

Использование рибофлавина и цитрата магния в акушерстве и гинекологии

О.А.Громова^{✉1}, И.Ю.Торшин¹, Н.К.Тетруашвили²,

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН. 119333, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 40;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

✉unesco.gromova@gmail.com

Низкая обеспеченность клеток витамином В₂ и магнием приводит к снижению активности деацетилазы сиртуин-1 и повышению активности провоспалительного фактора NF-κB, снижению уровней глутатиона, повышению уровней гомоцистеина, тромбообразованию, активности митохондрий, развитию мигрени, судорогам и невынашиванию. Рассмотрена роль рибофлавина в регуляции фолатного цикла при генотипе MTHFR 677TT для профилактики фолатрезистентных пороков развития плода, преимущества водного раствора рибофлавина и цитрата магния. Приведены данные о диоксиде титана, повышающего уровень провоспалительных цитокинов интерлейкинов-1β, 4, 5, 6, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, CCL-2, CCL-3, CCL-4.

Ключевые слова: фолатный цикл, рибофлавин, цитрат магния, MTHFR 677TT, персонализированная медицина.

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. Использование рибофлавина и цитрата магния в акушерстве и гинекологии. Гинекология. 2018; 20 (6): 60–66. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.000045

Review

Use of riboflavinum and magnesium citrate in obstetrics and gynecology

O.A.Gromova^{✉1}, I.Yu.Torshin¹, N.K.Tetruashvili²

¹Federal Research Centre "Information and Management" of the Russian Academy of Sciences. 119333, Russian Federation, Moscow, ul. Vavilova, d. 40;

²V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

✉unesco.gromova@gmail.com

Abstract

Low provision of cells with vitamin B₂ and magnesium leads to a decrease in the activity of the sirtuin-1 deacetylase and an increase in the activity of the pro-inflammatory factor NF-κB, a decrease in the levels of glutathione, an increase in the levels of homocysteine, thrombus formation, the activity of mitochondria, the development of migraine, convulsions and miscarriage. The role of riboflavin in the regulation of the folate cycle in the genotype MTHFR 677TT for the prevention of folatresistant fetal malformations, the advantages of an aqueous solution of riboflavin and magnesium citrate is considered. The data on titanium dioxide, which increases the level of pro-inflammatory cytokines IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, G-CSF, CCL-2, CCL-3, CCL-4, are presented.

Key words: folate cycle, riboflavin, magnesium citrate, MTHFR 677TT, personalized medicine.

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. Use of riboflavinum and magnesium citrate in obstetrics and gynecology. Gynecology. 2018; 20 (6): 60–66. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.000045

Введение

Современные научные данные о микронутриентах позволяют оценить эффективность того или иного микронутриента, начиная от молекулярно-клеточного уровня и заканчивая клиническим портретом индивидуального пациента. Например, женщина, страдающая невынашиванием и предъявляющая жалобы одновременно на приступы мигрени, астению, симптомы конъюнктивита и себорею, должна быть обследована на предмет недостаточности рибофлавина. Действительно, низкая обеспеченность клеток рибофлавином (витамином В₂) приводит к *снижению активности митохондрий (что соответствует астении), снижению активности деацетилазы сиртуин-1 и повышению активности провоспалительного фактора NF-κB* (что способствует истончению роговицы глаза, а также развитию мигрени, формированию хронического асептического воспаления и ускоренного старения [1]). Дефицит рибофлавина способствует повышению оксидативного стресса, *снижению уровней глутатиона и повышению уровней гомоцистеина* [2], что усиливает тромбообразование, повышает риск развития мигренозной головной боли и невынашивания.

Обычно упоминаемые выше патологические состояния (гипергомоцистеинемия, усиленное тромбообразование, невынашивание и др.) ассоциируют исключительно с недостаточностью фолатов (и иногда витаминов В₆ и В₁₂) и практически никогда – с недостаточностью витамина В₂. Игнорирование участия производных витамина В₂ в фолатном цикле опасно упущением возможности своевременной профилактики невынашивания и фолат-резистентных врожденных пороков развития (ВПР). Если недо-

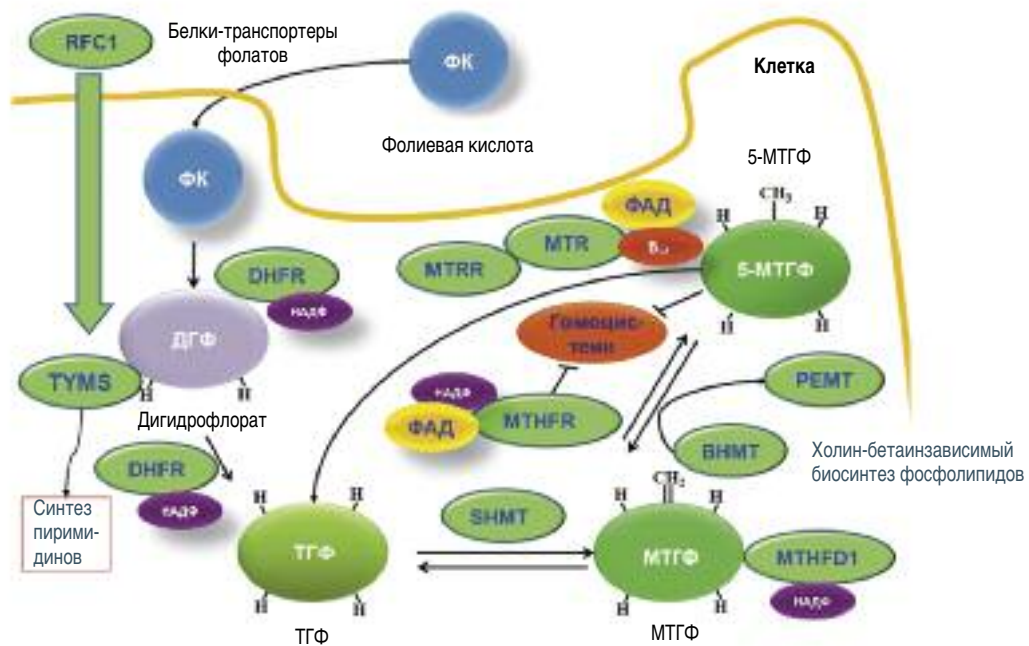
статочная обеспеченность рибофлавином сочетается с недостаточностью магния, то это усугубляет и дисфункцию митохондрий, и гипергомоцистеинемия, и воспаление, и тромбообразование [3]. В статье последовательно рассмотрены наиболее важные аспекты применения рибофлавина и магния в акушерстве и гинекологии.

Рибофлавин как один из важнейших синергистов фолатов

Рибофлавин (витамин В₂) – водорастворимый витамин, биологические роли которого определены вхождением рибофлавина в коферменты флавиномононуклеотид (ФМН) и флавинадениндинуклеотид (ФАД). Всего известно более 180 ФАД- и ФМН-зависимых белков протеома человека. ФАД/ФМН-зависимые ферменты принимают участие в энергетическом метаболизме (окисление углеводов, жирных кислот, пирувата, разветвленных аминокислот, поддержка цепи переноса электронов в митохондриях и др.), инактивируют и окисляют токсичные альдегиды, участвуют в биосинтезе глутатиона и желчных кислот [4].

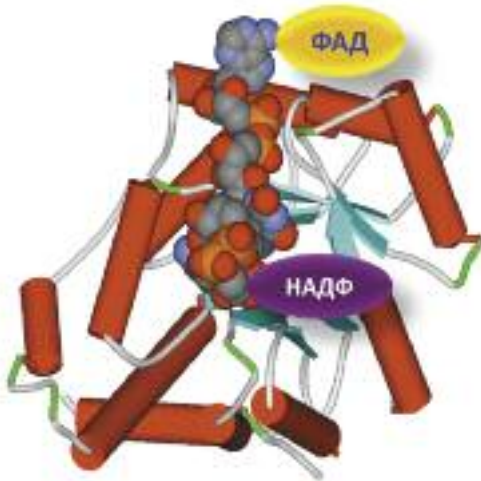
ФАД является кофактором глутатионредуктазы, поэтому недостаточность витамина В₂ снижает уровни глутатиона и антиоксидантную защиту. Заметим, что метаанализ 18 исследований указал на измерение коэффициента активности глутатионредуктазы эритроцитов как эффективный биомаркер недостаточности рибофлавина ($p < 0,00001$) [5]. Снижение активности ФАД/ФМН-зависимых ферментов в разных тканях и приводит к внешним проявлениям недостаточности рибофлавина: хейлозу, стоматиту, отеку и покраснению языка, себорейному дерматиту носогубной складки, крыльев носа, слухового прохода, ушей, век, а

Рис. 1. Ферменты и белки метаболизма фолатов и смежных метаболических путей.



Примечание. Приведены международные обозначения генов: RFC1 – транспортер восстановленных фолатов, DHFR – дигидрофолатредуктаза, SHMT – серингидрокси метил-трансфераза, MTHFD1 – метилтетрагидрофолатдегидрогеназа, MTHFR – метилтетрагидрофолатредуктаза, MTR – метионинсинтетаза, MTRR – метионинсинтетаза редуктаза, REMT – фосфатидилэтаноламин-N-метилтрансфераза, BHMT – бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза. Указаны кофакторы соответствующих ферментов: ФАД (производное витамина B₂), витамин B₁₂ (метилкобаламин); НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат. МТГФ – метилтетрагидрофолат, ДГФ – дигидрофолат.

Рис. 2. Пространственная структура МТНФР. Показаны структура фермента (трубчатая модель), коферменты ФАД и НАДФ в активном центре фермента.



также к покраснению глаз, светобоязни, конъюнктивиту, кератиту, анемии, жгучим болям и судорогам икроножных мышц [6].

Важно отметить участие флавиновых ферментов в биосинтезе активных форм фолатов. Анализ метаболизма фолатов показывает, что такие важнейшие для фолатного метаболизма ферменты, как метилтетрагидрофолатредуктаза (ген MTHFR) и метионинсинтетаза (ген MTR), нуждаются во флавиновых кофакторах. Участие соответствующих ферментов в процессах фолатного метаболизма отражено на рис. 1.

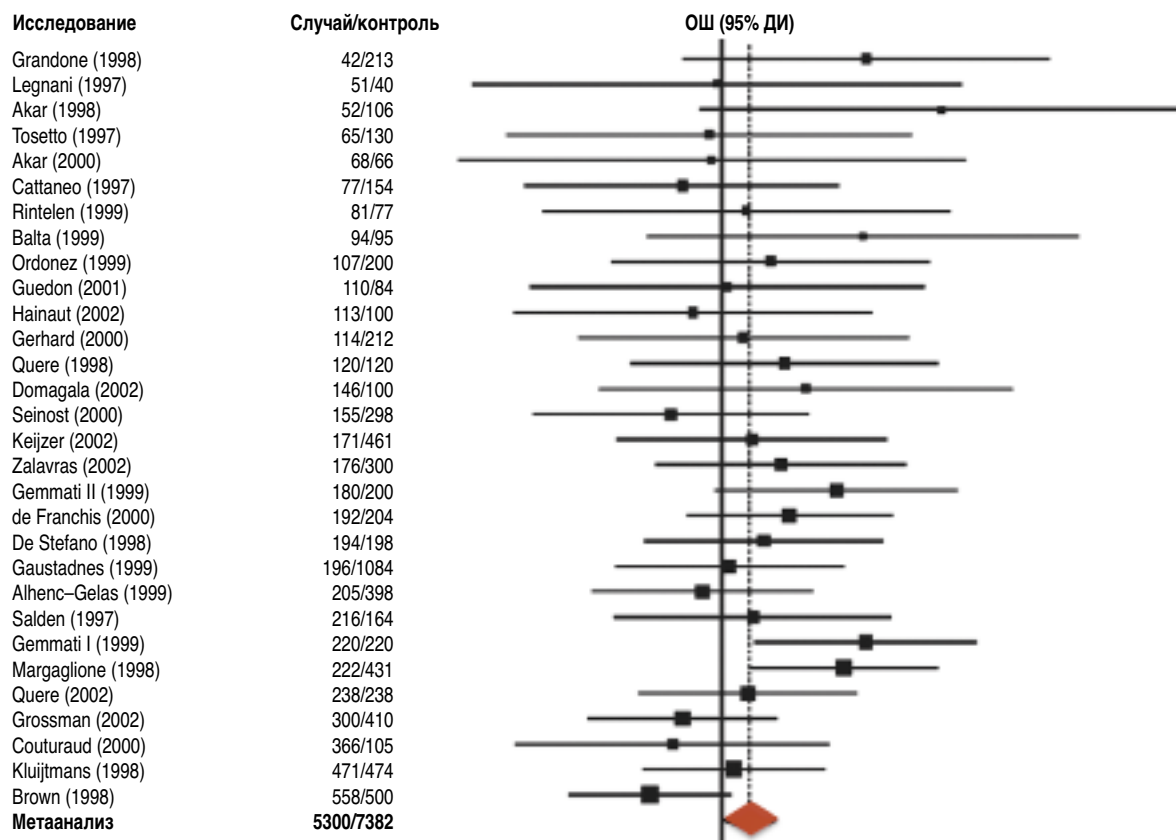
Важно подчеркнуть, что активность указанных на рис. 1. ферментов влияет не только на уровни активных фолатов, но и на уровни гомоцистеина. Повышенные концентрации поддерживают воспаление, способствуют повреждению стенок сосудов; на поврежденную поверхность осаждаются холестерин и кальций, образуя атеросклеротическую

бляшку. Повышенный уровень гомоцистеина также усиливает тромбообразование. Поэтому гомоцистеин иногда образно называют «сосудистым ядом», так как повышенный уровень гомоцистеина – независимый фактор сердечно-сосудистого риска. Повышенные уровни гомоцистеина во время беременности могут быть причиной таких осложнений, как спонтанные аборт, преэклампсия и эклампсия, венозная тромбоэмболия. Метаанализ 24 ретроспективных исследований (n=3289) и трех проспективных исследований (n=476) подтвердил, что более высокие уровни гомоцистеина в крови ассоциированы с более высоким риском венозного тромбоза. Увеличение уровня гомоцистеина на каждые 5 мкмоль/л было связано с на 27% (95% доверительный интервал – ДИ 1–59) более высоким риском развития венозного тромбоза в проспективных исследованиях и 60% повышением риска (95% ДИ 10–134) в ретроспективных исследованиях [7].

Из поступающего в организм рибофлавина синтезируется ФАД – кофактор фермента МТНФР (рис. 2), поэтому улучшение обеспеченности рибофлавином способствует снижению уровня гомоцистеина [2]. При недостатке рибофлавина происходит ингибирование этого фермента, что имеет эффект, биохимически схожий с эффектом полиморфизма 677 С/Т в гене МТНФР, соответствующего так называемой *термалабильной форме фермента*. Полиморфизм 677 С/Т (А223V) гена МТНФР широко распространен в разных популяциях, частота встречаемости варианта 677Т у российских женщин составляет 20–30%. *Вариант 677Т в гене МТНФР приводит к синтезу мутантной формы фермента*, в которой аланин-223 заменен на валин. Эта форма фермента отличается более низкой стабильностью и более быстро деградирует, способствуя понижению уровня фолатов крови, повышению уровня гомоцистеина и ослаблению интенсивности биотрансформаций в цикле фолатов [8].

Выраженное снижение уровней гомоцистеина в ответ на дотации рибофлавина было установлено у здоровых добровольцев с генотипом 677ТТ гена МТНФР: уровни гомоцистеина снижались на 20–40% [9]. Как видно из рис. 2, ФАД связывается в центре молекулы фермента и тем самым стабилизирует структуру молекулы фермента МТНФР, снижая

Рис. 3. Риск венозного тромбоза для генотипа MTHFR 677TT по сравнению с генотипом MTHFR 677CC.



Примечание. Квадраты черного цвета показывают оценки риска для конкретного исследования; размер квадрата отражает статистический вес исследования, который обратно пропорционален ширине 95% ДИ. Горизонтальные линии указывают на 95% ДИ, а ромб – на суммарную оценку риска с соответствующим 95% ДИ, полученную в результате проведения метаанализа.

негативные эффекты «термолабильной» формы фермента. Это имеет важнейшее значение для персонализированного поддержания физиологической беременности, так как с генотипом 677TT MTHFR ассоциированы многочисленные патологические состояния,отягощающие течение беременности.

Например, метаанализ 53 исследований (n=8364) генотипа MTHFR 677TT (который соответствует термолабильной форме фермента MTHFR и, следовательно, повышенному уровню гомоцистеина) подтвердил, что генотип 677TT по сравнению с генотипом 677CC был ассоциирован с 20% повышением риска венозного тромбоза (95% ДИ 8–32); рис. 3 [7].

При исследовании 395 пациентов и 848 контролей было установлено, что вариант Т является фактором риска врожденных дефектов нервной трубки [10]. В метаанализе 13 исследований эффектов полиморфизма MTHFR C677T (n=5001) вариант MTHFR T был связан со значительно повышенным риском развития *врожденных пороков сердца* (отношение шансов – ОШ 1,16, 95% ДИ 0,99–1,36, p<0,001) [11]. Метаанализ 20 исследований, включивший 2101 мать, родившую ребенка с синдромом Дауна, и 2702 матери из группы контроля, показал, что гомозиготный вариант MTHFR 677TT у матери соответствует увеличению риска синдрома у ребенка на 50% (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,22–1,87) [12]. Таким образом, дотации рибофлавина будут противодействовать всем этим эффектам генотипа MTHFR 677TT, профилируя фолат-резистентные ВПР. Поэтому дотации не только фолиевой кислоты, но и рибофлавина принципиально важны для осуществления биологических эффектов фолатов.

Об эпидемиологии и доказательной медицине рибофлавина

Недостаточность витамина B₂ часто обнаруживается у женщин с повышенным *риском преэклампсии* (33,8% об-

следованных, n=154). Недостаточность витамина B₂ нарастала к концу беременности (27,3% на 29–36-й неделе беременности и 53,3% после 36-й недели). В группе с недостаточностью витамина B₂ преэклампсия встречалась весьма часто (28,8%) по сравнению с группой беременных, обеспеченных рибофлавином (7,8%, ОШ 4,7, 95% ДИ 1,8–12,2, p<0,001). Недостаточная концентрация кофакторов ФАД/ФМН способствует формированию митохондриальной дисфункции, усилению окислительного стресса, нарушениям синтеза оксида азота. Таким образом, недостаточность витамина B₂ следует рассматривать как возможный фактор риска преэклампсии [13].

Недостаточное потребление витаминов А, С, фолатов и рибофлавина ассоциировано с повышенным риском развития *дисплазии шейки матки*. Повышенный риск дисплазии установлен для двух нижних квартилей диетарного потребления витамина B₂ (p=0,04) [14].

Данные доказательной медицины указывают на перспективность использования рибофлавина для профилактики/терапии мигрени, анемии, гипергликемии, сахарного диабета, гипертонии, нейропатологии и депрессивных расстройств, опухолевых заболеваний и др. [15]. В частности, метаанализ 10 исследований пациенток с опухолями молочной железы (n=12 268) подтвердил, что наибольшее потребление витамина B₂ по сравнению с самым низким потреблением соответствует 15% снижению риска развития опухолей (относительный риск – ОР 0,85, 95% ДИ 0,76–0,95). Анализ дозозависимых эффектов показал, что приращение суточного потребления витамина B₂ на каждый 1 мг/сут было ассоциировано с 6% снижением риска (ОР 0,94, 95% ДИ 0,90–0,99); рис. 4 [16].

Анализ данных по новорожденным с поперечными дефектами конечностей (n=324) или с продольными дефектами конечностей (n=158) и по новорожденным без ВПР (n=4982) показал, что риск продольных дефектов был

выше для самых низких квартилей потребления фолатов (в 3,86 раза, 95% ДИ 1,08–3,78), витамина В₆ (в 4,36 раза, 95% ДИ 0,93–20,48) и рибофлавина (в 2,94 раза, 95% ДИ 1,04–8,32). Риск поперечных дефектов конечностей также повышался для самого низкого квартиля потребления рибофлавина (в 1,54 раза, 95% ДИ 1,00–2,37) [17].

Риск расщелин неба и губы у новорожденных (n=704) был ниже при более высоком потреблении витаминно-минеральных комплексов, содержащих фолаты (ОШ 0,88, 95% ДИ 0,73–1,07), холин, метионин, железо и рибофлавин (>2,47 мг/сут: ОШ 0,47, 95% ДИ 0,24–0,92) [18].

Исследование матерей, родивших ребенка с врожденными пороками сердца (дефекты оттока, n=190), и матерей, родивших ребенка без ВПР (n=324), показало, что потребление витамина В₂ было ниже у матерей, родивших ребенка с ВПР (1,32 мг/сут), чем в контроле (1,41 мг/сут, p<0,05). Низкое диетарное потребление как рибофлавина (<1,20 мг/сут), так и никотинамида (<13,5 мг/сут) увеличивало риск ВПР более чем в 2 раза, особенно у матерей, которые не использовали дотации витаминов в периконцепцию (ОШ 2,4, 95% ДИ 1,4–4,0) [19].

Риск депрессии в срок от 2 до 9 мес после родов (n=121) был ниже на фоне более высокого диетарного потребления рибофлавина (ОШ 0,53, 95% ДИ 0,29–0,95) [20].

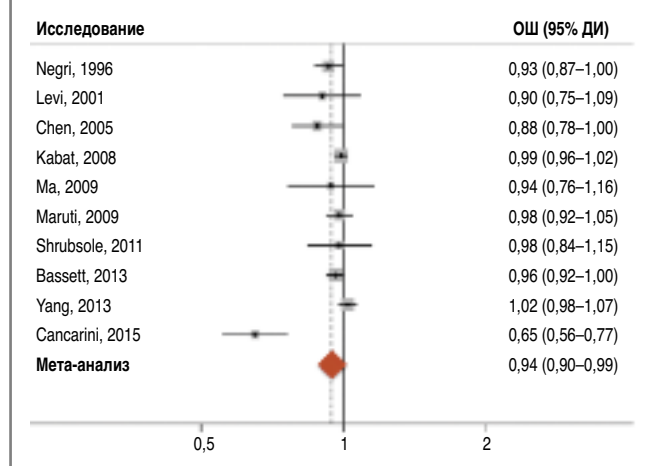
О синергизме между рибофлавином и магнием

В клинической практике врач часто сталкивается с проблемой сочетанной недостаточности и рибофлавина, и магния. Распространенность сочетанной недостаточности магния и рибофлавина показана в ряде клинико-эпидемиологических исследований, проведенных в разных регионах мира. Например, крупномасштабное исследование взрослых женщин в 9 провинциях Китая, проведенное в 2000–2011 гг., показало, что рибофлавином были обеспечены только 7% участниц, а магнием – 23% [21]. Не менее проблемная ситуация наблюдается и в странах Евросоюза: например, во французской выборке населения (n=2373, 10–92 лет) недостаточность потребления магния высока среди мужчин (72%) и женщин (83%) и сопровождалась дефицитами фолатов, железа, витамина С и рибофлавина [22]. Поэтому для компенсации дефицитов и магния, и рибофлавина целесообразно использовать комбинированные препараты типа «магний + витамин В₂».

По данным крупномасштабного российского-европейского исследования (n=2141), в Западной Европе рибофлавином обеспечены только 45,4% женщин 20–45 лет, а в России – только 34,1%. Магнием были обеспечены 29,5% обследованных в Западной Европе, а в России – только 16,3% [23]. По данным скринингового обследования пациентов многопрофильных стационаров (n=2433), 50% обследованных характеризовались наличием недостаточности магния (плазма крови) – менее 0,80 ммоль/л [24]. У каждого пациента было исследовано наличие или отсутствие 142 диагнозов по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Анализ данных скрининга показал, что значения уровней магния (плазма крови) менее 0,80 ммоль/л соответствуют статистически значимому повышению риска многочисленных патологий [25]. В группе здоровых добровольцев (ни одного диагноза по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – пациенты, проходившие диспансеризацию) средние уровни магния в плазме крови составили 0,92±0,07 ммоль/л (95% ДИ 0,82–0,96) [26].

Недостаточность магния оказывает негативное влияние на различные аспекты беременности [3]. У беременных повышается риск невынашивания и тромбофилии беременных [27], преэклампсии и эклампсии, гипертензии беременных, аритмии беременных [28], гестационного диабета, судорог икроножных мышц; усиливается тонус матки. При недостаточности магния беременные жалуются на боли в спине и пояснице, а также боли и чувство тяжести в области костно-мышечного апоневроза в тазовом отделе. Участие магния в регуляции плацентарных белков [29], метаболизме сахаров, поддержке соединительной ткани [30] и нейропротекции мозга плода [31] делает дотации магния важным средством профилактики ВПР, детского церебрального

Рис. 4. Оценки риска опухолей молочной железы, связанные с диетарным потреблением каждого 1 мг/сут витамина В₂.



рального паралича [32] и избыточной массы тела новорожденных [33].

Повсеместно используемая в акушерстве процедура внутривенного вливания магния является эффективной скоропомощной процедурой, позволяющей преодолеть гипомagneмию в максимально короткие сроки (минуты – часы). Однако долговременного эффекта такие процедуры не дают. Для профилактики хронической недостаточности магния необходимо использовать per os препараты на основе органических солей магния, отличающиеся высокой биодоступностью и безопасностью [34].

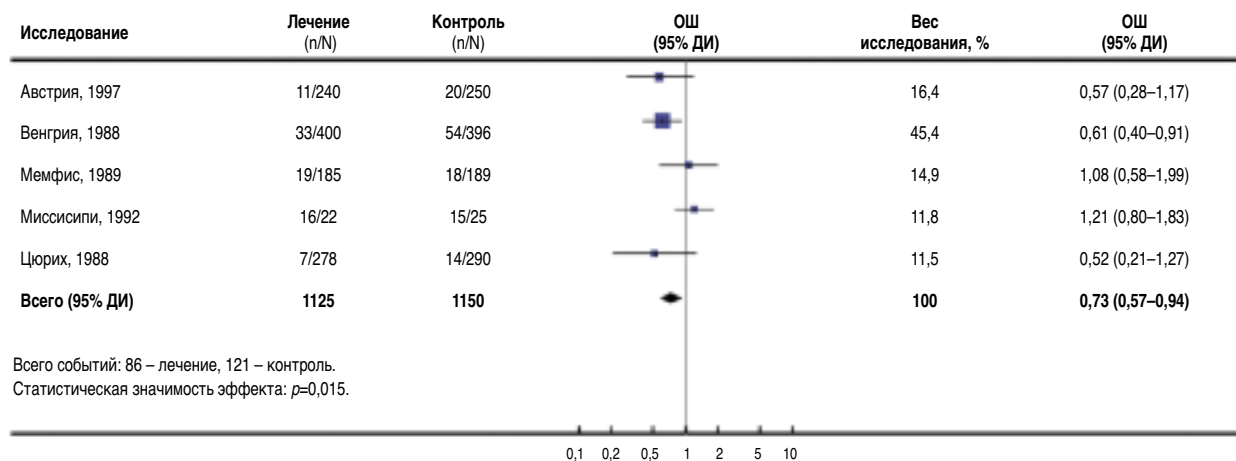
Пероральные препараты на основе органических солей магния (цитрат магния и др.) эффективны в частности для устранения судорог икроножных мышц у беременных. Судороги икроножных мышц и аритмия являются быстрыми последствиями недостаточности магния и представляют собой самую распространенную жалобу во второй половине беременности (45% случаев) [35]. В целом судороги обременительны для беременной, так как ухудшают сон и самочувствие. Метаанализ 5 исследований беременных с судорогами икроножных мышц (n=352) показал, что прием органических солей магния (цитрат, лактат) в течение 3 нед с высокой достоверностью уменьшал или полностью купировал судороги икроножных мышц (p=0,0002) без каких-либо побочных эффектов [36].

Дотации магния в виде органических солей позволяют осуществлять эффективную профилактику и более долговременных последствий недостаточности магния. Метаанализ 7 исследований беременных (n=2689) подтвердил позитивное влияние дотаций органических солей магния, назначаемых per os, на исход беременности и состояние беременной и плода. По сравнению с плацебо прием магния до 25-й недели беременности снижал частоту преждевременных родов (ОР 0,73; 95% ДИ 0,57–0,94; рис. 5) и рождения детей с низкой массой тела (ОР 0,67; 95% ДИ 0,46–0,96). Более того, женщины, принимавшие органический магний внутрь, были реже госпитализированы (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,89) и у них реже наблюдались явления угрозы прерывания беременности (ОР 0,38; 95% ДИ 0,16–0,90; рис. 6) [37].

О коррекции недостаточности витамина В₂ и магния посредством водных растворов

Как было отмечено выше, органические соли магния характеризуются высокой биодоступностью (до 50%), в отличие от устаревших неорганических форм (оксид магния, сульфат магния и др.), биодоступность которых не превышает 5% [3]. Поэтому практического эффекта, а именно компенсации недостаточности магния, от неорганических форм ожидать не приходится. Более того, неорганические формы магния способствуют развитию диареи. Соответственно, необходимо использовать высокоусвояемые и нетоксические соли магния (прежде всего цитрат магния).

Рис. 5. Снижение риска преждевременных родов в метаанализе [37].



Примечание. Горизонтальная линия отображает 95% ДИ, положение центрального квадрата – ОШ, а размер квадрата показывает местонахождение 25–75% значений. Наблюдаемые эффекты тем сильнее, чем дальше от центральной линии расположены ОШ и 95% ДИ.

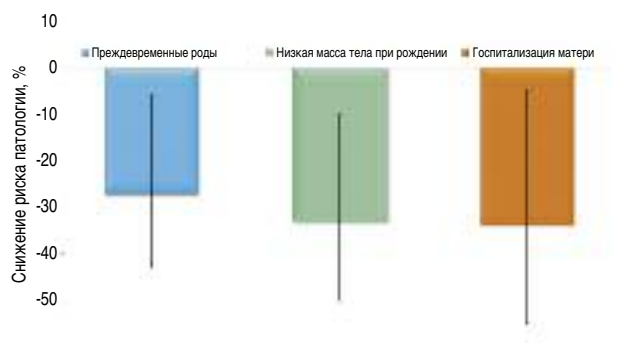
Цитрат магния – наиболее растворимая соль магния, характеризующая наивысшей биодоступностью. В организме цитрат-анион практически полностью превращается в углекислый газ и воду в цикле Кребса; практически полная утилизация цитрата делает его «экологически чистой тарой» для транспорта магния внутрь клеток посредством специальных цитратных каналов-транспортеров. Поэтому цитрат магния является одной из самых эффективных солей для компенсации гипомagneмии [3].

Практическое применение даже такой весьма «передовой» формы магния, как цитрат магния, имеет определенные особенности. Прежде всего следует принимать во внимание, что реакции образования кристаллогидратов из безводных солей (и, в частности, безводного цитрата магния) являются, как правило, экзотермическими [38], т.е. происходят с выделением тепла. Экзотермический эффект связан с тем, что при разрушении кристаллической решетки под воздействием молекул воды электростатическая энергия стабилизации решетки рассеивается и переходит в тепловую энергию.

Очевидно, что «разогрев» таблетки, спрессованной из безводного цитрата магния, может приводить к нежелательным органолептическим последствиям. Во-первых, ощущение «разогрева таблетки» во рту при попадании слюны на безводный цитрат магния – довольно неприятное ощущение. Во-вторых, попадание таблетки из безводного цитрата магния внутрь желудочно-кишечного тракта может приводить к ожогам пищевода и желудка или, по крайней мере, к ощущению тошноты (которое связано вовсе не с самим цитратом магния, а именно с выделением тепла при растворении безводного цитрата магния). В-третьих, даже если запить таблетку из безводного цитрата магния значительным количеством воды, это существенно не снизит тепловыделение, которое будет происходить именно в организме пациента.

Помимо использования органических форм магния и других микронутриентов, все большее распространение приобретают растворы для питья, приготавливаемые непосредственно перед употреблением. Обычно для компенсации дефицитов магния и витаминов группы В используются твердые лекарственные формы (прежде всего таблетки), содержащие множество вспомогательных компонентов, небезопасных для здоровья (диоксид титана, алюминоиды, содержащиеся вещества и др.), негативно влияющие на транскриптом и протеом. Например, диоксид титана способствует повышению провоспалительных цитокинов интерлейкинов-1 β , 4, 5, 6, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, CCL-2, CCL-3, CCL-4 [39]. Кроме того, усвоение микронутриентов из твердых форм в существенной мере зависит от растворимости формы, интенсивности и консистенции кишечного транзита, секреции желчных кислот и многих других факторов.

Рис. 6. Снижение риска преждевременных родов, низкой массы тела при рождении и госпитализации матери при приеме органических солей магния per os во время беременности (по результатам метаанализа [37]). Показаны значение снижения ОР каждой патологии и 95% ДИ.



Учитывая описанный экзотермический эффект при растворении цитрата магния, а также другие недостатки твердых фармацевтических форм микронутриентов, вполне понятно, что более эффективна компенсация микронутриентов из водных растворов. Для этого идеально подходят такие формы цитрата магния, которые приготавливаются непосредственно перед употреблением, в форме раствора для питья, в частности саше для приготовления питьевого раствора цитрата магния (Магний Диаспорул 300, 1830 мг магния цитрата, 295,7 мг элементного магния, 1,5 мг рибофлавина). Очевидно, что в данном случае реакция образования раствора цитрата магния происходит вне организма и пациент употребляет уже готовый раствор цитрата магния, без «отягощений», связанных с выделением тепла.

Заключение

Персонализированный подход к коррекции микронутриентов должен учитывать хотя бы ключевые особенности клинического портрета пациента. Например, пациенткам, страдающим перепадами настроения, предменструальным синдромом, женщинам с психическими заболеваниями (пограничными нервно-психическими расстройствами, шизофренией, при алкогольном делирии, а также при истероидном типе поведения) можно рекомендовать использовать препараты, содержащие *повышенные дозы пиридоксина* и органические соли магния (глицинат магния, пиро-глутамат магния, цитрат магния). В то же время беременным с высокой физической нагрузкой (спортсменки, работа на ногах, работа в условиях холодного стресса и др.), женщинам с астенией, судорогами мышц (вследствие энергетического дефицита в работе митохондрий в условиях холодо-

вого воздействия или избыточной физической нагрузки), женщинам, страдающим гипергомоцистеинемией, гипоглутатионемией, имеющим генотип MTHFR 677TT, а также пациентам с головной болью и установленным диагнозом «мигрень» целесообразно рекомендовать комбинацию именно *рибофлавина и цитрата магния*. Использование других органических форм магния – глюконат, глицинат, лактат и аспарагинат магния – существенно уступает цитрату магния в решении проблем холодного стресса, стресса при перетренировке мышц, а также в лечении мигрени, так как кроме магния эффективен сам лиганд – *цитрат-анион*. Использование водных растворов цитрата магния и рибофлавина (так называемая концепция лечебной минеральной воды с заданными свойствами) позволяет не только увеличить всасывание действующих начал. Водные растворы безопасны для беременных, так как позволяют полностью исключить поступление балластных веществ (диоксид титана, ароматизаторы, сахароза, тальк, воск, алюмосодержащий каолин и др.), которые могут наносить вред организму, особенно при длительном применении.

Литература/References

- Li Y, Zhang Q, Qi D et al. Valproate ameliorates nitroglycerin-induced migraine in trigeminal nucleus caudalis in rats through inhibition of NF-κB. *J Headache Pain* 2016; 17: 49. DOI: 10.1186/s10194-016-0631-z
- McNulty H, Pentieva K, Hoey L, Ward M. Homocysteine, B-vitamins and CVD. *Proc Nutr Soc* 2008; 67 (2): 232–7. DOI: 10.1017/S0029665108007076
- Громова ОА, Торшин ИЮ. Магний и «болезни цивилизации». М: ГЭОТАР-Медиа, 2018. / Gromova OA, Torsbin Iu. Magnii i "bolezni tsivilizatsii". M.: GEOTAR-Media, 2018. [in Russian]
- Masui T, Staple E. The formation of bile acids from cholesterol. The conversion of 5-beta-cholestane-3-alpha,7-alpha-triol-26-oic acid to cholic acid via 5-beta-cholestane-3-alpha,7-alpha,12-alpha, 24-xi-tetraol-26-oic acid I by rat liver. *J Biol Chem* 1966; 241 (17): 3889–93.
- Hoey L, McNulty H, Strain JJ. Studies of biomarker responses to intervention with riboflavin: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (6): 1960S–1980S. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27230B
- Громова ОА, Ребров ВГ. Витамины, макро- и микроэлементы. Обучающие программы РЦИ института микроэлементов ЮНЕСКО. М: ГЭОТАР-Медиа, 2008. / Gromova OA, Rebrov V.G. Vitaminy, makro- i mikroelementy. Obuchaiushchie programmy RSTs instituta mikroelementov IuNESKO. M.: GEOTAR-Media, 2008. [in Russian]
- Den Heijer M, Leungton S, Clarke R. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies. *J Thromb Haemost* 2005; 3 (2): 292–9. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01141.x
- Torsbin IYu (Ed. O.A.Gromova). *Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine*. NY: Nova Biomedical Books, 2009.
- McNulty H, Dowe L, Strain JJ et al. Riboflavin lowers homocysteine in individuals homozygous for the MTHFR 677C/T polymorphism. *Circulation* 2006; 113: 74–80.
- Kirke PN, Mills JL, Molloy AM et al. Impact of the MTHFR C677T polymorphism on risk of neural tube defects: case-control study. *BMJ* 2004; 328 (7455): 1535–6.
- Nie Y, Gu H, Gong J et al. Methylene tetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and congenital heart disease: a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49 (12): 2101–8. DOI: 10.1515/CCLM.2011.673
- Costa-Lima MA, Amorim MR, Orioli IM. Association of methylene tetrahydrofolate reductase gene 677C > T polymorphism and Down syndrome. *Mol Biol Rep* 2013; 40 (3): 2115–25. DOI: 10.1007/s11033-012-2270-z
- Wacker J, Frubau J, Schulz M et al. Riboflavin deficiency and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (1): 38–44.
- Liu T, Soong SJ, Wilson NP et al. A case control study of nutritional factors and cervical dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2 (6): 525–30.
- Tbakur K, Tomar SK, Singh AK et al. Riboflavin and health: A review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2017; 57 (17): 3650–60. DOI: 10.1080/10408398.2016.1145104
- Yu L, Tan Y, Zhu L. Dietary vitamin B2 intake and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295 (3): 721–9. DOI: 10.1007/s00404-016-4278-4
- Robitaille J, Carmichael SL, Shaw GM, Olney RS. Maternal nutrient intake and risks for transverse and longitudinal limb deficiencies: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85 (9): 773–9. DOI: 10.1002/bdra.20587
- Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Rasmussen SA. Maternal nutrient intakes and risk of orofacial clefts. *Epidemiology* 2006; 17 (3): 285–91. DOI: 10.1097/01.ede.0000208348.30012.35
- Smedts HP, Rakhsbandebroo M, Verkleij-Hagoort AC et al. Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects. *Eur J Nutr* 2008; 47 (7): 357–65. DOI: 10.1007/s00394-008-0735-6
- Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K et al. Dietary folate and vitamins B12, B6, and B2 intake and the risk of postpartum depression in Japan: the Osaka Maternal and Child Health Study. *J Affect Disord* 2006; 96 (1–2): 133–8. DOI: 10.1016/j.jad.2006.05.024
- Du W, Wang H, Chen S et al. Trend of dietary nutrient intake among adult females in 9 provinces in China, 2000–2011. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2015; 36 (7): 715–9.
- Touvier M, Lioret S, Vanrullen I et al. Vitamin and mineral inadequacy in the French population: estimation and application for the optimization of food fortification. *Int J Vitam Nutr Res* 2006; 76 (6): 343–51.
- Лиманова ОА, Торшин ИЮ., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2): 5–15. / Limanova OA, Torsbin Iu., Sardarian IS. i dr. Obespechenost' mikronutrientami i zhenское zdorov'e: intellektual'nyi analiz kliniko-epidemiologicheskikh dannykh. *Vopr. ginekologii, akusberstva i perinatologii*. 2014; 13 (2): 5–15. [in Russian]
- Громова ОА, Калачева АГ, Торшин ИЮ. и др. Диагностика дефицита магния, концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии. *Кардиология*. 2014; 54 (10): 63–71. / Gromova OA, Kalacheva AG, Torsbin Iu. i dr. Diagnostika defitsita magniia, konsentratsii magniia v biosubstratakh v norme i pri razlichnoi patologii. *Kardiologiia*. 2014; 54 (10): 63–71. [in Russian]
- Громова ОА, Лиманова ОА, Гоголева И.В. и др. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и риском соматических заболеваний у россиянок 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 23: 10–23. / Gromova OA, Limanova OA, Gogoleva IV. i dr. Analiz vzaimosvazi mezhdu obespechenost'iu magniem i riskom somaticheskikh za-bolevanii u rossiianok 18–45 let metodami intellektual'nogo analiza dannykh. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2014; 23: 10–23. [in Russian]
- 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 (259): 116–29. / Gromova OA, Limanova OA, Gogoleva IV. i dr. Analiz vzaimosvazi mezhdu obespechenost'iu magniem i riskom somaticheskikh za-bolevanii u rossiianok 18–45 let metodami intellektual'nogo analiza dannykh. *Effektivnaia farmakoterapiia*. 2014; 23: 10–23. [in Russian]
- Громова ОА, Торшин ИЮ., Тетруашвили НК, Рудаков КВ. Магний и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2009; 9 (6): 75–80. / Gromova OA, Torsbin Iu., Tetruashvili NK, Rudakov KV. Magnii i trombofilia beremennykh: molekuliarnye mekhanizmy i dokazatel'naia meditsina. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2009; 9 (6): 75–80. [in Russian]
- Громова ОА, Калачева АГ, Торшин ИЮ. и др. Калийсберегающие свойства магния. *Кардиология*. 2013; 53 (10): 38–48. / Gromova OA, Kalacheva AG, Torsbin Iu. i dr. Kaliisberegaiushchie svoistva magniia. *Kardiologiia*. 2013; 53 (10): 38–48. [in Russian]
- Торшин ИЮ., Громова ОА, Сухих Г.Т., Рудаков КВ. Молекулярные механизмы регуляции магнием плацентарных белков. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2008; 8 (6): 9–16. / Torsbin Iu., Gromova OA, Sukhikh G.T., Rudakov KV. Molekuliarnye mekhanizmy regulatsii magniem platsentarnykh belkov. *Ros. vestn. akusbera-ginekologa*. 2008; 8 (6): 9–16. [in Russian]
- Громова ОА, Торшин ИЮ., Егорова ЕЮ. Механизмы воздействия магния и пиридоксина на структуру и свойства соединительной ткани как основание для магnezийной терапии дисплазий соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2010; 8: 71. / Gromova OA, Torsbin Iu., Egorova EYu. Mekhanizmy vozdeistviia magniia i piridoksin na strukturu i svoistva soedinitel'noi tkani kak osnovanie dlia magnezial'noi terapii displazii soedinitel'noi tkani. *Lechasbchii vrach*. 2010; 8: 71. [in Russian]
- Громова ОА, Торшин ИЮ., Калачева АГ, Курашвили ДБ. Молекулярно-биологические основы нейротропных эффектов

- магния. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2011; 111 (12): 90–101. / Gromova OA, Torsbin Iu., Kalacheva AG, Kuramsbina DB. Molekuliarno-biologicheskie osnovy neiroprotektornykh effektivov magniia. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2011; 111 (12): 90–101. [in Russian]
32. Громова ОА, Лисицына ЕЮ, Торшин ИЮ, Грачева ОН. Магнєвые тайны библиотеки Кокрана: современный взгляд на проблему. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2011; 11 (5): 20–7. / Gromova OA, Lisitsyna EYu, Torsbin Iu., Gracheva ON. Magniєvye тайны biblioteki Kokbrana: sovremennyi vzgliad na problemu. Ros. vestn. akusbera-ginekologa. 2011; 11 (5): 20–7. [in Russian]
33. Громова ОА, Торшин ИЮ, Тетруашвили НК, Сидельникова ВМ. Нутрициальный подход к профилактике избыточной массы тела новорожденных. Гинекология. 2010; 12 (5): 56–64. / Gromova OA, Torsbin Iu., Tetruashvili NK, Sidel'nikova VM. Nutritsial'nyi podkhd k profilaktike izbytochnoi massy tela novorozhdennykh. Gynecology. 2010; 12 (5): 56–64. [in Russian]
34. Громова ОА, Торшин ИЮ, Юргель И.С. Ретроспектива фармакокинетических исследований магнєвых препаратов. Трудный пациент. 2009; 7 (6–7): 42–6. / Gromova OA, Torsbin Iu., Iurget' IS. Retrospektiva farmakokineticheskikh issledovaniy magniєvykh preparatov. Trudnyi patsient. 2009; 7 (6–7): 42–6. [in Russian]
35. Young GL, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2002; 1: CD000121. DOI: 10.1002/14651858
36. Dable LO, Berg G, Hammar M et al. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps. Am J Obstet Gynecol 1996; 175 (1): 233–4.
37. Makrides M, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2001; 4: CD000937.
38. Азиева ЛМ, Архангельская ОВ, Батаева ЕВ. и др. Практическое пособие по общей неорганической химии. Под ред. С.Ф.Дунаева. М., 2002. / Azieva LM, Arkhangel'skaia OV, Bataeva EV. i dr. Prakticheskoe posobie po obsbchei neorganicheskoi khimii. Pod red. S.F.Dunaeva. M., 2002. [in Russian]
39. Halappanavar S, Saber AT, Decan N et al. Transcriptional profiling identifies physicochemical properties of nanomaterials that are determinants of the in vivo pulmonary response. Environ Mol Mutagen 2015; 56 (2): 245–64. DOI: 10.1002/em.21936

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., науч. рук. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич – канд. хим. и физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. Института фармакоинформатики ФИЦ ИУ

Тетруашвили Нана Карлосовна – д-р мед. наук, проф., зав. 2-м акушерским отд-нием патологии беременности ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова».

E-mail: n_tetruashvili@oparina4.ru