий по номенклатуре Gene Ontology, реактивных ролей, взаимодействий с фармацевтическими препаратами и ассоциаций с заболеваниями. Выполнено сравнение с магнием-зависимыми белками для оценки синергизма.

Результаты. Выявлен 101 ПЗБ протеома человека, из которых 29 экспрессируются в центральной нервной системе. ПЗБ участвуют в биосинтезе нейротрансмиттеров (гамма-аминомасляная кислота, дофамин, серотонин, норадреналин), метаболизме аминокислот, сфинголипидов и фолатов, а также в регуляции транскрипции генов и митохондриального биогенеза. Установлен выраженный синергизм между пиридоксином и магнием на уровне общих кофакторов, функциональных категорий белков протеома и заболеваний, ассоциированных с дисфункцией этих белков и нарушениями диеты.

Заключение. Описаны механизмы воздействия пиридоксина на нейрофизиологию человека и его синергизм с магнием на уровне протеома. Не менее 20 ПЗБ участвуют в нейротрофических эффектах и поддержании нейропластичности. Предложены подходы для диетологической и фармаконутрициологической коррекции пиридоксина у пациентов с эпилепсией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

витамин В6, пиридоксин, пиридоксаль-5-фосфат, биоинформатика, протеомное исследование, нейрофизиологические функции, пиридоксин-зависимая эпилепсия

Для цитирования

Торшин И.Ю., Громова О.А., Рогозин М.А., Галанкин Н.А., Гришина Т.Р., Калачева А.Г., Галустян А.Н., Сардарян И.С., Тадтаева З.Г. Системно-биологический анализ пиридоксин-зависимых белков в контексте патофизиологии судорожных состояний и эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2026; 18 (3): xxx–xxx. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2026.269>.

Systems biology analysis of pyridoxine-dependent proteins in the context of the pathophysiology of seizure disorders and epilepsy

I.Yu. Torshin¹, O.A. Gromova¹, M.A. Rogozin², N.A. Galankin³, T.R. Grishina², A.G. Kalacheva², A.N. Galustyan³, I.S. Sardaryan³, Z.G. Tadtava³

¹ Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (44 corp. 2 Vavilov Str., Moscow 119333, Russian Federation)

² Ivanovo State Medical University (8 Sheremetyevsky Ave., Ivanovo 153012, Russian Federation)

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University (2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russian Federation)

Corresponding author: Mikhail A. Rogozin, e-mail: tik92@bk.ru

ABSTRACT

Background. Pyridoxine-dependent epilepsy is associated with impaired pyridoxine (vitamin B6) metabolism. In the human proteome, vitamin B6 active form, pyridoxal 5'-phosphate, interacts not only with enzyme cofactors but also with other proteins important for nervous system functioning. Pyridoxine deficiency contributes to increased seizure susceptibility in patients with both inherited and non-inherited forms of epilepsy.

Objective: To identify a set of pyridoxine-dependent proteins (PDPs) involved in neurophysiological pathways supporting excitation–inhibition processes in the nervous system and to perform a systems biology analysis of these proteins.

Material and methods. Proteome annotation algorithms and heterogeneous feature-based analyses were applied to generate a comprehensive list of PDPs in the human proteome. Analyses were performed for tissue distribution, cofactors, functional categories according to the Gene Ontology nomenclature, reactome roles, interactions with pharmaceutical drugs, and disease associations. A comparison with magnesium-dependent proteins was conducted to assess potential synergism.

Results. A total of 101 PDPs were identified in the human proteome, 29 of which are expressed in the central nervous system. PDPs participate in neurotransmitter biosynthesis (gamma-aminobutyric acid, dopamine, serotonin, norepinephrine), metabolism of amino acids, sphingolipids, and folates, as well as in regulating of gene transcription and mitochondrial biogenesis. A prominent synergism between pyridoxine and magnesium was observed at the level of shared cofactors, proteome functional categories, and diseases associated with dysfunction of such proteins and with dietary disturbances.

Conclusion. Mechanisms underlying pyridoxine action in human neurophysiology and its synergism with magnesium at the proteome level were described. At least 20 PDPs were involved in neuroprotection, neurotrophic effects, and the maintenance of neuroplasticity. Approaches for dietary and pharmaconutritional correction of pyridoxine status in patients with epilepsy were proposed.

KEYWORDS

vitamin B6, pyridoxine, pyridoxal 5'-phosphate, bioinformatics, proteomic study, neurophysiological functions, pyridoxine-dependent epilepsy

For citation

Torshin I.Yu., Gromova O.A., Rogozin M.A., Galankin N.A., Grishina T.R., Kalacheva A.G., Galustyan A.N., Sardaryan I.S., Tadtava Z.G. Systems biology analysis of pyridoxine-dependent proteins in the context of the pathophysiology of seizure disorders and epilepsy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2026; 18 (3): xxx–xxx (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2026.269>.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Пиридоксин (витамин B6) представляет собой органическое соединение, которое служит предшественником для его активной формы – пиридоксаль-5-фосфата (ПЛФ). В качестве кофактора ПЛФ участвует в функционировании более чем 100 ферментов, действующих в критических биохимических процессах – от трансаминирования аминокислот до синтеза нейромедиаторов. ПЛФ служит простетической группой для множества ферментов аминокислотного обмена, включая глутаматдекарбоксилазу (синтез гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)), тирозинаминотрансферазу (синтез дофамина и норадреналина) и триптофан-5-монооксигеназу (синтез серотонина) [1].

В биологии и медицине тема пиридоксина и эпилепсии обсуждается с начала XX века. С 1946 г. в базе данных PubMed/MEDLINE представлено по крайней мере 338 исследований по данному вопросу (запрос «Pyridoxine [title] OR pyridoxal [title] AND (epilepsy [title] OR seizures [title])»). Витамин B6-зависимая эпилепсия – общее название судорожных расстройств, при которых эпилептические приступы полностью купируются посредством приема фармакологических доз витамина B6 (пиридоксина или ПЛФ), в т.ч. посредством инъекций. Для поддержания контроля над приступами может быть необходима непрерывная (в ряде случаев пожизненная) терапия препаратами витамина B6 [2]. Эпилепсия, зависящая от витамина B6, включает несколько наследственно обусловленных расстройств:

- собственно пиридоксин-зависимая эпилепсия (MIM 266100, ген *ALDH7A1*);
- дефицит пиридоксин-5'-фосфатоксидазы (MIM 610090, ген *PNPO*);
- гиперпролинемия II типа (MIM 239510, ген *ALDH4A1*);
- дефицит белка гомеостаза ПЛФ (MIM 617290, ген *PLPBP/PROSC*);
- тяжелый фенотип гипофосфатазии (MIM 241500, ген *ALPL*);
- врожденный дефицит гликозилфосфатидилинозитола.

Пиридоксин-зависимая эпилепсия (ПЗЭ) – редкое ауто-сомно-рецессивное нейрометаболическое заболевание, обусловленное дефицитом альфа-аминоадипиновой полуальдегиддегидрогеназы [3]. Это генетически обусловленное нарушение пути деградации лизина, при котором в жидкостях организма избыточно накапливается промежуточный токсичный метаболит – альфа-аминоадипиновый полуальдегид (англ. *alpha-aminoadipic semialdehyde*, AASA) [2, 3]. AASA находится в равновесии с дельта-1-пиперидин-6-карбоксилатом, который инактивирует ПЛФ. Кроме того, повышается уровень пипеколиновой кислоты, непосредственного метаболита AASA. Идентифицированы два новых биомаркера для диагностики ПЗЭ: 6-оксопипеклиновая кислота и дельта-2-пиперидин-6-карбоксилат [2].

Дефицит белка гомеостаза (PLPBP) – разновидность эпилепсии, при которой наблюдается дефицит белка, защищающего ПЛФ от внутриклеточной деградации. На сегодняшний день специфических биомаркеров этой разновидности эпилепсии нет, и диагностика основывается исключительно на анализе наличия мутаций в гене *PLPBP* посредством полного секвенирования. Снижение уровня

ГАМК, повышение уровня глутамата, недостаточная активность ПЛФ-зависимой глутаматдекарбоксилазы может привести к дисбалансу между возбуждающими (глутаматными) и ингибиторными (ГАМК) нейромедиаторами, что вызывает эпилептические приступы [2].

Низкие концентрации пиридоксала в спинномозговой жидкости (СМЖ) могут быть наиболее информативными индикаторами дефицита ПЛФ в головном мозге при ПЗЭ. У пациентов с этим заболеванием наблюдаются низкие концентрации пиридоксала и ПЛФ в СМЖ. Однако у большинства больных с другими формами эпилепсии с низкими концентрациями ПЛФ в СМЖ снижения концентрации пиридоксала не отмечено, что позволяет проводить дифференциальную диагностику посредством измерений уровней пиридоксала [2].

Систематический анализ генотипических и прогностических факторов неонатальной формы ПЗЭ по данным 56 исследований (n=169) включил оценку эффектов 334 вариантов генома человека на формирование ПЗЭ. В частности, вариант с.1279 G>C альдегиддегидрогеназы *ALDH7A1* оказался наиболее распространенным вариантом неонатальной формы ПЗЭ (25,7%). Все пациенты получали лечение пиридоксином, у 40 больных проведена существенная коррекция диеты [3]. В результате терапии 64% участников достигли полной свободы от приступов. Гомозиготные варианты с.1279 G>C были достоверно связаны с вентрикуломегалией, аномальным сигналом белого вещества и кистами (p<0,05). Гомозиготный вариант с.1364 T>C *ALDH7A1* ассоциирован с клоническими судорогами (p=0,031) [3].

Исследование показало, что у 68,6% пациентов наблюдалась задержка нервно-психического развития. Как можно более раннее назначение пиридоксина было независимым защитным фактором задержки развития (отношение шансов (ОШ) 3,14; p=0,035). В частности, применение пиридоксина в раннем неонатальном периоде являлось защитным фактором задержки речи (ОШ 4,59; p=0,044). Поэтому рекомендуется начинать терапию пиридоксином у младенцев незамедлительно при возникновении необъяснимых неонатальных судорог, чтобы предотвратить неблагоприятные психоневрологические исходы [3].

Следует отметить, что даже при отсутствии у пациентов генетически обусловленных форм ПЗЭ или любых других форм эпилепсии недостаточная обеспеченность пиридоксином (гиповитаминоз B6) все равно способствует повышению судорожной готовности. Известно, что гиповитаминоз B6 связан с судорогами, периферической нейропатией и когнитивными нарушениями [4, 5]. ПЗЭ обусловлена мутациями в генах пиридоксин-зависимых ферментов (в частности, в гене *ALDH7A1*). В классическом варианте заболевание манифестирует в неонатальном периоде тяжелой эпилептической энцефалопатией с рефрактерными судорогами, которые резистентны к лечению противосудорожными препаратами, но купируются приемом пиридоксина. В ряде случаев судороги могут возникать внутриутробно, и будущая мать ощущает их как болезненные толчкообразные движения плода. Несмотря на успешность купирования приступов и улучшение электрографических характеристик на фоне терапии

пиридоксина, у 75% больных возникает значительная умственная отсталость или задержка развития. Эффективность терапии аутосомно-рецессивной ПЗЭ связана с пожизненным приемом пиридоксина в возрастной дозировке (100 мг/сут у новорожденных, 30 мг/кг/сут у детей первого года жизни, 200–500 мг/сут у взрослых), а диетическая коррекция питания с ограничением лизина и обогащением аргинином позволяет улучшить прогноз заболевания и избежать задержки в психическом развитии. Для пациентов с ПЗЭ рекомендуются дотации аргинина и диетическое ограничение лизина [4]. При магнитно-резонансной томографии у многих больных выявляются аномалии развития мозга: гипоплазия мозолистого тела, мозжечка, оптической хиазмы, расширение цистерны magna и задержка миелинизации, внутримозговые кровоизлияния, вентрикуломегалия и субэпендимальные кисты [5].

Системно-биологический подход позволяет установить взаимосвязи между нарушениями в различных пиридоксин-зависимых системах и клиническими проявлениями [6]. Молекулярные механизмы действия пиридоксина на центральную нервную систему (ЦНС) включают регуляцию синтеза нейротрансмиттеров, метаболизма одноуглеродных единиц и поддержание целостности нейрональных мембран [7–9]. Несмотря на достаточную детализацию биохимии пиридоксина, полного системно-биологического анализа его вклада в протеомику центральной и периферической нервных систем не проведено [10].

С учетом функционального синергизма актуальны подходы к профилактике сочетанных дефицитов пиридоксина и магния, включая оценку лекарственных средств по рубрикатору анатомо-терапевтическо-химической классификации с применением хемоинформатических методов [11]. Комплексные исследования показывают, что оптимальный баланс пиридоксина и магния необходим для полноценной функции нейрональной пластичности и адаптивных ответов на стресс [12, 13].

Цель – выделить группу пиридоксин-зависимых белков (ПЗБ), участвующих в нейрофизиологических путях поддержки процессов возбуждения и торможения в нервной системе, провести их системно-биологический анализ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Идентификация ПЗБ / Identification of PDPs

Для поиска ПЗБ протеома человека проведен отбор при идентификации всех белков протеома человека по базам данных UniProt¹, Reactome² и KEGG³, где белки указаны как пиридоксин-зависимые или содержат ПЛФ-связывающие домены с характеристическими структурными мотивами. Критерии отбора включали наличие экспериментально подтвержденной зависимости от ПЛФ или прямые ссылки на ПЛФ в аннотациях [5].

Функциональная аннотация / Functional annotation

После этого проведена систематизация полученного массива данных: аннотирование функциональных категорий согласно Gene Ontology (GO) для биологических процессов (англ. biological process), молекулярных функций (англ. molecular function) и клеточной локализации (англ. cellular component). Каждому белку присваивали все релевантные GO-термины на основании информации в базах данных и алгоритмов топологического анализа данных [9].

Анализ тканевой экспрессии / Tissue expression analysis

Для всех ПЗБ выполнена оценка тканевой экспрессии. Анализ тканеспецифичной экспрессии проведен с использованием данных RNA-seq из базы Genotype-TissueExpression (GTEx)⁴. Критерием включения белка в категорию «экспрессируется в мозге» было наличие экспрессии выше медианного уровня в любой ткани ЦНС (мозг, спинной мозг, периферические нервы) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Распределение ПЗБ по функциональным категориям / Distribution of PDPs by functional categories

Проведенный анализ выявил 101 ПЗБ протеома человека. Распределение ПЗБ по основным (наиболее часто встречающимся) функциональным категориям представлено в **таблице 1**. Эти функциональные категории соответствуют следующим физиологическим, в т.ч. нейрофизиологическим, процессам:

- метаболизм аминокислот (15 белков) – трансаминирование, декарбоксилирование и деградация аминокислот;
- метаболизм фолатов (6 белков) – синтез метионина и регуляция метилирования;
- энергетический метаболизм (9 белков) – окисление углеводов и жирных кислот;
- регуляция транскрипции (7 белков) – эпигенетическая регуляция генной экспрессии;
- антиоксидантная защита (5 белков) – защита от окислительного повреждения;
- биосинтез нейротрансмиттеров (8 белков) – синтез ГАМК, дофамина, серотонина и норадреналина;
- синаптическая пластичность и нейротрофические эффекты (20 белков) – поддержание синаптических соединений и нейротрофическая сигнализация;
- обмен липидов и сфинголипидов (11 белков) – синтез и метаболизм структурных липидов мембран.

Тканевая экспрессия / Tissue expression

Из 101 ПЗБ протеома человека 29 показали значительную экспрессию в тканях ЦНС, включая головной мозг, спинной мозг и периферические нервы.

¹ <https://www.uniprot.org>.

² <https://reactome.org>.

³ <https://www.genome.jp/kegg>.

⁴ <https://gtexportal.org>.

Таблица 1. Распределение пиридоксин-зависимых белков по наиболее часто встречающимся функциональным категориям, n**Table 1.** Distribution of pyridoxine-dependent proteins across most prevalent functional categories, n

Функциональная категория / Functional category	Количество белков в протеоме человека / Number of relevant proteins in human proteome	Количество белков в протеоме мозга / Number of relevant proteins in brain proteome
Синаптическая пластичность и нейротрофические эффекты / Synaptic plasticity and neurotrophic effects	20	18
Метаболизм аминокислот / Amino acid metabolism	15	12
Обмен липидов и сфинголипидов / Lipid and sphingolipid metabolism	11	7
Энергетический метаболизм / Energy metabolism	9	6
Биосинтез нейротрансмиттеров / Neurotransmitter biosynthesis	8	8
Регуляция транскрипции / Transcriptional regulation	7	4
Метаболизм фолата и одноуглеродных единиц / Folate and one-carbon metabolism	6	5
Антиоксидантная защита / Antioxidant protection	5	3
Итого / Total	81	63

Примечание. Категории расположены по убыванию числа белков.

Note. The categories are arranged in descending order by the number of relevant proteins.

Интересно отметить, что около трети всех ПЗБ (33 белка) имеют метаболическую привязку и локализируются в митохондриях, что подчеркивает важность ПЛФ как кофактора энергетического метаболизма и окислительного фосфорилирования. Действительно, при эпилепсии отмечается нарушение работы митохондрий, что приводит к энергетическому дефициту нейронов, повышению их возбудимости и, соответственно, снижению порога судорожной готовности. Компартиментализация ПЛФ в митохондриях регулируется специальными транспортными механизмами и критически важна для поддержания нормального функционирования разного типа клеток. Например, снижение митохондриального пула ПЛФ в быстро делящихся клетках эритроидного ряда сопровождается нарушением клеточной пролиферации и может способствовать развитию сидеробластной анемии [10].

Для возбудимости нейронов особое значение имеет транспортная система ПЛФ митохондрий. Например, белок SLC25A38, принадлежащий к семейству переносчиков растворенных веществ, был идентифицирован как ключевой регулятор накопления ПЛФ в митохондриях. Генетические исследования показали, что нарушение функции SLC25A38 вследствие мутаций гена приводит к специфическому истощению митохондриального уровня ПЛФ без существенного влияния на общий уровень витамина B6 в клетке, что негативно сказывается на энергетическом метаболизме [11].

Синергизм пиридоксина и магния / Pyridoxine-magnesium synergy

Сравнительный анализ функциональных категорий пиридоксин-зависимых и магний-зависимых белков выявил выраженный функциональный синергизм: в целом актив-

ность 31 магний-зависимого белка так или иначе связана с активностью ПЗБ в соответствующих молекулярных каскадах, включая:

- глутаматдекарбоксилазу (GAD1, GAD2) – синтез ГАМК и регуляция возбудимости нейронов [12];
- киназы и фосфатазы, регулирующие нейротрофические сигналы и синаптическую пластичность [13];
- комплекс пируватдегидрогеназы – центральный энергетический узел в митохондриях (напомним, что пируватдегидрогеназа – это митохондриальный полиферментный комплекс, для активности которого необходим ион магния и который превращает пируват в ацетил-коэнзим А, связывая гликолиз с циклом трикарбоновых кислот [14, 15]);
- ферменты метаболизма гомоцистеина (гомоцистеин-метилтрансфераза и др.) [16];
- фосфолипазы, участвующие во внутриклеточной передаче сигналов и в синаптической нейротрансмиссии [17].

Синергетический эффект пиридоксина и магния в регуляции нервной системы реализуется через механизмы антистрессового и антидепрессивного действия [18]. Эти микронутриенты совместно участвуют в регуляции нейротрансмиссии, модуляции стресс-опосредованных сигнальных каскадов и поддержании нейрональной пластичности [19], так что дефициты магния и/или пиридоксина коррелируют с развитием тревожных расстройств, депрессии и других психоневрологических состояний [20, 21].

Роль пиридоксина в нейропротекции и молекулярные механизмы адаптации к стрессу / Role of pyridoxine in neuroprotection and molecular mechanisms of stress adaptation

Следует отметить, что эпилептические приступы ассоциированы с острым стрессом, вызываемым резкими стимулами (яркий свет, громкие и резкие звуки и др.). Напри-

мер, с 1930-х гг. пациентам с эпилепсией было запрещено работать в горячих цехах, на железнодорожном транспорте. В экспертном консенсусе Фонда эпилепсии (США) относительно визуально-провоцируемых (фоточувствительных) эпилептических приступов указано, что разработчикам видеороликов, фильмов, телепрограмм, веб-видео и изображений в искусственной или виртуальной реальности рекомендуется избегать ярких мигающих узоров в диапазоне 10–20 Гц, повторяющихся цветовых вспышек и осциллирующих или статических полос с частотой ~1–8 циклов на градус зрения. Квалифицированные специалисты могут выявить визуальные узоры, провоцирующие стресс и эпилептические приступы [22]. Также хорошо известны аудиогенные стимулы – провокаторы эпилептических приступов [23], сопровождающиеся гиперактуацией и снижением уровня магния в ликворе внутреннего уха [1].

ПЗБ активно включены в механизмы нейропротекции и молекулярные основы адаптации к психоэмоциональным стрессорам (табл. 2) [18]. Эти белки участвуют в синтезе ключевых «антистрессовых» молекул, в т.ч. ГАМК [12], серотонина и дофамина – нейротрансмиттеров, уровни которых снижаются при стрессе и депрессии [19]. Регуляция нейротрансмиттерных систем крайне важна для формирования устойчивости организма к психоэмоциональным стрессорам и поддержания психического здоровья. Комбинированный дефицит пиридоксина и магния значительно усугубляет нарушения в системе нейротрансмиттеров и способствует развитию психоневрологической патологии [1, 6].

Совместное действие пиридоксина и магния в системе ГАМКергической нейротрансмиссии является одним из ключевых механизмов антистрессового эффекта этих

микронутриентов [18]. При стрессе потребление ГАМК нейронами ЦНС резко возрастает, что требует адекватного функционирования пиридоксин-зависимой глутаматдекарбоксилазы и применения пиридоксина в более высоких (так называемых фармацевтических) дозах [24].

В системе норадреналина и дофамина пиридоксин обеспечивает синтез нейротрансмиттеров, в то время как магний модулирует их высвобождение и рецепторное действие [19]. Это объясняет, почему дефицит пиридоксина приводит к сходным клиническим проявлениям – тревожность, депрессия, нарушения адаптации к стрессу [18].

Молекулярно-генетическое тестирование является надежным методом скрининга носителей – членов семьи, пренатальной диагностики и подтверждения ПЗЭ [6]. Важными биохимическими маркерами для диагностики заболевания являются повышение уровня альфа-аминоадипинового полуальдегида, дельта-1-пиперидин-6-карбоксилата и пиперидиновой кислоты в крови и моче [25].

Лабораторная оценка концентрации пиридоксина в крови (табл. 3), а также анализ активности пиридоксин-зависимых ферментов могут быть рекомендованы для дифференциальной диагностики различных неврологических заболеваний и психических расстройств. Кроме того, обеспечение адекватного уровня пиридоксина при коррекции рациона питания или путем применения препаратов витамина В6 снизит риск судорожных состояний и эпилепсии.

Пациенты с гиповитаминозом витамина В6, имеющие повышенную судорожную готовность, пожизненно нуждаются в особой поддержке витамином В6 (поддерживающие дозы составляют 10–50 мг/сут постоянно). Этой группе больных также необходимо провести коррекцию

Таблица 2. Пиридоксин-зависимые белки в механизмах нейропротекции и адаптации к стрессу

Table 2. Pyridoxine-dependent proteins in neuroprotection and stress adaptation mechanisms

Механизм нейропротекции / Neuroprotection mechanism	Ключевые белки / Key proteins	Процесс / Process
Синтез ГАМК / GABA synthesis	GAD1, GAD2, ABAT	Синтез основного ингибиторного нейротрансмиттера / Synthesis of major inhibitory neurotransmitter
Антиоксидантная защита / Antioxidant protection	SOD1, GST	Нейтрализация активных форм кислорода / Neutralization of reactive oxygen species
Синаптическая стабильность / Synaptic stability	Синапсин-1, SNAP25 / Synapsin-1, SNAP25	Поддержание синаптических контактов / Maintenance of synaptic contacts
Нейротрофические эффекты / Neurotrophic effects	BDNF-сигнализация / BDNF signaling	Выживание и развитие нейронов / Neuronal survival and development
Митохондриальный биогенез / Mitochondrial biogenesis	PGC-1 α , TFAM	Производство энергии и адаптация к стрессу / Energy production and adaptation to stress

Примечание. ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; GAD1 (англ. glutamate decarboxylase 1) – глутаматдекарбоксилаза 1; GAD2 (англ. glutamate decarboxylase 2) – глутаматдекарбоксилаза 2; ABAT (англ. 4-aminobutyrate aminotransferase) – 4-аминобутират-аминотрансфераза; SOD1 (англ. superoxide dismutase 1) – супероксиддисмутаза 1; GST (англ. glutathione S-transferase) – глутатион-S-трансфераза; SNAP25 (англ. synaptosomal-associated protein 25) – синапсомасально-ассоциированный белок 25; BDNF (англ. brain-derived neurotrophic factor) – нейротрофический фактор головного мозга; PGC-1 α (англ. peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) – коактиватор 1-альфа-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом гамма; TFAM (англ. transcription factor A, mitochondrial) – транскрипционный фактор А, митохондриальный.

Note. GABA – gamma-aminobutyric acid; GAD1 – glutamate decarboxylase 1; GAD2 – glutamate decarboxylase 2; ABAT – 4-aminobutyrate aminotransferase; SOD1 – superoxide dismutase 1; GST – glutathione S-transferase; SNAP25 – synaptosomal-associated protein 25; BDNF – brain-derived neurotrophic factor; PGC-1 α – peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha; TFAM – transcription factor A, mitochondrial.

Таблица 3. Референсные значения лабораторных показателей для оценки обеспеченности витамином В6 у человека [14]**Table 3.** Laboratory parameter reference ranging for assessing vitamin B6 status in humans [14]

Показатель / Parameter	Референсные значения / Reference range
Пиридоксаль-5'-фосфат (плазма крови), нмоль/л // Pyridoxal-5'-phosphate (blood plasma), nmol/l	35–320
Пиридоксин (сыворотка крови), нг/мл // Pyridoxine (serum), ng/ml	5–50
Пиридоксовая кислота (моча, суточная), мг/сут // Pyridoxic acid (urine, 24-hour), mg/day	1–3

Таблица 4. Содержание витамина В6 в продуктах питания [1]**Table 4.** Vitamin B6 content in food [1]

Продукт / Product	Содержание витамина В6, мг/100 г // Vitamin B6 content, mg/100 g
Орехи и семена / Nuts and seeds	
Отруби рисовые / Rice bran	4,1
Фисташки / Pistachios	1,7
Семена подсолнечника / Sunflower seeds	1,3
Чеснок / Garlic	1,2
Кунжут / Sesame seeds	0,8
Фундук / Hazelnuts	0,6
Грецкие орехи / Walnuts	0,5
Мясо и субпродукты / Meat and edible offal	
Печень говяжья / Beef liver	1,1
Говядина приготовленная / Cooked beef	0,6
Курица (филе) / Chicken (fillet)	0,5
Рыба / Fish	
Тунец / Tuna	1,0
Лосось / Salmon	0,8
Скумбрия / Mackerel	0,6
Кижуч запеченный / Baked coho salmon	0,6
Крупы и бобовые / Grains and legumes	
Мука соевая / Soy flour	0,5
Гречневая крупа / Buckwheat groats	0,4
Нут / Chickpeas	0,4
Фасоль красная / Red kidney beans	0,4
Чечевица / Lentils	0,4
Рис бурый / Brown rice	0,4
Овощи / Vegetables	
Картофель жареный / Fried potatoes	0,5
Картофель запеченный / Baked potatoes	0,3
Батат печеный / Baked sweet potato	0,3
Фрукты / Fruits	
Бананы свежие / Fresh bananas	0,4
Авокадо / Avocado	0,3
Другие продукты / Other products	
Пивные дрожжи / Brewer's yeast	2,5
Молоко сухое / Dried milk	0,3

диеты с включением продуктов, богатых витамином В6 (табл. 4) [1, 26]. Диетическая и медикаментозная терапия будет способствовать достижению оптимального уровня пиридоксина в крови, повышать эффективность базовой противоэпилептической терапии. Эффекты магния и пиридоксина могут быть дополнены и другими «антиэпилептическими и нормотимическими» микронутриентами – например, микродозами лития путем применения лечебно-столовой воды [1]. Следует также подчеркнуть, что эффекты магния и пиридоксина в терапии эпилепсии в меньшей степени зависят от генетических полиморфизмов конкретного пациента, чем эффекты от использования многих противоэпилептических средств, дополненного диеты и регуляцией сна и физической активности [25, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

В протеоме человека представлен 101 ПЗБ. По крайней мере 29 из них непосредственно вовлечены в функционирование ЦНС. ПЗБ формируют своего рода «сеть», обеспечивающую нейротрансмиссию, метаболизм аминокислот, синаптическую пластичность и нейропротекцию. При этом каждый ПЗБ играет специфическую роль в поддержании гомеостаза нервной системы. Особую значимость пиридоксин проявляет в обеспечении нормального проведения нервного импульса, зависящего, в частности, от синтеза нейротрансмиттеров (ГАМК, дофамина, серотонина), регуляции аминокислотного обмена, метаболизма нейROLИПОВ, поддержания синаптической пластичности и энергетического метаболизма митохондрий. В этих нейрофизиологических процессах также участвует ион магния, являющийся кофактором соответствующих ферментов.

Метаболизм переноса метильных групп (так называемых одноуглеродных единиц), зависящий от пиридоксина и магния, весьма важен для синтеза нуклеотидов, метилирования ДНК и эпигенетической регуляции экспрессии генов. Дефицит пиридоксина наряду с дефицитом витамина В12 и фолиевой кислоты приводит к гипергомоцистемии, вызывает дисфункцию и повреждение сосудистого эндотелия, что может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов и судорог. Синергизм между пириоксином и магнием на уровне ряда общих ферментативных систем открывает новые возможности для комплексной терапии эпилепсии и судорожных состояний.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 03.02.2026 В доработанном виде: 10.07.2026 Принята к печати: 22.07.2026 Опубликована: 30.09.2026	Received: 03.02.2026 Revision received: 10.07.2026 Accepted: 22.07.2026 Published: 30.09.2026
Вклад авторов	Authors' contribution
Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи	All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. All authors have read and approved the final version of the manuscript
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов	The authors declare no conflict of interests
Финансирование	Funding
Работа выполнена в рамках текущего финансирования Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук	The work was carried out within the framework of the current funding of the Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Раскрытие данных	Datasharing
Первичные данные могут быть предоставлены по обоснованному запросу автору, отвечающему за корреспонденцию	Raw data could be provided upon reasonable request to the corresponding author
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS LLC disclaims any responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content
Права и полномочия	Rights and permissions
© 2026 Авторы; ООО «ИРБИС» Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-SA (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)	© 2026 The Authors. Publishing services by IRBIS LLC This is an open access article under CC BY-NC-SA license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Громова О.А., Торшин И.Ю. Микронутриенты в неврологии. М.: GEOTAR-Media; 2026: 984 с.
Gromova O.A., Torshin I.Yu. Micronutrients in neurology. Moscow: GEOTAR-Media; 2026: 984 pp. (in Russ.).
- Akiyama T., Hyodo Y., Hasegawa K., et al. Pyridoxal in the cerebrospinal fluid may be a better indicator of vitamin B6-dependent epilepsy than pyridoxal 5'-phosphate. *Pediatr Neurol.* 2020; 113: 33–41. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.08.020>.
- Fang C., Yang L., Xiao F., et al. Genotype and phenotype features and prognostic factors of neonatal-onset pyridoxine-dependent epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res.* 2024; 202: 107363. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2024.107363>.
- Coughlin C.R. 2nd, van Karnebeek C.D.M., Al-Hertani W., et al. Triple therapy with pyridoxine, arginine supplementation and dietary lysine restriction in pyridoxine-dependent epilepsy: neurodevelopmental outcome. *Mol Genet Metab.* 2015; 116 (1–2): 35–43. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.05.011>.
- Jiao X., Xue J., Gong P., et al. Clinical and genetic features in pyridoxine-dependent epilepsy: a Chinese cohort study. *Dev Med Child Neurol.* 2020; 62 (3): 315–21. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14385>.
- Coughlin C.R. 2nd, Tseng L.A., Abdenur J.E., et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of pyridoxine-dependent epilepsy due to α -aminoacidipicsemialdehyde dehydrogenase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2021; 44 (1): 178–92. <https://doi.org/10.1002/jimd.12332>.
- Percedani R., Peracchi A. A genomic overview of pyridoxal-phosphate-dependent enzymes. *EMBO Rep.* 2003; 4 (9): 850–4. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.embor914>.
- Eliot A.C., Kirsch J.F. Pyridoxal phosphate enzymes: mechanistic, structural, and evolutionary considerations. *Annu Rev Biochem.* 2004; 73: 383–415. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.73.011303.074021>.
- Громова О.А., Скоромец А.Н., Егорова Е.Ю. и др. Перспективы применения магния в педиатрии и детской неврологии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2010; 89 (5): 142–9.
Gromova O.A., Skoromets A.N., Egorova E.Yu., et al. Prospects for the use of magnesium in pediatrics and child neurology. *Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky.* 2010; 89 (5): 142–9 (in Russ.).
- Pena I.A., Shi J.S., Chang S.M., et al. SLC25A38 is required for mitochondrial pyridoxal 5'-phosphate (PLP) accumulation. *Nat Commun.* 2025; 16 (1): 978. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-56130-3>.
- Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Громова О.А., Рогозин М.А. Оценка препаратов рубрикатора АТХ методом хемореактивного скрининга для профилактики дефицитов магния и пиридоксина. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2025; 3: 21–9. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-21-29>.
Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Gromova O.A., Rogozin M.A. Evaluation of ATX rubricator drugs by chemoreactome screening method for prevention of magnesium and pyridoxine deficiencies. *Farmakokinetika i farmakodinamika / Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2025; 3: 21–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-3-21-29>.
- Jung H.Y., Kwon H.J., Kim W., et al. Role of pyridoxine in GABA synthesis and degradation in the hippocampus. *Tissue Cell.* 2019; 61: 72–8. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2019.09.005>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г. и др. Молекулярные механизмы действия пидолата магния и его нейротропные эффекты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016; 116 (12): 96–103. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611612196-103>.
Gromova O.A., Torshin I.Y., Kalacheva A.G., et al. Molecular mechanisms of pidolate magnesium action and its neurotropic affects. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2016; 116 (12): 96–103 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201611612196-103>.
- Torshin I.Y., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. 2011; Nova Science Publishers: 175 pp.
- Fiorentini D., Cappadone C., Farruggia G., Prata C. Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients.* 2021; 13 (4): 1136. <https://doi.org/10.3390/nu13041136>.
- Li W., Zheng T., Wang J., et al. Extracellular magnesium regulates effects of vitamin B6, B12 and folate on homocysteinemia-induced depletion of intracellular free magnesium ions in canine cerebral vascular smooth muscle cells: possible relationship to [Ca²⁺]_i, atherogenesis and stroke. *Neurosci Lett.* 1999; 274 (2): 83–6. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00683-7](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00683-7).

17. Ghatge M.S., Al Mughram M., Omar A.M., Safo M.K. Inborn errors in the vitamin B6 salvage enzymes associated with neonatal epileptic encephalopathy and other pathologies. *Biochimie*. 2021; 183: 18–29. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.12.025>.
18. Торшин И.Ю., Громова О.А., Гусев Е.И. Механизмы антистрессового и антидепрессивного действия магния и пиридоксина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009; 109 (11): 107–11. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Gusev E.I. Mechanisms of antistress and antidepressive effects of magnesium and pyridoxine. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2009; 109 (11): 107–11 (in Russ.).
19. Zhou H., Bi G.Q., Liu G. Intracellular magnesium optimizes transmission efficiency and plasticity of hippocampal synapses by reconfiguring their connectivity. *Nat Commun*. 2024; 15 (1): 3406. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-47571-3>.
20. Pouteau E., Kabir-Ahmadi M., Noah L., et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: a randomized, single-blind clinical trial. *PLoS One*. 2018; 13 (12): e0208454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208454>.
21. Słupski J., Włodarczyk A., Górská N., et al. Magnesium level and impulsivity during ketamine administration for treatment-resistant mood disorders. *Magnes Res*. 2024; 37 (3): 40–8. <https://doi.org/10.1684/mrh.2024.0534>.
22. Fisher R.S., Wilkins A., Takahashi Y., et al. Visually-provoked seizures: consensus of the Epilepsy Foundation Working Group. *Epilepsia*. 2026; 67 (2): 565–81. <https://doi.org/10.1111/epi.18702>.
23. Сурина Н.М., Федотова И.Б., Николаев Г.М. и др. Нейровоспаление в патогенезе аудиогенной эпилепсии: измененные уровни провоспалительных цитокинов у предрасположенной к ней крыс линии Крушинского–Молодкиной. *Биохимия*. 2023; 88 (4): 588–99. <https://doi.org/10.31857/S0320972523040048>.
Surina N.M., Fedotova I.B., Nikolaev G.M., et al. Neuroinflammation in the pathogenesis of audiogenic epilepsy: altered proinflammatory cytokine levels in Krushinsky–Molodkina seizure-prone rats. *Biochemistry*. 2023; 88 (4): 588–99 (in Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0320972523040048>.
24. Mills P.B., Struys E., Jakobs C., et al. Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures. *Nat Med*. 2006; 12 (3): 307–9. <https://doi.org/10.1038/nm1366>.
25. Шалькевич Л.В., Кузнецова К.В. Пиридоксин-зависимая эпилепсия у детей: этиология, клиника, диагностика и лечение. *Педиатрия Восточная Европа*. 2024; 12 (2): 320–9. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.011>.
Shalkevich L.V., Kuznetsova K.V. Pyridoxine-dependent epilepsy in children: etiology, clinical features, diagnosis, and treatment. *Pediatrics Eastern Europe*. 2024; 12 (2): 320–9 (in Russ.). <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.2.011>.
26. Торшин И.Ю., Громов А.Н., Громова О.А. Клинико-эпидемиологические исследования лития как фактора профилактики импульсивного поведения, суицида, стрессовых расстройств указывают на необходимость восполнения эссенциальных микродоз лития при эпилепсии. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2025; 17 (3): 315–25. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.246>.
Torshin I.Yu., Gromov A.N., Gromova O.A. A need to replenish essential lithium microdoses in epilepsy suggested by clinical and epidemiological studies on lithium as a factor for preventing impulsive behavior, suicide, stress disorders. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2025; 17 (3): 315–25 (in Russ.).
27. Галанкин Н.А., Тадтаева З.Г., Сардарян И.С. и др. Влияние генетических полиморфизмов CYP2C9, CYP2C19 и ABCB1 на безопасность и эффективность применения антиэпилептических препаратов. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2025; 17 (1): 70–81. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.240>.
Galankin N.A., Tadtava Z.G., Sardaryan I.S., et al. Impact of CYP2C9, CYP2C19 and ABCB1 genetic polymorphisms on antiepileptic drug safety and efficacy. *Epilepsia i paroksizmal'nye sostoania / Epilepsy and Paroxysmal Conditions*. 2025; 17 (1): 70–81 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2025.240>.

Сведения об авторах / About the authors

Торшин Иван Юрьевич, к.ф.-м.н., к.х.н. / Ivan Yu. Torshin, PhD – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>. WoS ResearcherID: C-7683-2018. Scopus Author ID: 7003300274. eLibrary SPIN-code: 1375-1114.

Громова Ольга Алексеевна, д.м.н., проф. / Olga A. Gromova, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>. WoS ResearcherID: J-4946-2017. Scopus Author ID: 7003589812. eLibrary SPIN-code: 6317-9833.

Рогозин Михаил Александрович / Mikhail A. Rogozin – ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2744-4268>. E-mail: tik92@bk.ru.

Галанкин Никита Александрович / Nikita A. Galankin – ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-8422-5487>. WoS ResearcherID: KDP-1487-2024. Scopus Author ID: 59906453700. eLibrary SPIN-code: 3168-5123.

Гришина Татьяна Романовна, д.м.н., проф. / Tatiana R. Grishina, Dr. Sci. Med., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1665-1188>. eLibrary SPIN-code: 1241-0701.

Калачева Алла Геннадьевна, к.м.н., доцент / Alla G. Kalacheva, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6144-5781>. Scopus Author ID: 55227267300. eLibrary SPIN-code: 4917-2391.

Галустян Анна Николаевна, к.м.н., доцент / Anna N. Galustyan, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>. eLibrary SPIN-code: 3303-7650.

Сардарян Иван Суренович, к.м.н., доцент / Ivan S. Sardaryan, PhD, Assoc. Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1528-411X>. eLibrary SPIN-code: 9522-9761.

Тадтаева Зара Григорьевна, д.м.н., доцент, проф. / Zara G. Tadtava, Dr. Sci. Med., Assoc. Prof., Prof. – ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5809-1457>. eLibrary SPIN-code: 6086-0169.