

Хемореактомный анализ магний- и витамин-В6-выводящих препаратов анатомо-терапевтическо-химической классификации как основа профилактики нежелательных побочных эффектов фармакотерапии

О.А. Громова¹, И.Ю. Торшин¹, А.Г. Калачева², М.А. Рогозин²

¹ *Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Российская Федерация)*

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

Для контактов: Ольга Алексеевна Громова, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Многие фармацевтические средства (антибиотики, диуретики, ряд противоопухолевые средства, гормоны и др.) стимулируют потери организмом магния (Mg), пиридоксина (витамина В6, VB6) и других микронутриентов (МН). В результате на фоне возрастающей гипомагнемии и прочих микронутриентных недостаточностей формируются многочисленные нежелательные побочные эффекты: нейро-, кардио, гепатотоксические и др. Кроме того, из-за формирующейся недостаточной обеспеченности (НДО) МН могут парадоксальным образом усиливаться патофизиологические механизмы, приводящие к заболеванию, при котором использовались соответствующие лекарственные средства (ЛС).

Цель: хемореактомная оценка антимиcronутриентного (анти-МН) действия всех ЛС анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации.

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательной отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

Материал и методы. Методами современного интеллектуального анализа данных (математических методов теории топологического анализа данных, теории анализа размеченных графов (хемографов) и др.) последовательно осуществлены систематический компьютерный анализ баз данных по магний-выводящим эффектам ЛС, созданы оригинальные алгоритмы числового прогнозирования Mg- и VB6-выводящего действия ЛС, а также соответствующие алгоритмы для прогнозирования других анти-МН эффектов ЛС и на их основе проведен хемореактомный скрининг 2527 ЛС, представленных в классификаторе АТХ.

Результаты. Сформирована база данных по анти-МН свойствам ЛС для 24 показателей состояния МН-баланса для 18 МН. Разработаны алгоритмы прогнозирования анти-МН свойств ЛС с аккуратностью классификации $92\pm 10\%$ в кросс-валидации (аккуратность прогнозирования НДО VB6 – 88%, НДО Mg – 94–98%). В среднем на каждое ЛС из АТХ приходится $8,5\pm 6,5$ анти-МН эффекта, и только 100 из 2527 (4%) ЛС не проявляли негативного воздействия на МН. К последним относились, прежде всего, аминокислоты, собственно МН, холиновые ЛС. Наиболее негативно ЛС влияли на обмен витамина D3 (505 категорий АТХ), обмен VB6 (475 категорий АТХ), железа (419 категорий АТХ), витамина B1 (386 категорий АТХ) и Mg (375 категорий АТХ). НДО VB6 вызывает 1701 ЛС, НДО Mg – 1064 ЛС. Неблагоприятно на гомеостаз и Mg, и VB6 воздействуют антибиотики для системного применения (код АТХ J01), психолептики (N05) и психоаналептики (N06), противоопухолевые средства (L01), половые гормоны и модуляторы половой системы (G03), анальгетики (N02), антидепрессанты (N06A), диуретики (C03), антигистаминные ЛС для системного применения (R06A), противовоспалительные и противоревматические ЛС (M01), противовирусные ЛС прямого действия (J05A) и противоэпилептические препараты (N03A). Проведено детальное описание анти-Mg и анти-VB6 свойств ЛС. Данные, полученные в результате проведения хемореактомного анализа, сопоставлены с данными экспериментальных и клинических исследований препаратов Mg и VB6.

Заключение. Результаты хемореактомного анализа позволяют обоснованно сопровождать фармакотерапию теми или иными ЛС препаратами на основе органических солей Mg и VB6.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гипомагниемия, ятрогения, магний, витамин B6, недостаточность пиридоксина, гиповитаминоз, большие данные, фармакоинформатика

Для цитирования

Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Рогозин М.А. Хемореактомный анализ магний- и витамин-В6-выводящих препаратов анатомо-терапевтической-химической классификации как основа профилактики нежелательных побочных эффектов фармакотерапии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2026; 19 (2): [принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2026.360>.

Chemoreactomic analysis of magnesium- and vitamin B6-depleting drugs within the Anatomical Therapeutic Chemical classification as a basis for preventing adverse effects of pharmacotherapy

O.A. Gromova¹, I.Yu. Torshin¹, A.G. Kalacheva², M.A. Rogozin²

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

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

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

ABSTRACT

Background. Many pharmaceuticals, including antibiotics, diuretics, some antitumor agents, hormones, etc., can promote the depletion of magnesium (Mg), pyridoxine (vitamin B6, VB6), and other micronutrients (MNs) in the body. This process may lead to the development of hypomagnesemia and concomitant MN deficiencies, which are associated with a range of adverse effects, including neurotoxicity, cardiotoxicity, hepatotoxicity, etc. Moreover, the resulting micronutrient deficiency (MND) may paradoxically aggravate the underlying pathophysiological mechanisms of the diseases for which these drugs are prescribed, thereby potentially diminishing therapeutic efficacy and contributing to treatment-related complication.

Objective: Chemoreactomic assessment of anti-micronutrient (anti-MN) effects of all drugs included in the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system.

Material and methods. Using modern data mining techniques, including mathematical approaches from topological data analysis, labeled graph theory (chemographs), and related method, this study performed a systematic computer-based analysis of databases describing the Mg-depleting effects of drugs; original algorithms for numerically predicting the Mg- and VB6-removing effects of drugs. Original algorithms were developed for the numerical prediction of

Mg- and VB6-depleting properties of drugs, as well as for the assessment of other anti-MN effects. These algorithms were subsequently applied in a chemoreactomic screening of 2,527 drugs classified within the ATC system.

Results. A database describing anti-MN properties of drugs was created for 24 MN balance indicators for 18 MNs. Algorithms for predicting the anti-MN properties of drugs were developed with a classification accuracy of $92\pm 10\%$ in cross-validation (the accuracy of predicting VB6 MND – 88%, Mg MND – 94-98%). On average, each drug from the ATC group accounts for 8.5 ± 6.5 anti-MN effects. Only 100 out of 2527 (4%) drugs did not exhibit a negative impact on MN, primarily amino acids, MNs themselves, and choline drugs. The most pronounced negative impact of the drugs under study was related to the metabolism of vitamin D3 (505 ATC categories), VB6 (475 ATC categories), iron (419 ATC categories), vitamin B1 (386 ATC categories), and Mg (375 ATC categories). VB6 MND was caused by 1701 drugs, Mg MND – by 1064 drugs. Antibiotics for systemic use (ATC code J01), psycholeptics (N05) and psychoanaleptics (N06), antineoplastic agents (L01), sex hormones and modulators of the reproductive system (G03), analgesics (N02), antidepressants (N06A), diuretics (C03), antihistamines for systemic use (R06A), anti-inflammatory and antirheumatic agents (M01), direct-acting antivirals (J05A), and antiepileptic agents (N03A) were found to affect adversely the homeostasis of both Mg and VB6. A detailed description of the anti-Mg and anti-VB6 properties of these drug classes was provided. The data obtained via chemoreactomic analysis were compared with that obtained by experimental and clinical studies of Mg and VB6 preparations.

Conclusion. The conducted chemoreactomic analysis provides a substantiated basis for supporting pharmacotherapy with selected medicinal preparations based on organic salts of Mg and VB6.

KEYWORDS

hypomagnesemia, iatrogeny, magnesium, vitamin B6, pyridoxine deficiency, hypovitaminosis, big data, pharmacoinformatics

For citation

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Rogozin M.A. Chemoreactomic analysis of magnesium- and vitamin B6-depleting drugs within the Anatomical Therapeutic Chemical classification as a basis for preventing adverse effects of pharmacotherapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2026; 19

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about the subject?
Многие лекарственные средства (антибиотики, диуретики, половые гормоны, противоопухолевые препараты) вызывают потери магния и пиридоксина, усиливая нежелательные побочные эффекты фармакотерапии и ухудшая прогноз основного заболевания	Many drugs (antibiotics, diuretics, sex hormones, antineoplastic agents) induce depletion of magnesium and pyridoxine, thereby aggravating adverse effects of pharmacotherapy and worsening the prognosis of the underlying disease
Дефицит магния является патофизиологическим ядром коморбидных состояний – сахарного диабета 2-го типа, ожирения, атеросклероза, артериальной гипертонии, ишемического инсульта, депрессии и нейродегенеративных заболеваний	Magnesium deficiency is the pathophysiological core of such comorbid conditions as type 2 diabetes, obesity, atherosclerosis, arterial hypertension, ischemic stroke, depression, and neurodegenerative diseases
Существующие базы данных (Sider Wisebase, FAERS) содержат заведомо неполную информацию об антимикронутриентных эффектах лекарственных средств: в Sider Wisebase зафиксировано менее 80 препаратов, вызывающих гипомagneзмию, и лишь 3 препарата, вызывающих недостаточную обеспеченность витамином B6	Existing databases (Sider Wisebase, FAERS) contain knowingly incomplete information on the antimicronutrient effects of drugs. Thus, Sider Wisebase records fewer than 80 drugs causing hypomagnesemia and only 3 drugs causing inadequate vitamin B6 supply
Что нового дает статья?	What are the new findings?
Впервые проведен хемореактомный скрининг всех 2527 лекарственных средств анатомо-терапевтическо-химической классификации на антимикронутриентные свойства – масштаб, не достижимый методами традиционного экспериментального или клинического анализа баз данных	For the first time, a chemoreactome screening of all 2,527 drugs included in the Anatomical Therapeutic Chemical classification was performed regarding their anti-micronutrient properties. Such a scale is unachievable by conventional experimental or clinical database analysis methods
Разработаны оригинальные алгоритмы прогнозирования недостаточной обеспеченности магнием и витамином B6 с точностью кросс-валидации 92±10% (для магния – 94–98%), превосходящей полноту существующих баз данных	Original algorithms for predicting inadequate magnesium and vitamin B6 supply were developed, achieving cross-validation accuracy of 92±10% (94–98% for magnesium), substantially exceeding the completeness of existing databases

Сформирована комплексная база данных антимикронутриентных свойств лекарственных средств по 24 показателям для 18 микронутриентов, позволяющая обоснованно сопровождать фармакотерапию препаратами органических солей магния и пиридоксина	A comprehensive database of antimicronutrient drug properties was created across 24 indicators for 18 micronutrients, enabling evidence-based pharmacotherapy support with organic magnesium salts and pyridoxine preparations
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?
Полученная база данных антимикронутриентных свойств 2527 лекарственных средств может быть интегрирована в системы поддержки врачебных решений, автоматически сигнализируя о риске недостаточной обеспеченности магнием и витамином В6 при назначении конкретных препаратов	The resulting database of antimicronutrient properties of 2,527 drugs can be integrated into clinical decision support systems, automatically flagging the risk of inadequate magnesium and vitamin B6 supply when specific medications are prescribed
Длительная фармакотерапия диуретиками, антибиотиками, эстрогенами, антидепрессантами и противоопухолевыми средствами должна сопровождаться приемом препаратов органических солей магния и пиридоксина для профилактики ятрогенной гипомагниемии	Long-term therapy with diuretics, antibiotics, estrogens, antidepressants, and antineoplastic agents must be accompanied by taking organic magnesium salts and pyridoxine preparations to prevent iatrogenic hypomagnesemia
Применение разработанных алгоритмов прогнозирования позволит своевременно корректировать полипрагмазию у коморбидных пациентов, снижая сердечно-сосудистую смертность, риск аритмий, нейротоксических и гепатотоксических нежелательных побочных эффектов фармакотерапии	Application of the developed predictive algorithms will enable timely correction of polypharmacy in comorbid patients, reducing cardiovascular mortality and the risk of arrhythmias, neurotoxic, and hepatotoxic adverse effects of pharmacotherapy

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Поддержание работоспособности всех систем организма человека нуждается в постоянном поступлении нутриентов – белков, жиров, углеводов, макроэлементов и микроэлементов, витаминов, витаминоподобных веществ, полиненасыщенных жирных кислот и других микронутриентов (МН). Продукты их биотрансформации в организме представляют собой важные составные части метаболизма.

Обеспеченность различными МН населения различных регионов, как правило, весьма низкая. Оценка глобальной распространенности недостаточной обеспеченности

(НДО) МН по различным базам данных (БД) показала, что 5 млрд человек не потребляют достаточного количества йода (68% населения планеты), витамина Е (67%), кальция (66%), более 4 млрд не получают достаточного количества железа (65%), витаминов В2 (55%), В9 (54%), С (53%) и В6 (51%). По меньшей мере у 2,3 млрд человек предполагается НДО магнием (31%). НДО магнием (Mg), витамином В6 (VB6), цинком, витаминами А, С, В1, РР встречается чаще у мужчин [1].

Существенный вклад в снижение обеспеченности МН вносит длительное применение лекарственных средств (ЛС). Известно, что многие ЛС стимулируют развитие НДО МН, ухудшая прогноз заболевания, качество жизни, снижая комплаентность пациентов [2]. Например, прием бигуанидов при терапии сахарного диабета 2-го типа вызывает НДО Mg, VB6, витамином В12, цинком [3]. ЛС из групп антибиотиков, противоопухолевых препаратов, диуретиков, иммунодепрессантов нарушают абсорбцию Mg [4].

Повышение обеспеченности россиян Mg и витаминами группы В (включая VB6) – важная здоровьесберегающая технология [5], необходимая для поддержания целого комплекса метаболических, структурных и сигнальных процессов в клетках. Фундаментальные и клинические исследования показали, что недостаточность Mg является ядром коморбидных состояний, часто именуемых «болезнями цивилизации»:

- метаболических нарушений (сахарный диабет 2-го типа, ожирение);
- сердечно-сосудистых заболеваний (атеросклероз, артериальная гипертония, тромбоз, ишемическая болезнь сердца, в т.ч. инфаркт миокарда);
- неврологические заболевания (ишемический инсульт, нейродегенеративные заболевания, депрессия);
- нарушения иммунитета, в т.ч. регуляции процессов воспаления (артрит, астма, псориаз, кариес, воспалительные заболевания кишечника, рассеянный склероз, опухолевые заболевания) [6].

Гипомагниемия часто остается недиагностированной [6]. НДО Mg является результатом не только неполноценного питания, нарушений двигательного режима (гиподинамии или, наоборот, физических перегрузок), но и длительного приема различных ЛС [7], выводящих Mg вследствие негативного воздействия на почки [8]: фторхинолонов, аминогликозидов, макролидов, амфотерицинов [9], иммунодепрессантов, модуляторов рецептора эпидермального фактора роста, ингибиторов протонной помпы, диуретиков [10]. Сформированная НДО Mg усугубляет гипокалиемию [11] и другие нежелательные побочные эффекты (НПЭ) тех или иных ЛС.

К сожалению, реальная информация о НПЭ, включая НДО Mg и VB6, до конца не изучена для большинства ЛС. Информация, находящаяся в различных БД (FAERS¹, Sider Wisebase и др.), даже при условии их контроля специалистами, недостаточна. Например, в БД Sider Wisebase (данные почти по 6000 НПЭ для 1430 ЛС) [12] после исключения многочисленных ошибок в номенклатуре и даже в названиях препаратов найдено менее 80 ЛС, вызывающих гипомагниемия (рис. 1).

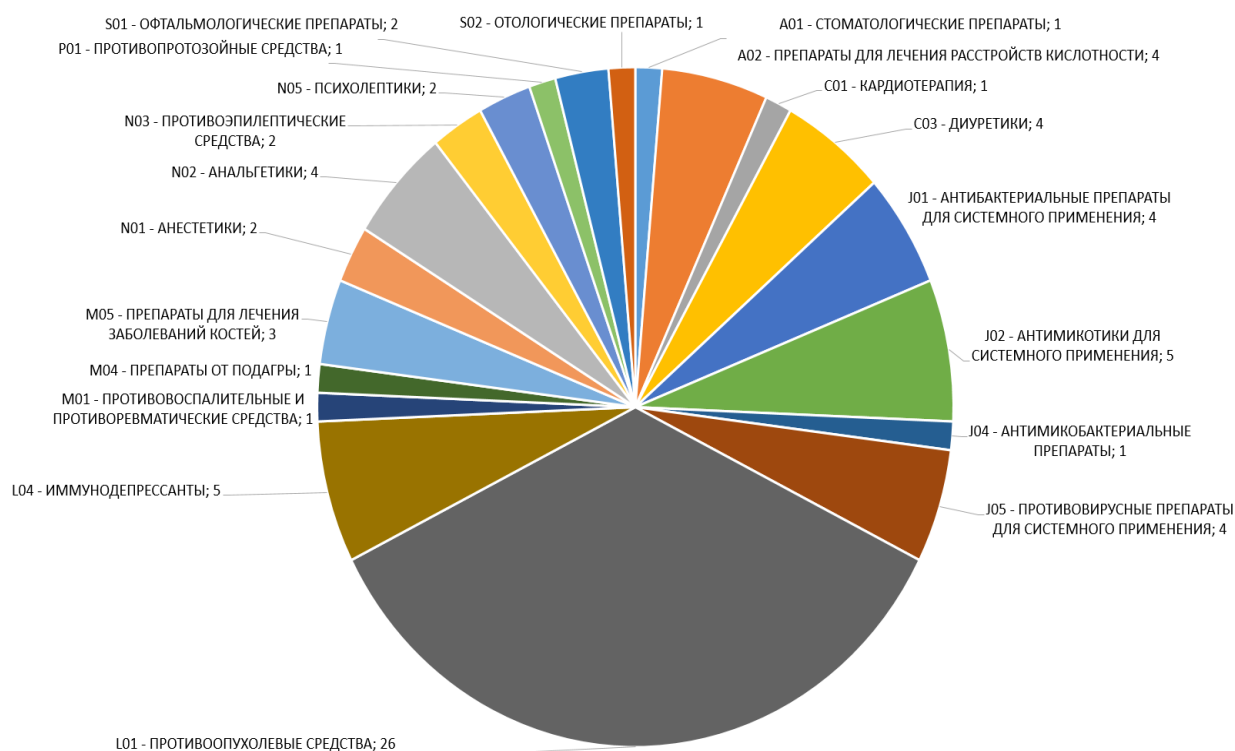


Рисунок 1. Данные базы Sider Wisebase по лекарственным средствам, вызывающим гипомагниемия

Figure 1. Data from the Sider Wisebase on drugs causing hypomagnesemia

ЛС, перечисленные в БД Sider Wisebase, входят всего в 20 категорий анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации (L01 Противоопухолевые средства, L04 Иммунодепрессанты, C03 Диуретики, J01 Антибактериальные ЛС для системного применения). В случае НДО VB6 в БД Sider Wisebase включено всего 3 ЛС (изониазид, пеницилламин, тиопронин). Таким образом, имеющаяся в БД информация о НПЭ ЛС, относящаяся к формированию НДО МН, заведомо неполна.

¹ FAERS (англ. FDA Adverse Event Reporting System) – система отчетности о нежелательных явлениях Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США.

Альтернативой поискам в неполных БД является применение методов интеллектуального анализа данных (ИАД) (ошибочно называемых искусственным интеллектом) для выявления взаимосвязей между структурой ЛС и воздействием на НДО МН. При этом неполнота БД (и даже ошибки в них) не являются препятствием для разработки высокоточных алгоритмов прогнозирования различных НПЭ ЛС, включая НДО МН: в процессе ИАД очевидно ошибочные данные отфильтровываются.

Цель – хемореактомная оценка антимикронутриентного (анти-МН) действия всех ЛС АТХ-классификации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Представлены результаты хемореактомного анализа (ХА) эффектов 2527 ЛС, рубрицированных в АТХ-классификации. Посредством современных методов ИАД, развиваемых в научной школе академиков РАН Ю.И. Журавлёва и К.В. Рудакова, (теории топологического анализа данных, теории локального изоморфизма размеченных графов [13]) осуществлены:

- компьютерный анализ БД и соответствующих массивов литературы по НДО МН для разных ЛС;
- создание алгоритмов прогнозирования НДО Mg и VB6 для произвольного ЛС;
- ХА всех ЛС из АТХ-классификации.

Хемореактомный анализ / Chemoreactomic analysis

Метод ХА проблемы «структура – свойство» для молекул ЛС является новейшим направлением ИАД в области фармакоинформатики. В рамках ХА свойства молекул прогнозируются в ходе сравнения химических структур действующих начал ЛС со структурами молекул в БД с известными свойствами (PubChem/PharmGKB [14], HMDB [15], STRING [16])² с использованием топологической теории распознавания (ТТР) [17–19].

ТТР представляет собой развитие алгебраического подхода к задачам распознавания и важна как инструмент исследования признаковых описаний объектов [20]. В случае ХА объектами ТТР являются χ -графы (хемографы) – особые разновидности графа, математического объекта как совокупности множества вершин и множества

² PharmGKB (англ. Pharmacogenomics Knowledge Base) – база знаний по фармакогеномике; HMDB (англ. Human Metabolome Database) – база данных метаболома человека; STRING (англ. Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins) – инструмент поиска для получения информации о взаимодействующих генах/белках.

ребер/связей между вершинами. В ТТР для χ -графов вводится «химическое расстояние» d_χ между парами молекул [18]:

$$d_\chi(\mathbf{X}_1, \mathbf{X}_2) = \frac{1}{|\chi|} \sum_{k=1}^{|\chi|} \omega_k \hat{t}[k] \hat{\beta}[\mathbf{X}_1] \chi \oplus \hat{t}[k] \hat{\beta}[\mathbf{X}_2] \chi, \quad (1)$$

где χ – множество элементарных χ -инвариантов (всех возможных фрагментов химических структур), $\hat{t}[\chi]$ – кортеж-инвариант (список фрагментов структур, применимый к структуре любой молекулы); $\hat{\beta}[\mathbf{X}_j]$ – способ вычисления бинарных признаков описаний для хемографа \mathbf{X}_j , соответствующих фрагментам молекулярной структуры из множества χ ; ω_k – вес k -го признака [19].

В ТТР d_χ настраивается, т.к. содержит набор весов ω_k , которые настраиваются по формуле:

$$\arg \min_{(\omega_k)} [L(d_\chi(\mathbf{X}_{ij}, \mathbf{X}_{ij}), d_\Delta(\Delta_{ij}, \Delta_{ij}))], \quad i=1, \dots, N, \quad j=1, \dots, n, \quad (2)$$

где L – используемая функция потерь (сумма квадратов невязок, стандартное отклонение и т.п.), d_Δ – экспертная метрика на основе значений Δ_{ij} i -й биологической активности.

Таким образом, алгоритм прогнозирования ТТР формулируется по формуле [17]:

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

При задании k -й активности посредством множества значений $I_k = \{\lambda_{k1}, \lambda_{k2}, \dots, \lambda_{kb}, \dots, \lambda_{k|k|-1}, \Delta\}$ критерий (2) записывается посредством введения d_χ от нулевого элемента $\{0\}$ с получением выражения:

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

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

Таким образом, ХА включает три стадии [13, 19]:

- обучение заключается в нахождении оптимума параметров условий (2, 4), в т.ч. весов (ω_i) , по d_Δ -метрике (3), d_χ вычисляются по формуле (1);
- для исследуемой молекулы X рассчитываются $d_{\chi\eta}((\omega_i), \{0\}, X)$ по формуле (3);

– формируется эмпирическая функция распределения значений оцениваемого свойства, для получения числовых оценок свойств молекул вычисляются первый и второй моменты полученной эмпирической функции распределения.

Выборки данных для обучения алгоритмов / Data sets for training algorithms

Данные по каждому МН собраны на основе информации в БД Sider Wisebase, FAERS [21], PubChem [14], HMDB [15]. Наличие/отсутствие эффектов воздействия на тот или иной МН у каждого из ЛС, найденных в указанных БД, подтверждалось экспертным анализом соответствующих научных публикаций.

В результате сформирована БД с информацией по НПЭ для всех изученных МН и соответствующих ЛС. Для произвольного МН в БД введены данные в среднем по 112 ± 25 ЛС. На основе полученной таким образом БД разработаны алгоритмы распознавания НДО МН с высокой точностью (97,6% – обучение, 92,3% – кросс-валидационный контроль) (табл. 1).

Таблица 1. Качество алгоритмов распознавания недостаточной обеспеченности (НДО) микронутриентами и нежелательных побочных эффектов лекарственных средств

Table 1. Accuracy of developed algorithms for recognizing micronutrient deficiency and adverse drug reactions

Эффект на микронутриент / Effect on micronutrient	n(obj)	r, %	r(c), %
Сниженная концентрация лития / Decreased lithium concentration	89	100,0	97,7
Выведение кальция / Calcium excretion	129	100,0	99,9
Выведение магния / Magnesium excretion	133	100,0	93,8
Гиперцинкурия / Hyperzincuria	83	91,4	98,1
Гипобиотинемия / Hypobiotinemia	117	100,0	100,0
Гипофолатемия / Hypofolatemia	119	100,0	99,2
Гипоцинкемия / Hypozincemia	103	100,0	85,0
Гипоцинкемия эритроцитарная / Hypozincemia, erythrocyte	88	94,7	74,3
Повышенная концентрация лития / Increased lithium concentration	91	100,0	99,9
Железодефицитная анемия / Iron deficiency anemia	129	99,9	61,6
Перегрузка/интоксикация литием // Lithium overload/intoxication	95	100,0	100,0
Низкий уровень магния в эритроцитах / Low magnesium in red blood cells	95	100,0	98,1
Низкий уровень витамина В1 в сыворотке / Low serum vitamin B1	114	100,0	79,8
Низкий уровень витамина С в сыворотке / Low serum vitamin C	103	92,0	99,6
Низкий уровень витамина D в сыворотке / Low serum vitamin D	137	100,0	83,6
Выведение калия / Potassium excretion	109	96,8	99,4

НДО витамином B12 / Vitamin B12 deficiency	97	100,0	78,7
НДО витамином B2 / Vitamin B2 deficiency	115	99,7	94,8
НДО витамином B6 / Vitamin B6 deficiency	150	100,0	88,1
НДО витамином D3 / Vitamin D3 deficiency	193	100,0	96,3
НДО витамином E / Vitamin E deficiency	95	70,4	96,6
НДО витамином K / Vitamin K deficiency	101	100,0	99,3
НДО цинком / Zinc deficiency	95	100,0	100,0
Среднее значение аккуратности алгоритмов / Mean algorithm accuracy	112	97,6	92,3

Примечание. n(obj) – число молекул в выборке; r – аккуратность на обучающей выборке; r(c) – аккуратность на контрольной выборке в кросс-валидации.

Note. n(obj) – number of molecules in the sample; r – accuracy on the training sample; r(c) – accuracy on the control sample in cross-validation.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION

Распределение числа анти-МН свойств препаратов / Distribution of the numbers of drug anti-MN properties

ХА позволил вычислить анти-МН свойства 2527 ЛС из АТХ-классификации (см. табл. 1). Анализ распределения числа анти-МН эффектов среди ЛС (**рис. 2**) показал, что на каждое ЛС приходится $8,5 \pm 6,5$ анти-МН эффектов. В результате проведения ХА по всей классификации АТХ оказалось, что 2428 из 2527 (96%) ЛС проявляли те или иные НПЭ, связанные с анти-МН действием. К ЛС, не показавшим никаких анти-МН эффектов, относились аминокислоты, сами МН, препараты на основе омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и др.

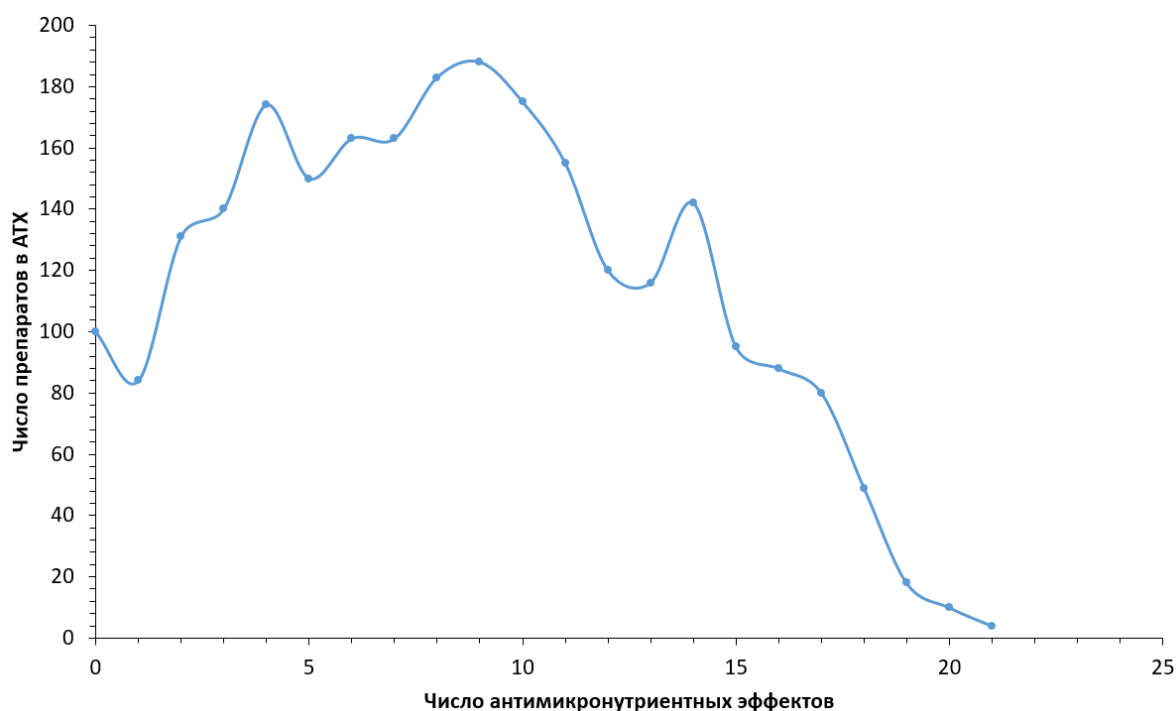


Рисунок 2. Распределение числа антимикронутриентных свойств лекарственных средств анатомо-терапевтической-химической классификации

Figure 2. Distribution of the number of antimicronutrient effects among drugs included in anatomical-therapeutic-chemical classification

В целом по результатам ХА из ЛС в 4105 классах АТХ-классификации негативно на обмен МН могут влиять 580 классов. Негативного влияния на какие-либо МН не оказывали ЛС подгрупп М03АВ Производные холина, V03АЕ Препараты для лечения гиперкалиемии и гиперфосфатемии, В05ХВ Аминокислоты, В03ВВ Фолиевая кислота и ее производные, А11СА Витамин А. В **таблице 2** приведены числа категорий АТХ-классификации для каждого МН. НДО Mg и VB6 находились среди первых пяти НДО МН лекарственного происхождения.

Таблица 2. Числа категорий лекарственных средств по анатомо-терапевтической-химической классификации, вызывающих недостаточную обеспеченность (НДО) микронутриентами (по результатам хемореактомного анализа)*, n

Table 2. Numbers of drug categories according to the ATC system that cause micronutrient deficiencies (according to the results of chemoreactome analysis)*, n

НДО микронутриентом / Micronutrient deficiency	Число, n / Number, n
НДО витамином D3 / Vitamin D3 deficiency	505
НДО витамином B6 / Vitamin B6 deficiency	475
Железодефицитная анемия / Iron deficiency anemia	419
Низкий уровень витамина B1 в сыворотке / Low serum vitamin B1	386

Выведение магния / Magnesium excretion	375
Выведение калия / Potassium excretion	375
НДО витамином В2 / Vitamin B2 deficiency	373
Низкий уровень витамина С в сыворотке / Low serum vitamin C	361
Перегрузка/интоксикация литием // Lithium overload/intoxication	356
Гипобиотинемия / Нуробiotinemia	355
Гипофолатемия / Нуроfoлатemia	345
Гипоцинкемия / Нуроzincemia	340
Выведение кальция / Calcium excretion	330
НДО цинком / Zinc deficiency	299
НДО витамином К / Vitamin K deficiency	271
Повышенная концентрация лития / Increased lithium concentration	255
Гипоцинкемия эритроцитарная / Нуроzincemia, erythrocyte	224
Сниженная концентрация лития / Decreased lithium concentration	215
Низкий уровень магния в эритроцитах / Low magnesium in red blood cells	211
НДО витамином В12 / Vitamin B12 deficiency	195
НДО витамином Е / Vitamin E deficiency	194

Примечание. Категория считалась негативно влияющей, если содержала не менее 2 лекарственных средств, нарушающих обмен того или иного микронутриента.

Note. A category was considered to have a negative effect if it contained at least 2 drugs that disrupt the metabolism of some micronutrients.

Числа конкретных ЛС, вызывающих НДО МН, найденные в результате ХА (табл. 3, рис. 3) показывают, что НДО ВВ6 является вторым по количеству вызывающих его ЛС (1701, 68% ЛС). НДО Мг оказался на 9-м месте (1064, 42% ЛС).

Таблица 3. Числа конкретных лекарственных средств из анатомо-терапевтическо-химической классификации, вызывающих недостаточную обеспеченность (НДО) микронутриентами (по результатам хемореактомного анализа), n

Table 3. Numbers of specific drugs included in anatomical-therapeutic-chemical classification that cause micronutrient deficiencies (according to the results of chemoreactome analysis, n

НДО микронутриентом / Micronutrient deficiency	Число, n / Number, n
НДО витамином D3 / Vitamin D3 deficiency	1880
НДО витамином В6 / Vitamin B6 deficiency	1701
Железодефицитная анемия / Iron deficiency anemia	1316
Низкий уровень витамина В1 в сыворотке / Low serum vitamin B1	1259
Низкий уровень витамина D в сыворотке / Low serum vitamin D	1236

НДО витамином В2 / Vitamin B2 deficiency	1195
Низкий уровень витамина С в сыворотке // Low serum vitamin C	1160
Гипофолатемия / Hypofolatemia	1115
Потеря калия / Potassium loss	1104
Выведение магния / Magnesium excretion	1064
Перегрузка/интоксикация литием // Lithium overload/intoxication	1002
Гипобиотинемия / Hypobiotinemia	981
Гипоцинкемия / Hypozincemia	927
НДО цинком / Zinc deficiency	905
Выведение кальция / Calcium excretion	821
Повышенная концентрация лития / Increased lithium concentration	754
НДО витамином К / Vitamin K deficiency	625
Сниженная концентрация лития / Decreased lithium concentration	560
Гипоцинкемия эритроцитарная / Hypozincemia, erythrocyte	555
НДО витамином Е / Vitamin E deficiency	503
Низкий уровень магния в эритроцитах / Low magnesium in red blood cells	492
НДО витамином В12 / Vitamin B12 deficiency	446

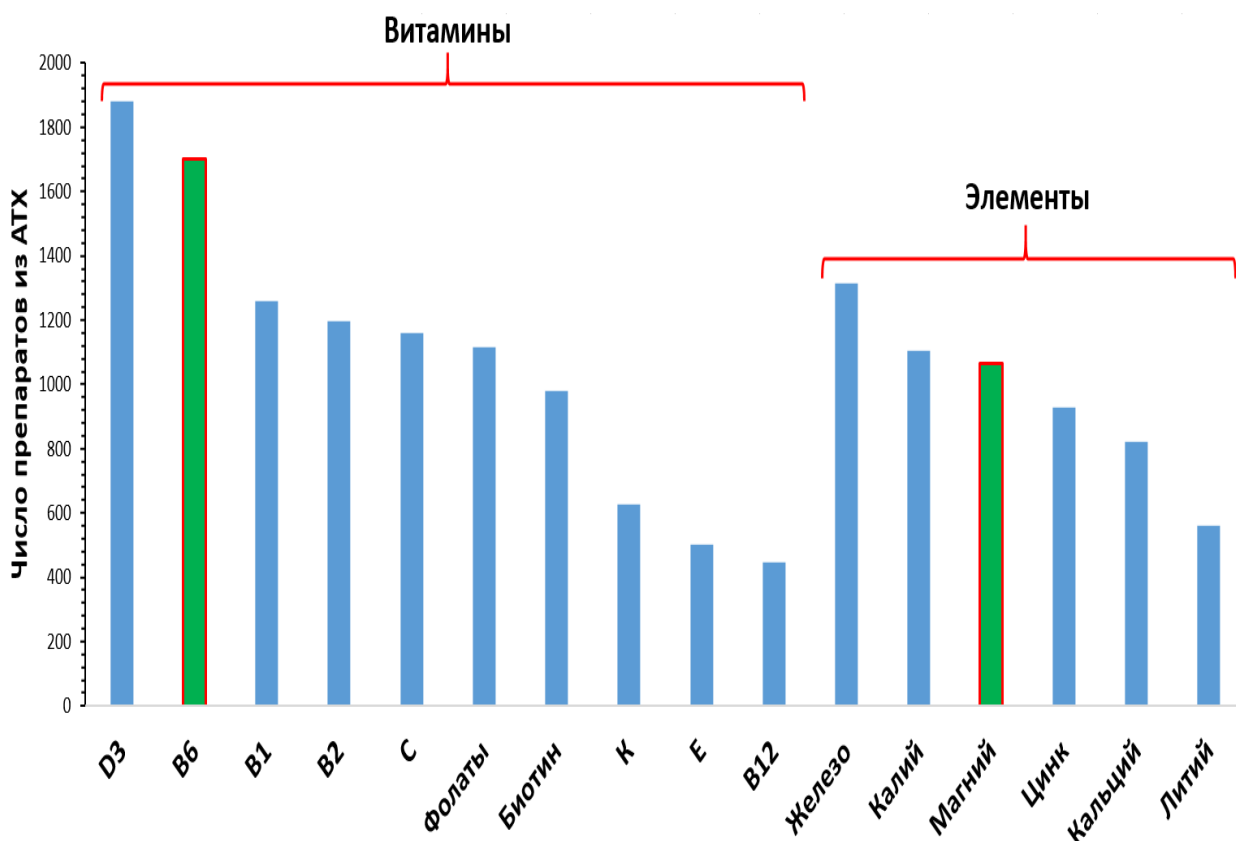


Рисунок 3. Числа лекарственных средств из анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ), вызывающих недостаточную обеспеченность микронутриентами. D3 (витамин D), B6 (пиридоксин), B1 (тиамин), B2 (рибофлавин), B9 (фолат), C

(аскорбиновая кислота), К (К1 – филлохинон, К2 – менахинон), Е (токоферол), В12 (цианкобаламин)

Figure 3. Numbers of drugs included in anatomical-therapeutic-chemical classification (ATC) that cause micronutrient deficiencies.

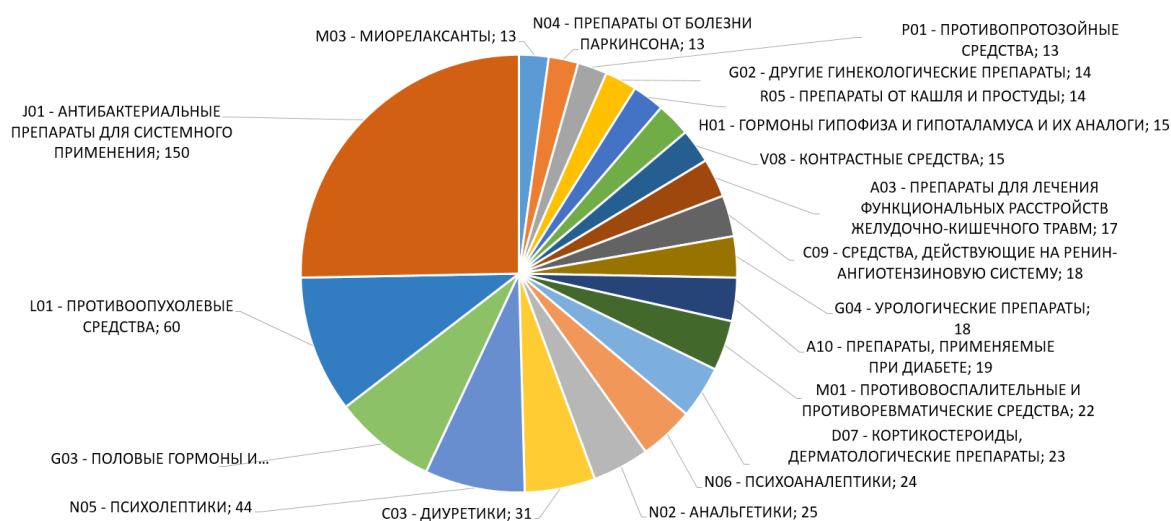
D3 (vitamin D), B6 (pyridoxine), B1 (thiamine), B2 (riboflavin), B9 (folate), C (ascorbic acid), К (К1 – phyloquinone, К2 – menaquinone), E (tocopherol), В12 (cyanocobalamin)

ЛС, негативно воздействующие на обмен Mg / Drugs that negatively affect Mg metabolism

Среди категорий АТХ-классификации, ЛС в которых негативно воздействуют на обмен Mg (рис. 4), по результатам ХА были наиболее представлены ЛС следующих классов:

- J01 Антибактериальные препараты для системного применения (n=150), включая тетрациклины, бета-лактамы антибактериальные препараты и пенициллины, макролиды, линкозамиды и стрептограммины, хинолоны (19 ЛС, из них 15 фторхинолонов);
- L01 Противоопухолевые средства (n=60);
- G03 Половые гормоны и модуляторы половой системы (n=45);
- N05 Психолептики (n=44);
- C03 Диуретики (n=31).

a



b

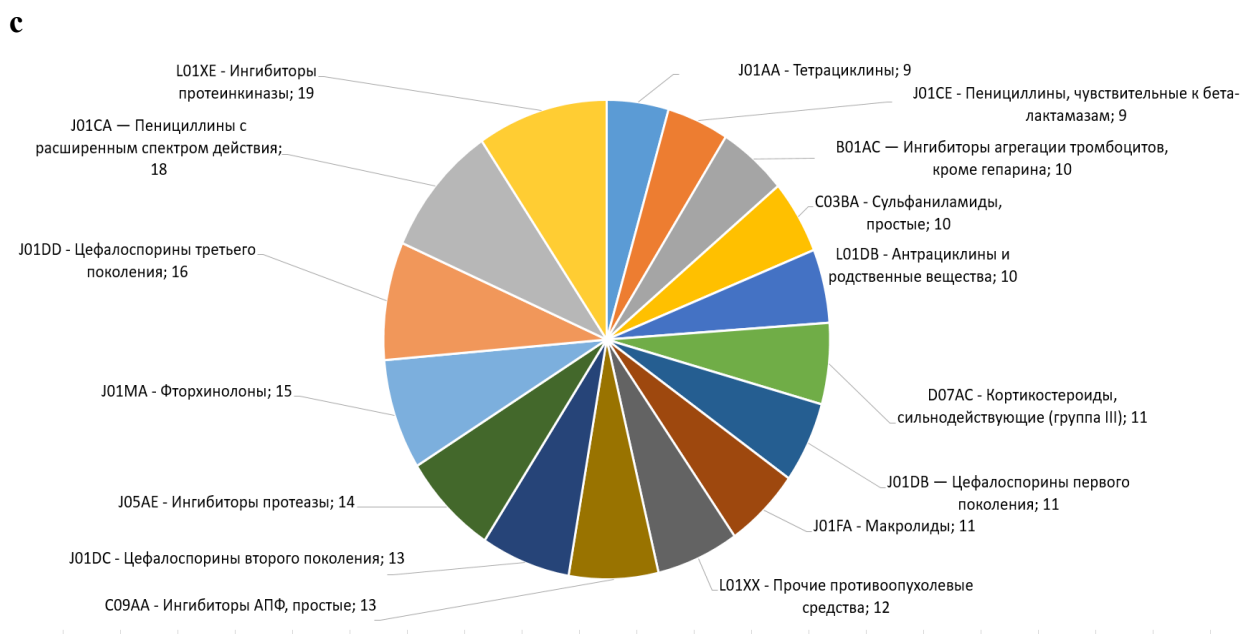
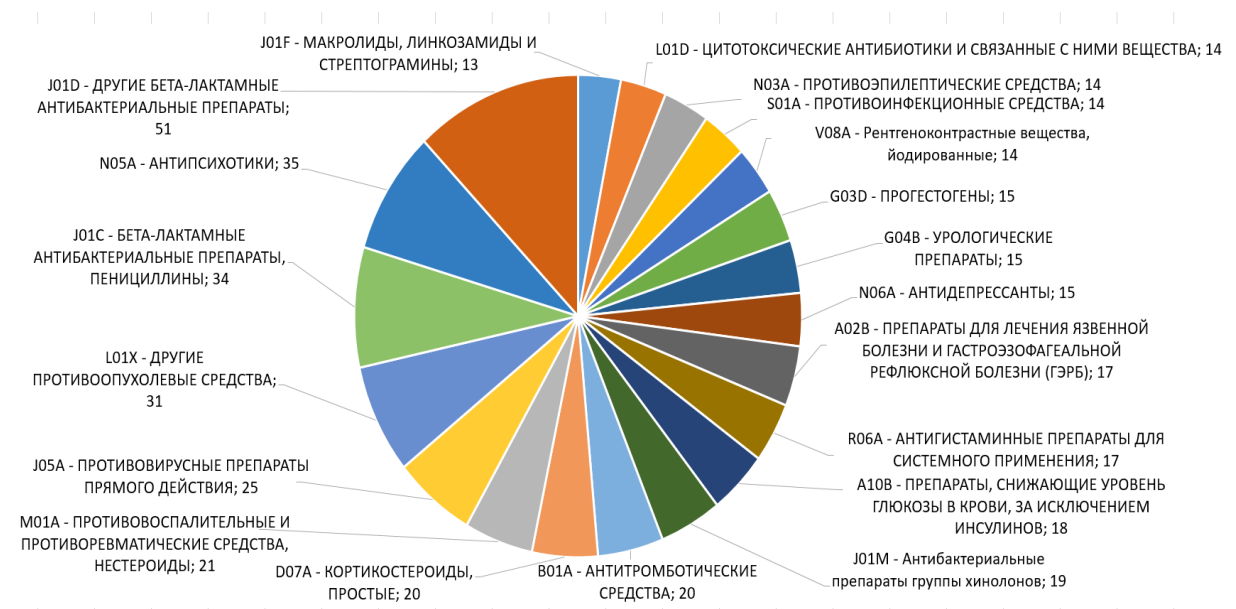


Рисунок 4. Категории лекарственных средств из анатомо-терапевтической-химической классификации, негативно воздействующие на обмен магния:

a – категории уровня 2; **b** – категории уровня 3; **c** – категории уровня 4

Figure 4. Categories of drugs included in anatomical-therapeutic-chemical classification, that negatively affect magnesium metabolism:

a – level 2 categories; **b** – level 3 categories; **c** – level 4 categories.

Все диуретики (категория АТХ С03) способствуют потерям Mg с мочой. ХА показал высокую частоту анти-Mg свойств ЛС категорий G03 Половые гормоны (n=45) (в т.ч. эстрогены), D07A Кортикостероиды, H01 Гормоны гипофиза и гипоталамуса и их аналоги, H02AB Глюкокортикоиды. Интересным результатом оказалась высокая частота анти-Mg ЛС в категориях N05 Психолептики» (n=44), N05A Антипсихотики (n=35), N06

Психоаналептики (n=24), N06A Антидепрессанты (n=15). Общеизвестно, что достаточное потребление Mg – принципиальный фактор психоневрологического здоровья [6]. Присутствие среди анти-Mg ЛС многих психолептиков – весьма вероятный сценарий для объяснения критически низких уровней Mg в эритроцитах пациентов с пограничными нервно-психическими расстройствами [22].

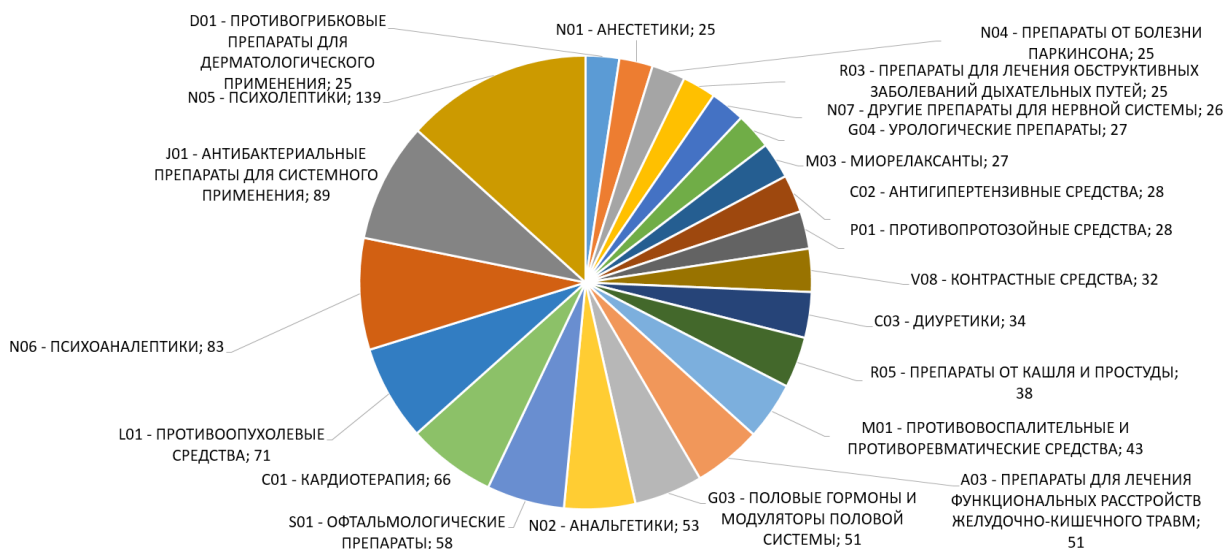
Среди анти-Mg ЛС найдены противовоспалительные средства категорий M01A Противовоспалительные и противоревматические средства (n=21), включающей многие известные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), R06A Антигистаминные препараты для системного применения (n=17) и A02B Препараты для лечения язвенной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (n=17). Таким образом, сопровождение приема НПВП Mg-препаратами является эффективным средством профилактики гипомагнемии.

ХА указал на анти-Mg эффекты ЛС многих других 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), N02 Анальгетики (n=25) и N03A Противозипилептические средства (n=14). Прием ЛС этих категорий также следует сопровождать коррекцией НДО Mg.

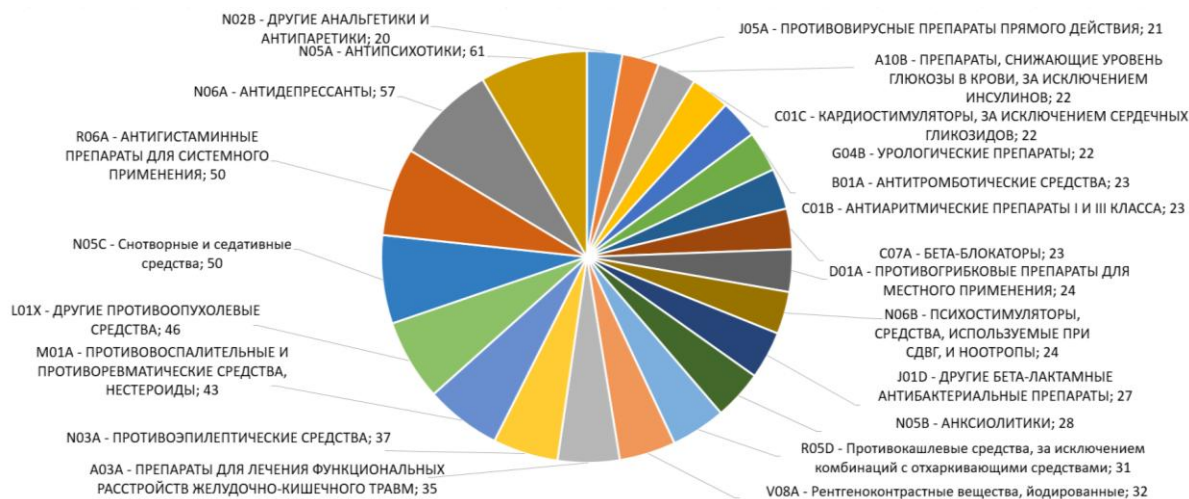
ЛС, негативно воздействующие на обмен VB6 / Drugs that negatively affect VB6 metabolism

Среди ЛС, вызывающих потери VB6 (рис. 5), часто встречались препараты классов J01 Антибиотики (n=89), D01 Противогрибковые средства (n=25) и P01 Противопротозойные средства (n=28), как и в случае анти-Mg ЛС.

а



b



c

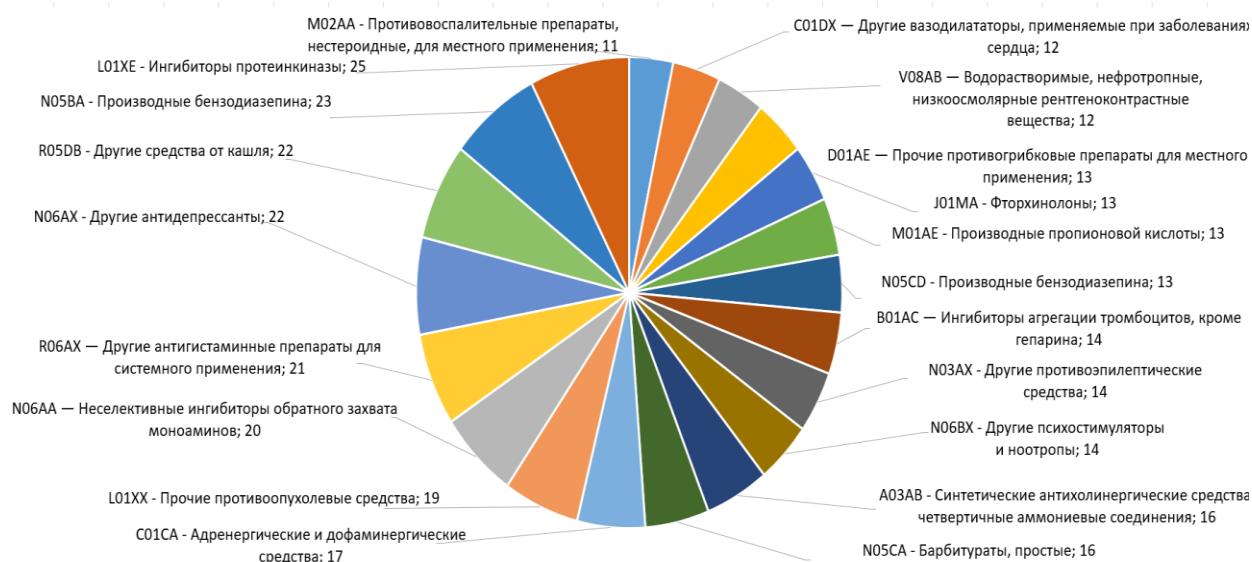


Рисунок 5. Категории лекарственных средств из анатомо-терапевтической-химической классификации, негативно воздействующих на обмен витамина В6:

a – категории уровня 2; **b** – категории уровня 3; **c** – категории уровня 4.

СДВГ – синдром дефицита внимания и гиперактивности

Figure 5. Categories of drugs included in anatomical-therapeutic-chemical classification, that negatively affect vitamin B6 metabolism:

a – level 2 categories; **b** – level 3 categories; **c** – level 4 categories.

ADHD – attention deficit hyperactivity disorder

Препараты, используемые в терапии заболеваний нервной системы (категория N по АТХ-классификации), лидировали среди анти-VB6 ЛС: N05 Психолептики (n=139), 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), а также M03 Миорелаксанты (n=27). Хорошо известно, что кофеин (группа N06BC01) является классическим примером анти-Mg ЛС.

На статус VB6 отрицательно влияли ЛС категорий 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), а также R03 Препараты для терапии обструкции дыхательных путей (n=25), R05 Препараты от кашля и простуды (n=38), C02 Антигипертензивные средства (n=28). Например, теофиллин (группа R03DA04) – хорошо известное ЛС с Mg- и VB6-выводящими свойствами.

Анализ АТХ-категорий ЛС, одновременно нарушающих обмен и Mg, и VB6 (**рис. 6**) выявил категории J01 Антибактериальные препараты для системного применения (n=239), N05 Психолептики (n=183), N06 Психоаналептики (n=107), L01 Противоопухолевые средства (n=131), G03 Половые гормоны и модуляторы половой системы (n=96), N06A Антидепрессанты (n=72), C03 Диуретики (n=65). Например, цисплатин (АТХ L01XA01) характеризуется выраженным Mg- и VB6-выводящим эффектом. Поэтому применение этих средств настоятельно рекомендуется сопровождать приемом препаратов, восполняющих дефициты Mg и VB6.

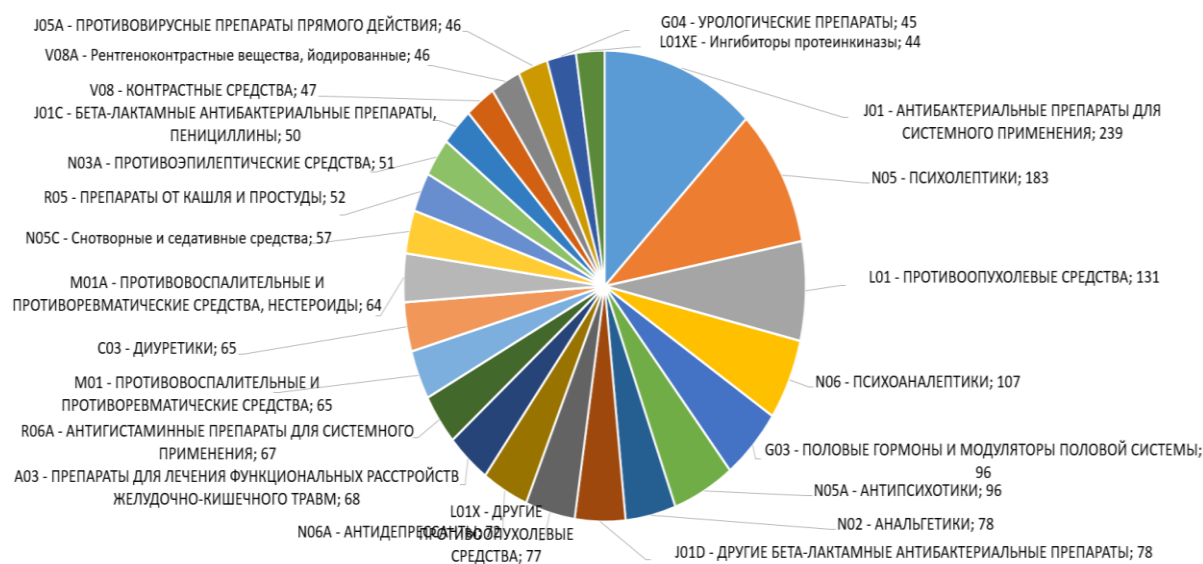


Рисунок 6. Наиболее часто встречающиеся категории лекарственных средств из анатомо-терапевтическо-химической классификации, негативно воздействующих на обмен и магния, и витамина B6. Представлены категории различных уровней (2–4)

Figure 6. The most common categories of drugs included in anatomical-therapeutic-chemical classification, that negatively affect both magnesium and vitamin B6 metabolism. Categories of different levels are presented (2–4)

Результаты ХА указали на Mg- и VB6-выводящие эффекты ЛС категорий A03 Препараты для лечения функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (n=68), R06A Антигистаминные препараты для системного применения (n=67), M01 Противовоспалительные и противоревматические средства (n=65), J05A Противовирусные препараты прямого действия (n=46) и N03A Противосудорожные средства (n=61). Отметим, что эпилепсия действительно сопровождается глубокими нарушениями обмена Mg, что может быть связано именно с приемом антиэпилептических ЛС [6].

Недостаточность Mg и VB6: результаты крупномасштабного скрининга Mg-статуса россиян / Mg и VB6 deficiencies: the results of a large-scale magnesium status screening in Russians

Нами было осуществлено крупномасштабное скрининговое исследование распространенности НДО Mg и VB6 в условиях стационара (n=2000, россияне 18–90 лет) [23], включая пациентов с сердечно-сосудистой, гастроэнтерологической, гематологической и другими хроническими патологиями в сравнении со здоровыми лицами в контрольной группе (n=500), проходившими диспансеризацию. В группе здоровых добровольцев концентрация Mg в плазме крови (ПК) составила $0,92 \pm 0,07$ ммоль/л (95% доверительный интервал (ДИ) $0,82–0,96$). При наличии одного диагноза уровни Mg в ПК были значительно снижены ($0,86 \pm 0,19$ ммоль/л), а при наличии двух и более диагнозов средние уровни Mg в ПК были ниже 0,8 ммоль/л. НДО Mg установлена у 49% пациентов, а НДО VB6 – у 53%.

Комплексный анализ данных анамнеза, антропометрических показателей, анализа крови продемонстрировал, что сниженные уровни Mg в ПК соответствуют достоверному повышению риска ожирения и сахарного диабета 2-го типа, судорог, нарушений сна, острой реакции на стресс, ишемического инсульта, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и других патологий. Неоспорим тот факт, что при каждом из указанных заболеваний пациенты стационара получают сочетанную фармакотерапию (диуретики, антидиабетические ЛС, НПВП и др.), которые усиливают выведение и Mg и VB6, формируя НДО Mg и VB6 [23].

Найденная в работе [23] взаимосвязь НДО Mg и VB6 с хроническими патологиями, лечение которых сопровождается долговременным употреблением определенных ЛС, указывает на целесообразность включения в комплексную терапию таких пациентов препаратов Mg и VB6. В частности, ЛС Магне В6® (таблетки), Магне В6® Форте, Магне В6® (питьевой раствор) (Sanofi, Франция), во-первых, содержат органические соли Mg и VB6, а во-вторых, изучены в достаточном количестве доказательных исследований.

Недостаточность Mg и VB6 при антибиотикотерапии / Mg and VB6 deficiencies resulting from antibiotic therapy

Антагонизм между ионами Mg^{2+} и антибактериальными препаратами, особенно из групп J01G Аминогликозиды и J01MA Фторхинолоны стимулирует быстрые потери Mg, указывая на насущную необходимость компенсации возникающих НДО посредством ЛС на основе солей Mg [9]. Нефро- и кардиотоксичные свойства антибиотиков связаны, в частности, с формированием глубокой гипомagneзмии, причем за достаточно короткий период (сутки и даже часы) при приеме аминогликозидов [24], фторхинолонов (что повышает риск фатальной аритмии «пируэт» (фр. *torsades de pointes*)) [25], макролидов (риск брадикардии, удлинения QT).

Из нежелательных эффектов антибиотикотерапии, специфически ассоциированных именно с потерями Mg, следует выделить синдром длинного QT. Удлинение QT стимулируется антибиотиками (макролиды и хинолоны, особенно фторхинолоны), а также антидепрессантами, нейролептиками и другими препаратами [26].

Эффекты аминогликозидов (гентамицин, неомицин, тобрамицин и др.) на экскрецию кальция и Mg достаточно близки, хотя эти аминогликозиды различаются по нефротоксичности (в большей степени – неомицин, в меньшей – тобрамицин). При этом концентрация Mg в ПК/сыворотке обратно пропорциональна курсовой дозе аминогликозида, причем зачастую наблюдается обратная линейная зависимость с высокими значениями коэффициента корреляции (например, $r=0,89$ для гентамицина; $p<0,01$) [27]. Эти наблюдения подтверждены и в экспериментальных, и в клинических исследованиях [28, 29]. Например, применение аминогликозидов (амикацина, цефалоспорины, цефтазидима) в течение 14 сут у пациентов с кистозным фиброзом, перенесших обострение симптоматики вследствие инфекции *Pseudomonas aeruginosa*, снижала уровни Mg в ПК (от 0,77 до 0,73 ммоль/л) на фоне повышения потерь Mg в суточной моче (от 30,7 до 39,0 мкмоль/л), причем без возрастания значений креатинина или мочевины в ПК [30].

Фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) стимулируют развитие судорог [31], удлинение QT [32], разрушение структуры соединительной ткани и другие НПЭ. Например, даже однократного приема офлоксацина (300, 600, 1200 мг/кг *per os*) может оказаться достаточно для формирования выраженных повреждений хряща у мышей [33]. В клинической практике известно, что курс лечения фторхинолонами может вызвать нарушения структуры ахилловых сухожилий (включая тендинит и, в отдельных случаях, деструкцию волокон и разрывы ткани) [32].

Недостаточность Mg при фармакотерапии диуретиками / Mg deficiency resulting from diuretic pharmacotherapy

Препараты из группы диуретиков приводят к потерям всех четырех фундаментальных электролитов организма – натрия, калия, кальция и магния [28]. Как известно, диуретики применяются в комплексной антигипертензивной фармакотерапии [34], назначаются длительно (иногда пожизненно), поэтому ассоциированный с их использованием дисбаланс электролитов может повышать сердечно-сосудистую смертность [35] – естественно, при отсутствии коррекции электролитного баланса [36].

В исследовании [37] проанализированы анти-Mg свойства ряда диуретиков, в т.ч. петлевых, калий-сберегающих и др. (табл. 4). Показана перспективность использования ЛС на основе солей Mg для компенсации гипомagneзмии и других нарушений электролитного баланса при использовании диуретиков [38].

Таблица 4. Механизмы действия диуретиков различных классов и соответствующие нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса

Table 4. Mechanisms of action of diuretics of different classes and corresponding disturbances of electrolyte and acid-base balance

Класс (препарат) / Class (drug)	Основной сайт действия / Main action site	Механизм действия / Action mechanism	Изменения в электролитном и водном гомеостазе / Changes in electrolyte and water homeostasis	Нарушения кислотно- щелочного баланса / Acid-base balance disorders
Петлевые (фуросемид, буметанид) / Loop (furosemide, bumetanide)	Толстая восходящая ветвь петли Генле / Thick ascending limb of the loop of Henle	Ингибирование реабсорбции Na ⁺ , K ⁺ и Cl ⁻ . Увеличение дистального обмена Na ⁺ и Cl ⁻ , ингибирование реабсорбции Ca ²⁺ , Mg ²⁺ . Нарушения разбавляющей функции почек / Inhibition of Na ⁺ , K ⁺ , and Cl ⁻ reabsorption. Increased distal Na ⁺ and Cl ⁻ exchange, inhibition of Ca ²⁺ and Mg ²⁺ reabsorption. Impaired renal dilution function	Снижение объема, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия / Volume depletion, hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia, hyperuricemia	Гипохлорический метаболический алкалоз / Hypochloric metabolic alkalosis

<p>Тиазиды (гидрохлоротиазид, хлортиазид, бендрофлуметиазид, индапамид) / Thiazides (hydrochlorothiazide, chlorothiazide, bendroflumethiazide, indapamide)</p>	<p>Дистальные извитые канальцы / Distal convoluted tubules</p>	<p>Ингибирование реабсорбции Na^+ и Cl^- в дистальных канальцах. Увеличение дистального обмен Na^+ с K^+. Увеличение реабсорбции Ca^{2+}, ингибирование реабсорбции Mg^{2+}. Снижение максимальной концентрации мочи и разбавляющей функции почек / Inhibition of Na^+ and Cl^- reabsorption in the distal tubules. Increased distal Na^+/K^+ exchange. Increased Ca^{2+} reabsorption, inhibition of Mg^{2+} reabsorption. Decreased maximum urine concentration and renal dilution function</p>	<p>Снижение объема, гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперкальциемия, гиперурикемия / Volume depletion, hypokalemia, hyponatremia, hypomagnesemia, hypercalcemia, hyperuricemia</p>	<p>Гипохлоремический метаболический алкалоз / Hypochloric metabolic alkalosis</p>
<p>Калий-сберегающие (амилорид, триамтерен, спиронолактон, эплеренон) / Potassium-sparing (amiloride, triamterene, spironolactone, eplerenone)</p>	<p>Кортикальные собирательные канальцы / Cortical collecting ducts</p>	<p>Ингибирование реабсорбции Na^+, нарушение секреции K и H в собирательных канальцах. Ингибирование тубулярной секреции Mg^{2+} / Inhibition of Na^+ reabsorption, impaired K and H secretion in the collecting ducts. Inhibition of Mg^{2+} tubular secretion</p>	<p>Гиперкалиемия / Hyperkalemia</p>	<p>Гиперхлоремический метаболический ацидоз / Hyperchloremic metabolic acidosis</p>
<p>Ингибиторы карбоангидраз (ацеталазамид) / Carbonic anhydrase inhibitors (acetazolamide)</p>	<p>Проксимальный извитой каналец / Proximal convoluted tubule</p>	<p>Ингибирование проксимальной реабсорбции Na^+, HCO_3^- и воды. Увеличение дистального обмена Na^+ и K^+ / Inhibition of Na^+, HCO_3^-, and water proximal reabsorption. Increased Na^+ and K^+ distal exchange</p>	<p>Снижение объема, гипокалиемия / Volume depletion, hypokalemia</p>	<p>Гиперхлоремический метаболический ацидоз / Hyperchloremic metabolic acidosis</p>
<p>Осмотические (маннит) / Osmotic (mannitol)</p>	<p>Проксимальный извитой каналец и толстая восходящая ветвь петли Генле / Proximal convoluted tubule and thick ascending limb of the loop of Henle</p>	<p>Ингибирование проксимальной реабсорбции Na^+, Cl^-, HCO_3^- и воды. Увеличение дистального обмена Na^+ и K^+ / Inhibition of Na^+, Cl^-, HCO_3^-, and water proximal reabsorption. Increased Na^+ and K^+ distal exchange</p>	<p>Снижение объема, гипокалиемия / Volume depletion, hypokalemia</p>	<p>Гипохлоремический метаболический ацидоз / Hyperchloremic metabolic acidosis</p>

сахарного диабета 2-го типа. Также указано, что НДО Mg часто остается недиагностированным и недооцененным в амбулаторных условиях, а обучение и подготовка медицинских работников в области питания зачастую ограничены. К сожалению, в этом достаточно большом документе не приведены данные о связи НДО Mg с приемом тех или иных ЛС, которые безусловно принимали амбулаторные пациенты. Авторы документа делают вывод о необходимости продолжать исследования и анализировать результаты [40].

Анти-Mg и анти-VB6 эффекты эстрогенов / Anti-Mg and anti-VB6 effects of estrogens

Прием эстрогеносодержащих ЛС *per os*, в т.ч. в относительно небольших дозах, увеличивает риски тромбоэмболии и формирования опухолей [41]. Установлено негативное воздействие эстрогенов на гомеостаз Mg и VB6 в организме, поэтому НПЭ эстрогеновых ЛС могут быть существенно снижены при дополнении курса заместительной гормональной терапии и оральных контрацептивов препаратами на основе солей Mg и VB6 [42].

Биотрансформации ятрогенных эстрогенов в печени, гиперстимулируя активность эстрогеновых рецепторов, приводят к увеличению генной экспрессии белков, вовлеченных в каскад коагуляции крови. Например, проведенное на датских территориях сравнительное клиническое исследование женщин репродуктивного возраста, перенесших транзиторную ишемическую атаку или ишемический инсульт (n=794) и группы контроля (n=1198) подтвердило в 3 раза более высокий риск церебральной тромбоэмболии при приеме эстрогеносодержащих ЛС (50 мкг/сут, отношение рисков (ОР) 2,9, 95% ДИ 1,6–5,4). Сокращение дозы эстрогена до 30–40 мкг несколько снижало цереброваскулярный риск (ОР 1,8; 95% ДИ 1,1–2,9), который, тем не менее, оставался статистически достоверным [43]. Прием эстрогеносодержащих ЛС *per os* также вызывает формирование НДО VB6 [44]. Эти результаты подтверждены в рамках крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований [45] (**рис. 8**).

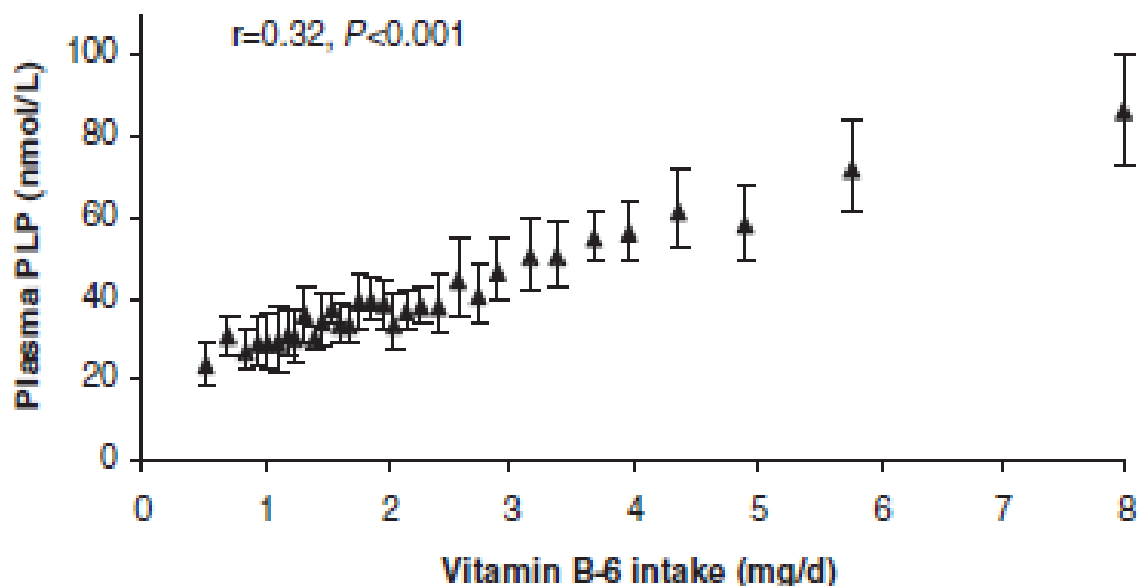


Рисунок 8. Корреляция между уровнями пиридоксаль-5-фосфата плазмы (П5Ф) и оценкой диетарного потребления витамина В6 по опроснику диеты NHANES (n=6165). Точки обозначают среднеквадратичные значения для 32 изученных категорий пациентов, каждая из которых включила 3.2% (n=200) участников (адаптировано из [45])

Figure 8. Correlation between plasma pyridoxal-5-phosphate (P5P) levels and estimated dietary vitamin B6 intake from the NHANES dietary questionnaire (n=6165). Dots represent standard deviations for the 32 patient categories studied, each comprising 3.2% (n=200) of the participants (adapted from [45])

Клиническая практика показывает, что предотвращение НДО МН, вызываемых ЛС, достаточно трудно обеспечить только с использованием особых видов пищи или диет. Общеизвестно, что даже формально высокая концентрация Mg в пищевых продуктах вовсе не гарантирует насыщение им организма (принимая во внимание крайне низкую биодоступность Mg из пищи, обусловленную наличием в ней дополнительных веществ, затрудняющих всасывание магния, – фитатов, хлорида натрия, кофеина, щавелевой кислоты, синтетических пищевых красителей, усилителей вкуса и др.) [46].

Поэтому для предотвращения формирования НДО МН, вызванной приемом ЛС, (в т.ч. вследствие применения эстрогенов), следует использовать препараты с высокой биодоступностью Mg и VB6. В исследовании [47] были изучены пациентки с пременструальным синдромом, которые проходили курс фармакотерапии препаратом Магне В6®. Исследование показало значительное уменьшение клинических проявлений пременструального синдрома после прохождения курса, включая снижение раздражительности (почти у 89% женщин), масталгии/мастодинии (83%) и депрессивных состояний (47%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Полипрагмазия (использование более 5 ЛС одновременно) – широко распространенное явление в современной терапии. Применение одновременно нескольких препаратов особенно характерно для лечения пациентов, проходящих лечение в рамках многопрофильного стационара. Отсутствие коррекции микроэлементного профиля (прежде всего, по калию, Mg и VB6) может существенно ухудшить прогноз заболевания у индивидуального пациента.

Представленные в настоящем исследовании результаты ХА всех ЛС из рубрикатора АТХ-классификации показали, что 2428 из 2527 (96% всех ЛС!) оказывают негативное влияние по крайней мере на один МН. НДО VB6 является второй по числу вызывающих ее ЛС (1701, 68% всех ЛС), а НДО Mg стоит на 9-м месте (1064, 42% всех ЛС). Неблагоприятно на гомеостаз и Mg, и VB6 воздействуют препараты классов J01 Антибиотики для системного применения, N05 Психолептики, 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 Противозпилептические средства. Результаты ХА фундаментально обосновывают необходимость сопровождения фармакотерапии Mg- и VB6-содержащими препаратами.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 17.02.2026 В доработанном виде: 27.03.2026 Принята к печати: 30.03.2026 Опубликована онлайн: 23.04.2026	Received: 17.02.2026 Revision received: 27.03.2026 Accepted: 30.03.2026 Published online: 23.04.2026
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
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки	The authors declare no funding
Этические аспекты	Ethics declarations
Неприменимо	Not applicable
Раскрытие данных	Data sharing
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

1. Passarelli S., Free C.M., Shepon A., et al. Global estimation of dietary micronutrient inadequacies: a modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2024; 12 (10): e1590–9. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(24\)00276-6](https://doi.org/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; 4 (11): 1007–17. <https://doi.org/10.1038/s43016-023-00851-5>.
3. Adomako E.A., Yu A.S.L. Magnesium disorders: core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis*. 2024; 83 (6): 803–15. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.10.017>.
4. Moghnieh R., Khalil A., Bizri N., et al. QTc prolongation during levofloxacin and triazole combination chemoprophylaxis: prevalence and predisposing risk factors in a cohort of hematopoietic cell transplantation recipients. *J Oncol Pharm Pract*. 2023; 29 (3): 534–42. <https://doi.org/10.1177/10781552221074016>.
5. Ших Е.В., Махова А.А., Чемерис А.В., Тормышов И.А. Ятрогенные дефициты микронутриентов. *Вопросы питания*. 90 (4): 53–63. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-53-63>.
Shikh E.V., Makhova A.A., Chemeris A.V., Tormyshov I.A. Iatrogenic deficits of micronutrients. *Voprosy pitaniia / Problems of Nutrition*. 2021; 90 (4): 53–63 (in Russ.). <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-53-63>.
6. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и «болезни цивилизации». М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 800 с.
Gromova O.A., Torshin I.Yu. Magnesium and the “diseases of civilization”. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 800 pp. (in Russ.).
7. Zorbas Y.G., Kakurin V.J., Afonin V.B., et al. Magnesium deposition and depletion in magnesium supplemented rats during and after hypokinesia and vivarium control. *Biol Trace Elem Res*. 2002; 86 (3): 203–16. <https://doi.org/10.1385/BTER:86:3:203>.

8. Quamme G.A. Renal handling of magnesium: drug and hormone interactions. *Magnesium*. 1986; 5 (5-6): 248–72.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Моисеев В.С. О фармакологических взаимодействиях магния с антибиотиками и дефиците магния, возникающем в результате антибиотикотерапии. *Терапия*. 2017; 1: 135–43.
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Moiseev V.S. On pharmacological interactions of magnesium with antibiotics and magnesium deficiency resulting from antibiotic therapy. *Therapy*. 2017; 1: 135–43 (in Russ.).
10. Lameris A.L., Monnens L.A., Bindels R.J., Hoenderop J.G. Drug-induced alterations in Mg²⁺ homeostasis. *Clin Sci*. 2012; 123 (1): 1–14. <https://doi.org/10.1042/CS20120045>
11. 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. <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.3.73-80>.
Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Grishina T.R. On synergism of potassium and magnesium in maintenance of myocardial function. *Kardiologiya*. 2016; 56 (3): 73–80 (in Russ.). <https://doi.org/10.18565/cardio.2016.3.73-80>]
12. Kuhn M., Letunic I., Jensen L.J., Bork P. The SIDER database of drugs and side effects. *Nucleic Acids Res*. 2016; 44 (D1): D1075–9. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1075>.
13. Торшин И.Ю., Громова О.А., Чучалин А.Г., Журавлев Ю.И. Хемореактомный скрининг воздействия фармакологических препаратов на SARS-CoV-2 и виром человека как информационная основа для принятия решений по фармакотерапии COVID-19. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (2): 191–211. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.078>.
Torshin I.Yu., Gromova O.A., Chuchalin A.G., Zhuravlev Yu.I. Chemoreactome screening of pharmaceutical effects on SARS-CoV-2 and human virome to help decide on drug-based COVID-19 therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (2): 191–211 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.078>.
14. Bolton E., Wang Y., Thiessen P.A., Bryant S.H. PubChem: integrated platform of small molecules and biological activities. In: Annual Reports in Computational Chemistry, vol. 4. American Chemical Society; 2008: 217–41.
15. Wishart D.S., Tzur D., Knox C., et al. HMDB: the Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res*. 2007; 35 (Database issue): D521–6. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl923>.

16. Mering C., Jensen L., Snel B., et al. STRING: known and predicted protein–protein associations, integrated and transferred across organisms. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33 (Database issue): D433–7. <https://doi.org/10.1093/nar/gki005>.
17. Torshin I.Y., Rudakov K.V. 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: 654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
18. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. 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: 11–23. <https://doi.org/10.1134/S1054661814010209>.
19. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. 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: 196–208. <https://doi.org/10.1134/S1054661814020151>.
20. Torshin I.Yu. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognit Image Anal.* 2011; 21: 652–62. <https://doi.org/10.1134/S1054661811040171>.
21. 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; 118 (3): 567–82. <https://doi.org/10.1002/cpt.3701>.
22. Копицына У.Е., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю. и др. Сверхнизкий уровень магния в эритроцитах как значимый фактор патогенеза пограничных психических расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2015; 115 (11): 85–96. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511185-96>.
- Kopitsyna UE., Grishina T.R., Torshin I.Yu., 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.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201511511185-96>.
23. Громова О.А., Торшин И.Ю., Рудаков К.В. и др. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевоего статуса в регионах России. *Фарматека.* 2013; 6: 116–29.
- Gromova O.A., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., 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. *Farmateka.* 2013; 6: 116–29 (in Russ.).

24. Wade R.L., Chaudhari P., Natoli J.L., et al. Nephrotoxicity and other adverse events among inpatients receiving liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 76 (3): 361–7. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.04.001>.
25. Abo-Salem E., Fowler J.C., Attari M., et al. Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. *Cardiovasc Ther*. 2014; 32 (1): 19–25. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12054>
26. Ayad R.F., Assar M.D., Simpson L., et al. Causes and management of drug-induced long QT syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2010; 23 (3): 250–5. <https://doi.org/10.1080/08998280.2010.11928628>.
27. Kes P., Reiner Z. Symptomatic hypomagnesemia associated with gentamicin therapy. *Magnes Trace Elem*. 1990; 9 (1): 54–60.
28. Liamis G., Hoorn E.J., Florentin M., Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. *Pharmacol Res Perspect*. 2021; 9 (4): e00829. <https://doi.org/10.1002/prp2.829>.
29. Rosner M.H., Ha N., Palmer B.F., Perazella M.A. Acquired disorders of hypomagnesemia. *Mayo Clin Proc*. 2023; 98 (4): 581–96. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2022.12.002>.
30. von Vigier R.O., Truttmann A.C., Zindler-Schmocker K., et al. Aminoglycosides and renal magnesium homeostasis in humans. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 (6): 822–6. <https://doi.org/10.1093/ndt/15.6.822>.
31. Kushner J.M., Peckman H.J., Snyder C.R. Seizures associated with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother*. 2001; 35 (10): 1194–8. <https://doi.org/10.1345/aph.10359>.
32. Stahlmann R., Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2010; 27 (3): 193–209. <https://doi.org/10.2165/11531490-000000000-00000>.
33. Shakibaei M., Kociok K., Förster C., et al. Comparative evaluation of ultrastructural changes in articular cartilage of ofloxacin-treated and magnesium-deficient immature rats. *Toxicol Pathol*. 1996; 24 (5): 580–7. <https://doi.org/10.1177/019262339602400507>.
34. Achhammer I., Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. *Drugs*. 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91. <https://doi.org/10.2165/00003495-199100413-00009>.
35. Khaw K.S., Lau S.Y., Li J.Y., Yong T.Y. Diuretic-associated electrolyte disorders in the elderly: risk factors, impact, management and prevention. *Curr Drug Saf*. 2014; 9 (1): 2–15. <https://doi.org/10.2174/1574886308666140109112730>.
36. Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem*. 2012; 49 (Pt 5): 419–31. <https://doi.org/10.1258/acb.2011.011281>.

37. 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 O.A., Grishina T.R., Torshin I.Yu., et al. Diuretics induce magnesium deficiency: tactics of correction. *Terapiya / Therapy*. 2017; 2 (12): 122–33 (in Russ.).
38. Greger R., Lohrmann E., Schlatter E. Action of diuretics at the cellular level. *Clin Nephrol*. 1992; 38 (Suppl. 1): S64–8.
39. Dai L.J., Ritchie G., Kerstan D., et al. Magnesium transport in the renal distal convoluted tubule. *Physiol Rev*. 2001; 81 (1): 51–84. <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.1.51>.
40. Colaneri-Day S., Rosanoff A. Clinical guideline for detection and management of magnesium deficiency in ambulatory care. *Nutrients*. 2025; 17 (5): 887. <https://doi.org/10.3390/nu17050887>.
41. Громова О.А., Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю. 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 O.A., Kerimkulova N.V., Torshin I.Yu., et al. Comparative study of the evidence base for the efficacy and safety of oral and transdermal forms of estrogen replacement hormone therapy in women of different ages. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2013; 6: 86–96.
42. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований как обоснование необходимости совместного использования эстрогенсодержащих препаратов с препаратами магния и пиридоксина. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2013; 7 (3): 35–50.
- Gromova O.A., Limanova O.A., Torshin I.Yu. Systematic analysis of fundamental and clinical research, as justification for the use of estrogen-containing drugs with the preparations of magnesium and pyridoxine. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2013; 7 (3): 35–50 (in Russ.).
43. Lidegaard O. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *BMJ*. 1993; 306 (6883): 956–63. <https://doi.org/10.1136/bmj.306.6883.956>.
44. Lussana F., Zighetti M.L., Bucciarelli P., et al. Blood levels of homocysteine, folate, vitamin B6 and B12 in women using oral contraceptives compared to non-users. *Thromb Res*. 2003; 112 (1-2): 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2003.11.007>.

45. Morris M.S., Picciano M.F., Jacques P.F., Selhub J. Plasma pyridoxal 5'-phosphate in the US population: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2004. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87 (5): 1446–54. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1446>.

46. Громова О.А., Торшин И.Ю., Коденцова В.М. Пищевые продукты: содержание и усвоение магния. *Терапия.* 2016; 2 (5): 87–96.

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kodentsova V.M. Foods: magnesium content and uptake. *Terapiya / Therapy.* 2016; 2 (5): 87–96 (in Russ.).

47. Лебедев В.А., Пашков В.М., Буданов П.В. Клиническое значение дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2008; 7 (1): 77–82.

Lebedev V.A., Pashkov V.M., Budanov P.V. Clinical significance of magnesium deficiency in women with premenstrual syndrome. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2008; 7 (1): 77–82 (in Russ.).

Сведения об авторах / About the authors

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. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

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.

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.

Рогозин Михаил Александрович / *Mikhail A. Rogozin* – ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2744-4268>. eLibrary SPIN-code: 2931-6812.