

# Калий, магний и пиридоксин в контексте биологических эффектов эстрогенов

О.А.Громова<sup>✉1,2</sup>, И.Ю.Торшин<sup>3</sup>, И.К.Томилова<sup>1</sup>, Л.К.Джиджихия<sup>4</sup>, Н.В.Керимкулова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. 153000, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8;

<sup>2</sup>Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов под эгидой ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1а;

<sup>3</sup>ФГАУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Минобороны России. 141700, Россия, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии». 101000, Россия, Москва, ул. Покровка, д. 22а

Ионы калия и магния принципиально необходимы для осуществления биологических эффектов эстрогенов. Ионы магния способствуют транслокации рецепторов эстрогена в ядро клетки и регулируют калиевые каналы, которые участвуют в регуляции артериального давления посредством эстрогенов. В центральной нервной системе ионы калия и магния осуществляют взаимосвязь между нейростероидными эффектами эстрогенов и различными нейротрансмиттерами ( $\gamma$ -аминомасляная кислота, адреналин, опиоиды, ацетилхолин). Витамин B<sub>6</sub> (пиридоксин) повышает биодоступность магния и является фармакодинамическим синергистом магния и калия. Поэтому заместительную гормональную терапию эстрогенами (которая отчасти способствует формированию дефицитов магния и пиридоксина) следует сопровождать адекватной комбинацией калия, магния и пиридоксина.

**Ключевые слова:** заместительная гормональная терапия, эстрогены, калия аспарагинат, магния аспарагинат, пиридоксин, Плюс Витамин B<sub>6</sub> «Панангин».

✉unesco.gromova@gmail.com

**Для цитирования:** Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К. и др. Калий, магний и пиридоксин в контексте биологических эффектов эстрогенов. Гинекология. 2017; 19 (3): 30–39. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.3.30-39

## Potassium, magnesium and pyridoxine in the context of the biological effects of estrogens

O.A.Gromova<sup>✉1,2</sup>, I.Yu.Torshin<sup>3</sup>, I.K.Tomilova<sup>1</sup>, L.K.Dzhidzhikhiya<sup>4</sup>, N.V.Kerimkulova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153000, Russian Federation, Ivanovo, Sheremetevskii pr-t, d. 8;

<sup>2</sup>Moscow Branch of Trace Element Institute for UNESCO at N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1a;

<sup>3</sup>Moscow Institute of Physics and Technology of the Ministry of Defence of the Russian Federation. 141700, Russian Federation, Dolgoprudnyi, Institutskii per., d. 9;

<sup>4</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 101000, Russian Federation, Moscow, ul. Pokrovka, d. 22a

Potassium and magnesium ions are essential for realizing the biological effects of estrogens. Magnesium ions promote the translocation of the estrogen receptors into the nucleus of the cell and regulate the potassium channels that are involved in the regulation of arterial pressure by means of estrogens. In the central nervous system, potassium and magnesium ions interact with the neurosteroids of estrogens and various neurotransmitters ( $\gamma$ -aminobutyric acid, epinephrine, opioids, acetylcholine). Vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxine) increases the bioavailability of magnesium and is a pharmacodynamic synergistic of magnesium and potassium. Therefore, hormone replacement therapy with estrogens (which contributes in part to the formation of magnesium and pyridoxine deficiencies) should be accompanied by an adequate combination of potassium, magnesium and pyridoxine.

**Key words:** hormone replacement therapy, estrogens, potassium asparaginate, magnesium asparaginate, pyridoxine, Plus Vitamin B<sub>6</sub> "Panangin"

✉unesco.gromova@gmail.com

**For citation:** Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tomilova I.K. et al. Potassium, magnesium and pyridoxine in the context of the biological effects of estrogens. Gynecology. 2017; 19 (3): 30–39. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.3.30-39

### Введение

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) широко используется в современной гинекологии не только при постменопаузе, но и для коррекции недостаточности эстрогенов в репродуктивном возрасте: при бесплодии, а также для терапии расстройств менструального цикла и др. Однако не следует забывать фундаментальный факт: эстрогены и прогестины, используемые при проведении гормональной терапии, являются одними из наиболее сильнодействующих биологических препаратов – стероидными гормонами.

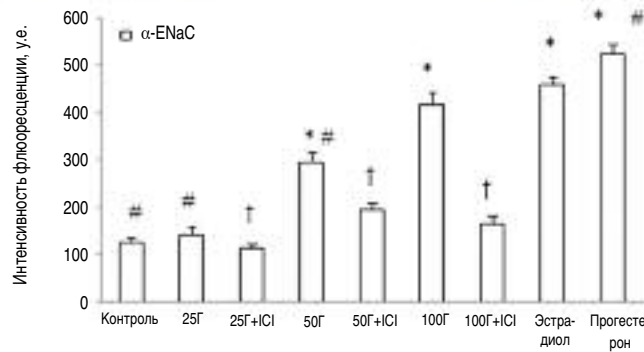
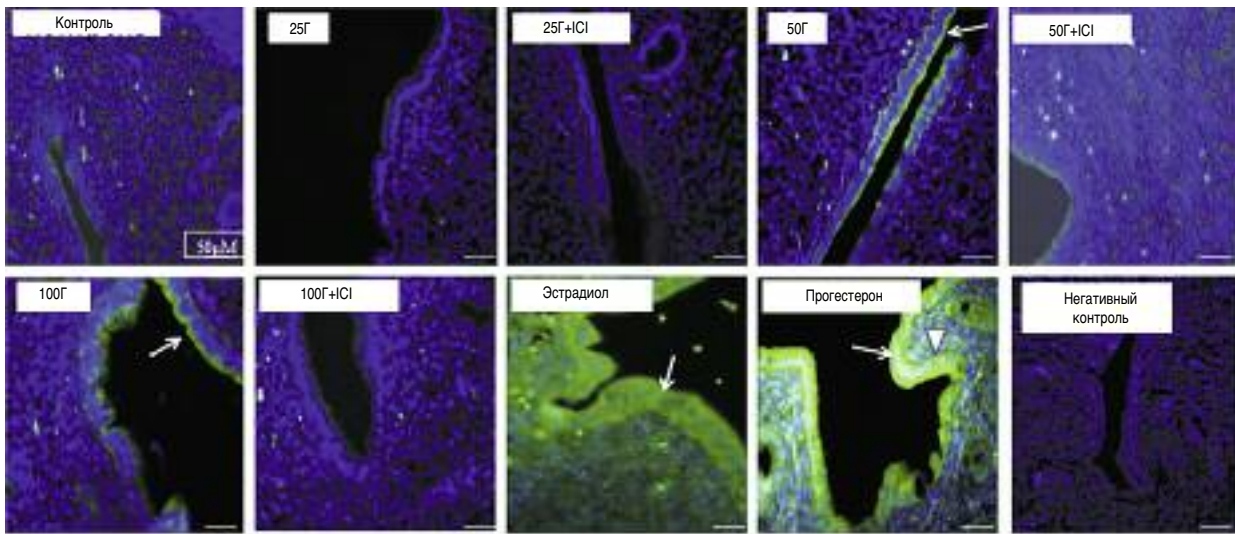
Связываясь со стероидными рецепторами в организме пациента, эти стероиды воздействуют на транскрипцию многих тысяч генов в самых разных тканях организма, а не только в репродуктивной системе. Соответственно, физиологическое действие стероидных гормонов чрезвычайно широко и может приводить не только к тому или иному желаемому действию, но и к неблагоприятным эффектам. По данным крупномасштабных клинико-эпидемиологиче-

ских исследований, прием эстрогеновых препаратов, даже так называемых низкодозированных, связан с повышенными уровнями коагуляции крови, риском тромбоэмболических заболеваний (ишемический инсульт, инфаркт миокарда), риском развития раковых заболеваний (прежде всего рака молочной железы), дисфункции печени и др. [1].

Сверхбольшие доказательные исследования (более 1 млн участниц) однозначно показали более высокую безопасность трансдермального введения эстрогенов по сравнению с пероральным приемом. Трансдермальная ЗГТ моноэстрогенами позволяет существенно (более чем на 50%) снизить риск тромбозов, онкопатологий, атеросклероза, инсулинорезистентности, системного воспаления и заболеваний желчного пузыря [1]. Тем не менее даже при использовании трансдермальных форм эстрогенов риск побочных эффектов нельзя исключить полностью.

Одним из перспективных направлений минимизации риска побочных эффектов от применения эстрогенов является восполнение дефицитов определенных макро-

Рис. 1. Распределение магнийзависимого натрий-калиевого канала  $\alpha$ -ENaC в эндометрии (иммунофлуоресцентный анализ). Количественный анализ интенсивности сигнала иммунофлуоресценции показал увеличение экспрессии каналов  $\alpha$ -ENaC.



\* $p < 0,05$  по сравнению с контролем; \* $p < 0,05$  по сравнению с эстрогеном. 25 (50, 100) Г – 25 (50, 100) мг/кг в сутки генистеина, ICI – добавление ингибитора ER ICI-182780. Стрелками обозначены локусы экспрессии  $\alpha$ -ENaC.

микронутриентов в организме [2]. В частности, калий и магний необходимы для осуществления биологических эффектов эстрогенов. Поэтому при любой форме введения эстрогенов осложнения от их применения будут возникать чаще на фоне дефицитов калия и магния. Кроме того, имеющиеся данные указывают на негативное воздействие эстрогенов на гомеостаз магния и витамина  $B_6$ . Соответственно, адекватная обеспеченность организма пациентки магнием, витамином  $B_6$  и калием позволяет повышать эффективность и безопасность эстрогеновой терапии, снижая дозировку эстрогенсодержащих препаратов [3].

Далее последовательно рассмотрены молекулярно-физиологические механизмы синергизма между калием, магнием и эстрогенами (в том числе в осуществлении нейростероидных эффектов эстрогенов), участие ионов калия и магния в регуляции эстрогенами артериального давления, магнийвыводящие эффекты ЗГТ эстрогенами, особенности использования аспарагинатов калия и магния и эффекты пиридоксина, установленные в ходе клинических исследований.

### Молекулярно-физиологические механизмы синергизма между калием, магнием и эстрогенами

В настоящее время известны два основных внутриклеточных механизма осуществления биологического действия эстрогенов [4], которые условно называют как геномный и внегеномный механизмы. Ионы калия и магния участвуют в осуществлении и геномных, и внегеномных эффектов эстрогенов.

Первый, «геномный», механизм опосредован рецепторами эстрогена – ER (ER- $\alpha$ , ER- $\beta$ , гены ESR1, ESR2), которые активируются при связывании эстрогена и затем связывают специфические участки ДНК, известные под назва-

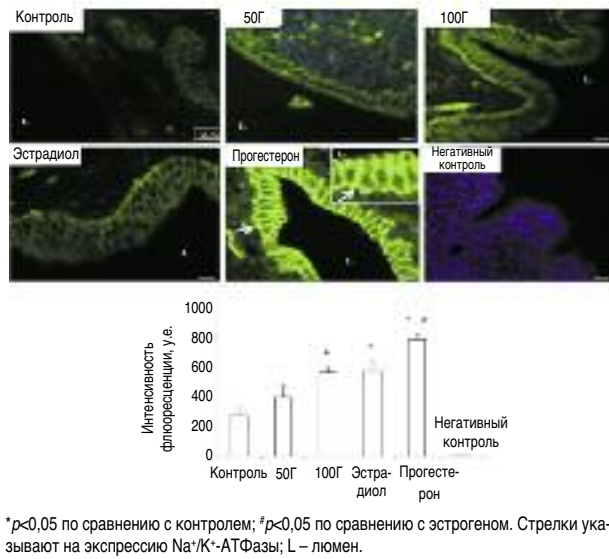
нием «эстрогенреагирующие элементы» – ERE (ДНК-последовательность типа 5'-AGGTCANNNTGACCT-3', где N – любой нуклеотид). Именно этот ERE-опосредованный механизм действия эстрогенов и осуществляет подавляющее большинство биологических эффектов эстрогенов.

Связывание рецепторов с ДНК инициирует транскрипцию генов через взаимодействие с рядом белков-коактиваторов/корепрессоров, в котором принимают участие ионы  $Mg^{2+}$ . В частности, ассоциация и диссоциация ER с эстроген-рецепторсвязывающими факторами (ERBF) регулируются ионами  $Mg^{2+}$ . Для осуществления биологических эффектов эстрогенов ER должен транслоцироваться (переноситься) из цитоплазмы в ядро. Этот важнейший процесс ингибируется ERBF. Ионы  $Mg^{2+}$  снижают ингибирующее действие ERBF на транслокацию ER в ядро клетки [5], способствуя тем самым осуществлению биологических эффектов эстрогенов.

Второй механизм осуществления биологического действия эстрогенов известен как внегеномный механизм. Это подразумевает влияние ER не на ERE геномной ДНК, а, например, на активацию сигнальных путей G-белокзависимых рецепторов. Это внегеномное действие эстрогенов особенно важно для реализации нейростероидных ролей эстрогенов (см. следующий раздел).

Посредством геномного и внегеномного действия ER принимает участие в регуляции натриевого и калиевого гомеостаза. В частности, эстрогены регулируют уровень экспрессии  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -эпителиальных натриевых каналов (ENaC) и  $\alpha$ -натриевого/калиевых насосов ( $Na^+/K^+$ -аденозинтрифосфатаза –  $Na^+/K^+$ -АТФаза), которые действуют совместно с каналами ENaC. Натриевые каналы ENaC находятся в апикальной мембране поляризованных эпителиальных клеток почек (особенно в извитых канальцах), легких, кишечника, тканей матки и других эстрогензави-

Рис. 2. Экспрессия Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы в эндометрии (иммунофлуоресцентный анализ).

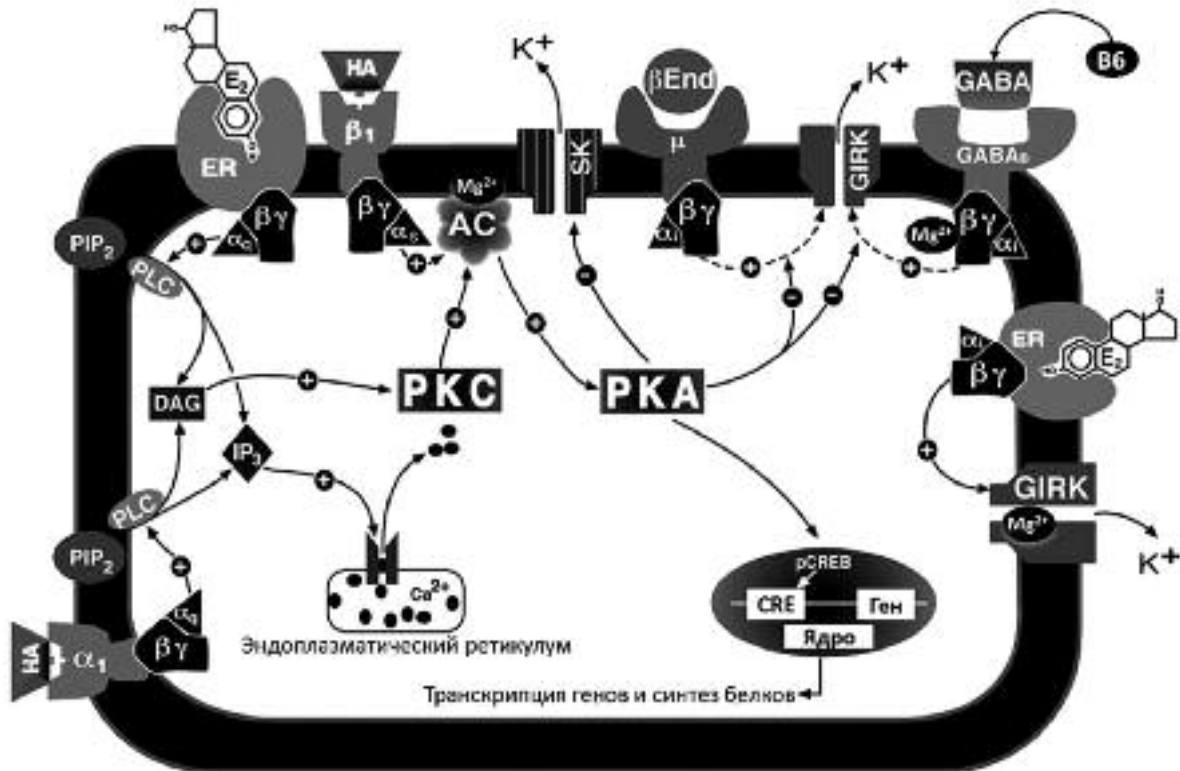


симых тканей. Совместно с Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазой ENaC чрезвычайно важны для поддержания оптимальных внутриклеточных концентраций ионов Na<sup>+</sup> и K<sup>+</sup> в разных тканях.

В эксперименте показано, что высокая экспрессия α-, β- и γ-ENaC и α-Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы под влиянием прогестинов способствует увеличению реабсорбции Na<sup>+</sup> из тканей матки, тогда как меньшая экспрессия этих белков при воздействии эстрогенов снижает реабсорбцию Na<sup>+</sup> [6]. В течение 7 сут животные получали либо плацебо (арахисовое масло), либо генистеин в дозах 25, 50 или 100 мг/кг в сутки, либо генистеин в смеси с антагонистом ER ICI-182780 в дозе 100 мг/кг в сутки, либо 17β-эстрадиола бензоат (0,08 мкг/кг в сутки), либо прогестерон (4 мг/кг в сутки). Иммунофлуоресцентный анализ показал, что прием эстрогенов, генистеина или прогестерона приводит к увеличению экспрессии белков ENaC в эндометрии. Повышение экспрессии ENaC в эндометрии, происходящее на фоне достаточной обеспеченности магнием и калием, способствует поддержанию электролитного баланса внутриматочной жидкости и восприимчивости эндометрия к имплантации бластоцисты. В то же время добавление ингибитора ER ICI-182780 нейтрализовало эффекты генистеина и эстрогена (рис. 1).

Уровни экспрессии Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы, синергидной с ENaC, также увеличиваются в эндометриальном просветном эпителии под воздействием эстрогенов и прогестерона (рис. 2). В другом исследовании также подтверждено было непосредственное действие эстрогенов на активность Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы. Крысам с овариоэктомией проводилось введение эстрадиола бензоата. В результате установлено увеличение активности Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФазы в гипофизе на 69% по сравнению с контролем уже в течение 1 ч после введения эстрадиола [7].

Рис. 3. Кратковременные и долговременные эффекты модуляции эстрогенами нейронов гипоталамуса.



Примечание. Кратковременные эффекты: эстрадиол активирует связанный с мембраной ER, который посредством белка Gαq активирует фосфолипазу C, катализирующую гидролиз фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата (PIP<sub>2</sub>) с образованием сигнальных молекул инозит-1,4,5-трифосфата (IP<sub>3</sub>) и диацилглицерина. Кальций высвобождается из внутриклеточных запасов в эндоплазматическом ретикулуме под воздействием IP<sub>3</sub>; диацилглицерин активирует PKC. PKC фосфорилирует Mg-зависимую аденилатциклазу (AC), и ее активность повышается. AC синтезирует циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), что принципиально необходимо для реализации биологических эффектов опиоидов и ГАМК за счет активации PKA. Активность PKA необходима для передачи сигнала от опиоидных и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов посредством фосфорилирования Mg-зависимых выпрямляющих калиевых каналов типа GIRK. Синтез ГАМК является витамин B<sub>6</sub>-зависимым процессом. Эстрадиол также ингибирует калиевые каналы «малой проводимости» (SK), опосредующие эффекты α- и β-адренергических рецепторов в пирамидальных нейронах гиппокампа, необходимые для функционирования памяти и регуляции процессов возбуждения-торможения в гиппокампе. ER также модулирует активность эндорфинов (β-End). В ГнВГ-нейронах ER посредством сигнальных белков Gα(i) активирует каналы GIRK, необходимые для секреции ГнВГ и, соответственно, для регуляции оси гипофиз–яичники. Долговременные эффекты: во-первых, ER направляется в ядро и там непосредственно активирует транскрипцию сотен генов за счет взаимодействия с ER-чувствительными элементами геномной ДНК (ERE). Во-вторых, ER-опосредованная активация PKA приводит к фосфорилированию белка, связывающего цАМФ-чувствительные элементы ДНК (CREB), который модулирует транскрипцию генов посредством взаимодействия с цАМФ-чувствительным участком ДНК, известным как CRE. В-третьих, активация PKC посредством ER стимулирует сигнальные пути MAP-киназы (Raf-MEK1/2-ERK1/2), которые также регулируют активацию генов.

### Участие ионов калия и магния в реализации нейростероидных ролей эстрогенов

Действие эстрогена на уровни и активность магнийзависимых калиевых каналов важно для осуществления регуляции нейростероидных ролей эстрогенов. Нейростероидами называются стероидные гормоны, активность которых принципиально необходима для нормального развития и функционирования нервной системы. К нейростероидам относят гормоны щитовидной железы, витамины D и A, прогестерон, эстрогены и глюкокортикоиды. Каждый из этих стероидных гормонов активирует специфический рецептор и контролирует транскрипцию многих генов, важных для развития и функционирования мозга [8].

Известны «кратковременные» и «долговременные» нейростероидные эффекты эстрогенов (рис. 3). Эстрадиол достаточно быстро (минуты, часы) изменяет возбудимость гипоталамических нейронов, которые участвуют в поддержке репродуктивной системы, регулировании реакции на стресс, пищевого и мотивированного поведения. Воздействие эстрогена осуществляется на секреторные нейроны, такие как нейроны гонадотропинвысвобождающего гормона (ГнВГ),  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), дофаминовые нейроны и нейроны, секретирующие проопиомеланокортин.

В центральной нервной системе (ЦНС) эстрогены модулируют активацию калиевых каналов, опосредованную G-белковыми рецепторами нейротрансмиттеров. В частности, эстрадиол вмешивается в передачу сигнала от мю-опиоидных рецепторов и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов, на что указывает сниженная степень воздействия агонистов этих рецепторов на активацию Mg-зависимых калиевых каналов типа GIRK. Введение эстрадиола *in vivo* ослабляет действие ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов на калиевые каналы GIRK и уменьшает эффективность агонистов ГАМК-рецепторов [9]. Ингиби-

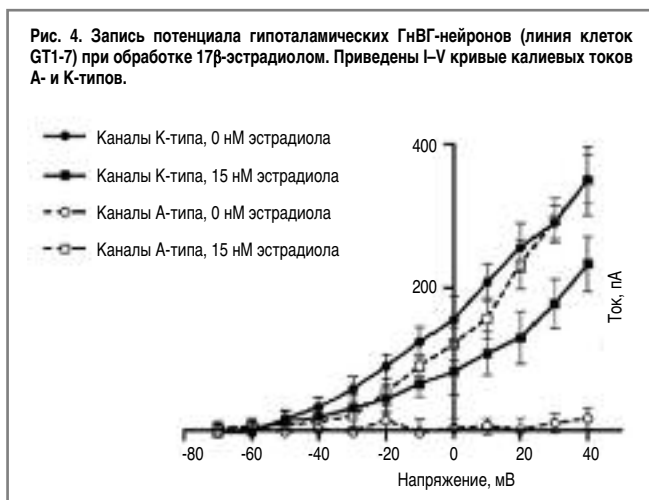
торы фосфолипазы C, протеинкиназы C (PKC), протеинкиназы A (PKA) блокируют действия эстрадиола, подтверждая, что сигнал от ER передается посредством именно этих сигнальных белков (см. рис. 3) [10].

Центральным процессом, важным для поддержания репродуктивной системы (в том числе для секреции эстрогена и прогестерона), является пульсирующая секреция ГнВГ, которая обеспечивается синхронизированной работой специализированных ГнВГ-нейронов. Эстроген оказывает влияние на электрофизиологические свойства ГнВГ-нейронов и пульсирующую секрецию ГнВГ. 17 $\beta$ -эстрадиол влияет на функцию цинксодержащих потенциалзависимых калиевых каналов (Kv4.2, ген KCND2 и др.), которые являются известными модуляторами скорости секреции ГнВГ [11].

Эксперименты на ГнВГ-нейронах в культуре показали, что при добавлении эстрадиола кривые в координатах «ток–напряжение» существенно различались для калиевых Kv4.2-каналов A- и K-типов ( $p < 0,0001$ ); рис. 4. Так, обработка клеток эстрадиолом в течение 24 ч уменьшала амплитуду тока K-типа до  $233 \pm 38$  пА ( $p < 0,001$ ).

Эстрогены модулируют активность калиевых каналов в нейронах пресимпатического паравентрикулярного ядра мозга, причем 17 $\beta$ -эстрадиол избирательно понижал уровни экспрессии в нейронах матричной РНК (мРНК) K-канала Kv4.2 [12]. Количество мРНК каналов Kv4.2 (ген KCND2) и Kv4.3 (ген KCND3) выражали в условных единицах (доля от контроля). По сравнению с плацебо (арахисовое масло) уровни экспрессии мРНК канала Kv4.2 достоверно снижались в  $0,54 \pm 0,06$  у.е. при воздействии эстрогена ( $p < 0,05$ ); рис. 5. Таким образом, калиевые каналы нейронов регулируются эстрогенами и способствуют модуляции скорости пульсации и гормональной секреции ГнВГ-нейронов.

Эстрогены вызывают значительное увеличение высвобождения ацетилхолина, индуцированного калием [13].



В эксперименте *in vivo* эстрогены усиливали холинергическую функцию базальных ядер переднего мозга. Через 6–7 нед после приема эстрадиола значительно увеличивалось высвобождение калийстимулированного ацетилхолина в гиппокампе крыс с овариэктомией, причем данный эффект исчезал после прекращения приема эстрадиола [14].

ER- $\alpha$  опосредует вызываемую эстрогенами стимуляцию К-каналов типа ВКСа в гладкомышечных клетках человека, тем самым опосредуя торможение возбудимости гладкой мускулатуры сосудов [15], что важно для регуляции артериального давления (АД).

### Калий, магний, эстрогены в регуляции АД

Действие эстрогена на уровни и активность магнийзависимых калиевых каналов также важно и для регуляции АД. Известно, что эстрогены способствуют снижению АД. В клиническом исследовании женщин в постменопаузе с гипертонической болезнью 1-й степени, регулярно принимающих 25 мг/сут гидрохлоротиазида ( $n=36$ ), группа участниц была рандомизирована на прием прогестина и эстрогена в течение 1 мес. В группе принимавших стероиды установлено достоверное снижение систолического АД на -7,2 мм рт. ст. и диастолического АД на -4,5 мм рт. ст. по сравнению с плацебо. Кроме того, подтвержден калийсберегающий эффект эстрогенов, который противодействует потерям калия, индуцированным регулярным приемом диуретика [16].

Антигипертензивное действие эстрогенов связано с их действием на магнийзависимые калиевые каналы. Обеспеченность ионами  $K^+$  и  $Mg^{2+}$  – фундаментальное условие для поддержания нормального АД [17]. Делеция гена ER- $\alpha$  приводит к гипертензии на фоне гипернатриемии, гиперренинемии и гипокалиемии. ER- $\alpha$  регулирует экспрессию каналов Scn5a, Atp1a1, Atp1b1, Bsnd, Kcnq1, участвующих в го-

меостазе ионов  $Na^+$  и  $K^+$  в почках. В частности, дефекты генов магнийзависимых калиевых каналов *Bsnd*, *Kcnq1* приводят к синдрому Бартера – разновидности гиперальдостеронизма с гиперплазией юктагломерулярного аппарата почек и резистентностью к сосудосуживающему действию ангиотензина II (АТ II), обусловленной нарушениями передачи сигнала от рецептора АТ II. ER- $\alpha$  также модулирует экспрессию рецепторов, вовлеченных в системную регуляцию АД (*Ghr*, *Gcgr*, *LepR*, *Npy1r*), и генов ренин-ангиотензинового пути (*Rem*, *Agt*, *Ace2*), являясь, таким образом, плейотропным регулятором почечного гомеостаза натрия и калия и, одновременно, АД [18].

В экспериментальной модели спонтанной артериальной гипертензии (АГ) у крыс сочетание фитоэстрогена генистеина (5 мг/кг в сутки) и магния (18 мг/кг в сутки) в течение 30 дней снижало абnormally повышенное АД и эндотелиальную дисфункцию, причем был отмечен синергидный эффект действия фитоэстрогена и магния на АД. Эндотелиальная защита была связана с повышенной активностью магнийзависимого калиевого канала «большой проводимости», активируемого кальцием (ВКСа) [19].

Развитие спонтанной АГ в исследованной модели происходит вследствие повышенного тонуса артерий из-за хронической стойкой деполаризации гладкомышечных клеток. Гиперполяризация этих клеток посредством открытия калиевых каналов (в частности, каналов ВКСа) вызывает увеличение внутрисосудистого давления по механизму отрицательной обратной связи [20]. Эксперимент показал, что в моделях спонтанной АГ по сравнению с интактными крысами происходит достоверное увеличение токов через каналы ВКСа ( $p<0,01$ ). Генистеин и магний предотвращают это увеличение токов через ВКСа до уровней, наблюдаемых в группе интактных контролей (рис. 6) [19]. Таким образом, обеспеченность женщины калием и магнием необходима для поддержания тонуса сосудов, нарушение регуляции которого наблюдается при дисбалансе эстрогенов.

### О магнийвыводящих эффектах терапии эстрогенами

Эстроген-прогестогенные оральные контрацептивы приводят к дозозависимому и достаточно значимому увеличению выведения кальция, натрия и магния [21]. Между эстрогенами, с одной стороны, и магнием и пиридоксином – с другой имеются отношения физиологического антагонизма: ятрогенные эстрогены способствуют снижению обеспеченности организма этими двумя нутриентами. Уровни магния достоверно снижаются во время эстрогеновой (фолликулярной) фазы менструального цикла и обратно пропорционально уровням эстрогена в сыворотке [22].

Физиологический антагонизм между эстрогенами, магнием и пиридоксином существенно усугубляется при пероральном приеме эстрогенсодержащих препаратов, когда концентрации активных эстрогенов в крови и других тка-

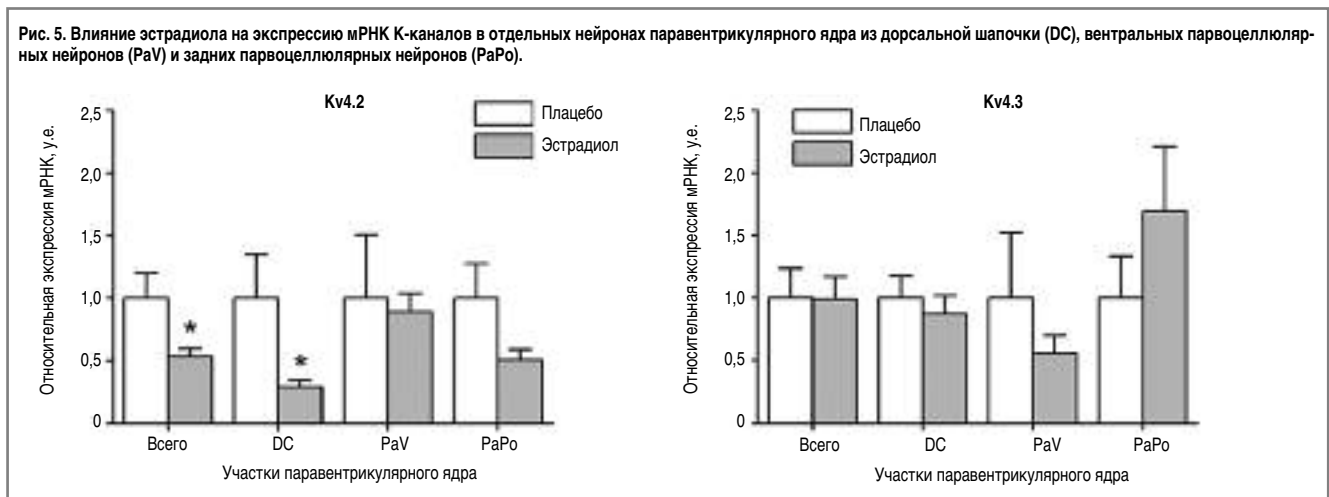
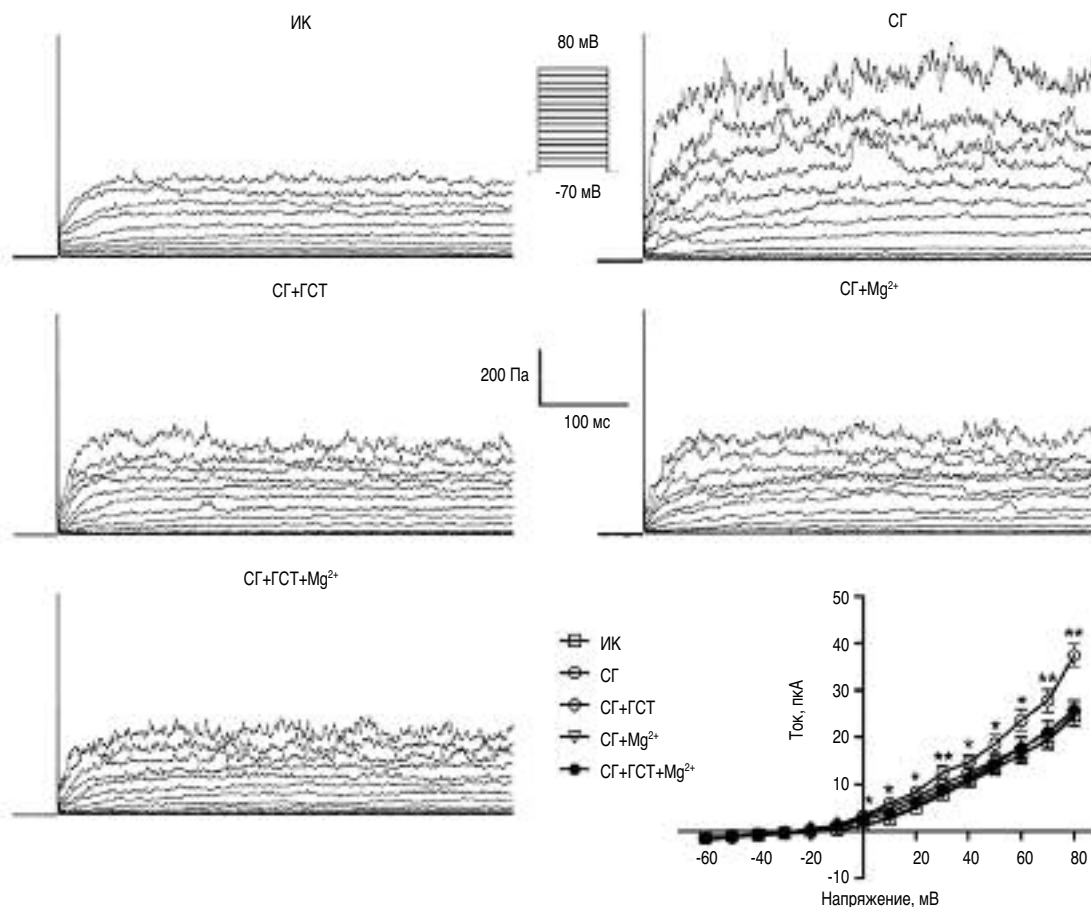


Рис. 6. Влияние приема фитоэстрогена генистеина и магния на токи калиевых каналов ВКСа в клетках артериол в культуре.



\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  по сравнению с ИК. ИК – интактный контроль, СГ – спонтанно гипертензивные, ГСТ – генистеин.

нях могут существенно превышать физиологически допустимые уровни. Существующие клинические и популяционные данные свидетельствуют о том, что даже так называемые низкодозированные оральные контрацептивы достоверно оказывают отрицательное воздействие на статус витамина  $B_6$  у пациенток. Наблюдаемое снижение пиридоксаль-5-фосфата в плазме крови у использующих оральные контрацептивы отражает возрастающий дефицит витамина в организме [23].

Эти и другие молекулярно-физиологические эффекты ЗГТ эстрогенами, которая используется в терапии после удаления яичников, менопаузального синдрома, синдрома поликистозных яичников и др., приводят к таким широко известным побочным эффектам эстрогеновых препаратов, как тошнота, головная боль, рвота, головокружение, депрессия, раздражительность. При приеме эстрогенов *per os* достоверно повышается риск хронической патологии. Например, исследование 16 тыс. женщин, наблюдаемых в течение 6 лет в рамках крупномасштабной исследовательской программы США, известной как Women Health Initiative («Инициатива: женское здоровье», WHI), показало повышение риска ряда заболеваний, включая тромбоз, рак груди и смертность [24].

Эти и другие побочные эффекты эстрогенсодержащих препаратов могут потенциально быть существенно снижены при приеме препаратов магния и пиридоксина (один из витаминеров  $B_6$ ). Данное направление исследования представлено в основном использованием препаратов магния и пиридоксина в терапии предменструального синдрома (ПМС). В 25 двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях была показана эффективность использования высоких доз витамина  $B_6$  (до 100 мг/сут) для лечения ПМС, сочетающегося с депрессиями, мигренозной головной болью, гиперчувствительностью и нагрубанием груди [25]. Исследование 48 пациенток с ПМС [26] показало, что курс терапии препаратом магния и витамина  $B_6$  приводит к

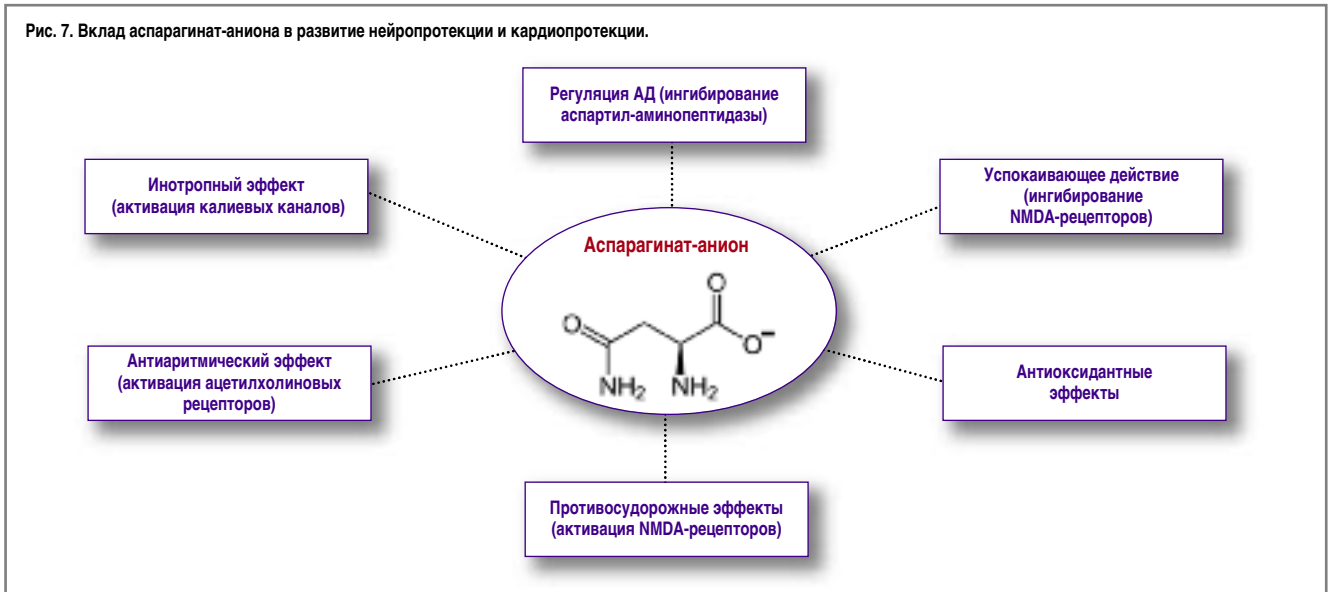
значительному уменьшению таких клинических проявлений ПМС, как раздражительность (89%), масталгия и мастодиния (83%), депрессия (47%), которые значительно уменьшились после курса терапии.

Гипокалиемия, возникающая при использовании эстрогеновых препаратов, может привести к избыточному падению АД и астении, в том числе «вегетососудистой дистонии» (Международная классификация болезней 10-го пересмотра – G90.9). Исследование 103 пациенток с «вегетососудистой дистонией» показало, что прием препарата калия в течение 2 мес приводил к улучшению деформированного электролитного баланса. Установлено повышение уровней калия в эритроцитах на  $+26,4 \pm 7,8$  ммоль/л, в группе плацебо – только на  $+5,1 \pm 4,7$  ммоль/л ( $p = 6,46 \times 10^{-21}$ ). Поднятие уровней в эритроцитах калия сопровождалось уменьшением выраженности соответствующей клинической симптоматики (астении, общей слабости, раздражительности и др.). Прием препарата калия приводил к достоверному снижению биохимических маркеров стресса, клинической симптоматики дефицита калия и магния и способствовал значительному увеличению мышечной силы пациенток по данным динамометрии [27].

### Об использовании солей калия и магния с аспарагинат-анионом

Как было показано выше, ионы калия и магния необходимы для развития кардиопротекторных эффектов эстрогенов. Аспарагинат-анион не только повышает биодоступность магния за счет транспорта  $Mg^{2+}$  внутрь клеток, но и обладает самостоятельными нейропротекторными и кардиопротекторными эффектами. Хемоинформационный анализ показал [28], что аспарагинат-анион может оказывать седативные, противосудорожные, противоаритмические, антиоксидантные эффекты за счет ингибирования избыточной активности N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторов, поддержки активности мускариновых рецепто-

Рис. 7. Вклад аспарагинат-аниона в развитие нейропротекции и кардиопротекции.



ров ацетилхолина, допаминовых рецепторов, а также активации калиевых каналов. Эти молекулярные эффекты аспарагинат-аниона синергичны с действием ионов магния, калия и, кроме того, способствуют осуществлению кардиопротекции (рис. 7).

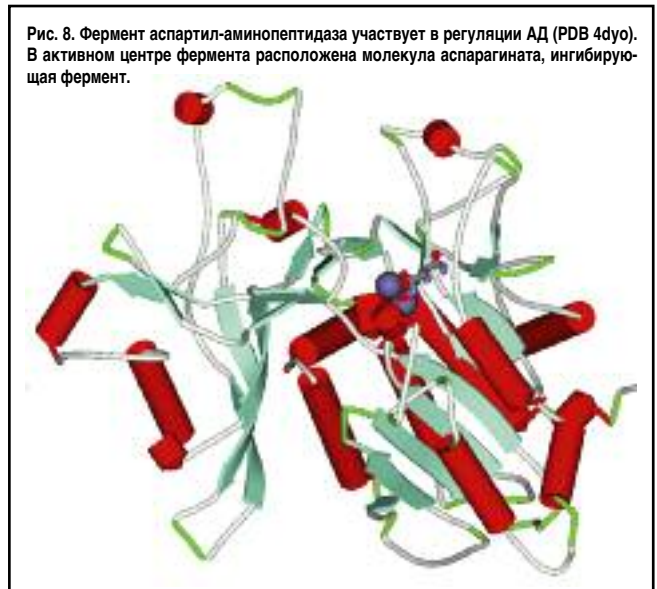
В частности, аспарагинат-анион может ингибировать глутаматные NMDA-рецепторы. Активация NMDA-рецепторов аспаратом и глутаматом оказывает возбуждающее действие на нейроны, поэтому ингибирование NMDA-рецепторов аспарагином будет характеризоваться седативным действием. Кроме того, аспарагинат-анион может ингибировать фермент аспартил-аминопептидазу (рис. 8), конвертирующую АТ II в АТ III в рамках поддержания физиологической активности ренин-ангиотензиновой системы. В отличие от АТ II, АТ III усиливает секрецию пептида аргинин-вазопрессина, повышающего АД [29]. Поэтому ингибирование аспартил-аминопептидазы аспарагинат-анионом будет способствовать нормализации АД.

Полученные в работе И.Ю.Торшина и соавт. количественные оценки антиглутаматного действия аспарагинат-аниона показывают, что аспарагинат-анион может значимо тормозить всасывание аспартата и глутамата нейронами (на 30%) [28]. В результате аспарагинат будет тормозить возбуждающие эффекты глутамата и аспартата на нейроны головного мозга, что клинически проявляется в снижении раздражительности, эмоциональной неустойчивости, устранении перепадов настроения и нарушений сна, улучшении работы памяти. В этом смысле между аспарагинат-анионом и ионами магния (которые являются важнейшим эндогенным ингибитором NMDA-рецепторов) существует выраженный антиглутаматный синергизм. Заметим, что повышенная концентрация глутамата в ЦНС характерна для женщин, страдающих мигренью, головными болями при ПМС и климактерическом синдроме.

### О клинических эффектах пиридоксина

В медицинской среде пиридоксин известен как одна из форм витамина B<sub>6</sub> и как синергист магния, способствующий более полноценному усвоению магния из пищи и фармацевтических препаратов. Однако и сами по себе различные формы витамина B<sub>6</sub> (пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксаль-5-фосфат) участвуют в широком круге метаболических процессов. Пиридоксаль-5-фосфат является кофактором более 100 ферментов организма человека, что обуславливает широкий спектр воздействия пиридоксина на физиологические процессы. Имеющаяся доказательная база позволяет утверждать, что применение препаратов пиридоксина в сочетании с магнием перспективно для поддержки функции почек, сохранения структуры костей, снижения воспаления, онкопротекции, при депрессии и ПМС, а также для профилактики диабета и сердечно-сосудистой патологии [1].

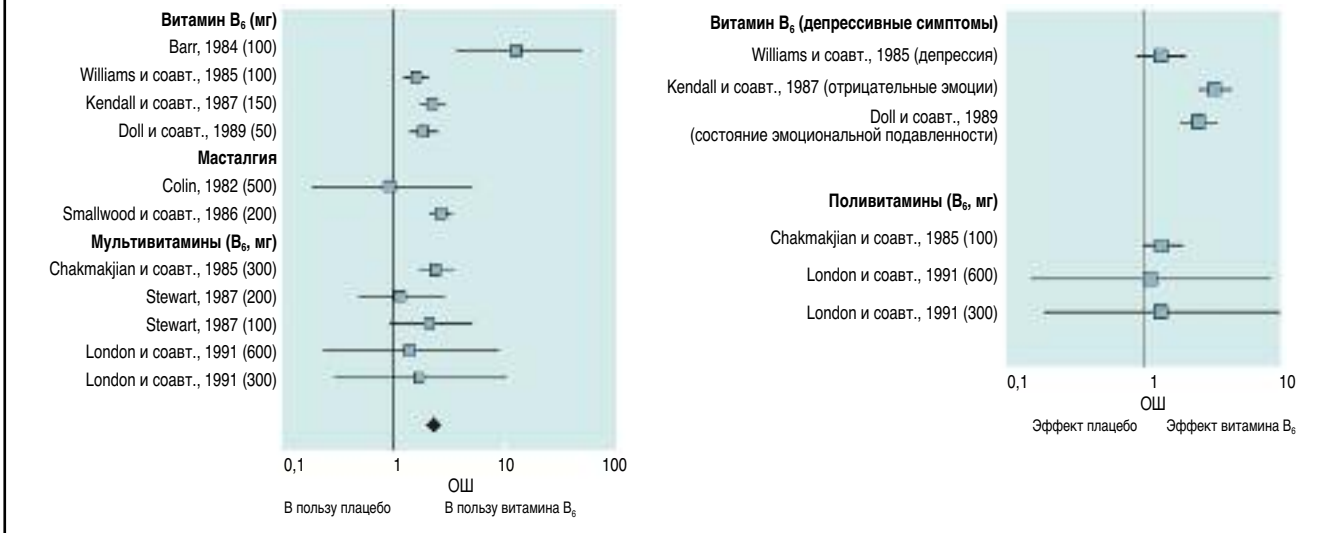
Рис. 8. Фермент аспартил-аминопептидаза участвует в регуляции АД (PDB 4duo). В активном центре фермента расположена молекула аспарагината, ингибирующая фермент.



В клинической практике дефицит витамина B<sub>6</sub> (диагноз E53.1 «Недостаточность пиридоксина» по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) обусловлен зачастую ятрогенными причинами – например, приемом гормональных препаратов на основе эстрогенов per os [29]. Большая физическая нагрузка, беременность, длительный избыток в питании белков, содержащих значительные количества триптофана, метионина, цистеина, прием медикаментов, подавляющих обмен пиридоксина в организме (например, средств для лечения туберкулеза – фтивазида, циклосерина, изониазида, антибиотиков), анемия, кишечные инфекции, гепатиты, ионизирующая радиация – все эти факторы способствуют возникновению дефицита витамина B<sub>6</sub>. Гиповитаминоз B<sub>6</sub> часто сопровождается раздражительностью, заторможенностью, снижением аппетита, тошнотой. При этом дефицит пиридоксина часто сопровождается дефицитом магния. Для гиповитаминоза B<sub>6</sub> характерны сухие дерматиты, гипохромная анемия, склеротические изменения сосудов; в психиатрии описано состояние B<sub>6</sub>-зависимой тревожности.

Широкий спектр воздействия пиридоксина на физиологию, известный из фундаментальных исследований, обуславливает достаточно широкий круг клинических проявлений дефицита пиридоксина и его производных. Пиридоксин даже в сравнительно низких дозах (5 мг/сут, 4 нед) характеризуется самостоятельным противоотечным эффектом (усиливается диурез, возрастает выведение избытка

Рис. 9. Улучшение общего состояния пациенток с ПМС, принимавших разные дозы витамина В<sub>6</sub> (данные систематического анализа [37]). Квадратами отмечены ОШ, 95% ДИ показаны линиями.



жидкости из тканей, несколько снижается АД). Систематический анализ публикаций показал широкую распространенность дефицита витамина В<sub>6</sub> среди пациентов на гемодиализе (24–56%) и позволил рекомендовать им потребление пиридоксина в дозах 10–50 мг/сут [30].

Нарушение процессов воспаления служит одним из основных факторов риска хронической патологии, сердечно-сосудистых, цереброваскулярных, онкологических и обменных заболеваний. В исследовании когорты из 1205 человек в возрасте 45–75 лет измерялись уровни пиридоксальфосфата, С-реактивного белка (СРБ) в плазме. Установлена значимая дозозависимая корреляция между уровнями пиридоксальфосфата и СРБ: увеличение уровней пиридоксальфосфата на каждые 15 нмоль/л было связано со снижением уровней СРБ (средние значения 4,7, 3,6, 3,1 и 2,5 мг/л, для тренда  $p < 0,0001$ ). Концентрация пиридоксальфосфата в плазме также достоверно коррелировала с уровнями глюкозы плазмы ( $r = -0,1, p = 0,0006$ ) и уровнями гликированного гемоглобина ( $r = -0,08, p = 0,006$ ) – при повышении уровней пиридоксальфосфата уровни глюкозы и гликированного гемоглобина достоверно снижаются [31].

Пиридоксаль-5'-фосфат, активная форма витамина В<sub>6</sub>, является важным кофактором нескольких ферментов, в том числе декарбоксилазы ароматических аминокислот, катализирующей заключительный этап синтеза нейромедиаторов дофамина и серотонина. Антистрессорный эффект пиридоксина был показан экспериментально и клинически [32]. Низкие уровни пиридоксина в плазме ассоциированы с симптомами депрессии [33]. Повышенное АД является одним из принципиальных компонентов стресса, и диетический дефицит витамина В<sub>6</sub> также связан с повышенным давлением [34]. Лечение пациентов с гипертензией препаратами пиридоксина позволяет существенно сократить систолическое и диастолическое АД, уровни адреналина и норадреналина в плазме крови [35].

Крупномасштабные исследования показывают положительный эффект достаточной диетарной обеспеченности витамином В<sub>6</sub> на симптоматику депрессии также и в пожилом возрасте. Более высокое потребление витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> было связано с уменьшением риска возникновения депрессии (по шкале Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CESDS) после поправок на возраст, пол, этническую принадлежность, образование, доход и употребление антидепрессантов [36].

Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований подтвердил эффективность пиридоксина в терапии ПМС – комплекса психологических и соматических симптомов, регулярно повторяющихся в лютеиновой фазе менструального цикла и снижающихся с началом менструации. Метаанализ включил 9 опублико-

ванных рандомизированных исследований (суммарно 940 пациенток с ПМС). При сравнении с плацебо применение пиридоксина способствовало улучшению состояния пациенток с ПМС (рис. 9). Шансы того, что состояние пациенток улучшается при приеме препаратов пиридоксина, были в 2,3 раза выше по сравнению с плацебо (отношение шансов – ОШ 2,32, 95% доверительный интервал – ДИ 1,95–2,54). Для симптомов депрессии ОШ по сравнению с плацебо составило 1,69 (95% ДИ 1,39–2,06). Таким образом, витамин В<sub>6</sub> в дозах порядка 100 мг/сут весьма полезен в лечении ПМС и предменструальной депрессии [37].

Эстрогены, особенно при пероральном приеме, увеличивают риск тромбофилии. Витамин В<sub>6</sub>, напротив, тормозит агрегацию тромбоцитов, особенно при совместном приеме с магнием. Тормозящее влияние витамина В<sub>6</sub> на агрегацию тромбоцитов опосредовано активацией рецепторов простагландина Е<sub>1</sub> [38].

Оптимальный эстрогеновый фон защищает женщину от сердечно-сосудистой патологии. Однако в климактерическом периоде уровни эстрогенов падают, что приводит к повышению риска сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии (в частности, ишемической болезни сердца).

Обеспеченность пиридоксином важна для профилактики ишемической болезни сердца. В крупномасштабном исследовании когорты медсестер Nurses Health Study (n=32 826) оценивалось соотношение между уровнями витамина В<sub>6</sub> (пиридоксальфосфат) натощак и риском развития инфаркта миокарда у женщин. У 239 участниц был диагностирован инцидент инфаркта миокарда. Сравнение подгруппы участниц с самыми высокими уровнями витамина В<sub>6</sub> (>70 пмоль/л) с подгруппой с самыми низкими уровнями (<27 пмоль/мл) показало 78% снижение риска инфаркта миокарда (ОШ 0,22, 95% ДИ 0,09–0,55,  $p = 0,05$ ) [39].

Одним из наиболее известных комплексов с калием, магнием и пиридоксином является Плюс Витамин В<sub>6</sub> «Панангин», действующим началом которого являются аспарагинаты калия и магния, а также пиридоксаль гидрхлорид. Аспарагинаты калия и магния характеризуются высокой биодоступностью (более 30%) и низкой токсичностью (полужетельная доза более 400 мг/кг) по сравнению с неорганическими солями (хлориды, сульфаты и др.). Аспарагинат калия является компонентом метаболизма (полужетельная доза более 400 мг/кг) по сравнению с неорганическими солями (хлориды, сульфаты и др.). Аспарагинат калия является компонентом метаболизма (полужетельная доза более 400 мг/кг) по сравнению с неорганическими солями (хлориды, сульфаты и др.). Аспарагинат калия является компонентом метаболизма (полужетельная доза более 400 мг/кг) по сравнению с неорганическими солями (хлориды, сульфаты и др.). Аспарагинат калия является компонентом метаболизма (полужетельная доза более 400 мг/кг) по сравнению с неорганическими солями (хлориды, сульфаты и др.).



кислоты ассоциированы с повышением риска АГ. В климактерическом синдроме мочевая кислота может усиливать дискомфорт и боли в суставах, возникающие вследствие снижения метаболизма белка и кальция – главного строительного материала костей. При снижении уровня эстрогенов может наблюдаться избыточная активность остеокластов, разрушающих костную ткань.

Новый европейский комплекс Плюс Витамин В<sub>6</sub> «Панангин» содержит умеренные дозы микронутриентов [в 1 таблетке – калия аспарагинат 158 мг (36 мг элементного К<sup>+</sup>), магния аспарагинат 140 мг (12 мг элементного Mg<sup>2+</sup>) и витамин В<sub>6</sub> (0,6 мг)], что позволяет принимать его длительное время (3–6 мес) для поддержки функции эстрогенов пациентам с диагнозами Е87.6 «Гипокалиемиа», Е61.2 «Гипомагниемия», Е53.1 «Недостаточность пиридоксина».

## Заключение

Органические соли калия и магния в сочетании с пиридоксином способствуют осуществлению биологических эффектов эстрогенов. В менопаузальный период и при некоторых патологических состояниях (например, при удалении яичника) у женщин отмечаются весьма низкие уровни эстрогенов. Негативные последствия гипострогении существенно утяжеляются на фоне дефицитов калия, магния и пиридоксина. С одной стороны, дефицит магния будет нарушать транслокацию ER в ядро и регуляцию калиевых каналов, участвующие в поддержке АД. С другой – дефициты ионов калия и магния в ЦНС приводят к нарушению реализации нейростероидных эффектов эстрогенов, что способствует формированию дисбаланса нейротрансмиттеров ГАМК, адреналина, опиоидов, ацетилхолина. Поэтому восполнение дефицита эстрогенов в ходе ЗГТ обязательно следует сопровождать приемом калия, магния и пиридоксина.

## Литература/References

1. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА и др. Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в различные возрастные периоды. *Пробл. репродукции*. 2013; 6: 86–96. / Gromova OA, Torsbin IYu, Limanova OA i dr. *Sravnitelnoe issledovanie dokazatelnoi bazy effektivnosti i bezopasnosti primeniia peroralnoi i transdermalnoi form zamestitelnoi gormonalnoi terapii estrogenami u zhenshchin v razlichnye vozrastnye periody. Probl. reproduktivnoi. 2013; 6: 86–96. [in Russian]*
2. Ребров ВГ, Громова ОА. Витамин В<sub>6</sub> и микроэлементы. М.: ГЕОТАР, 2008. / Rebrov V.G., Gromova O.A. *Vitaminy, makro- i mikroelementy*. М.: GEOTAR, 2008. [in Russian]
3. Torsbin I, Gromova O. *Magnesium: fundamental studies and clinical practice*. NY: Nova Biomedical Publishers, 2011.
4. Torsbin IYu. *Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine*. NY: Nova Biomedical Publishers, 2007; p. 35–67.
5. Fukai F, Murayama A. Association and dissociation of estrogen receptor with estrogen receptor-binding factors is regulated by Mg<sup>2+</sup>. *J Biochem* 1984; 95 (4): 1227–30.
6. Chiniarzadeh A, Muniandy S, Salleh N. Estrogen, progesterone, and genistein differentially regulate levels of expression of alpha-, beta-, and gamma-epithelial sodium channel (ENaC) and alpha-sodium potassium pump (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase) in the uteri of sex steroid-deficient rats. *Theriogenology* 2015; 84 (6): 911–26.
7. Knudsen JF. Estrogen (EB) and EB + progesterone (P) induced changes in pituitary sodium, potassium adenosine triphosphatase activity (ATPase). *Endocr Res Commun* 1976; 3 (5): 281–95.
8. Harms LR, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. Vitamin D and the brain. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25 (4): 657–69.
9. Kelly MJ, Qiu J, Wagner EJ, Ronnekleiv OK. Rapid effects of estrogen on G protein-coupled receptor activation of potassium channels in the central nervous system (CNS). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002; 83 (1–5): 187–93.
10. Kelly MJ, Qiu J, Ronnekleiv OK. Estrogen modulation of G-protein-coupled receptor activation of potassium channels in the central nervous system. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1007: 6–16.
11. Farkas I, Varju P, Liposits Z. Estrogen modulates potassium currents and expression of the Kv4.2 subunit in GT1-7 cells. *Neurochem Int* 2007; 50 (4): 619–27.
12. Lee SK, Ryu PD, Lee SY. Estrogen replacement modulates voltage-gated potassium channels in rat presympathetic paraventricular nucleus neurons. *BMC Neurosci* 2013; 14: 134.
13. Gibbs RB, Hasbath A, Johnson DA. Effects of estrogen on potassium-stimulated acetylcholine release in the hippocampus and overlying cortex of adult rats. *Brain Res* 1997; 749 (1): 143–6.
14. Gabor R, Nagle R, Johnson DA, Gibbs RB. Estrogen enhances potassium-stimulated acetylcholine release in the rat hippocampus. *Brain Res* 2003; 962 (1–2): 244–7.
15. Han G, Yu X, Lu L et al. Estrogen receptor alpha mediates acute potassium channel stimulation in human coronary artery smooth muscle cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316 (3): 1025–30.
16. Preston RA, Norris PM, Alonso AB et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. *Menopause* 2007; 14 (3 Pt1): 408–14.
17. Юдина Н.В., Торшин ИЮ, Громова ОА и др. Обеспеченность ионами калия и магния – фундаментальное условие для поддержания нормального артериального давления. *Кардиология*. 2016; 10: 80–9. / Yudin N.V., Torsbin IYu, Gromova O.A. i dr. *Obespechennost ionami kaliia i magniia – fundamentalnoe uslovie dlia podderzhanii normalnogo arterialnogo davleniia. Kardiologiya*. 2016; 10: 80–9. [in Russian]
18. Tremblay AM, Dufour CR, Ghabremani M et al. Physiological genomics identifies estrogen-related receptor alpha as a regulator of renal sodium and potassium homeostasis and the renin-angiotensin pathway. *Mol Endocrinol* 2010; 24 (1): 22–32.
19. Sun L, Zhao T, Ju T et al. A Combination of Intravenous Genistein Plus Mg<sup>2+</sup> Enhances Antihypertensive Effects in SHR by Endothelial Protection and BKCa Channel Inhibition. *Am J Hypertens* 2015; 28 (9): 1114–20.
20. Amberg GC, Bonev AD, Rossow CF et al. Modulation of the molecular composition of large conductance, Ca(2+) activated K(+) channels in vascular smooth muscle during hypertension. *J Clin Invest* 2003; 112 (5): 717–24.
21. Goulding A, McChesney R. Oestrogen-progestogen oral contraceptives and urinary calcium excretion. *Clin Endocrinol* 1977; 6 (6): 449–54.
22. Munejyrci-Delale O, Nacharaju VL, Dalloul M et al. Serum ionized magnesium and calcium in women after menopause: inverse relation of estrogen with ionized magnesium. *Fertil Steril* 1999; 71 (5): 869–72.
23. Wilson SM, Bivins BN, Russell KA, Bailey LB. Oral contraceptive use: impact on folate, vitamin B(6), and vitamin B(1)(2) status. *Nutr Rev* 2011; 69 (10): 572–83.
24. Heiss G, Wallace R, Anderson GL et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008; 299 (9): 1036–45.
25. Higdon J. *An Evidence-Based Approach to Vitamins and Minerals*. New York – Stuttgart, 2005.
26. Лебедев В.А. и др. Клиническое значение дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом. *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2008; 7 (1): 77–82. / Lebedev V.A. i dr. *Klinicheskoe znachenie defitsita magniia u zhenshchin s predmenstrual'nym sindromom. Vopr. ginekologii, akusberstva i perinatologii*. 2008; 7 (1): 77–82. [in Russian]
27. Егорова Е.Ю., Торшин ИЮ, Громова ОА, Мартынов АИ. Применение кардиоинтервалографии для скрининговой диагностики и оценки эффективности коррекции дефицита магния и коморбидных ему состояний. *Терапевт. арх.* 2015; 8: 16–28. / Egorova E.Yu., Torsbin IYu, Gromova O.A., Martynov A.I. *Primenenie kardiointervalografii dlia skriningovoi diagnostiki i otsenki effektivnosti korrreksii defitsita magniia i komorbidnykh emu sostoianii. Terapevt. arkh.* 2015; 8: 16–28. [in Russian]
28. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М.: МЦНМО, 2012. / Torsbin IYu, Gromova O.A. *Ekspertnyi analiz dannykh v molekuliarnoi farmakologii*. М.: MTSNMO, 2012. [in Russian]
29. Yugandhar VG, Clark MA. Angiotensin III: a physiological relevant peptide of the renin angiotensin system. *Peptides* 2013; 46: 26–32. DOI: 10.1016/j.peptides.2013.04.014
30. Corken M, Porter J. Is vitamin B(6) deficiency an under-recognized risk in patients receiving haemodialysis? A systematic review: 2000–2010. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16 (7): 619–25.
31. Shen J, Lai CQ, Mattei J et al. Association of vitamin B-6 status with inflammation, oxidative stress, and chronic inflammatory conditions:

- the Boston Puerto Rican Health Study. Am J Clin Nutr* 2010; 91 (2): 337–42.
32. Bell IR, Edman JS, Morrow FD et al. Brief communication. Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, and B<sub>6</sub> augmentation of tricyclic antidepressant treatment in geriatric depression with cognitive dysfunction. *J Am Coll Nutr* 1992; 11 (2): 159–163.
  33. Hvas AM, Juul S, Bech P, Nexø E. Vitamin B<sub>6</sub> level is associated with symptoms of depression. *Psychother Psychosom* 2004; 73 (6): 340–3.
  34. Lal KJ, Daksbinamurti K. The relationship between low-calcium-induced increase in systolic blood pressure and vitamin B<sub>6</sub>. *J Hypertens* 1995; 13 (3): 327–32.
  35. Van Dijk RA, Rauwerda JA, Steyn M et al. Long-term homocysteine-lowering treatment with folic acid plus pyridoxine is associated with decreased blood pressure but not with improved brachial artery endothelium-dependent vasodilation or carotid artery stiffness: a 2-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (12): 2072–9.
  36. Skarupski KA, Tangney C, Li H et al. Longitudinal association of vitamin B-6, folate, and vitamin B-12 with depressive symptoms among older adults over time. *Am J Clin Nutr* 2010; 92 (2): 330–5.
  37. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW et al. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ* 1999; 318 (7195): 1375–81.
  38. Kobzar G, Mardla V, Ratsep I, Samel N. Effect of vitamin B(6) vitamers on platelet aggregation. *Platelets* 2009; 20 (2): 120–4.
  39. Page JH, Ma J, Chiuve SE et al. Plasma vitamin B(6) and risk of myocardial infarction in women. *Circulation* 2009; 120 (8): 649–55.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Громова Ольга Алексеевна** – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА, зам. дир. по научной работе РСЦ ИМ под эгидой ЮНЕСКО при ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: unesco.gromova@gmail.com

**Торшин Иван Юрьевич** – канд. физ.-мат. наук, доц. каф. «Интеллектуальные системы» ФГАОУ ВО МФТИ

**Томилова Ирина Константиновна** – д-р мед. наук, зав. каф. биохимии ФГБОУ ВО ИвГМА

**Джиджихия Лела Константиновна** – канд. мед. наук, врач ГБУЗ МОНИИАГ

**Керимкулова Надежда Вячеславовна** – канд. мед. наук, доц., зав. каф. акушерства и гинекологии педиатрического фак-та ФГБОУ ВО ИвГМА