

УДК 615.03 + 577.16



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА В₆

О.А. Загубная^{1,2}, Я.Р. Нарциссов^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии, 115404, Россия, г. Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14

² Группа биомедицинских исследований (BiDiPharma GmbH), 22962, Германия, Зик, Бюльтбек, 5

E-mail: yn_brg@icmph.org

Получена 10.10.2022

После рецензирования 15.11.2022

Принята к печати 10.12.2022

Цель. Анализ молекулярных механизмов, определяющих возможность использования витамина В₆ в клинической практике для коррекции различных патологических состояний.

Материалы и методы. В качестве инструментов проведения исследования использовались информационно-поисковые (Scopus, PubMed) и библиотечные (eLibrary) базы данных. В ряде случаев для семантического поиска использовалось приложение ResearchGate. В работе осуществлялся анализ и обобщение научной литературы по теме исследования, охватывающей период с 1989 по настоящее время.

Результаты. Показано, что все химические формы витамина В₆ способны проникать через мембраны большинства клеток путем свободной диффузии, при этом внутри формируют фосфорилированные формы. Пиридоксальфосфат является биологически важным метаболитом, непосредственно участвующим в качестве кофактора во множестве внутриклеточных реакций. Потребности в данном кофакторе зависят от возраста, пола и состояния пациента. Особую роль в потреблении витамина В₆ играет беременность и период лактации. В большинстве случаев сбалансированное питание позволяет обеспечить приемлемый уровень данного витамина. В то же время его дефицит приводит к развитию целого ряда патологических состояний, включающих нейродегенеративные заболевания, воспаление и диабет. Также возможны негативные проявления со стороны центральной нервной системы при избыточном потреблении В₆.

Заключение. Восполнение уровня витамина В₆ при его выявленном дефиците является необходимым условием успешной терапии заболеваний центральной нервной системы, диабета и коррекции иммунного статуса пациентов. При этом необходимо соблюдать сбалансированный прием данного кофактора во избежание негативных эффектов на метаболизм при его переизбытке.

Ключевые слова: пиридоксин; пиридоксальфосфат; метаболизм; витамин В₆.

Список сокращений: PN – пиридоксин; PM – пиридоксамин; PL – пиридоксаль; PNP – пиридоксинфосфат; PMP – пиридоксаминфосфат; PLP – пиридоксальфосфат; PNG – пиридоксингликозид; PDXK – пиридоксалькиназа; PNPO – пиридоксин(амин)фосфатоксидаза; ALP – тканенеспецифическая алкалинфосфатаза; PDXP – пиридоксаль(пиридоксин/пиридоксамин)фосфатаза; AT – аминотрансфераза; DH – альдегиддегидрогеназа; PNGH – пиридоксингликозидгидролаза; LPH – лактаза-флоретингидролаза; AOX – альдегидоксидаза; E-PLP – связанный с ферментом пиридоксальфосфат; E-PMP – связанный с ферментом пиридоксаминфосфат; PCP – рекомендуемая суточная потребность; POX – L-пипексалооксидаза; PYRC – Δ1-пирролин-5-карбоксилатредуктаза; AASA, α-аминоадипат-6-полуальдегид; AASDH – антиквитин (α-аминоадипат-6-полуальдегиддегидрогеназа); AADAT – α-аминоадипатаминотрансфераза; P6C – L-Δ1-пиперидин-6-карбоксилат; P5C – L-Δ1-пирролин-5-карбоксилат, KYN – кинуренин; KYNA – кинурениновая кислота; XA – ксантурениновая кислота; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; КПГ – конечные продукты гликирования; АФК – активные формы кислорода; CRP – С-реактивный белок; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; IL-1b – интерлейкин-1b; IL-6 – интерлейкин-6; WBC – число белых кровяных телец; ATP – аденозинтрифосфат; ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ЦНС – центральная нервная система; MMT – митохондриальный мембранный транспортер; ROS – реактивные формы кислорода; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

Для цитирования: О.А. Загубная, Я.Р. Нарциссов. Молекулярные механизмы, лежащие в основе терапевтического действия витамина В₆. *Фармация и фармакология*. 2022;10(6):500-514. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-500-514

© О.А. Загубная, Я.Р. Нарциссов, 2022

For citation: O.A. Zagubnaya, Y.R. Nartsissov. Molecular mechanisms underlying therapeutic action of vitamin В₆. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(6):500-514. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-6-500-514

MOLECULAR MECHANISMS UNDERLYING THERAPEUTIC ACTION OF VITAMIN B₆

O.A. Zagubnaya^{1,2}, Y.R. Nartsissov^{1,2}

¹ Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology,
Bldg 14, 24, 6th Radialnaya St., Moscow, Russia, 115404

² Biomedical Research Group, BiDiPharma GmbH,
5, Bültbek, Siek, Germany, 22962

E-mail: yn_brg@icmph.org

Received 10 Oct 2022

After peer review 15 Nov 2022

Accepted 10 Dec 2022

The aim of the study was to analyze the molecular mechanisms that determine the possibility of using vitamin B₆ in clinical practice for the correction of various pathological conditions.

Materials and methods. Information retrieval (Scopus, PubMed) and library (eLibrary) databases were used as research tools. In some cases, the ResearchGate application was used for a semantic search. The analysis and generalization of the scientific literature on the topic of research, covering the period from 1989 to the present, has been carried out in the work.

Results. It has been shown that all chemical forms of vitamin B₆ are able to penetrate the membranes of most cells by free diffusion, while forming phosphorylated forms inside. Pyridoxal phosphate is a biologically important metabolite that is directly involved as a cofactor in a variety of intracellular reactions. Requirements for this cofactor depend on the age, sex and condition of the patient. Pregnancy and lactation play a special role in the consumption of vitamin B₆. In most cases, a balanced diet will provide an acceptable level of this vitamin. At the same time, its deficiency leads to the development of a number of pathological conditions, including neurodegenerative diseases, inflammations and diabetes. Negative manifestations from the central nervous system are also possible with an excessive consumption of B₆.

Conclusion. Replenishment of the vitamin B₆ level in case of its identified deficiency is a necessary condition for the successful treatment of the central nervous system diseases, diabetes and correction of patients' immune status. At the same time, it is necessary to observe a balanced intake of this cofactor in order to avoid negative effects on metabolism in case of its excess.

Keywords: pyridoxine; pyridoxal phosphate; metabolism; vitamin B₆

Abbreviations: PN – pyridoxine; PM – pyridoxamine; PL – pyridoxal; PNP – pyridoxine phosphate; PMP – pyridoxamine phosphate; PLP – pyridoxal phosphate; PNG – pyridoxine glycoside; PDXK – pyridoxalkinase; PNPO – pyridoxine(amine) phosphate oxidase; ALP – tissue non-specific alkaline phosphatase; PDXP – pyridoxal(pyridoxine/pyridoxamine)phosphatase; AT – aminotransferase; DH – aldehyde dehydrogenase; PNGH – pyridoxine glycoside hydrolase; LPH – lactase-phloretin hydrolase; AOX – aldehyde oxidase; E-PLP – enzyme-linked pyridoxal phosphate; E-PMP – enzyme-bound pyridoxamine phosphate; RDM – recommended daily maintenance; POX – L-pipecolate oxidase; PYRC – Δ1-pyrroline-5-carboxylate reductase; AASA – α-amino adipate-6-semialdehyde; AASDH – antiquitin (α-amino adipate-6-semialdehyde dehydrogenase); AADAT – α-amino adipate aminotransferase; P6C – L-Δ1-piperidine-6-carboxylate; P5C – L-Δ1-pyrroline-5-carboxylate; KYN – kynurenine; KYNA – kynurenic acid; XA – xanthurenic acid; PUFAs – polyunsaturated fatty acids; AGEs – advanced glycation end product; ROS – reactive oxygen species; CRP – C-reactive protein; TNF-α – tumor necrosis factor-α; IL-1b – interleukin-1b; IL-6 – interleukin-6; WBCs – number of white blood cells; ATP – adenosine triphosphate; GABA – gamma aminobutyric acid; CNS – central nervous system; MMT – mitochondrial membrane transporter; BBB – blood-brain barrier.

ВВЕДЕНИЕ

Витамин B₆ – один из жизненно важных водорастворимых витаминов. Его открытие относится к началу XX века, которое произошло в результате поиска лекарственного средства от пеллагры [1]. В растворе данный витамин присутствует в виде 3 основных химических форм (витамеров) – спирта, альдегида и амина. В кислой среде витамин B₆ стабилен, но становится крайне нестабильным в нейтральной или щелочной среде, особенно при нагревании или на свету [2]. Хотя химические формы витамина B₆ относительно многообразны, только фосфорилированная форма альдегида выполняет функцию кофермента в организмах млекопитающих. Основной метаболизм данного витамина происходит в печени, однако и другие ткани обладают соответствующей метаболической активностью. При

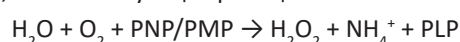
этом продуктом катаболизма витамина B₆ является пиридоксин(амино)фосфат (4-pyridoxic acid, PA).

Среди биохимических реакций, непосредственно участвующих в метаболизме витамина B₆, необходимо выделить несколько ключевых ферментов (Рис. 1), в число которых входят:

- пиридоксалькиназа (PDXK, pyridoxal kinase, EC 2.7.1.35), кофакторы каталитической активности: ионы двухвалентных металлов (Mg²⁺, Zn²⁺, Co²⁺, Mn²⁺); соответствующая реакция:



- пиридоксин(амино)фосфатоксидаза (PNPO, pyridoxine-5'-phosphate oxidase, EC 1.4.3.5), кофактор каталитической активности: флавиномононуклеотид (FMN); соответствующая реакция:



• тканенеспецифическая алкалинфосфатаза (ALP, tissue nonspecific alkaline phosphatase, EC 3.1.3.1), кофакторы каталитической активности: Mg^{2+} , Zn^{2+} ; соответствующая реакция:



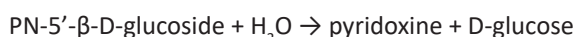
• пиридоксаль(пиридоксин/пиридоксамин) фосфатаза (PDXP pyridoxal(pyridoxine/pyridoxamine) phosphatase, EC 3.1.3.74), кофактор каталитической активности: Mg^{2+} ; соответствующая реакция:



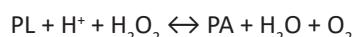
• аминотрансфераза (AT, aminotransferase, EC 2.6.1.54); соответствующая реакция:



• пиридоксингликозидгидролаза (PNGH, PNG hydrolase, EC 3.2.1.62) и/или LPH – лактаза-флоретингидролаза (lactase-phloretin hydrolase, EC 3.7.1.4); соответствующая реакция:



• альдегидоксидаза (AOX, aldehyde oxidase, EC 1.2.3.1), кофакторы каталитической активности: $[2Fe\text{-}2S]$ кластеры, FAD, Мо-молибдоптерин; соответствующая реакция:



Совокупность вышеупомянутых ферментов формирует пулы внутриклеточных производных витамина B_6 и предопределяет соответствующие уровни активности метаболических процессов, непосредственно сопряженных с участием пиридоксальфосфата. Примечательно, что отдельные типы бактерий кишечной микрофлоры человека способны синтезировать витамин B_6 в форме пиридоксальфосфата из дезоксиксилулозы 5'-фосфата и 4-фосфогидрокситреонина, а также из глицеральдегид-3-фосфата и D-рибулозы 5'-фосфата. Данными путями биосинтеза обладают следующие бактерии: бактероиды (*Bacteroides fragilis* и *Prevotella copri*), актинобактерии (*Bifidobacterium longum* и *Collinsella aerofaciens*) и протеобактерии (*Helicobacter pylori*) [3]. Несмотря на достаточно обширную информацию о воздействии на биохимические процессы данного представителя группы водорастворимых витаминов, на сегодняшний день нет до конца обоснованного представления о возможности его применения при различных патологических состояниях и молекулярных процессах, лежащих в основе предполагаемых положительных эффектов.

ЦЕЛЬ. Анализ молекулярных механизмов, лежащих в основе эффектов витамина B_6 , а также оценка возможности применения данного витамина при различных патологических состояниях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве инструментов проведения исследования использовались информационно-поисковые (Scopus, PubMed) и библиотечные

(eLibrary) базы данных. В ряде случаев для семантического поиска использовалось приложение ResearchGate. В работе осуществлялся анализ и обобщение научной литературы по теме исследования, охватывающей период с 1989 по ноябрь 2022 года. При поиске использовались следующие ключевые слова и комбинации слов: пиридоксальфосфат, рекомендуемая суточная потребность в витамине B_6 , дефицит витамина B_6 , pyridoxal phosphate, pyridoxine, PLP, vitamin B_6 metabolic pathways, PLP-dependent enzymes, pyridoxal phosphate-dependent reactions, vitamin B_6 daily intake, vitamin B_6 deficiency, pyridoxal phosphate and oxidative phosphorylation, PLP-dependent epilepsy, pyridoxal phosphate and diabetes, vitamin B_6 therapy, pyridoxine toxicity.

Для описания метаболизма производных B_6 с применением соответствующей классификации ферментов, катализируемых им реакций, а также участвующих кофакторов использовалась база данных BRENDA (<https://www.brenda-enzymes.org>). При детализации процессов поступления и распределения витамина B_6 в организме были использованы карты метаболических путей информационной базы данных KEGG (<https://www.kegg.jp>). Для построения химических формул и иллюстраций применялся программный пакет Corel Draw 2018/2022.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поступление и распределение витамина B_6 в организме

Отличительной особенностью пиридоксала (PL) и его производных является различие между биологически значимой активной формой витамина и той формой, которая способна проникать внутрь клеток.

Фосфорилированные формы витаминов B_6 и пиридоксингликозид не абсорбируются в кишечнике, поэтому они подлежат дефосфорилированию кишечными фосфатазами (PDXP) и дегликозилированию гидролазами (PNGH/LPH) [5]. Для витаминов B_6 показана абсорбция в кишечнике посредством пассивной диффузии [6, 7]. Возможно, существует транспорт витаминов B_6 при помощи переносчиков тиамина (THTR), которые относятся к семействам SLC19A2 и SLC19A3 и функционируют в кислой среде тонкого кишечника или других тканях [8]. Абсорбция витамина B_6 повышается при увеличении уровня транскрипции переносчиков (при дефиците пиридоксальфосфата), а также под действием протеинкиназы A. В свою очередь, при повышении внутриклеточного уровня цАМФ наблюдается значительное ингибирование абсорбции витамина B_6 , которая также чувствительна к действию диуретика амилорида [7].

После абсорбции клетками тонкого кишечника витамин B_6 рефосфорилируется соответствующими киназами (PDXK) и конвертируется в пиридоксальфосфат или с током крови доставляется в печень. В печени также происходит рефосфорилирование и конвертирование пиридоксинфосфата (PNP) и пиридоксаминфосфата (PMP) в пиридоксальфосфат (PLP) пиридоксин(амин)фосфатоксидазой (PNPO). Хотя данный процесс происходит в основном в печени, PNPO экспрессируется и во многих других тканях. Из печени через синусоидные капилляры PLP экспортируется в связанном состоянии с остатком лизина 190 альбумина [9].

Если потребление витаминов B_6 превышает необходимый уровень, PLP дефосфорилируется пиридоксальфосфатазой (PDXP) и окисляется альдегидоксидазой (AOX) до пиридоксиновой кислоты (PA). Показано также, что за процесс окисления PL может отвечать альдегиддегидрогеназа (ALDH, EC 1.2.1.4) и пиридоксаль оксидаза (PO, EC 1.2.3.8). Пиридоксиновая кислота выводится из организма с мочой, что составляет более 90% всего экскретируемого витамина B_6 [10].

Проникновение через клеточную мембрану большинства тканей осуществляется путем пассивной диффузии, исключением является проникновение через мембрану митохондрий и эритроцитов, после дефосфорилирования тканенеспецифичными алкалинфосфатазами (ALP) – эктоферментами, пришитыми к клеточным мембранам гликофосфатидилинозитолом (фосфоглицеридными якорями, GPI Anchors – glycosylphosphatidylinositol anchors). Возможно, PL проходит через гематоэнцефалический барьер посредством облегченной диффузии с использованием переносчика и «депонируется» внутри клеток мозга или сосудистого сплетения (CP) путем фосфорилирования PDXK [7]. Помимо печени, сосудистое сплетение является единственным органом, способным быстро мобилизовать PLP, что объясняет его высокую долю в цереброспинальной жидкости (CSF) относительно общего количества в организме, которая у человека составляет 38% [11].

Показано возможное участие переносчиков в процессе транспорта PL внутрь митохондрий, эритроцитов или через гематоэнцефалический барьер у человека, хотя соответствующие белки и кодирующие их синтез гены еще не определены. Тем не менее, у дрожжей за транспорт пиридоксина через цитоплазматическую мембрану отвечает белок Trp1, входящий в семейство пуриноцитозинового пермеаз, а белок Mtm1p отвечает за транспорт PLP в митохондрии [12].

В некоторых клетках, помимо печени, возможен катаболизм PLP до пиридоксаминфосфата под действием аминотрансферазы (AT), и последующий обратный процесс под действием PNPO, так называемый реутилизационный путь (salvage pathway) [11].

Гомеостаз PLP внутри клеток

Свободная внутриклеточная концентрация PLP поддерживается на низком уровне, равном 1 мкМ, во избежание «нежелательных» реакций альдегидного или карбонильного стресса. Для этого существуют связывающие PLP белки, такие как гликогенфосфорилаза в мышцах, гемоглобин в эритроцитах и альбумин в плазме крови [6].

Действие ферментов, синтезирующих PLP, а именно PDXK и PNPO ингибируется продуктом реакций. Более того, показано, что существует система переноса синтезированного пиридоксальфосфата непосредственно к целевым пиридоксальфосфатзависимым ферментам [11].

В клеточном гомеостазе пиридоксальфосфата играет роль связывающий его белок PROSC, нарушение функций которого приводит к накоплению пиридоксинфосфата внутри клеток [13].

Внутри митохондрий PLP тоже присутствует в связанной с белками форме: E-PLP – enzyme bound PLP, E-PMP – enzyme bound PMP, куда он поступает посредством переносчика митохондриальной мембраны (MMT) SLC25A39/40 [11]. Следует отметить пространственное распределение процессов превращения и транспорта витаминов в тканях. В большинстве случаев для переноса дефосфорилированной формы витамина B_6 нет особого переносчика. Это безусловно делает весьма перспективным использование данного кофермента в качестве активного компонента лекарственной формы. Основные пути транспорта и метаболических превращений витаминов B_6 показаны на рисунке 2.

Реакционные свойства витамина B_6

Все перечисленные далее реакционные свойства пиридоксальфосфата проявляются только в составе соответствующего фермента [14]. В состоянии покоя PLP ковалентно связана с ферментом (Рис. 3). При этом альдегидная группа пиридоксальфосфата и ϵ -аминогруппа остатка лизина в активном сайте фермента формируют основание Шиффа.

Такое состояние носит название внутреннего альдимины (Internal aldimine). Связывание субстрата с ферментом приводит к замещению ϵ -аминогруппы остатка лизина аминогруппой субстрата, процесс называется трансальдиминацией, а продукт носит название субстракт-PLP. Это состояние называется внешним альдимином (External aldimine). Состояние, формирующееся после разрыва одной из трех связей α -углеродного атома субстрата, является переходным и называется хиноноид (Quinonoid). Отрыв протона H^+ от α -углеродного атома субстрата соответствует реакциям трансаминции, β -элиминации или рацемизации, отрыв карбоксильной группы COO^- – декарбоксилированию, а отрыв боковой цепи R – ретроальдольному гидролизу (расщеплению). В ходе реакций PLP выступает в роли акцептора электронов, стабилизируя карбанион. Стабилизация возможна благодаря перераспределению отрицательного заряда внутри системы π -связей, образованной

основанием Шиффа и пиридиновым кольцом PLP. При этом необходимо, чтобы соответствующая связь была расположена перпендикулярно пиридиновому кольцу PLP, а соответствующие р-орбитали были параллельны. Это дает возможность отрицательному заряду α -углеродного атома субстрата наиболее оптимально стабилизироваться внутри системы п-связей [15].

Наряду с указанными выше свойствами можно отметить участие PLP в системе антиоксидантной защиты. За счет высокой реакционной способности PLP характеризуется значительной скоростью гашения $^1\text{O}_2$, сопоставимой с действием витаминов С и Е [16]. Кроме того, альдегидный витамин B_6 необходим для обеспечения синтеза глутатиона, поскольку PLP-зависимые ферменты синтезируют около 50% цистеина, одного из составных компонентов этого важнейшего антиоксиданта [17].

Суточная потребность в витамине B_6

Суточная потребность в витамине B_6 довольно сильно различается в зависимости от состояния пациента, возраста и пола (табл. 1). Причиной

различий суточной потребности в витамине B_6 можно с полной уверенностью считать индивидуальную вариативность в содержании и активности ферментов, использующих его в качестве субстрата или кофактора, а также увеличенный поток потребления B_6 во время беременности [18], грудного вскармливания [19] и при возрастных изменениях.

Потребление витамина B_6 может варьироваться в зависимости от возраста пациентов. Недавнее клиническое исследование количественного содержания витаминов B_6 в крови при приеме внутрь [20], показало, что в старшей возрастной группе (70,1±2,7 лет, 10 мужчин и 10 женщин) наблюдается сниженный уровень пиридоксина и пиридоксальфосфата в плазме крови, но повышенный уровень пиридоксиновой кислоты, по сравнению с данными младшей возрастной группы (24,2±2,8 года, 10 мужчин и 10 женщин). Общее количество принятых витаминов B_6 соответствовало рекомендованной Медицинской школой Гарварда суточной потребности: 1,3 мг для обоих полов в младшей возрастной группе; 1,5 мг и 1,7 мг для женщин и мужчин, соответственно, в старшей возрастной группе.

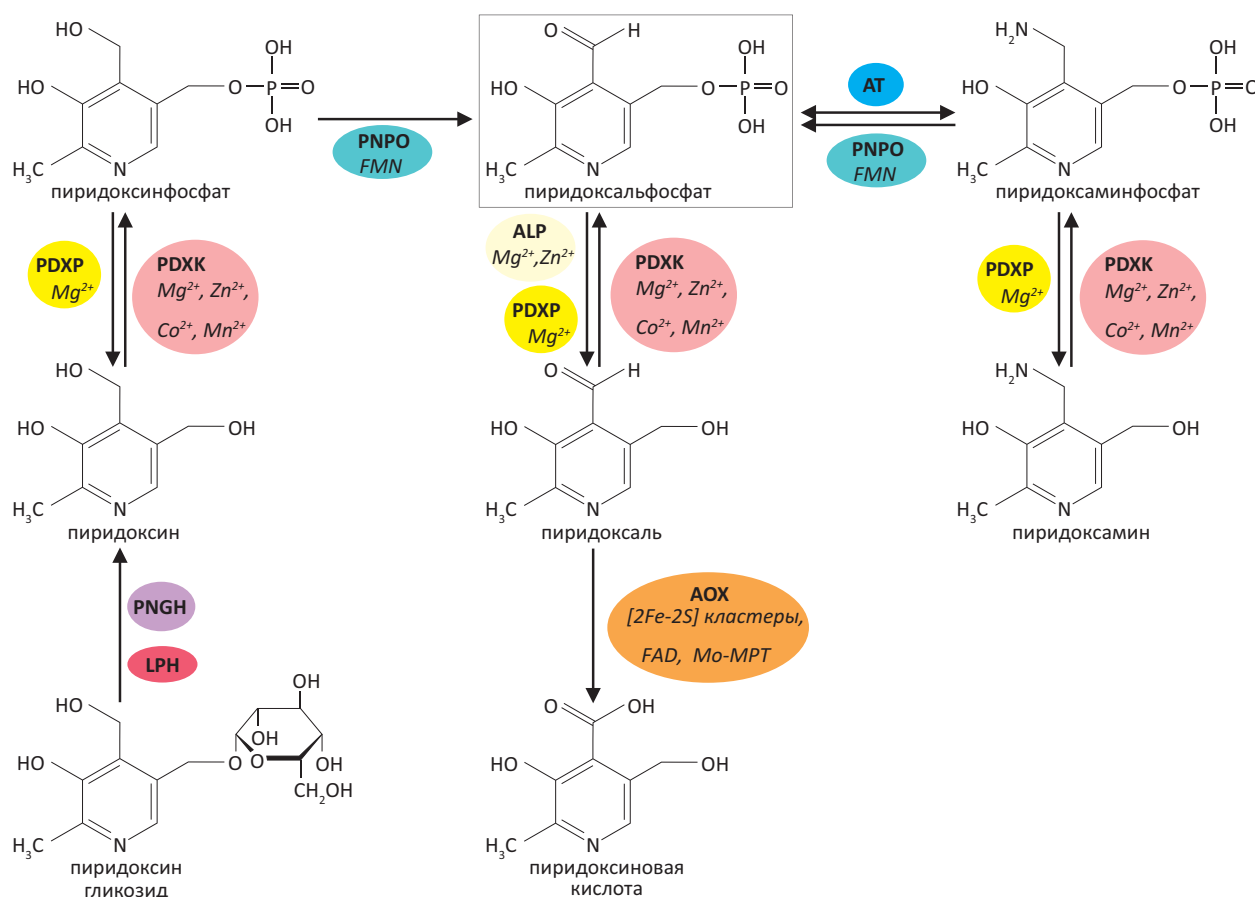


Рисунок 1 – Взаимное превращение трех витаминов B_6

Примечание: В составе метаболических процессов клеток участвуют три возможные формы, которые представляют собой спирт (пиридоксин, pyridoxine, PN), амин (пиридоксамин, pyridoxamine, PM) и альдегид (пиридоксаль, pyridoxal, PL). Каждый из витаминов может находиться в фосфорилированной форме: пиридоксинфосфат (pyridoxine 5'-phosphate, PNP), пиридоксаминфосфат (pyridoxamine 5'-phosphate, PMP) и пиридоксальфосфат (pyridoxal 5'-phosphate, PLP), соответственно [4]. В случае спиртового витамина возможно существование и гликозилированной формы: пиридоксингликозид (pyridoxine-5'- β -D-glucoside, PNG) [5].

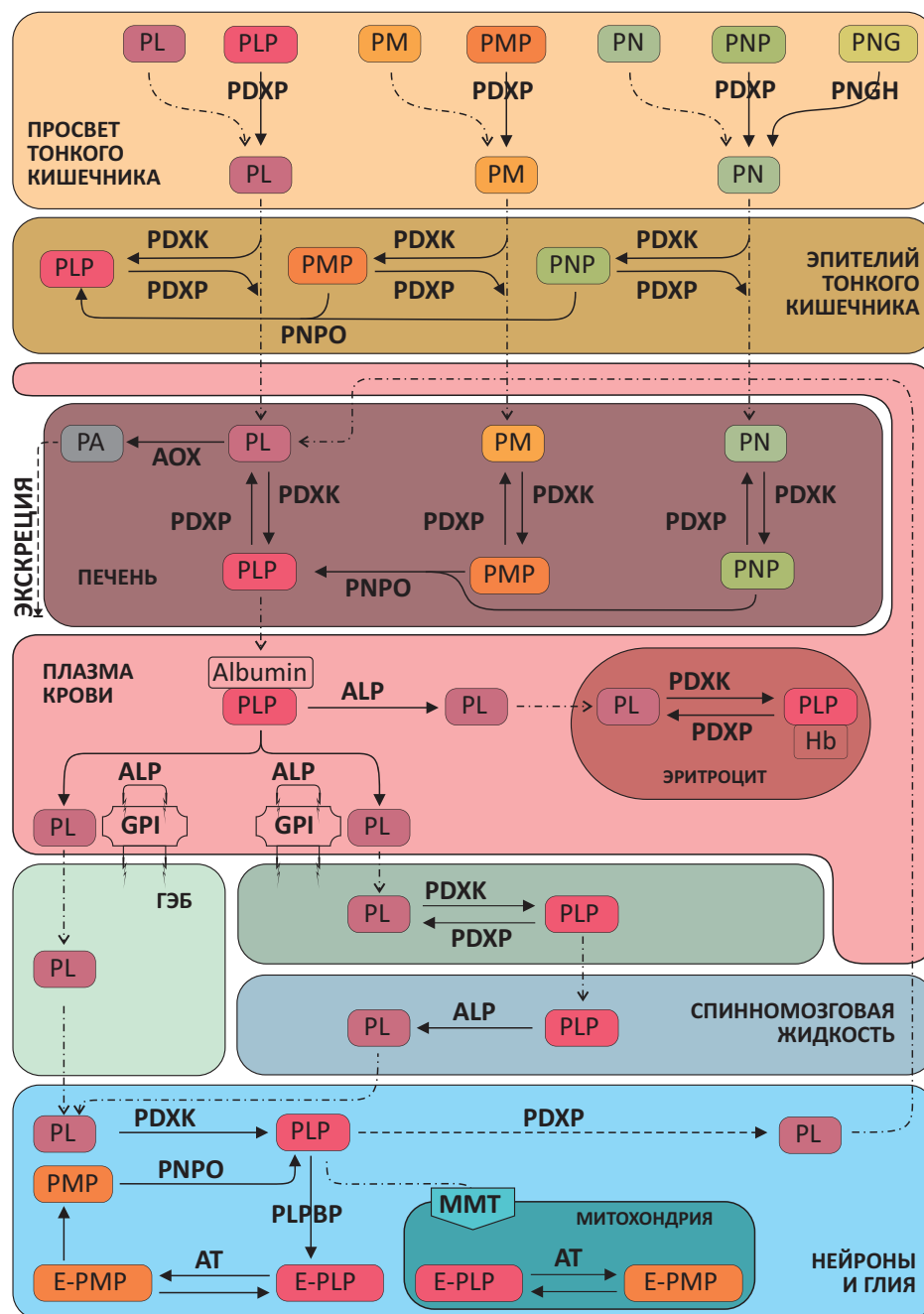
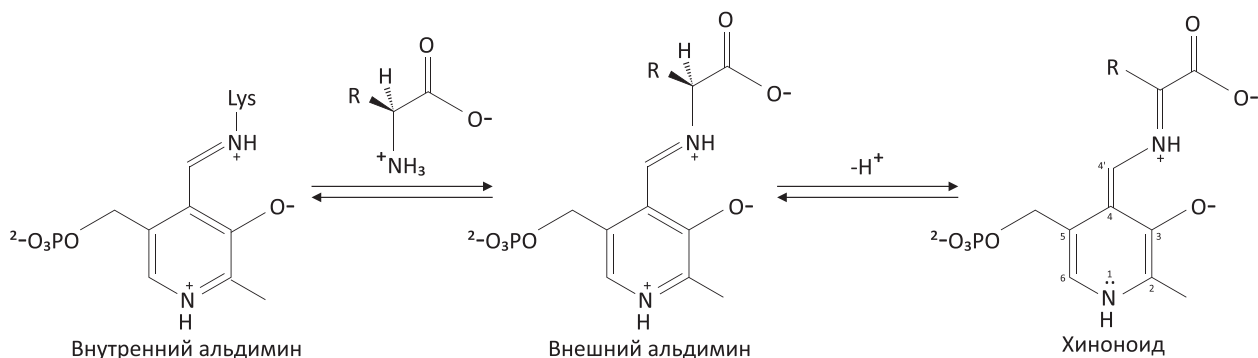
Рисунок 2 – Основные пути транспорта и тканевого распределения витаминов В₆

Рисунок 3 – Обобщенное представление состояний PLP в составе активного центра белка с учетом перехода внутреннего альдимина во внешний с последующим формированием хиноноида

Таблица 1 – Рекомендуемая суточная потребность (РСП) в витамине В₆, предлагаемая Европейским агентством по безопасности продуктов питания, в соответствии с определенным жизненным этапом (по данным Ali M.A. и соавт., 2022, [19])

Этап жизни	РСП, мг	Значимые процессы и эффекты на организм	Симптомы дефицита
Новорожденные	0–6 месяцев 0,1 7–12 месяцев 0,3	Жизненно важен для роста, развития и набора веса. Пожизненная терапия необходима новорожденным с врожденной недостаточностью глутаматдекарбоксилазы.	Дефицит может привести к возникновению резистентных к терапии полиморфных припадков.
Дети	1–3 года 0,5–0,6 4–9 лет 0,6	Требуется для биосинтеза тимидина и становления иммунитета.	
Подростки	Девочки 1–1,2 Мальчики 1–1,3	Эффективен при терапии симптомах поведенческих расстройств, ассоциированных с аутизмом, гиперактивностью и шизофренией. Адъювант к противоэпилептическим препаратам. Оказывает благоприятный эффект на стрессовое состояние, сопровождающее пубертатный период.	
Взрослые	Мужчины 1,3 Женщины Не беременные 1,3 Беременные 5,5–7,6 Кормящие 5,5–7,6	Чрезвычайно эффективен против колоректального рака у взрослых мужчин. Снижает уровень холестерина в плазме крови. Необходим для метаболизма эстрогенов. Показан женщинам с кистами молочных желез. Эффективен во время ПМС. Становление беременности, профилактика невынашивания. Коррекция проявлений гиперемезиса беременных. Необходим для синтеза гема и порфирина, а также надлежащей эксплуатации железа эритроцитами. Поддержание натального и постнатального развития в пределах нормы. То же, что и в предыдущем пункте. Перепады настроения. Уменьшение риска анемии.	Микроцитарная гипохромная анемия, лимфопения, судороги. Гиперемезис беременных, анемия, тошнота, рвота, самопроизвольные выкидыши. То же, что и в предыдущем пункте.
Пожилые	0,5–1,7	Снижение риска проявления синдрома раздраженного кишечника.	Дефицит может вызывать синдром раздраженного кишечника.

Таблица 2 – Механизмы, приводящие к нарушению функций PLP-зависимых ферментов и формирующие в последующем клинические или биохимические нарушения

Клинические и/или биохимические проявления нарушений метаболизма витамина В ₆	PLP-зависимые ферменты, связанные с клиническими и/или биохимическими проявлениями нарушений	Механизм	Ссылки
Эпилепсия (Seizures)	Аминотрансфераза разветвленных аминокислот (Branched-chain amino acid aminotransferase, BCAT1 + 2; EC 2.6.1.42)	Ингибирование синтеза глутамата в мозге за счет нарушения трансаминирования аминокислот с разветвленной цепью валина, лейцина, изолейцина и α-кетоглутарата до соответствующей α-кетокислоты и глутамата.	[24]
	Глутаматдекарбоксилаза (Glutamate decarboxylase, GAD; EC 4.1.1.15)	Нарушение регуляции взаимного превращения ГАМК/глутамата и, следовательно, нейронной возбудимости, в связи с ингибированием одного из процессов: синтеза тормозного нейромедиатора ГАМК трансаминированием α-кетоглутарата до глутамата (возбуждающего нейромедиатора), который, в свою очередь, декарбоксилируется обратно до ГАМК.	[25]
	ГАМК-трансаминаза (GABA-transaminase, GABA-T; EC 2.6.1.19)		

Клинические и/или биохимические проявления нарушений метаболизма витамина В ₆	PLP-зависимые ферменты, связанные с клиническими и/или биохимическими проявлениями нарушений	Механизм	Ссылки
Гипотензия, двигательные расстройства (паралич зрения, дистония, гипокинезия), вегетососудистая дистония	Декарбоксилаза ароматических аминокислот (Aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC; EC 4.1.1.28)	Ингибирование катализа финальной стадии синтеза дофамина и серотонина и, в последствии, норэпинефрина и эпинефрина.	[26]
Дефекты нейротрансдачи, синаптогенеза, долговременной потенциации синаптической передачи, развития ЦНС и эксайтотоксичность	L-серин рацемизаза (Serine racemase, SRR; EC 5.1.1.18)	Ингибирование катализа реакции рацемизации L-серина в D-серин, важнейшего ко-агониста рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA-R) с последующим нарушением функций ЦНС.	[27]
Анемия и лактоацидоз	Синтаза дельта-аминолевулиновой кислоты (Δ-Aminolevulinic acid synthase, ALAS1 + 2; EC 2.3.1.37) Цистеиндесульфураза (Cysteine desulfurase, NFS1; EC 2.8.1.7)	Нарушение синтеза гема и Fe-S-кластеров.	[28, 29]
Гипогликемия	Аспаратаминотрансфераза (Aspartate transaminase, AST или Glutamate oxaloacetate transaminase, GOT; EC 2.6.1.1) Аланинаминотрансфераза (Alanine transaminase, ALT или GPT; EC 2.6.1.2) L-сериндегидратаза (L-Serine dehydratase, SDH, хотя BRENDA дает более точное название L-serine ammonia-lyase, SDS; EC 4.3.1.17) Гликогенфосфорилаза (мышц, печени, мозга) (Glycogen phosphorylase, GP, EC 2.4.1.1)	Нарушение работы малат-аспартатного челночного механизма при ингибировании аспаратаминотрансферазы; ингибирование синтеза пирувата аланинаминотрансферазой и L-сериндегидратазой. Распределение многих аминотрансфераз в тканях используется при диагностике их повреждений. Так, повышение количества указанных аминотрансфераз в плазме крови является признаком нарушения работы печени. Гликогенфосфорилаза катализирует один из этапов глюконеогенеза. Дефицит витамина В ₆ ведет к невозможности мобилизации достаточного количества глюкозы из запасенного в печени гликогена.	[6, 30, 31]
Гипераммониемия, гиратная атрофия	Орнитинаминотрансфераза (Ornithine aminotransferase, OAT, EC 2.6.1.13)	Дефицит орнитин аминотрансферазы характеризуется увеличением концентрации орнитина в крови и моче и сопровождается прогрессирующей дегенерацией сосудистой оболочки и ретины глаз и гипераммониемией.	[32]
Изменение количества серина, треонина и глицина в плазме крови и спинномозговой жидкости	Серингидроксиметилтрансфераза (Serine hydroxymethyltransferase, SHMT; EC 2.1.2.1) Глициндегидрогеназа (Glycine dehydrogenase, GLDC; EC 1.4.4.2) Серин/треониндеаминаза (Serine/threonine deaminase, SDS; EC 4.3.1.17) Фосфосеринаминотрансфераза (Phosphoserine aminotransferase, PSAT1; EC 2.6.1.52) Глицинацетилтрансфераза (Glycine C-acetyltransferase, GCAT; EC 2.3.1.29)	Данные ферменты необходимы для биосинтеза и катаболизма серина, треонина и глицина. Значительный дефицит витамина В ₆ приводит к повышению концентраций указанных аминокислот в плазме крови и спинномозговой жидкости.	[33]
Повышение уровня ксантуреновой кислоты в моче	Кинурениназа (Kynureninase, KYNU; EC 3.7.1.3) Кинуренинаминотрансфераза (Kynurenine aminotransferase, KYAT1 & 2; EC 2.6.1.7)	Нарушение метаболизма триптофана.	[11, 34]
			[35]



Рисунок 4 – Схема взаимного влияния процессов, приводящих к дефициту витамина B_6 и формированию сахарного диабета

Время максимальной концентрации пиридоксала в плазме крови после приема витамина B_6 в форме пиридоксина гидрохлорида в фармакокинетических исследованиях составляет 1 ч, в то время как для пиридоксальфосфата время максимальной концентрации достигает 10 ч [10], и отражает время, необходимое для метаболизма пиридоксала клетками печени.

От 40% до 60% всего потребляемого витамина B_6 экскретируется с мочой [10]. По данным клинического исследования у младшей возрастной группы наблюдается большая экскреция пиридоксина с мочой по сравнению со старшей, после единичного приема витаминно-минерального комплекса и завтрака. При этом заметной разницы в уровне экскреции с мочой других витаминов B_6 у данных возрастных групп не наблюдается [20]. Что указывает на большую биологическую доступность пиридоксина для людей старшей возрастной группы.

Дефицит витамина B_6

Дефицит только лишь витамина B_6 встречается редко в развивающихся странах, хотя низкий уровень циркулирующего в крови PLP отмечается при применении оральных контрацептивов и некоторых других лекарственных средств, при курении и алкоголизме, целиакии и диабете [4]. Несмотря на пониженную биодоступность растительных витаминов B_6 (преобладание пиридоксингликозида) относительно витаминов из животной пищи, у лиц, придерживающихся вегетарианства, дефицит данного витамина не наблюдается [21].

С биохимической точки зрения, витамины группы В имеют четкую взаимосвязь, играя значительную

роль в ключевых метаболических путях человеческого организма. Сочетанный с другими витаминами дефицит B_6 имеет и другие клинические проявления. Например, проявление пеллагры обычно вызвано дефицитом пиридоксина, ниацина и рибофлавина [22]. Клинические и/или биохимические проявления нарушений метаболизма витамина B_6 характеризуются ингибированием функций PLP-зависимых ферментов, и могут быть зафиксированы при измерении уровней концентрации соответствующих метаболитов в плазме крови, моче или спинномозговой жидкости [6, 23] (табл. 2).

Из представленной таблицы № 2 очевидно, что PLP теснейшим образом связан с метаболизмом нейромедиаторов и состоянием ЦНС. Изменение взаимного превращения ГАМК, глицина и глутаминовой кислоты может приводить к дисбалансу процессов возбуждения и торможения в нейронах [36]. При этом процесс синтеза PLP является АТФ-зависимым, что, в свою очередь, требует энергетических затрат и активации митохондриального окислительного фосфорилирования в нейронах и астроцитах. Увеличение содержания PLP, активирующее глициндегидрогеназу, которая является частью системы расщепления глицина, что приведет к его снижению в плазме и спинномозговой жидкости и, возможно, повлияет на микроциркуляцию [37] и снабжение нервной ткани ключевыми метаболитами, в частности глюкозой [38, 39].

Клинические проявления дефицита витамина B_6

Кофакторами метионинового цикла и цикла трикарбоновых кислот являются тиамин (B_1) и

пиридоксин (B_6). Нарушение метионинового цикла ассоциировано с расстройством когнитивных функций и сопровождается низкими уровнями пиридоксина (B_6) и кобаламина (B_{12}). Поэтому совместный прием тиамина, пиридоксина и кобаламина, даже без доказанного дефицита одного из них, может улучшить клиническую картину при нейропатии, нарушении моторных функций, ноцицептивной и нейропатической боли [40].

Метаболизм гомоцистеина зависит от нескольких кофакторов, в числе которых PLP (B_6), фолат (B_9) и кобаламин (B_{12}). Их недостаток приводит к накоплению гомоцистеина [41]. Его избыток – гипергомоцистеинемия – является одной из стадий развития повышенной свертываемости крови, сопровождаемой ишемическими цереброваскулярными и сердечно-сосудистыми расстройствами, а также является одной из причин мигрени [42].

Дефицит витамина B_6 имеет прямую взаимосвязь с развитием гипертонии [43] и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и венозного тромбоза [44]. При системном воспалении, сопровождающемся повышенным уровнем С-реактивного белка, изменение пиридоксальфосфата в плазме крови служит методом диагностики инфаркта миокарда [4].

Низкий уровень витамина B_6 отмечается при некоторых видах рака: рака желудочков мозга, колоректального рака, рака легких, груди и почек. Повышение уровня пиридоксальфосфата в плазме крови пациентов с раком почек связывают с понижением уровня смертности [10].

Недостаток витамина B_6 наблюдается при ревматоидном артрите, причем его уровень в плазме обратно пропорционален тяжести заболевания. Примечательно, что при низком уровне пиридоксальфосфата в плазме крови у таких пациентов наблюдается нормальный уровень эритроцитарного PLP. Этот феномен не объясняется низким потреблением витаминов B_6 , врожденными дефектами метаболизма B_6 или его дефицитом. На моделях крыс низкий уровень пиридоксальфосфата в плазме крови соответствует его низкому уровню в печени, в то время как количество данного кофактора в мышцах, обладающих наибольшим пулом витамина B_6 в организме, оставалось без изменений. Повышение уровня катаболизма витамина B_6 также не наблюдалось ни у крыс, ни у человека, так как экскреция с мочой пиридоксиновой кислоты не была повышена [45].

Связанные с дефицитом пиридоксина судорожные расстройства (эпилептические эпизоды) являются одними из первых описанных генетических расстройств [46]. Клинические проявления могут наблюдаться уже в первые 24–48 ч после рождения, в отдельных ситуациях эпилептические эпизоды

замечены и в перинатальный период, нередкими являются и случаи проявления заболевания спустя месяцы и годы после рождения. В легкой форме такие расстройства сопровождаются чрезмерной возбудимостью, раздражительностью, дрожью, ненормальным плачем, частыми вздрагиваниями при реакции на звук или прикосновение. Более серьезные клинические проявления судорожных расстройств обычно сопровождаются энцефалопатией, которая скорее является предшествующей эпилепсии, нежели ее следствием, и системными нарушениями: гипер- или гипотермией, вздутием живота, рвотой (возможно, с примесями желчи), гепатомегалией, затрудненным дыханием с гипоксемией и метаболический ацидоз. Положительную динамику дает терапия высокими дозами витамина B_6 , предпочтительно внутривенно, или орально, в случае более старшего возраста, хотя описан случай трансбуккального применения раствора пиридоксина кормящей матерью [47].

В ряде случаев дефицит PLP может приводить к эпилептическим расстройствам. Пиридоксин-зависимая эпилепсия часто сопровождается задержкой умственного развития и требует незамедлительной терапии, которая должна включать в себя не только пиридоксин, но и другие лекарственные средства, поскольку лежащие в основе задержки умственного развития механизмы уникальны. Действительно, различные мутации генов ведут к накоплению разных реактивных компонентов: мутации *ALDH7A1* и *MOCS2* – к накоплению α -аминоадипат-6-полуальдегида (α -aminoadipic semialdehyde, AASA) и L- Δ^1 -пиперидин-6-карбоксилата (L- Δ^1 -piperidine-6-carboxylate, P6C), а мутация *ALDH4A1* – γ -глутамилполуальдегида (γ -glutamyl semialdehyde, GGSA) и L- Δ^1 -пирролин-5-карбоксилата (L- Δ^1 -pyrroline-5-carboxylate, P5C) [48]. Данные компоненты являются наиболее патогенными факторами в проявлении задержки умственного развития, т.к. накапливаются в тканях мозга и их количество не обязательно снижается при терапии пиридоксином [49].

Благодаря своим альдегидным группам, AASA и GGSA могут неферментативно взаимодействовать с глутатионом и другими ключевыми макромолекулами организма и изменять их функциональность. К этим макромолекулам относятся ДНК, РНК, белки и фосфолипиды, а также содержащие –SH-группы молекулы. Указанные взаимодействия приводят к накоплению конечных продуктов гликирования [48]. P6C и P5C образуют комплекс с PLP, что снижает уровень биодоступного PLP и проявляется эпилептическим расстройством у пациентов [6, 50].

За синтез AASA отвечает антиквитин – α -аминоадипат-6-полуальдегиддегидрогеназа (α -aminoadipate semialdehyde dehydrogenase, AASDH). Дефицит антиквитина, помимо указанных

особенностей, сопровождается окислительным стрессом, что является одной из основных причин гибели клеток мозга при эпилепсии, поэтому диагностика пиридоксин-зависимой эпилепсии, мониторинг динамики заболевания и коррекция терапевтического плана может производиться путем измерения связанных с окислительным стрессом метаболитов [48]. Клинические исследования терапии высокими дозами витамина B₆ в сочетании с диетой, ограничивающей потребление лизина, показали снижение нейротоксических эффектов вследствие накопления субстратов пиридоксин-зависимых ферментов, вызывающих задержку развития и когнитивные нарушения, по сравнению с применением монотерапии [51]. В настоящее время стандартом является тройная терапия, включающая в себя высокие дозы витамина B₆ (15-30 мг/кг/сут, в 3 приема), ограничение потребления лизина и поддержку аргинином (150 мг/кг/сут, в 3 приема) [52].

В случае позднего проявления пиридоксин-зависимой эпилепсии с дефицитом антиквитина возможна невыраженная реакция на терапию высокими дозами пиридоксина. В таком случае терапию дополняют высокими дозами фолиевой кислоты (3-5 мг/кг/сут) [53].

Дефицит витамина B₆ и диабет строго ассоциированы. Согласно литературным источникам, дефицит витамина B₆ может быть как следствием, так и причиной диабета (Рис. 4). Эффект воздействия витамина B₆ на диабет 1 типа отличается от его эффекта на диабет 2 типа в связи с разницей патофизиологических процессов [54].

В случае сахарного диабета 1 типа, в контексте, включающем беременность и ожирение, повышенная необходимость в витамине B₆ для специфических PLP-зависимых ферментов, а также запуск воспалительных путей, могут снижать его доступность. В случае же сахарного диабета 2 типа, понижение уровня витамина B₆ может приводить к усугублению клинических проявлений диабета, влияя на секрецию инсулина или его биологическую активность. При этом, механизмы, включающие в себя усиление катаболизма триптофана через кинурениновый путь, снижение скорости адипогенеза (липогенеза), нарушение метаболизма липидов или снижение способности противостоять формированию конечных продуктов гликирования, могут вносить вклад в развитие заболевания. Более того, нарушение антиоксидантной активности витамина B₆ также может способствовать развитию осложнений при диабете и онкологических заболеваний [55].

Возможности терапевтического применения витамина B₆

Прием витамина B₆ в соответствующих

дозировках, несомненно, оправдан в случае его подтвержденного дефицита.

Пиридоксин может оказывать влияние не только на функции центральной нервной системы, но и на выполняемые периферической нервной системой физиологические процессы [56]. Участие B₆ в синтезе нейромедиаторов серотонина и ГАМК (табл. 2), которые оказывают ингибирующее действие на передачу болевых нервных импульсов в спинном и головном мозге, указывает на возможность облегчения болевых ощущений при синдроме запястного канала. В научной литературе описаны случаи данного положительного эффекта от приема пиридоксина в дозах от 50 до 200 мг в сут, при более высоких дозах зафиксированы токсические побочные эффекты, однако тема требует дальнейшего изучения [57].

Следует также отметить, что прием витамина B₆ может приводить к неоднозначному результату. Являясь кофактором декарбоксилазы ароматических аминокислот (ЕС 4.1.1.28), PLP способствует повышенному синтезу дофамина в нейронах гипоталамуса, что приводит к ингибированию действия пролактина. Данный механизм лежит в основе снижения эффективности терапии синдрома Паркинсона леводопой при совместном приеме с витамином B₆. Однако, согласно недавнему анализу соответствующих клинических исследований, ингибирование лактации пиридоксином носит противоречивый и необоснованный характер и требует дальнейших изысканий [58]. Тем не менее, в ряде стран в качестве лекарственного средства при терапии тошноты и рвоты у беременных используют сочетание доксиламина и пиридоксин гидрохлорида [59–61].

Существуют предпосылки к использованию высоких доз пиридоксина и магния при расстройствах аутистического спектра. Однако слепое плацебо контролируемое исследование не выявило статистически значимых различий действия пиридоксина и магния от эффекта плацебо [62]. Тем не менее сочетанное применение пиридоксина и катионов, а также включение солей катионов в состав лекарственной формы представляется вполне обоснованным, также как проанализированное ранее возможное сочетанное применение аминокислоты глицин и соединений цинка [63].

В настоящее время появились предпосылки к применению пиридоксина в качестве профилактики ладотно-подошвенного синдрома (побочного эффекта химиотерапии) [64].

Витамин B₆ используется также как антидот при острых интоксикациях изониазидом (противотуберкулезным лекарственным средством), гиромитрином из строчка обыкновенного (*Gyromitra esculenta*), монометилгидразином (компонентом ракетного топлива) и воздействии гидразина (ингибитора коррозии) [65].

Дефицит витамина B_6 оказывает сильное влияние на клеточный иммунитет и, в меньшей степени, на гуморальный иммунитет. Заметное снижение уровня пролиферации лимфоцитов, цитотоксическое действие Т-клеток, гиперчувствительность замедленного типа, отторжение аллотрансплантата и измененный цитокиновый профиль были продемонстрированы в экспериментах на крысах с дефицитом B_6 . У человека наблюдается схожая ситуация, причем терапия дозами витамина B_6 , превышающими рекомендованную суточную потребность, улучшает данную ситуацию [4]. Восполнение дефицита PLP можно рекомендовать и при воспалении. В случае сердечно-сосудистых заболеваний и рака считается, что именно воспалительный процесс играет ключевую роль в патологическом течении или прогрессировании заболеваний. Показано, что дефицит витамина B_6 сопровождается воспалительными заболеваниями кишечника [4].

Воспаление характеризуется снижением концентрации сывороточного альбумина и повышением тканеспецифичной алкалинфосфатазы (ALP). В общем случае это усиливает процесс мобилизации PLP, снижая долю связанного с альбумином состояния и повышая скорость его дефосфорилирования до PL. Такое изменение распределения витамина B_6 может не быть ограниченным лишь областями воспаления, но также может затрагивать и другие неповрежденные ткани и клетки [45].

С-реактивный белок (CRP) – маркер воспалительного пути IL-1b/TNF- α /IL-6. IL-6 – интерлейкин-6 – вызывает повышение ALP. Интерлейкин-1b (IL-1b) и интерлейкин-6 (IL-6) входят в число активаторов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis), ключевую роль в которой играет кортизол. Кортизол оказывает множественные эффекты на организм и является главным регулятором физиологической реакции на стресс, которая включает в себя усиление гликонеогенеза и распада белка в мышцах и соединительной ткани. Высвобожденные аминокислоты могут быть затем утилизированы для производства энергии, синтеза белков-иммуномодуляторов, пролиферации иммунных клеток и восстановления тканей. Все эти процессы требуют участия PLP и потому клеточная потребность в этом кофакторе возрастает [10].

Уровень PLP в плазме крови демонстрирует обратную зависимость от содержания клинических маркеров воспаления – CRP, рецептора к IL-6 (IL-6 receptor), α -1-антихимотрипсина (alfa-1-antichymotrypsin), сывороточного амилоида A (serum amyloid A), числа белых кровяных телец (white blood cell count, WBC), отношения кинуренин/триптофан (kynurenine/tryptophan ratio, KTR), неоптерина

(neopterin); суммарных показателей воспаления (overall inflammatory summary score) и показателей различных видов воспаления (summary scores representing different inflammatory modalities) [45].

Более того, увеличение внутриклеточного уровня PLP связано с изменением клеточного ответа на действие глюкокортикоидов при терапии преднизолом. В ходе такой терапии происходит увеличение концентрации PLP, PL и PM в плазме крови. Этому процессу сопутствует усиление активности пиридоксальфосфатсинтезирующих ферментов – PDCK, PMPO/PNPO – и подавление активности PDXP в печени, в то время как действие ALP в плазме остается неизменным [11].

Токсическое действие витамина B_6

Избыточное потребление витамина B_6 (от 2 до 6 г в сут) ведет к развитию тяжелой сенсорной нейропатии, хотя описаны и случаи моторной нейропатии. При этом отмена B_6 ведет к заметному улучшению клинических проявлений. Данный эффект схож с клиническим проявлением наследственной мутации гена, кодирующего PDCK, т.к. высокое количество циркулирующего пиридоксина может ингибировать действие этого фермента [66]. Однако терапевтическая доза B_6 , составляющая 200 – 500 мг в сут, при гемоцистеинурии на протяжении многих лет не дает ни клинических симптомов, ни электрофизиологических подтверждений периферической нейропатии [67]. Следует отметить, что несмотря на положительный эффект от приема пиридоксина при различных расстройствах периферической нервной системы, необходимо учитывать и возможный риск его токсического действия, несомненно зависящий как от дозы, так и от длительности приема [65].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, восполнение дефицита витаминов B_6 при их выявленном дефиците представляет собой необходимое условие успешной терапии заболеваний центральной нервной системы, воспалительных процессов и диабета и является необходимым для коррекции иммунного статуса пациентов. В большинстве случаев улучшение состояния будет обусловлено нормализацией баланса окислительно-восстановительных реакций с участием PLP. Целесообразно рассматривать комбинированное применение производных витамина B_6 с различными метаболитами. При этом необходимо учитывать, что для всасывания необходимы дефосфорилированные формы производных пиридоксина, а также то обстоятельство, что сочетанный прием метаболитов повлечет за собой сдвиг биохимических процессов в клетке, что может привести к проявлению негативных эффектов на метаболизм в условиях его переизбытка.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «МНПК «БИОТИКИ».

Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.А. Загубная – сбор литературного материала, анализ источников, написание статьи; Я.Р. Нарциссов – идея и концепция обзора, сбор литературного материала, анализ источников, написание статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Shtyrlin Y.G., Petukhov A.S., Strel'nik A.D., Shtyrlin N.V., Iksanova A.G., Pugachev M.V., Pavelyev R.S., Dzyurkevich M.S., Garipov M.R., Balakin K.V. Chemistry of pyridoxine in drug design // *Russ. Chem. Bull.* – 2019. – Vol. 68, No. 5. – P. 911–945. DOI: 10.1007/s11172-019-2504-5
2. Ofoedu C.E., Iwouno J.O., Ofoedu E.O., Ogueke C.C., Igwe V.S., Agunwah I.M., Ofoedum A.F., Chacha J.S., Muobike O.P., Agunbiade A.O., Njoku N.E., Nwakaudu A.A., Odimegwu N.E., Ndukauba O.E., Ogbonna C.U., Naibaho J., Korus M., Okpala C.O.R. Revisiting food-sourced vitamins for consumer diet and health needs: a perspective review, from vitamin classification, metabolic functions, absorption, utilization, to balancing nutritional requirements // *PeerJ.* – 2021. – Vol. 9. – Art. ID: e11940. DOI: 10.7717/peerj.11940
3. Magnúsdóttir S., Ravcheev D., de Crécy-Lagard V., Thiele I. Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes // *Front Genet.* – 2015. – Vol. 6. – Art. ID: 148. DOI: 10.3389/fgene.2015.00148
4. Ueland P.M., McCann A., Midttun Ø., Ulvik A. Inflammation, vitamin B6 and related pathways // *Mol. Aspects Med.* – 2017. – Vol. 53. – P. 10–27. DOI: 10.1016/j.mam.2016.08.001
5. Mackey A.D., McMahon R.J., Townsend J.H., Gregory J.F. Uptake, hydrolysis, and metabolism of pyridoxine-5'-beta-D-glucoside in Caco-2 cells // *J. Nutr.* – 2004. – Vol. 134, No. 4. – P. 842–846.
6. Wilson M.P., Plecko B., Mills P.B., Clayton P.T. Disorders affecting vitamin B₆ metabolism // *J. Inher. Metab. Dis.* – 2019. – Vol. 42, No. 4. – P. 629–646. DOI: 10.1002/jimd.12060
7. Said H.M. Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease // *Biochem. J.* – 2011. – Vol. 437, No. 3. – P. 357–372. DOI: 10.1042/BJ20110326
8. Yamashiro T., Yasujima T., Said H.M., Yuasa H. pH-dependent pyridoxine transport by SLC19A2 and SLC19A3: Implications for absorption in acidic microclimates // *J. Biol. Chem.* – 2020. – Vol. 295, No. 50. – P. 16998–17008. DOI: 10.1074/jbc.RA120.013610
9. Bohnet J.P., Fonda M.L., Feldhoff R.C. Identification of Lys190 as the primary binding site for pyridoxal 5'-phosphate in human serum albumin // *FEBS Lett.* – 1992. – Vol. 298, No. 2–3. – P. 266–268. DOI: 10.1016/0014-5793(92)80073-p
10. Ueland P.M., Ulvik A., Rios-Avila L., Midttun Ø., Gregory J.F. Direct and Functional Biomarkers of Vitamin B₆ Status // *Annu. Rev. Nutr.* – 2015. – Vol. 35. – P. 33–70. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071714-034330
11. Wang H.S., Kuo M.F. Vitamin B6 related epilepsy during childhood // *Chang Gung Med. J.* – 2007. – Vol. 30, No. 5. – P. 396–401.
12. Whittaker J.W. Intracellular trafficking of the pyridoxal cofactor. Implications for health and metabolic disease // *Archives of biochemistry and biophysics.* – 2016. – Vol. 592. – P. 20–26.
13. Ito T., Ogawa H., Hemmi H., Downs D.M., Yoshimura T. Mechanism of Pyridoxine 5'-Phosphate Accumulation in Pyridoxal 5'-Phosphate-Binding Protein Deficiency // *J. Bacteriol.* – 2022. – Vol. 204, No. 3. – Art. ID: e0052121. DOI: 10.1128/JB.00521-21
14. Du Y.L., Ryan K.S. Pyridoxal phosphate-dependent reactions in the biosynthesis of natural products // *Natural Product Reports.* – 2019. – Vol. 36, No. 3. – P. 430–457.
15. Hoffarth E.R., Rothchild K.W., Ryan K.S. Emergence of oxygen- and pyridoxal phosphate-dependent reactions // *FEBS J.* – 2020. – Vol. 287, No. 7. – P. 1403–1428. DOI: 10.1111/febs.15277
16. Bisello G., Longo C., Rossignoli G., Phillips R.S., Bertoldi M. Oxygen reactivity with pyridoxal 5'-phosphate enzymes: biochemical implications and functional relevance // *Amino Acids.* – 2020. – Vol. 52, No. 8. – P. 1089–1105. DOI: 10.1007/s00726-020-02885-6
17. Dalto D.B., Matte J.J. Pyridoxine (Vitamin B₆) and the Glutathione Peroxidase System; a Link between One-Carbon Metabolism and Antioxidation // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9, No. 3. – Art. ID: 189. DOI: 10.3390/nu9030189
18. Thaver D., Saeed M.A., Bhutta Z.A. Pyridoxine (vitamin B₆) supplementation in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2006. – No. 2. – Art. ID: CD000179. DOI: 10.1002/14651858.CD000179.pub2
19. Ali M.A., Hafez H.A., Kamel M.A., Ghamry H.I., Shukry M., Farag M.A. Dietary Vitamin B Complex: Orchestration in Human Nutrition throughout Life with Sex Differences // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14, No. 19. – Art. ID: 3940. DOI: 10.3390/nu14193940
20. Sharma P., Han S.M., Gillies N., Thorstensen E.B., Goy M., Barnett M.P.G., Roy N.C., Cameron-Smith D., Milan A.M. Circulatory and Urinary B-Vitamin Responses to Multivitamin Supplement Ingestion Differ between Older and Younger Adults // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, No. 11. – Art. ID: 3529. DOI: 10.3390/nu12113529
21. Schorrg P., Bärnighausen T., Rohrmann S., Cassidy A., Karavasiloglou N., Kühn T. Vitamin B6 Status among Vegetarians: Findings from a Population-Based Survey // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13, No. 5. – Art. ID: 1627. DOI: 10.3390/nu13051627
22. McCormick D.B. Two interconnected B vitamins: riboflavin and pyridoxine // *Physiol. Rev.* – 1989. – Vol. 69, No. 4. – P. 1170–1198. DOI: 10.1152/physrev.1989.69.4.1170
23. Wang D., Wang X., Kong J., Wu J., Lai M. GC-MS-

- Based metabolomics discovers a shared serum metabolic characteristic among three types of epileptic seizures // *Epilepsy Res.* – 2016. – Vol. 126. – P. 83–899. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2016.07.003
24. Nong X., Zhang C., Wang J., Ding P., Ji G., Wu T. The mechanism of branched-chain amino acid transferases in different diseases: Research progress and future prospects // *Front. Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – Art. ID: 988290. DOI: 10.3389/fonc.2022.988290
 25. Treiman D.M. GABAergic mechanisms in epilepsy // *Epilepsia.* – 2001. – Vol. 42 Suppl. 3. – P. 8–12. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x
 26. Rizzi S., Spagnoli C., Frattini D., Pisani F., Fusco C. Clinical Features in Aromatic L-Amino Acid Decarboxylase (AADC) Deficiency: A Systematic Review // *Behav. Neurol.* – 2022. – Vol. 2022. – Art. ID: 2210555. DOI: 10.1155/2022/2210555
 27. Wu S., Zhou J., Zhang H., Barger S.W. Serine Racemase Expression Differentiates Aging from Alzheimer's Brain // *Curr. Alzheimer. Res.* – 2022. – Vol. 19, No. 7. – P. 494–502. DOI: 10.2174/1567205019666220805105106
 28. Taylor J.L., Brown B.L. Structural basis for dysregulation of aminolevulinic acid synthase in human disease // *J. Biol. Chem.* – 2022. – Vol. 298. – No. 3. – P. 101643. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.101643
 29. Lill R., Freibert S.A. Mechanisms of Mitochondrial Iron-Sulfur Protein Biogenesis // *Annu. Rev. Biochem.* – 2020. – Vol. 89. – P. 471–499. DOI: 10.1146/annurev-biochem-013118-111540
 30. Sookoian S., Pirola C.J. Liver enzymes, metabolomics and genome-wide association studies: from systems biology to the personalized medicine // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, No. 3. – P. 711–25. DOI: 10.3748/wjg.v21.i3.711
 31. Kashii T., Gomi T., Oya T., Ishii Y., Oda H., Maruyama M., Kobayashi M., Masuda T., Yamazaki M., Nagata T., Tsukada K., Nakajima A., Tatsu K., Mori H., Takusagawa F., Ogawa H., Pitot H.C. Some biochemical and histochemical properties of human liver serine dehydratase // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 37, No. 3. – P. 574–589. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.08.004
 32. Donnier-Maréchal M., Vidal S. Glycogen phosphorylase inhibitors: a patent review (2013–2015) // *Expert. Opin. Ther. Pat.* – 2016. – Vol. 26, No. 2. – P. 199–212. DOI: 10.1517/13543776.2016.1131268
 33. Kaczmarczyk A., Baker M., Diddle J., Yuzyuk T., Valle D., Lindstrom K. A neonate with ornithine aminotransferase deficiency; insights on the hyperammonemia-associated biochemical phenotype of gyrate atrophy // *Mol. Genet. Metab. Rep.* – 2022. – Vol. 31. – Art. ID: 100857. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2022.100857
 34. Wang D., Kong J., Wu J., Wang X., Lai M. GC-MS-based metabolomics identifies an amino acid signature of acute ischemic stroke // *Neurosci. Lett.* – 2017. – Vol. 642. – P. 7–13. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.01.039
 35. Tanaka M., Tóth F., Polyák H., Szabó Á., Mándi Y., Vécsei L. Immune Influencers in Action: Metabolites and Enzymes of the Tryptophan-Kynurenine Metabolic Pathway // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9, No. 7. – Art. ID: 734. DOI: 10.3390/biomedicines9070734
 36. Nartsissov Y.R. Amino Acids as Neurotransmitters. The Balance between Excitation and Inhibition as a Background for Future Clinical Applications. COVID-19, Neuroimmunology and Neural Function / edited by Thomas Heinbockel, Robert Weissert, IntechOpen, 2022. DOI: 10.5772/intechopen.103760
 37. Nartsissov Y.R. Geometries of vasculature bifurcation can affect the level of trophic damage during formation of a brain ischemic lesion // *Biochem. Soc. Trans.* – 2017. – Vol. 45, No. 5. – P. 1097–1103. DOI: 10.1042/BST20160418
 38. Nartsissov Y.R., Tyukina E.S., Boronovsky S.E., Sheshegova E.V. Computer modeling of spatial-time distribution of metabolite concentrations in phantoms of biological objects by example of rat brain pial // *Biophys.* – 2013. – Vol. 58, No. 5. – P. 703–711. DOI: 10.1134/S0006350913050102
 39. Nartsissov Y.R. Application of a multicomponent model of convectional reaction-diffusion to description of glucose gradients in a neurovascular unit // *Front. Physiol.* – 2022. – Vol. 13. – Art. ID: 843473. DOI: 10.3389/fphys.2022.843473
 40. Calderón-Ospina C.A., Nava-Mesa M.O. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin // *CNS Neurosci. Ther.* – 2020. – Vol. 26, No. 1. – P. 5–13. DOI: 10.1111/cns.13207
 41. Liampas I.N., Siokas V., Aloizou A.M., Tsouris Z., Dastamani M., Aslanidou P., Brotis A., Dardiotis E. Pyridoxine, folate and cobalamin for migraine: A systematic review // *Acta Neurol. Scand.* – 2020. – Vol. 142, No. 2. – P. 108–120. DOI: 10.1111/ane.13251
 42. Liampas I., Siokas V., Mentis A.A., Aloizou A.M., Dastamani M., Tsouris Z., Aslanidou P., Brotis A., Dardiotis E. Serum Homocysteine, Pyridoxine, Folate, and Vitamin B₁₂ Levels in Migraine: Systematic Review and Meta-Analysis // *Headache.* – 2020. – Vol. 60, No. 8. – P. 1508–1534. DOI: 10.1111/head.13892
 43. Dakshinamurti S., Dakshinamurti K. Antihypertensive and neuroprotective actions of yridoxine and its derivatives // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 93, No. 12. – P. 1083–90. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0098
 44. Eichinger S. Homocysteine, vitamin B6 and the risk of recurrent venous thromboembolism // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* – 2004. – Vol. 33, No. 5–6. – P. 342–344. DOI: 10.1159/000083825
 45. Du X., Yang Y., Zhan X., Huang Y., Fu Y., Zhang Z., Liu H., Zhang L., Li Y., Wen Q., Zhou X., Zuo D., Zhou C., Li L., Hu S., Ma L. Vitamin B6 prevents excessive inflammation by reducing accumulation of sphingosine-1-phosphate in a sphingosine-1-phosphate lyase-dependent manner // *J. Cell. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 24, No. 22. – P. 13129–13138. DOI: 10.1111/jcmm.15917
 46. Gospe S.M. Pyridoxine-dependent seizures: findings from recent studies pose new questions // *Pediatr. Neurol.* – 2002. – Vol. 26, No. 3. – P. 181–185. DOI: 10.1016/s0887-8994(01)00407-6
 47. Gospe S.M. Jr. Pyridoxine-Dependent Epilepsy – *ALDH7A1*. 2001 Dec 7 [updated 2022 Sep 22]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
 48. Yazdani M., Elgstøen K.B.P. Is oxidative stress an overlooked player in pyridoxine-dependent epilepsy? A focused review // *Seizure.* – 2021. – Vol. 91. – P. 369–373. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.07.014
 49. Hassel B., Rogne A.G., Hope S. Intellectual Disability Associated With Pyridoxine-Responsive Epilepsies: The Need to Protect Cognitive Development // *Front Psychiatry.* – 2019. – Vol. 10. – Art. ID: 116. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00116

50. Surtees R., Mills P., Clayton P. Inborn errors affecting vitamin B6 metabolism // *Future Neurology*. – 2006. – Vol. 1, No. 5. – P. 615–620. DOI: 10.2217/14796708.1.5.615
51. Machado A., Vural S., Mercimek-Mahmutoglu S. Pyridoxine dependent epilepsy: Seizure onset, seizure types and EEG features // *J. Pediatric Epilepsy*. – 2014. – Vol. 3, No. 4. – P. 235–240. DOI: 10.3233/PEP-14095
52. Pena I.A., MacKenzie A., Van Karnebeek C.D.M. Current knowledge for pyridoxine-dependent epilepsy: a 2016 update // *Expert. Rev. Endocrinol. Metab.* – 2017. – Vol. 12, No. 1. – P. 5–20. DOI: 10.1080/17446651.2017.1273107
53. Stockler S., Plecko B., Gospe S.M. Jr., Coulter-Mackie M., Connolly M., van Karnebeek C., Mercimek-Mahmutoglu S., Hartmann H., Schärer G., Struijs E., Tein I., Jakobs C., Clayton P., Van Hove J.L. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // *Mol. Genet. Metab.* – 2011. – Vol. 104, No. 1–2. – P. 48–60. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.05.014
54. Mascolo E., Verni F. Vitamin B6 and Diabetes: Relationship and Molecular Mechanisms // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, No. 10. – Art. ID: 3669. DOI: 10.3390/ijms21103669
55. Merigliano C., Mascolo E., La Torre M., Saggio I., Verni F. Protective role of vitamin B₆ (PLP) against DNA damage in *Drosophila* models of type 2 diabetes // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, No. 1. – Art. ID: 11432. DOI: 10.1038/s41598-018-29801-z
56. Gospe S.M. Jr. Pyridoxine-dependent seizures: new genetic and biochemical clues to help with diagnosis and treatment // *Curr. Opin. Neurol.* – 2006. – Vol. 19, No. 2. – P. 148–153. DOI: 10.1097/01.wco.0000218230.81301.12
57. Aufiero E., Stitik T.P., Foye P.M., Chen B. Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review // *Nutr. Rev.* – 2004. – Vol. 62, No. 3. – P. 96–104. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2004.tb00030.x
58. AlSaad D., Awaisu A., Elsaalem S., Abdulrouf P.V., Thomas B., AlHail M. Is pyridoxine effective and safe for post-partum lactation inhibition? A systematic review // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2017. – Vol. 42, No. 4. – P. 373–382. DOI: 10.1111/jcpt.12526
59. Cada D.J., Demaris K., Levien T.L., Baker D.E. Doxylamine succinate/pyridoxine hydrochloride // *Hosp. Pharm.* – 2013. – Vol. 48, No. 9. – P. 762–766. DOI: 10.1310/hpj4809-762
60. Nuangchamnon N., Niebyl J. Doxylamine succinate-pyridoxine hydrochloride (Diclegis) for the management of nausea and vomiting in pregnancy: an overview // *Int. J. Womens Health*. – 2014. – Vol. 6. – P. 401–409. DOI: 10.2147/IJWH.S46653
61. Madjunkova S., Maltepe C., Koren G. The delayed-release combination of doxylamine and pyridoxine (Diclegis®/Diclectin®) for the treatment of nausea and vomiting of pregnancy // *Paediatr Drugs*. – 2014. – Vol. 16, No. 3. – P. 199–211. DOI: 10.1007/s40272-014-0065-5
62. Findling R.L., Maxwell K., Scotese-Wojtila L., Huang J., Yamashita T., Wiznitzer M. High-dose pyridoxine and magnesium administration in children with autistic disorder: an absence of salutary effects in a double-blind, placebo-controlled study // *J. Autism. Dev. Disord.* – 1997. – Vol. 27, No. 4. – P. 467–478. DOI: 10.1023/a:1025861522935
63. Шишкова В.Н., Нарциссов Я.Р., Титова В.Ю., Шешегова Е.В. Молекулярные механизмы, определяющие применение комбинации глицина и цинка в коррекции основных проявлений стресса и тревоги // *Фармация и фармакология*. – 2022. – Т. 10, № 5. – С. 404–415. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-404-415
64. Lian S., Zhang X., Zhang Y., Zhao Q. Pyridoxine for prevention of hand-foot syndrome caused by chemotherapy agents: a meta-analysis // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2021. – Vol. 46, No. 4. – P. 629–635. DOI: 10.1111/ced.14486
65. Lheureux P., Penalzoa A., Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: a review // *Eur. J. Emerg. Med.* – 2005. – Vol. 12, No. 2. – P. 78–85. DOI: 10.1097/00063110-200504000-00007
66. Hadtstein F., Vrolijk M. Vitamin B-6-Induced Neuropathy: Exploring the Mechanisms of Pyridoxine Toxicity // *Adv. Nutr.* – 2021. – Vol. 12, No. 5. – P. 1911–1929. DOI: 10.1093/advances/nmab033
67. Ghavanini A.A., Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess // *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* – 2014. – Vol. 16, No. 1. – P. 25–31. DOI: 10.1097/CND.0000000000000049

АВТОРЫ

Загубная Ольга Анатольевна – младший научный сотрудник сектора математического моделирования и статистической обработки результатов НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва, Россия; научный сотрудник, группы биомедицинских исследований, BiDiPharma GmbH, Германия. ORCID ID: 0000-0001-6623-6938. E-mail: oz_brg@icmph.org

Нарциссов Ярослав Рюрикович – кандидат физико-математических наук, доцент по специальности «Биофизика», заведующий сектором математического моделирования и статистической обработки результатов НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва, Россия; руководитель группы биомедицинских исследований, BiDiPharma GmbH, Германия. ORCID ID: 0000-0001-9020-7686. E-mail: yn_brg@icmph.org