

Громова О.А.¹, Калачева А.Г.¹, Торшин И.Ю.², Гришина Т.Р.¹, Томилова И.К.¹¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия;²ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт», Долгопрудный, Россия¹153000, Иваново, Шереметевский пр., 8;²141700, Московская область, Долгопрудный, Институтский пер., 9

Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина В₆: молекулярные механизмы

Цель исследования – оценка тройственного эффекта этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС), органической соли магния (лактат магния) и витамина В₆ (пиридоксин).

Материал и методы. Проведен систематический анализ молекулярных механизмов тройственного синергидного действия ЭМГПС, магния и витамина В₆. Для хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости, позволяющий получить количественные оценки значений констант сродства к белкам протеома.

Результаты. Фармакологические эффекты молекулы ЭМГПС, характеризующейся ноотропными и антиоксидантными свойствами, осуществляются в синергизме с магнием и витамином В₆. Систематический анализ синергидных взаимодействий указал на наличие 46 биологических ролей, в осуществлении которых может проявляться синергизм ЭМГПС, магния и пиридоксина. Основными аспектами такого синергизма являются: защита нейронов от повреждения за счет противодействия эксайтотоксичности клеток и обезвреживание избытка гомоцистеина (снижение риска развития ишемического и тромботического инсульта, инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца); улучшение когнитивных функций, нейромышечной передачи, уменьшение тревоги за счет активации рецепторов ацетилхолина, ГАМК¹ и дофамина; нормализация метаболизма липидов и глюкозы благодаря снижению гипергликемии и улучшению переработки жиров.

Ключевые слова: синергизм; магний; пиридоксин; этилметилгидроксипиридина сукцинат; системная фармакология.

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

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ и др. Тройственный синергизм этилметилгидроксипиридина сукцината, магния и витамина В₆: молекулярные механизмы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(1):42–49.

The triple synergy of ethylmethylhydroxypyridine succinate, magnesium, and vitamin B₆: Molecular mechanisms

Gromova O.A.¹, Kalacheva A.G.¹, Torshin I.Yu.², Grishina T.R.¹, Tomilova I.K.¹

¹Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia;

²Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudnyi, Moscow Region, Russia

¹8, Sheremetevsky Passage., Ivanovo 153000; ²9, Institutsky Lane, Dolgoprudnyi, Moscow Region 141700

Objective: to evaluate the triple effect of ethylmethylhydroxypyridine succinate (EMHPS), organic magnesium salt (magnesium lactate), and vitamin B₆ (pyridoxine).

Material and methods. A systematic analysis of the molecular mechanisms of the triple synergic action of EMHPS, magnesium, and vitamin B₆ was carried out. For chemoinformational analysis, the investigators developed a new mathematical method based on the combinatorial theory of solvability, which allows one to obtain quantitative estimates of the affinity constants of proteome proteins.

Results. The pharmacological effects of the EMHPS molecule characterized by nootropic and antioxidant properties are shown to work in synergy with magnesium and vitamin B₆. A systematic analysis of synergy interactions indicated 46 biological roles, in which the synergy of EMHPS, magnesium, and pyridoxine could be manifested. The main goals of this synergy are to protect neurons from damage, by combating excitotoxicity in the cells and to neutralize excess homocysteine (to reduce the risk of ischemic and thrombotic stroke, myocardial infarction, and coronary heart disease); to improve cognitive functions and neuromuscular transmission, to reduce anxiety, by activating acetylcholine, GABA, and dopamine receptors; to normalize lipid and glucose metabolism, by lowering hyperglycemia and improving the processing of fats.

Keywords: synergy; magnesium; pyridoxine; ethylmethylhydroxypyridine succinate; systems pharmacology.

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

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, et al. The triple synergy of ethylmethylhydroxypyridine succinate, magnesium, and vitamin B₆: Molecular mechanisms. *Nevrologiya, Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2017;9(1):42–49.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1-42-49>

¹ГАМК – гамма-аминомасляная кислота.

Системная фармакология изучает любое лекарственное средство в контексте всего протеома человека (т. е. множества всех белков организма), что открывает возможность для более глубокого понимания эффектов лекарственных средств. Получаемая посредством протеомного анализа информация обосновывает политаргетность препарата.

Из системной фармакологии следует, что ни одно лекарственное средство не может быть вполне эффективным, если применяется на фоне нарушения биологической активности других белков. Поскольку дефицит микронутриентов — наиболее типичная причина нарушения активности белков протеома, использование определенных микронутриентов в сочетании с лекарственными молекулами является перспективным направлением для оптимизации эффектов препаратов.

Цель исследования — оценка тройственного синергизма этилметилгидроксипиридина сукцината (ЭМГПС, 125 мг) с органической солью магния в виде лактата дигидрата (327,6 мг), имеющего высокую биодоступность, и витамина В₆ в виде пиридоксина гидрохлорида (10 мг)². Проведенное ранее хемореактомное моделирование эффектов молекулы ЭМГПС указало на молекулярные механизмы антигипоксического, ноотропного, анксиолитического, антитромботического действия ЭМГПС, установленные в экспериментальных и клинических исследованиях [1]. В частности, хемореактомный анализ раскрыл такие свойства ЭМГПС, как активация ацетилхолиновых рецепторов, ГАМК_A-рецепторов, каннабиноидного рецептора СВ₂, α-рецептора пролифераторов пероксисом (PPARα), участвующего в регуляции углеводного обмена, ингибирование транспортера дофамина, биосинтеза простагландина (ПГ) Е₂ и других провоспалительных молекул, а также коагуляционных факторов. Были полученные числовые значения соответствующих констант, описывающих эти разновидности биологических активностей [1].

Системно-биологический анализ 720 магний-зависимых белков протеома человека и 78 В₆-зависимых белков позволил установить конкретные молекулярные механизмы, в которых участвуют магний и пиридоксин: поддержание метаболизма аминокислот, углеводов, липидов и стероидов, синтез АТФ и реализация эффектов нейротрансмиттеров [2].

Таким образом, полученные в работах [1, 2] результаты позволяют провести полноценный систематический анализ молекулярных механизмов тройственного синергидного действия ЭМГПС, магния и витамина В₆, результаты которого представлены в настоящей работе.

Материал и методы. Хемореактомный анализ направлен на оценку биологических активностей исследуемой молекулы (в частности, моделирование профиля сродства исследуемой молекулярной структуры к различным белкам протеома). Для проведения хемоинформационного анализа был разработан новый математический метод, основанный на комбинаторной теории разрешимости [1, 3–5], позволяющий получить количественные оценки значений констант сродства к белкам протеома.

Протеомный анализ эффектов магния и пиридоксина проводился на основании списка из 720 магний-зависимых белков протеома человека и списка из 78 В₆-зависимых белков протеома. Данные списки, составленные на основе имеющихся аннотаций генома человека в базах данных

NCBIPROTEIN, EMBL, UNIPROT и HPM, анализировались посредством метода функционального связывания [6], одной из информационных технологий современной биоинформатики.

Результаты. Хемореактомное моделирование молекулы ЭМГПС позволило получить прогноз различных биологических активностей ЭМГПС (активация ацетилхолиновых рецепторов, ГАМК_A-рецепторов, каннабиноидного рецептора СВ₂, ингибирование транспортера дофамина, биосинтеза ПГЕ₂ и др.). Каждой из этих активностей соответствуют определенные гены из генома человека (табл. 1).

Сравнение данных о генах, представленных в табл. 1, с данными о синергидных реактомных ролях магний-зависимых и В₆-зависимых белков показало, что синергидному действию ЭМГПС, магния и пиридоксина соответствует активация PPARα. Рецепторы PPAR способствуют увеличению в клетке числа пероксисом — обязательных клеточных оргanelл, содержащих окислительно-восстановительные ферменты (например, уратоксидазу, каталазу, ферменты расщепления жирных кислот). Наряду с митохондриями пероксисомы являются главными потребителями кислорода в клетке. Белки-рецепторы типа PPAR необходимы для переработки избыточного холестерина и снижения уровня глюкозы в крови. Пероксисомы участвуют в детоксикации, синтезе желчных кислот, построении миелиновой оболочки нервов.

Активация рецептора PPARα стимулирует экспрессию генов *метаболизма сахаров* (малеинового фермента), *гема* (5-аминолевулинатсинтаза), *липидов* (лигаза длинноцепочечных жирных кислот, сквален-синтаза, белок CREB1), *биосинтеза стероидов* (цитохром IA1, сквален-синтаза, фарнезилпирофосфат синтаза, геранил-геранил пирофосфат синтаза, изопентенилдифосфат дельта-изомераза 1, S-ацетилтрансфераза). Активация этих генов стимулирует, в частности, переработку жиров и воспроизводство митохондрий (рис. 1).

Совместный анализ генов, вовлеченных в ответ генома на ЭМГПС (см. табл. 1), и синергидных ролей магния и пиридоксина с использованием биологических ролей белков по международной номенклатуре GeneOntology (GO) указал на наличие 46 биологических ролей, в осуществлении которых может проявляться синергизм ЭМГПС, магния и пиридоксина (табл. 2).

Таким образом, в соответствии с результатами анализа были выделены следующие направления метаболического действия синергизма ЭМГПС, магния и пиридоксина (в терминах номенклатуры GO): 1) клеточное дыхание, энергетический метаболизм; 2) иммунитет, регуляция воспаления; 3) синаптическая передача сигнала; 4) формирование структур нейронов; 5) антиоксидантное действие; 6) вазоактивное действие; 7) регенерация тканей. Рассмотрим более подробно отдельные примеры синергизма, имеющие отношение к функционированию и выживанию нейронов.

Синергизм ЭМГПС, магния и пиридоксина в осуществлении эффектов нейротрансмиттеров

Анализ показал участие синергизма ЭМГПС, магния и пиридоксина в осуществлении такой биологической роли, как синаптическая передача сигнала (функциональная категория GO:0007268), и позволил выделить соответствующую

²МексВ 6 (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия).

Таблица 1. *Гены, участвующие в осуществлении биологических активностей ЭМГПС, установленных в результате хемореактного моделирования*

Биологическая активность	Гены	Физиологические эффекты
Активация М ₃ -мускариновых рецепторов ацетилхолина	<i>CHRM3</i>	Улучшение памяти, нейропротекция
Активация никотиновых α-, β-рецепторов ацетилхолина	<i>CHRNA2, CHRNA3, NACHRA3, CHRNA4, NACRA4, CHRNA5, NACHRA5, CHRNA6, CHRNA7, NACHRA7, CHRNA9, NACHRA9, CHRNB2, CHRNB3, CHRNB4</i>	Нейропротекторный эффект, улучшение внимания
Активация α-, β-, γ-, ГАМК _A -рецепторов	<i>GABRB3, GABRG2, GABRA5, GABRB2, GABRA1, GABRA2, GABRB1, GABRA4, GABRA6, GABRA3, GABRG3, GABRG1</i>	Уменьшение боли, тревоги, релаксация, купирование лекарственной зависимости
Активация каннабиноидного рецептора CB ₂	<i>CNR2, CB2A, CB2B</i>	Регуляция избыточного аппетита, профилактика метаболического синдрома, СД 2-го типа
Ингибирование транспортера дофамина	<i>DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, DRD1B, DRD1L2</i>	Улучшение внимания, тонкой моторики, купирование болезней зависимости
Ингибирование ЦОГ2	<i>PTGS2, COX2</i>	Регуляция воспаления
Ингибирование 5-липоксигеназы	<i>ALOX5, LOG5</i>	Регуляция воспаления
Продукция ПГЕ ₂	<i>PTGER1, PTGER2, PTGER3, PTGER4, PTGES, MGST1L1, MPGES1, PIG12, PTGES2, PGES2, PTGES3, P23, TEBP</i>	Регуляция воспаления
Ингибирование ФНОα активированного фактора транскрипции NF-κB (50 мкМ)	<i>TNF, TNFA, TNFSF2, TNFRSF1A, TNFAR, TNFR1, CHUK, IKKA, TCF16, IKKB, IKKβ, NFKBIA, IKBA, MAD3, NFKBI, NFKBIB, IKBB, TRIP9, NKRF, ITBA4, NFKB1, NFKB2</i>	Регуляция воспаления
Ингибирование коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов (50 мкг/мл)	<i>GP6, PRKCDDDR1, CAKEDDR1, NEPNTRK4, PTK3A</i>	Коагуляция крови
Ингибирование коагуляционного фактора 10	<i>F10</i>	Коагуляция крови
Ингибирование тромбина	<i>F2</i>	Коагуляция крови
Активация рецептора PPARα	<i>PPARA</i>	Регуляция углеводного обмена

Примечание. Приведены международные обозначения генов и их синонимы. СД – сахарный диабет; ЦОГ2 – циклооксигеназа 2.

щие гены и белки. Например, активация ЭМГПС никотиновых рецепторов ацетилхолина типа *CHRNA4*, *CHRNA5* и *CHRNA6* оптимизирует процессы пре- и постсинаптического возбуждения холинергических синапсов, что улучшает когнитивные функции. Активирующее влияние ЭМГПС на рецепторы ГАМК (*GABRA5*, *GABRB2*, *GABRA3*, *GABRG1*) оказывает защитный эффект в отношении клеток ЦНС на фоне повышенного артериального давления, а также при поражении бета-амилоидом: установлено, что эффект развивается по линии каскада выживания нейронов Акт (PKA) и ERK1/2.

Таким образом, синергизм ЭМГПС, магния и пиридоксина в осуществлении синаптической передачи сигнала (рис. 2) может быть описан следующим образом. Молекула ЭМГПС способствует активации рецепторов ацетилхолина, ГАМК и дофамина. Активация этих рецепторов на поверхности постсинаптической мембраны является важнейшим шагом в передаче сигнала через синапс.

Ионы магния необходимы для активности ионных каналов и других белков, которые способствуют формирова-

нию потенциала действия (амплитуда, длительность) после активации постсинаптических рецепторов. Например, магний-зависимый калиевый канал *KCNA1* необходим для поддержания ГАМКергической трансмиссии [7]. Магний-зависимые Са-каналы L-типа играют важную роль в модуляции активности G-белков, участвующих во внутриклеточной передаче сигнала от дофаминовых рецепторов [8]. Активность магний-зависимого фермента фосфодиэстеразы 7B (*PDE7B*) необходима для устранения гиперактивации нейронов при активации тех или иных постсинаптических метаболитных рецепторов [9]. Ион магния имеет принципиальное значение для ограничения избыточной активности NMDA-рецепторов [10, 11].

Витамин B₆ важен для метаболизма нейротрансмиттеров, так как является кофактором ферментов глутаматдекарбоксилаз (гены *GAD1*, *GAD2*, биосинтез ГАМК, инактивация глутамата), аминобутират аминотрансферазы (ген *ABAT*, метаболизм ГАМК) и ДОФА декарбоксилазы (ген *DDC*, биосинтез дофамина). Дефицит пиридоксина ведет к снижению активности дигидроксифенилаланин декарбок-

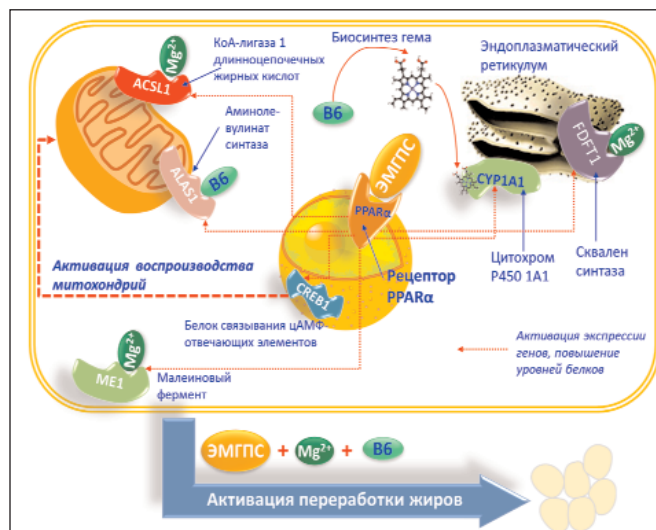


Рис. 1. Гены и белки, участвующие в осуществлении синергидных реактивных ролей комбинации ЭМГПС, магния и пиридоксина в переработке жиров. *ALAS1* – ген 5-аминолевулинатсинтазы; *CREB1* – фактор транскрипции, связывающий cAMP-респонсивный элемент CRE и белок-активатор 1, *CYP1A1* – ген фермента цитохрома P450; *FDFT1* – фарнезил-дифосфат фарнезилтрансфераза 1

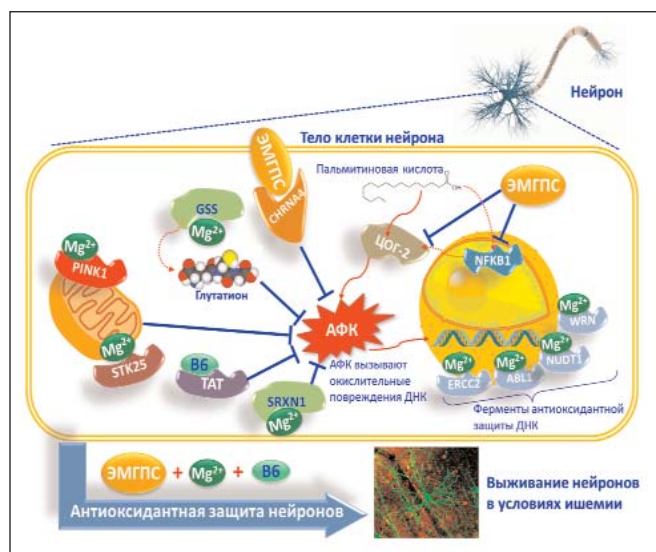


Рис. 3. Синергизм комбинации ЭМГПС, магния и пиридоксина в осуществлении антиоксидантного действия. *GSS* – глутатионсинтаза; *PINK1* – митохондриальная серин/треонин киназа 1; *STK-25* – серин-треонин киназа 25; *TAT* – тирозин аминотрансфераза; *SRXN1* – сульфиредоксин 1; *CHRNA4* – никотиновый ацетилхолиновый рецептор A4; *ERCC2* – белок ремонта ДНК 2; *ABL1* – тирозин киназа *ABL1*; *NUDT1* – 7,8-дигидро-8-оксогуанин трифосфатаза; *WRN* – ген синдрома Вернера (ускоренное старение)

силазы (ДОФА-декарбоксилазы) – фермента, который синтезирует дофамин, а также конвертирует 5-гидрокситриптофан в серотонин. Снижение активности DDC на фоне дефицита витамина B₆ сопровождается дефицитом дофамина и серотонина и повышает риск формирования депрессив-

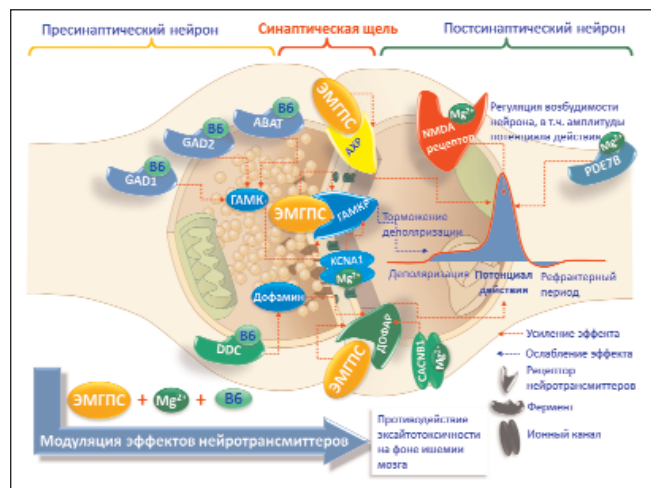


Рис. 2. Синергизм комбинации ЭМГПС, магния и пиридоксина в осуществлении синаптической передачи сигнала и противодействия эксайтотоксичности на фоне ишемии мозга. *GAD1* – глутаматдекарбоксилаза 1; *GAD2* – глутаматдекарбоксилаза 2; *AVAT* – ген фермента аминобутират аминотрансферазы, которая преобразует ГАМК в сукциниловый полуальдегид; *АХР* – ацетилхолиновый рецептор; *ГАМК_R* – рецепторы, эндогенным агонистом которых является ГАМК; *PDE7* – фосфодиэстераза 7; *PDE8* – фосфодиэстераза 8; *KCNA1* – калиевый мембранный канал 1; *DDC* – ДОФА-декарбоксилаза; *ДОФА_R* – дофаминовый рецептор; *SACNB1* – вольтаж зависимый кальциевый канал L-типа 1

ных состояний [12], ускоряет развитие когнитивных нарушений при нейродегенерации [13].

Рассмотрим более подробно тройственный синергизм ЭМГПС, магния и пиридоксина на примере ГАМК, которая воздействует на тормозные синапсы мозга и снижение уровня которой приводит к повышению возбудимости нервных центров. ГАМКергическая активность противодействует эксайтотоксичности, вызываемой избыточной активацией NMDA-рецепторов глутаматом в условиях ишемии. ЭМГПС способствует повышению ГАМКергической активности (по данным хемореактивного моделирования, за счет активации ГАМК-рецепторов) [1].

Функционирование ГАМК-рецепторов и магниевых-зависимых NMDA-глутаматных рецепторов тесно взаимосвязано. С одной стороны, NMDA-рецепторы участвуют в процессах секреции ГАМК [14], а с другой – активация NMDA-рецепторов увеличивает возбуждение нейронов (вплоть до эксайтотоксичности), что является прямо противоположным действием ГАМК эффектом. Ион магния, блокируя устье NMDA-рецепторов, удерживает на оптимальном уровне их активность (позволяя осуществляться тормозящим эффектам ГАМК) и амплитуду потенциала действия. При дефиците магния токи ионов натрия и калия через NMDA-рецептор будут резко возрастать, что не только нарушит нормальные физиологические процессы секреции ГАМК, но и приведет к существенному снижению ГАМКергической активности нейронов вследствие их гипервозбуждения.

Два витамин-B₆-зависимых фермента влияют на метаболизм ГАМК: глутамат декарбоксилазы (гены *GAD1*, *GAD2*), участвующий в биосинтезе ГАМК из L-глутамата, и амина-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

Таблица 2. Биологические роли белков, участвующих в осуществлении синергидных ролей ЭМГПС, магния и пиридоксина

Номенклатура GO	Биологическая роль	ЭМГПС	Магний	В ₆
Клеточное дыхание, энергетический метаболизм				
GO:0001666	Ответ на гипоксию	5	13	4
GO:0005739	Активация работы митохондрий и воспроизводство новых митохондрий	4	86	32
GO:0006006	Метаболизм глюкозы	1	9	1
GO:0006629	Метаболизм липидов	1	7	1
GO:0006631	Метаболизм жирных кислот	1	7	2
GO:0009055	Перенос электрона, клеточное дыхание	1	3	4
GO:0020037	Связывание гема	2	7	2
GO:0032869	Клеточный ответ на инсулин	1	6	2
Иммунитет, регуляция воспаления				
GO:0002230	Активация противовирусной защиты	1	3	1
GO:0006954	Воспалительная реакция	11	20	1
GO:0009615	Реакция на вирус	3	6	2
GO:0032496	Ответ на липополисахариды	10	13	2
GO:0043123	Активация сигналов IκB/NF-κB	4	14	1
GO:0051092	Активация фактора транскрипции NF-κB	7	14	1
GO:0051384	Ответ на глюкокортикоиды	2	7	3
Неврологические роли				
GO:0007268	Синаптическая передача сигнала	8	10	4
GO:0007601	Визуальное восприятие	1	14	1
GO:0007623	Циркадный ритм	1	5	1
GO:0007626	Двигательное поведение	6	8	1
GO:0051968	Глутаматергическая передача сигнала	2	2	1
Формирование структур нейронов				
GO:0043025	Формирование нейронов	7	25	3
GO:0030424	Формирование аксонов	3	15	3
GO:0043679	Рост и ветвление аксона	3	4	2
GO:0030672	Увеличение объема синаптических мембранных везикул	1	1	1
GO:0030425	Рост дендритов	9	31	2
GO:0043005	Рост нейритов	4	16	1
Антиоксидантное действие				
GO:0006979	Ответ на окислительный стресс	3	12	1
GO:0070301	Клеточный ответ на перекись водорода	1	7	1
GO:0055093	Ответ на гипероксию	1	2	1
Вазоактивное действие				
GO:0045429	Активация биосинтеза оксида азота	2	2	1
GO:0048661	Активация роста клеток гладких мышц	2	6	1
Регенерация тканей				
GO:0008284	Активация деления клеток	5	23	3
GO:0009611	Заживление ран	1	4	1
GO:0030307	Рост клеток	1	7	1
GO:0043066	Торможение апоптоза	3	21	1
Эмбриональное и постэмбриональное развитие				
GO:0009791	Постэмбриональное развитие	1	8	1
GO:0040014	Рост многоклеточного организма	1	1	1
GO:0007605	Восприятие звука	4	4	1
GO:0007420	Развитие мозга	1	10	1
GO:0060021	Развитие неба	1	4	1
Синергизм с другими микронутриентами				
GO:0005506	Связывание иона железа	1	1	2
GO:0005509	Связывание иона кальция	2	33	1
GO:0006874	Гомеостаз клеточного кальция	5	21	1
GO:0008270	Связывание иона цинка	1	26	2
GO:0010039	Реакция на ион железа	1	3	1
GO:0007568	Блокирующее воздействие на факторы транскрипции, инициирующие процессы старения клеток (аутофагия, нестабильность протеосомы, накопление гликированных белков и т. д.)	1	21	3

Примечание. В графе «Магний» представлено число магний-зависимых белков, в графе «В₆» – число витамин-В₆-зависимых белков, в графе «ЭМГПС» – число генов, участвующих в осуществлении хемореактивных ролей ЭМГПС.

Таблица 3. Синергидные эффекты ЭМГПС, пиридоксина и магния

Эффект	ЭМГПС	Пиридоксин	Магний	Примечание (потенцирование эффектов за счет включения пиридоксина и магния, в том числе при коморбидных состояниях)
Антиоксидантный	++++	+	+	Синергидный эффект
Антигипоксический	++	+++	++	Профилактика анемии, хронических заболеваний легких и др.
Мембранопротекторный	++	++	++	Потенцирование регенерации
Нейропротекторный (противодействие эксайтотоксичности)	++	++	++	Потенцирование нейропротекции
Синаптическая передача сигнала	+++	+++	+++	Создание благоприятного фона для синаптической нейротрансмиссии
Стресс-протекторный	++	+++	+++	Усиление эффектов при остром и хроническом стрессе, депрессии, тревожных состояниях, алкогольном делирии, алкогольной абстиненции и др.
Ноотропный	+++	++	++	Создание фона для максимального отклика на ноотропную терапию
Антитромботический	+	++	++++	Профилактика тромбозов и др.
Противосудорожный	+	+++	++++	Профилактика магний-зависимых мышечных судорог и др.
Анксиолитический	++	++	++	Повышение анксиолитического потенциала
Снижение гипергликемии	+	++	++	Благоприятный эффект при СД
Обезвреживание гомоцистеина	++	++++	+	Синергидный эффект для профилактики атеросклероза, тромбоза, хронического эндотелиального воспаления и др.
Противовоспалительный	++	++	++	Благоприятный эффект при заболеваниях, сопровождающихся хроническим воспалением
Антибактериальный	+	++	+++	Усиление антибактериальной активности аминогликозидов, фторхинолонов
Регуляция липидного обмена (улучшение переработки жиров, активация пероксисом)	++	+	++	Снижение эндотоксикации
Слабое ингибирование серотониновых и опиоидных рецепторов	+	0	0	Влияние пиридоксина и магния неизвестно
Удлинение интервала QT	0	0	Нормализация интервала QT	Снижение риска внезапной смерти, фибрилляции предсердий, аритмии типа «пируэт»; 4*
Комбинированная терапия с антибиотиками	0	++	++++	Снижение риска дефицита магния на фоне приема магний-выводящих антибиотиков (фторхинолоны и аминогликозиды); 4*
Комбинированная терапия с диуретиками	0	++	++++	Снижение риска дефицита магния на фоне приема магний-выводящих диуретиков (фуросемид, гидрохлортиазид); 4*

Примечание. (+) слабый, (++) – умеренный, (+++) – выраженный, (+++++) – очень сильный эффект; 0 – влияние неизвестно; * – дополнительные преимущества (сумма в балах по пиридоксину и магнию).

бутират аминотрансфераза (ген *ABAT*), участвующий в инактивации ГАМК. Низкий уровень пиридоксина приведет к низкой активности обоих ферментов, что чрезвычайно снизит интенсивность метаболизма ГАМК и, следовательно-

но, ГАМКергическую активность нейронов. Таким образом, установлен выраженный фармакодинамический синергизм ЭМГПС, магния и пиридоксина в реализации эффектов ГАМК.

Синергизм ЭМГПС, магния и витамина В₆ в реализации антиоксидантного действия

Считается, что ЭМГПС оказывает антиоксидантное и мембранопротекторное действие, что выражается в повышении активности супероксиддисмутаза и ингибировании перекисного окисления липидов. Более детального исследования молекулярных механизмов антиоксидантного эффекта ЭМГПС не проводилось. Необходимость такого рода исследований обусловлена тем, что даже в случае приема максимальной дозы МексiВ 6 суммарная доза ЭМГПС не превышает 1 г. Это весьма малое количество для того, чтобы проявилось хоть сколько-нибудь значимое действие антиоксиданта на организм — ведь 1 г для пациента с массой 70 кг составляет всего 14 мг/кг. Следовательно, эффективность ЭМГПС как антиоксиданта вряд ли обусловлена прямым взаимодействием молекулы ЭМГПС с активными формами кислорода и, вероятнее всего, связана со специфическим взаимодействием с определенными белками-рецепторами протеома.

Проведенный анализ показал принципиальную важность синергизма ЭМГПС, магния и пиридоксина в осуществлении антиоксидантного эффекта. По данным гемореактомоного моделирования, ЭМГПС может активировать ионотропные (никотиновые) рецепторы ацетилхолина, снижать активность биосинтеза ПГ за счет ингибирования ЦОГ2, а также активность провоспалительного и прооксидантного фактора транскрипции NF-κB [1]. Эти эффекты повышают антиоксидантный ресурс организма, стимулируя холинергическую нейротрансмиссию [15–17], снижая экспрессию ЦОГ2 посредством NF-κB [18].

Антиоксидантные эффекты магния осуществляются, во-первых, за счет поддержания синтеза глутатиона посредством ферментов глутатион синтетазы, глутамат-цистеин лигазы. Трипептид глутатион является одним из основных антиоксидантов организма. Во-вторых, магний поддерживает активность белка сульфидредоксина, который противодействует стрессу [19]. В-третьих, магний необходим для поддержания активности протеинкиназ, участвующих в антиоксидантном ответе организма на окислительный стресс: митохондриальная серин/треонин киназа [20], серин/треонин протеинкиназа [21, 22], серин/треонин киназа 25 [23]. Витамин В₆ существенно дополняет антиоксидантный эффект посредством поддержания активности фермента тирозин аминотрансферазы (ген *TAT*) [24, 25]. Полный спектр эффектов МексiВ 6 представлен в табл. 3.

Синергизм между ЭМГПС, пиридоксином и магнием весьма важен не только для обезвреживания гомоцистеина, снижения риска инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца (ИБС), ишемического и тромботического инсульта, но и для улучшения переработки жиров, нормализации интервала QT, развития противосудорожного действия, снижения потерь магния при терапии антибиотиками и диуретиками (см. табл. 3).

Заключение. ЭМГПС способствует прерыванию ишемического каскада за счет поддержания синтеза АТФ, противодействия глутаматной эксайтотоксичности и оксидативному стрессу [26]. Результаты исследований, проводимых нами уже более 20 лет, показывают, что реабилитация пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом и другой сосудистой патологией существенно затруднена при гипомагнемии и недостаточности пиридоксина, повышающего биодоступность магния [25]. Поэтому у пациентов с деформированным гомеостазом магния эффективность применения нейропротекторов снижена. И наоборот, восполнение недостаточности магния обеспечивает оптимальный фон для действия нейропротекторов, в том числе ЭМГПС. Ранее были сформулированы детальные молекулярные механизмы действия ЭМГПС, которые потенцируются магнием и пиридоксином [1, 2].

Особый интерес представляют следующие синергидные роли ЭМГПС, магния и пиридоксина:

- защита нейронов от повреждения за счет противодействия эксайтотоксичности клеток и обезвреживание избытка гомоцистеина (снижение риска развития ишемического и тромботического инсульта, инфаркта миокарда, ИБС);
- улучшение когнитивных функций, нейромышечной передачи, снижение уровня тревоги за счет активации рецепторов ацетилхолина, ГАМК и дофамина;
- нормализация метаболизма липидов и глюкозы благодаря уменьшению гипергликемии и улучшению переработки жиров.

Таким образом, усиление ЭМГПС пиридоксином (В₆) и магнием в оригинальной комбинации МексiВ 6 может существенно усиливать основные эффекты ЭМГПС (антиоксидантный, мембранопротекторный, антигипоксический, ноотропный, анксиолитический и стресс-протекторный). Данный препарат может быть применен у широкого круга пациентов с цереброваскулярной патологией. Мультифаргетность действия МексiВ 6 обеспечивается именно тройственным синергизмом ЭМГПС, магния и пиридоксина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Федотова ЛЭ, Громов АН. Хемореактомоный анализ сукцината этилметилгидроксипиридина. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):53–60. [Gromova OA, Torshin IYu, Fedotova LE, Gromov AN. Chemoreactome analysis of ethylmethylhydroxypyridine succinate. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):53–60. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-53-60
2. Громова ОА, Торшин ИЮ, Калачева АГ и др. МексiВ 6 как результат фортификации

- этилметилгидроксипиридина сукцината магнием и пиридоксином: протеомные эффекты. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(4):38–44. [Gromova OA, Torshin IYu, Kalacheva AG, et al. MexiB 6 as a result of fortification of ethylmethylhydroxypyridine succinate with magnesium and pyridoxine: proteome effects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):38–44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-4-38-44
3. Громова ОА, Калачева АГ, Торшин ИЮ

- и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. 2013;(6):115–29. [Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, et al. Deficiency of magnesium — a significant risk factor of comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions of Russia. *Farmateka*. 2013;(6):115–29. (In Russ.)].
4. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА, Гоголева ИВ. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском сома-

- тических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология. 2014;(2):10–23. [Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, Gogoleva IV. Analysis of the relationship between the availability of magnesium and risk of somatic diseases in women 18–45 years with data mining methods. Effective pharmacotherapy. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2014;(2):10–23. (In Russ.)].
5. Torshin IYu. On metric spaces arising during formalization of problems of recognition and classification. Part 2: density properties. *Pattern Recognition and Image Analysis* 2016 July;26(3): 483–496. doi: 10.1134/S1054661816030202
6. Torshin IYu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books; 2009.
7. Zhang C, Messing A, Chiu S. Specific alteration of spontaneous GABAergic inhibition in cerebellar purkinje cells in mice lacking the potassium channel Kv1. 1. *J Neurosci*. 1999 Apr 15;19(8):2852–64.
8. Campbell V, Berrow N, Fitzgerald E, et al. Inhibition of the interaction of G protein G(o) with calcium channels by the calcium channel beta-subunit in rat neurones. *J Physiol*. 1995 Jun 1;485 (Pt 2):365–72.
9. Bender A, Beavo J. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacol Rev*. 2006 Sep;58(3):488–520.
10. Zhang X, Feng Z, Chergui K. Allosteric modulation of GluN2C/GluN2D-containing NMDA receptors bidirectionally modulates dopamine release: implication for Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*. 2014 Aug;171(16): 3938–45. doi: 10.1111/bph.12758.
11. Solomons N. Trace elements in nutrition of the elderly. 1. Established RDAs for iron, zinc, and iodine. *Postgrad Med*. 1986 May 1;79(6): 231–2, 235–6, 238–9 passim.
12. Hvas AM, Juul S, Bech P, Nexø E. Vitamin B6 level is associated with symptoms of depression. *Psychother Psychosom*. 2004 Nov–Dec; 73(6):340–3.
13. Malouf R, Grimley Evans J. The effect of vitamin B6 on cognition. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD004393.
14. Ferreira DD, Stutz B, de Mello FG, et al. Caffeine potentiates the release of GABA mediated by NMDA receptor activation: Involvement of A1 adenosine receptors. *Neuroscience*. 2014 Dec 5;281:208–15. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.09.060. Epub 2014 Oct 5.
15. Palee S, Apaijai N, Shinlapawittayatorn K, et al. Acetylcholine Attenuates Hydrogen Peroxide-Induced Intracellular Calcium Dyshomeostasis Through Both Muscarinic and Nicotinic Receptors in Cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39(1):341–9. doi: 10.1159/000445628. Epub 2016 Jun 29.
16. Dorszewska J, Florczak J, Rozycka A, et al. Polymorphisms of the CHRNA4 gene encoding the alpha4 subunit of nicotinic acetylcholine receptor as related to the oxidative DNA damage and the level of apoptotic proteins in lymphocytes of the patients with Alzheimer's disease. *DNA Cell Biol*. 2005 Dec;24(12):786–94.
17. Stegemann A, Bohm M. The alpha7 nicotinic acetylcholine receptor agonist tropisetron counteracts UVA-mediated oxidative stress in human dermal fibroblasts. *Exp Dermatol*. 2016 Dec;25(12):994–996. doi: 10.1111/exd.13220.
18. Gao Z, Zhang H, Liu J, et al. Cyclooxygenase-2-dependent oxidative stress mediates palmitate-induced impairment of endothelium-dependent relaxations in mouse arteries. *Biochem Pharmacol*. 2014 Oct 15;91(4):474–82. doi: 10.1016/j.bcp.2014.08.009. Epub 2014 Aug 19.
19. Chang T, Jeong W, Woo H, et al. Characterization of mammalian sulfiredoxin and its reactivation of hyperoxidized peroxiredoxin through reduction of cysteine sulfinic acid in the active site to cysteine. *J Biol Chem*. 2004 Dec 3;279(49):50994–1001. Epub 2004 Sep 24.
20. Wang X, Guo J, Fei E, et al. BAG5 protects against mitochondrial oxidative damage through regulating PINK1 degradation. *PLoS One*. 2014 Jan 24;9(1):e86276. doi: 10.1371/journal.pone.0086276. eCollection 2014.
21. Sengupta S, Tu S, Wedin K, et al. Interactions with WNK (with no lysine) family members regulate oxidative stress response 1 and ion co-transporter activity. *J Biol Chem*. 2012 Nov 2;287(45):37868–79. doi: 10.1074/jbc.M112.398750. Epub 2012 Sep 18.
22. Abousaab A, Warsi J, Elvira B, et al. Down-Regulation of Excitatory Amino Acid Transporters EAAT1 and EAAT2 by the Kinases SPAK and OSR1. *J Membr Biol*. 2015 Dec;248(6):1107–19. doi: 10.1007/s00232-015-9826-5. Epub 2015 Aug 2.
23. Pombo C, Bonventre J, Molnar A, et al. Activation of a human Ste20-like kinase by oxidant stress defines a novel stress response pathway. *EMBO J*. 1996 Sep 2;15(17):4537–46.
24. De Pra SD, Ferreira GK, Carvalho-Silva M, et al. L-tyrosine induces DNA damage in brain and blood of rats. *Neurochem Res*. 2014 Jan;39(1):202–7. doi: 10.1007/s11064-013-1207-9. Epub 2013 Dec 3.
25. Torshin IY, Gromova OA. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. New York: Nova Science Publ.; 2011. 196 p.
26. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Нарциссов ЯР и др. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности мексидола в комплексной терапии ишемического инсульта в остром периоде. *Инсульт*. 2006;(18):47–54. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Nartsissov YaR, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of Mexidol in complex therapy of ischemic stroke in the acute period. *Insul't*. 2006;(18):47–54. (In Russ.)].

Поступила 20.11.2017

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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