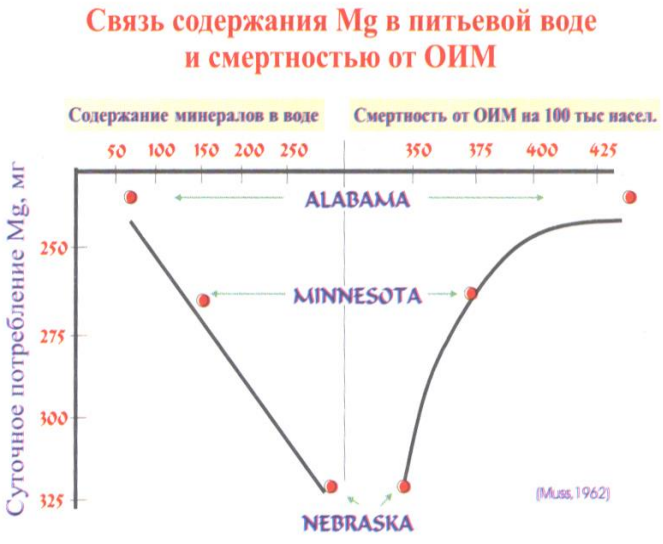
Магний в кардиологии

1. Молекулярные эффекты магния и биохимия тканей сердца
2. Магний и ишемическая болезнь сердца
3. Митохондриальная недостаточность кардиомиоцитов при дефиците магния
4. Магний и инфаркт миокарда
5. Магний и аритмия
6. Магний и синдром удлинённого интервала QT
7. Магний и артериальная гипертония
8. Магний и атеросклероз
9. Магний и тромбообразование
10. Калий-сберегающие свойства магния

Эпидемиологические данные, указывающие на взаимосвязь между содержанием магния в питьевой воде и смертностью от инфаркта миокарда, известны достаточно давно (например, Voss, 1962; Рис. 1). По данным других масштабных биогеохимических исследований (Kousa, 2006; Yang, 2006 и др), кардиоваскулярные заболевания (в частности, инфаркт миокарда) и, в самом деле, встречаются чаще в географических зонах, характеризующихся более низким содержанием магния в питьевой воде. При этом содержание магния в сердечной мышце людей, живущих в магний-дефицитных провинциях, также оказывается сниженным.

Рис. 1. Связь содержания магния в питьевой воде и смертностью от острого инфаркта миокарда (Voss, 1962).



В популяциях людей, живущих в районах, где в питьевой воде содержится мало магния и имеется высокое количество хлорида натрия (Япония, Прикарпатье, Багамские острова), артериальная гипертония возникает в 3 раза чаще и сопровождается высокой летальностью. Клинические исследования показали, что при инфаркте миокарда через 24-48 часов после ангинозного статуса содержание магния в сыворотке крови падает до критически низких значений (Weiss, 1995).

Пациенты с гипертонией, особенно женщины, чаще страдают солезависимостью высоких характеристик артериального давления и дают более выраженный ответ на терапию мочегонными и препаратами магния. Бранчевский Л.Л., Гришина Т.Р. (1985) предложили высокоэффективный заменитель поваренной соли – «гипосол», включающий в свой состав соли магния и калия в виде гармоничной композиции. Исследования по применению изучению водно-солевого обмена, обмена макро- и микроэлементов, начатые профессором Л.Л. Бранчевским, активно продолжаются кафедрой фармакологии и клинической фармакологии и другими кафедрами ИвГМА в настоящее время.

Проведенные на кафедре экспериментальные и клинические работы показали, что без нормализации баланса макро- и микроэлементов целевые курсы препаратами выбора могут быть недостаточны, либо вообще безуспешны – ведь деформированный минеральный обмен не только вносит свой вклад в патогенез заболеваний, но и изменяет фармакокинетический и фармакодинамический ответ на лекарственное воздействие. Например, при снижении уровня Mg^{2+} возрастает тонус коронарных сосудов, что способствует их повреждению.

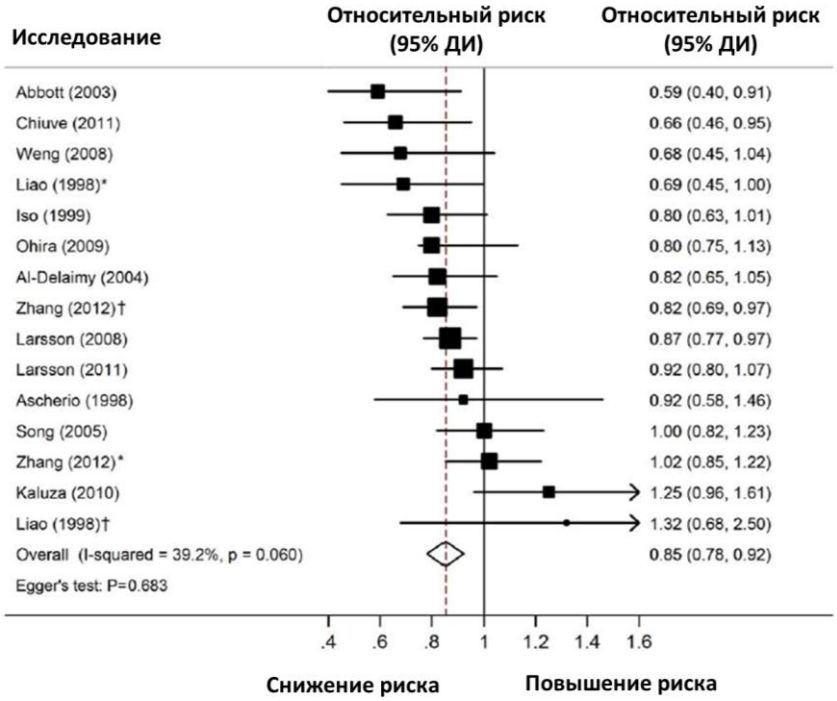
Введение необходимого и достаточного количества магния, кальция и калия, ненасыщенных жиров являяется важным резервов снижения смертности от кардиоваскулярных заболеваний.

Крупномасштабные эпидемиологические исследования подтвердили взаимосвязи между обеспеченностью организма магнием и сердечнососудистой патологией. Например, исследование когорты 5511 участников 28-75 лет без гипертонии на момент начала исследования, проводимое в течение 8 лет, показало, что риск гипертонии (определяемой как диастолическое АД $\geq$140 мм рт. ст. или систолическое АД $\geq$90 мм рт. ст.) снижался с увеличением уровней магния в суточной моче. Более высокие уровни магния в моче указывают на более высокое потребление магния с пищей и препаратами. Увеличение уровней магния на каждые 2 ммоль приводило к снижению риска АД на 21% (отношение шансов 0.79; 95% ДИ 0.71-0.88; Joosten, 2013).

Мета-анализ проспективных когортных исследований суммарно включил 532 979 участников из 19 исследований, в т. ч. 19 926 случаев установленной сердечнососудистой патологии. Сравнение подгруппы участников с самыми высокими уровнями потребления магния с пищей с

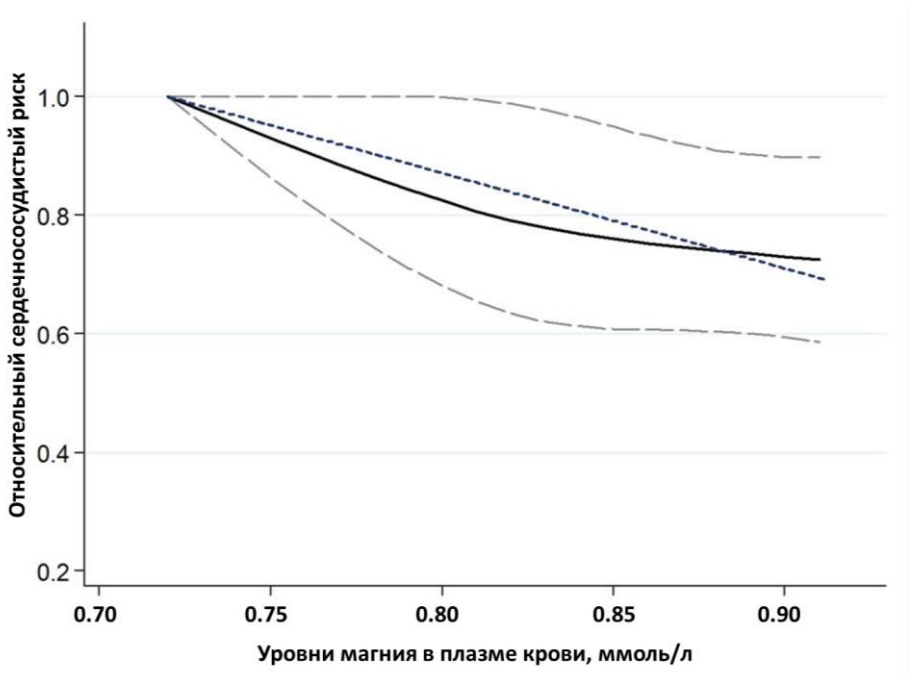
подгруппой участников с самым низким потреблением магния показало, что риск сердечнососудистой патологии снижался в среднем на 15% (ОШ 0.85, 95% ДИ 0.78-0.92, Рис. 2).

Рис. Результаты мета-анализа (532979 участников, 19 исследований).



Также, группировка пациентов в соответствии с уровнями магния в плазме крови указала на снижение риска на 23% (ОШ 0.77, 95%ДИ 0.66-0.87). Подтвержденный кардиопротекторный эффект магния был дозозависимым – увеличение уровней магния в плазме крови на 0.2 ммоль/л соответствовало снижению риска в среднем на 25% (Рис. 3; Qu, Jin et al, 2013).

Рис. 3. Дозозависимый кардиопротекторный эффект магния (результаты мета-анализа 19 исследований, n=532979).



Таким образом, с точки зрения клинических исследований и т.н. «доказательной медицины» кардиопротекторный эффект магния не подлежит сомнению. С точки зрения физиологии систем, при недостатке магния, сердечная мышца становится неспособной выдерживать значительную физическую нагрузку, быстрее изнашивается что приводит к инфаркту вследствие физической перегрузки миокарда. Магний поддерживает энергетические и пластические процессы, стабилизирует АТФ, участвует в окислении жирных кислот, гликолизе и биосинтезе белка, синтезе оксида азота в эндотелии сосудов и др. Mg также является физиологическим регулятором возбудимости клетки и совершенно необходим для нормального функционирования процессов деполяризации нервных и мышечных клеток.

Очевидно, что исследовать взаимосвязь всех упомянутых выше патофизиологических процессов и дефицита магния – огромная задача, весьма важная не только для фундаментальной медицины, фармакологии, но и для анализа конкретного пациента. В последующих разделах мы попытаемся хотя бы в какой-то мере охватить наиважнейшие аспекты влияния дефицита магния на патофизиологию сердечнососудистых заболеваний. Мы рассмотрим молекулярные эффекты магния на биохимию тканей сердца, взаимосвязь дефицита магния и риска инфаркта миокарда, аритмии, атеросклероза артериальной гипертонии. Особое внимание будет уделено взаимосвязи между дефицитом магния и нарушениями гемостаза крови, а также калий-сберегающим свойствам магния.

Молекулярные эффекты магния и биохимия тканей сердца

Упомянутые выше эффекты дефицита магния на сердечнососудистую систему опосредуются через многочисленные типы белков. Результатом дефицита магния является частичная или полная потеря функции данными

белками, что и приводит ко многим из описанных выше эффектов. В организме человека существует по крайней мере 700 магний-зависимых белков из которых более 100 влияют на функциональное состояние тканей сердца. Анализ функций магний-зависимых белков показал, что белки можно подразделить на 8 функциональных классов (Рис. 4), три из которых (поддержка сердечной мышцы, энергетический метаболизм и пролиферация клеток) содержат более 50% всех магний-зависимых белков с высокими уровнями экспрессии именно в сердечнососудистой системе (Торшин, Громова, 2009). На рис. 5 приведено более подробное описание функций этих белков.

Рис. 4. Функциональные классы магний-зависимых белков тканей сердца. Приведены числа белков в каждом из классов.

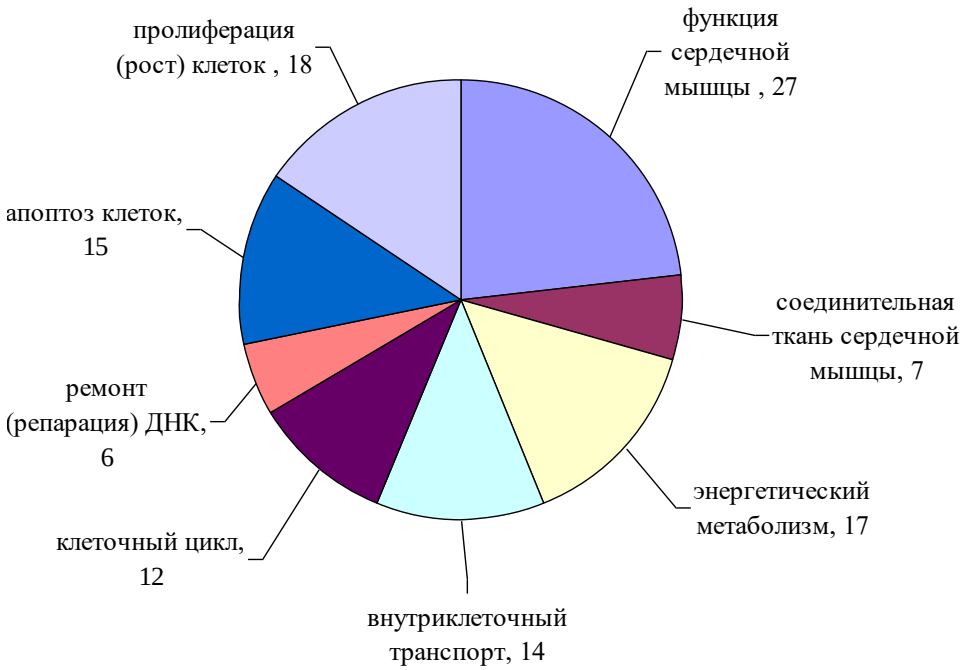
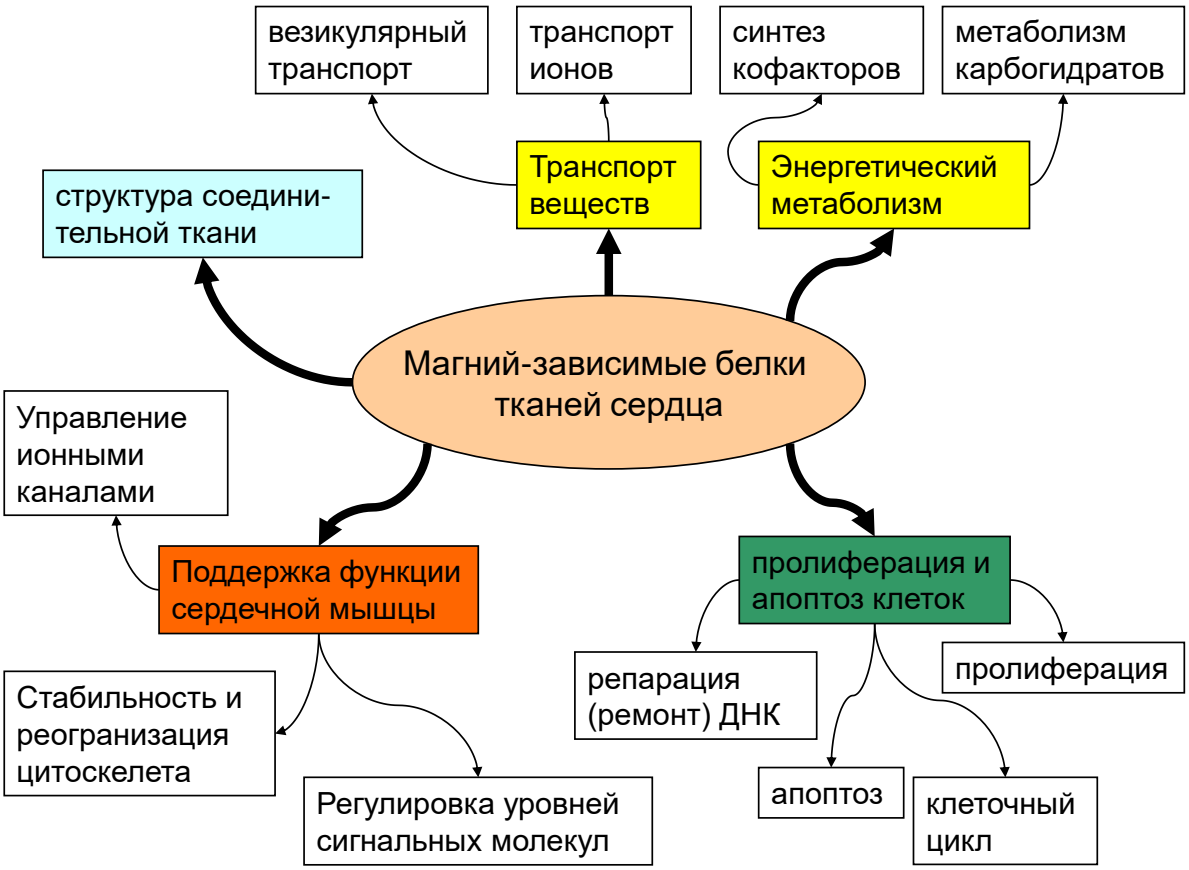


Рис. 5. Функции магний-зависимых белков тканей сердца



Таким образом, магний-зависимые белки тканей сердца могут быть подразделены на 8 основных групп: поддержка функции сердечной мышцы, соединительной ткани сердечной мышцы, энергетический метаболизм, внутриклеточный транспорт, клеточный цикл, ремонт ДНК, апоптоз и пролиферация клеток. Многие из белков принадлежат к нескольким из этих функциональных классов. Например, магний-зависимые MAP-киназы (MAPK, MAP2K и т. д.) участвуют не только в процессах апоптоза, но также в сигнальных путях пролиферации клеток и репарации ДНК. Для простоты изложения, каждый из белков был отнесен только к одному классу (Рис. 1).

Функциональными классами включающими наибольшие количества магний-зависимых белков являются поддержка функции сердечной мышцы (27 белков), энергетический метаболизм (17 белков) и пролиферация клеток (18 белков). Как видно из рис. 1 и рис. 2, молекулярные механизмы воздействия магния на ССС весьма разносторонни и вовсе не ограничиваются только лишь взаимодействиями магния с АТФ и другими частными случаями. Далее, описывается каждый из этих классов, воздействие дефицита магния на функции соответствующих белков и, также, приводятся краткие описания молекулярных функций этих белков.

Магний-зависимые белки, поддерживающие функцию сердечной мышцы. Известно, что уровни магния значительно влияют на

сокращаемость миокарда и дефицит этого минерала приводит снижению сердечной функции и аритмиям. Например, исследование эффектов длительного магниевого голодания у крыс (8 недель на диете обедненной магнием) показало (а) снижение внутриклеточных аденин нуклеотидов, (б) повышенный уровень креатинфосфата и (в) уменьшение силы сокращения миокарда без изменения в частоте пульса (Konishi, 2012). Эти и другие последствия дефицита магния опосредуются рядом магний-зависимых белков непосредственно влияющих на функцию сердечной мышцы. Эти белки можно подразделить ферменты, регулирующие уровни сигнальных молекул, магний-зависимые белки управляющие потоком катионов через мембраны и белки поддерживающие цитоскелет мышечных клеток. Полный список белков всех трех категорий приведен в Таблице 2.

Таблица 2. Магний-зависимые белки поддерживающие функцию сердечной мышцы и соответствующие гены. Строки в таблице упорядочены в соответствии с алфавитным порядком названий генов.

Ген	**Белок**	**Функция**
ADCY6	Аденилат циклаза 6	Передача сигнала от рецепторов через цАМФ
ATP2A2	Саркоплазматическая АТФаза 2	перемещение кальция в саркоплазматический ретикулум важно для сжатия-расширения мышечных волокон
BPNT1	Бифосфат нуклеотидаза 1	воздействует на уровни аденозина
CACNA1C	Кальциевый канал альфа-1C	важная роль в возбуждении сокращения миокарда
CDC42BPA	CDC42-киназа альфа	реорганизация цитоскелета
CDC42BPB	CDC42-киназа бета	Сокращение актин-миозиновых клеточных моторов
CDC42BPG	CDC42-киназа гамма	реорганизация цитоскелета
CKM	Креатин киназа	Синтез АТФ при условиях недостатка энергии
DMPK	Миотонин киназа	модуляция сокращаемости миокарда
ENTPD2	Эктонуклеозид дифосфогидролаза 2	регулирует уровни пуринергических нейротрансмиттеров
ENTPD6	Эктонуклеозид дифосфогидролаза 6	регулирует уровни пуринергических нейротрансмиттеров
KALRN	Калирин	форма, рост и пластичность цитоскелета клеток
KCNJ1	Выпрямительный калиевый канал 1	регулирует возбудимость нервных и мышечных тканей

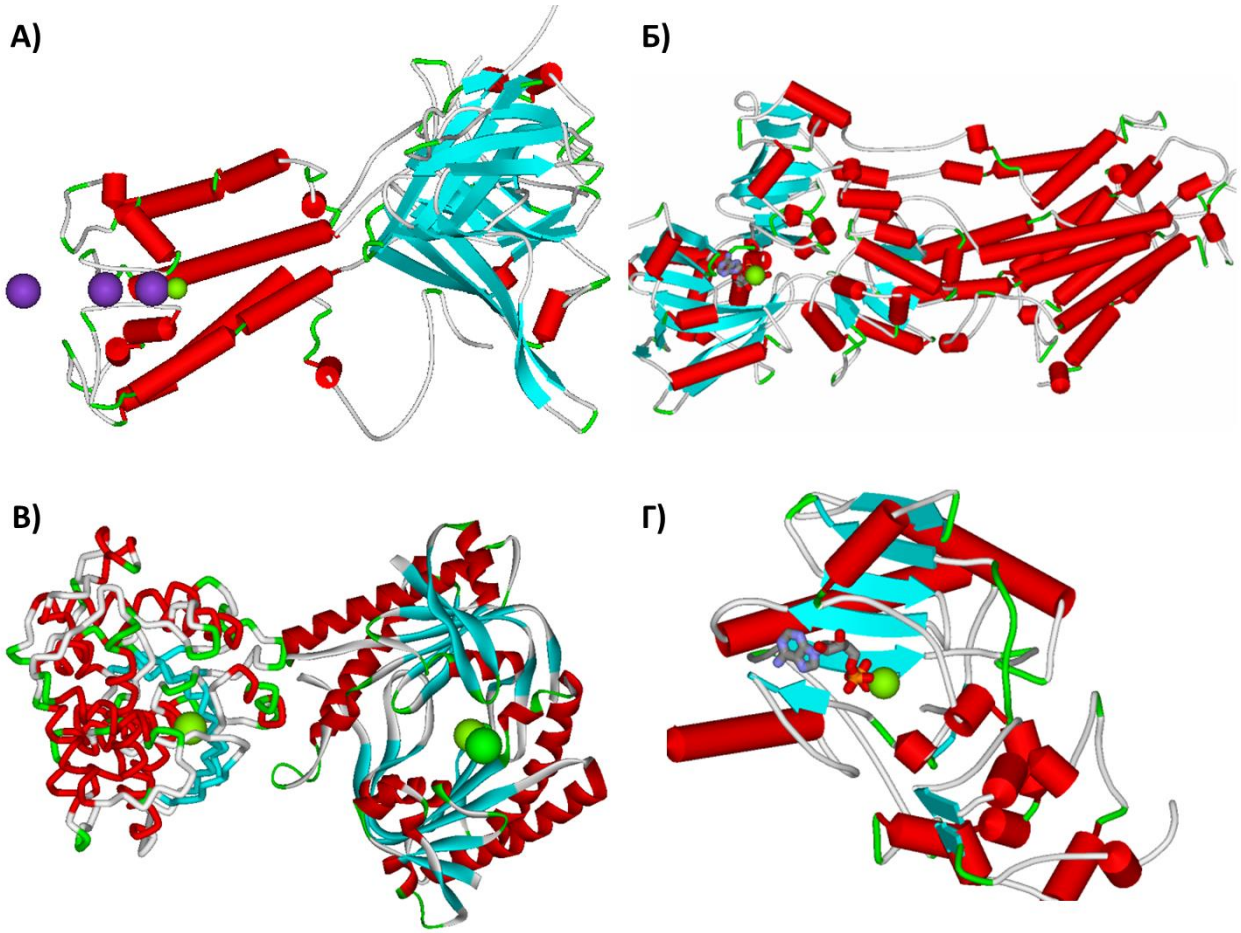
KCNJ2	Выпрямительный калиевый канал 2	возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNJ3	Выпрямительный калиевый канал 3	возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNJ4	Выпрямительный калиевый канал 4	возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNJ5	Выпрямительный калиевый канал 5	возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNJ12	Выпрямительный калиевый канал 12	возбудимость нервных и мышечных тканей
KCNMA1	Калий-активируемый канал A1	сокращение гладких мышц при высоком уровне Ca^{2+}
MARK1	MARK киназа 1	стабильность цитоскелета
MARK2	MARK киназа 2	эпителиальный морфогенез
NT5C1A	Цитозольная нуклеотидаза 1A	регулирует аденозин в сердце во время ишемии и гипоксии
NT5C1B	Цитозольная нуклеотидаза 1B	регулирует аденозин в сердце во время ишемии и гипоксии
PDE4D	cAMP фосфодиэстераза 4D	Деградация цАМФ
PDE5A	cAMP фосфодиэстераза 5A	Деградация цАМФ
POMT1	O-маннозилтрансфераза 1	Гликозилирование белков мышечных клеток
RYR2	Рианодиновый рецептор 2	медиатор внутриклеточной секреции ионов кальция
TTN	Титин	сборка и функционирование мышечных клеток

Достаточные уровни магния необходимы для сбалансированного управления **ионными каналами клеточных мембран**. При недостатке магния и нервные, и мышечные клетки становятся сверхвозбудимыми. В осуществлении процесса нервно-мышечной проводимости ионы кальция и магния выступают в качестве естественных антагонистов. Ионы Ca^{2+} способствуют взаимодействию актина и миозина, также активируют фермент актомиозиновую АТФазу, которая участвует в сокращении гладких мышц скелетной мускулатуры. В противоположность ионам Ca^{2+}, ионы Mg^{2+} ингибируют актомиозиновую АТФазу и активируют гидролиз ацетилхолина через холинэстеразу, что приводит к торможению возбудимости нервных окончаний и расслаблению мышцы.

К данной категории белков относятся, прежде всего, АТФ-зависимые выпрямительные калиевые каналы (KCNJ1, KCNJ2, KCNJ3 и пр.). Эти калиевые каналы активируются G-белками (которые, в свою очередь,

опосредуют внутриклеточную передачу сигнала от адренергических и других видов рецепторов) и участвуют в создании действующего потенциала регулируя, таким образом, возбудимость нервных и мышечных тканей. Регуляция происходит через «выпрямительный эффект» (т.е. увеличение притока калия внутрь клеток) который основан на блокировании магнием транспорта калия из клетки. Генетические дефекты в KCNJ2 и других выпрямительных калиевых каналах являются причиной синдрома «длинный-QT», периодического кариодисритмического паралича (Schimpf, 2008). При дефиците магния блокировка транспорта магния из клетки будет уменьшена, «выпрямительный эффект» значительно снизится, что также приведет к удлинению интервала QT кардиограммы и к аритмиям соответсвующего типа. Модель пространственной структуры выпрямительных калиевых каналов показана на рис. 6А.

Рис. Пространственные структуры некоторых магний-связывающих белков, поддерживающих функцию сердечной мышцы. На изображениях структур показаны ионы магния (малые сферы зеленого цвета). А) Выпрямительные калиевые каналы (PDB 1xl6). Транспортируемые ионы калия (две большие сферы). Б) АТФаза-2 кардиомиоцитов (PDB, 1wpg). В) Аденилатциклаза в комплексе с G-белком (PDB 1CJK). Г) Креатин киназа (PDB 2GL6).



Калий-активируемый канал А1 (ген KCNMA1, Рис. 3А) контролирует сокращение гладких мышц при высоком уровне Ca^{2+} вследствие активации

рианодиновых рецепторов. Активация канала A1 способствует снижению возбуждающих событий приводящих к увеличению концентрации кальция в клетке (то есть, данный канал непосредственно влияет на реполяризацию клетки и восстановление мембранного потенциала). Дефекты в гене KCNMA1 приводят к судорогам эпилептоидного типа и к пароксизмальным дискинезиям. Исследования моделей животных с делецией гена показали задержку развития плода и присутствие ярко выраженной атаксии, дефицита в координации движений и, также, значительное уменьшение спонтанной активности в клетках Пуркинье вследствие пониженной способности клеток к реполяризации (Sausbier, 2004). Дефицит магния, в особенности серьезный дефицит, будет приводить к потере функции этого магний-зависимого белка и схожим физиологическим проявлениям и клинической симптоматике вследствие ингибирования магнием кальциевых каналов.

В частности, магний ингибирует *кальциевый канал альфа-1С* (CACNA1C) и калий-активируемый канал A1 (KCNMA1). Кальциевый канал альфа-1С - посредник проникновения ионов кальция в возбудимых клеток, играющий важную роль в возбуждении сокращения миокарда. В других тканях, канал альфа-1С участвует в секреции гормонов, нейротрансмиттеров, цитокинезе и, также, в делении и апоптозе клеток. Исследования животных показали, что этот белок также является транспортером железа внутрь кардиомиоцитов при избыточном уровне железа в крови (Oudit, 2003). Дефекты в гене CACNA1C приводят к синдрому Бругада (Antzelevitch, 2007). Синдром Бругада – тахиарритмия, характеризующаяся блокировкой правой ветви и подъемом ST-сегмента кардиограммы. При этом, желудочки могут сокращаться столь часто, что циркулирование крови практически останавливается и, если желудочковая фибрилляция не остановлена, синдром может привести к летальному исходу. Недостаточные уровни магния, необходимого для функции этого кальциевого канала, приведут к уменьшению функциональной активности канала и к схожим (хотя, конечно, намного менее интенсивным) клиническим проявлениям.

Заметим, что ионы кальция и магния выступают в качестве естественных антагонистов. Магний также модулирует функции и самих рианодиновых рецепторов (RYR2 и др), которые являются важнейшими медиаторами внутриклеточной секреции ионов кальция. Рианодиновые рецепторы саркоплазматического ретикулума – основной источник кальция, необходимого для сокращения сердечной мышцы. Название рецепторов данного типа происходит от алкалоида «рианодин» который специфически связывается рецепторами и модулирует их активность. Дефекты в RYR2 приводят к аритмогенной дисплазии правого желудочка, характеризующейся частичной деградацией миокарда правого желудочка. Также, дефекты гена приводят и к катехоламин-зависимой тахикардии (Lehnart, 2008), которая может приводить к внезапной остановке сердца, в особенности при стрессе. Магний модулирует активность рианодиновых рецепторов: при высоких концентрациях – ингибирует (Hymel, 1988), а при низких –активирует

рецепторы, как показали эксперименты на крысах (Chugun, 2007). Ингибирующий эффект магния может сниматься кофеином (Pessah, 1987).

Саркоплазматическая АТФаза 2 (ген ATP2A2, синоним «SERCA2», Рис. 3Б.)- магний-зависимый ионный канал, функция которого состоит в транспорте магния внутрь саркоплазматического ретикулума мышечных клеток за счет энергии гидролиза АТФ. Белок SERCA2, был найден в различных типах клеток, от эпидермиса до тромбоцитов, и может регулировать тромбин-стимулированную активацию тромбоцитов (Redondo, 2008). Однако, наиболее высокие уровни белка АТФазы-2 были найдены именно в миокарде, так как перемещение кальция в саркоплазматический ретикулум важно для сжатия-расширения мышечных волокон. Исследование моделей животных с гетерозиготной делецией гена показало снижение сокращаемости кардиомиоцитов (Louch, 2012). Дефицит магния будет приводить к схожему эффекту на функцию этого белка и, следовательно, на физиологию кардиомиоцитов, что отрицательно скажется на объеме перекачиваемой сердцем крови.

Магний зависимые белки влияют на функцию сердечной мышцы через *регулировку уровней сигнальных молекул* таких как цАМФ (циклический аденозинмонофосфат), аденозин и другие нуклеотиды. Эти сигнальные молекулы, также как и калиевые выпрямительные каналы, вовлечены в каскады внутриклеточной передачи сигнала от G-белков. Например, в случае сигнального каскада аденозиновых рецепторов, магний вовлечен в регулирование уровней аденозина, цАМФ, а также в фосфорилирование белков. Аденозин – сигнальная молекула основной функцией которой является цитопротекция при гипоксии, ишемии или других видах стресса. Аденозин также характеризуется сильным противовоспалительным эффектом. В ряде случаев, аденозин применяется как средство предотвращения желудочковой тахикардии.

К цАМФ-зависимой внутриклеточной передаче сигнала имеет прямое отношение *фермент аденилат циклаза* (Рис. 3В) который, собственно, и синтезирует цАМФ. Аденилатциклазы активируются или тормозятся G-белками которые, в сочетании с мембранными рецепторами, обеспечивают реакцию клетки на гормональные и другие стимулы. цАМФ является важной молекулой передачи сигнала от клеточных рецепторов к регуляторам транскрипции. В то же вермя, кальций ингибирует сердечную форму аденилатциклазы (ген ADCY6), замещая функционально необходимые ионы магния (Collins, 2012). Все аденилатциклазы имеют весьма схожую пространственную структуру (Рис. 3В) и работают по каталитическому механизму в котором используются два ключевых иона магния (Zimmermann, 1998). Понижение активности аденилатциклаз при дефиците магния также будет уменьшать сокращаемость клеток миокарда и, как следствие, может приводить к избыточной секреции адреналина (так как уменьшается объем крови фактически перекачиваемый сердцем).

Магний необходим для функции белков отвечающих за *стабильность и реогранизацию цитоскелета мышечных клеток*. К этим белкам относятся, прежде всего, MARK киназы (MARK1, MARK2), CDC42-киназы (CDC42BPA, CDC42BPB, CDC42BPG), миотонин киназа (DMPK), калирин (KALRN) и О-маннозилтрансфераза 1 (POMT1). Последний белок отвечает за гликозилирование белков и дефекты в гене POMT1 являются причиной мышечных дистрофий (van Reeuwijk, 2006). Известно, что уровни миотонин киназы DMPK понижены в тканях у пациентов страдающих миотонической дистрофией (Ishigaki, 2012). Титин (TTN)- ключевой компонент в сборке и функционировании мускулатуры, обеспечивающий связь на уровне отдельных микрофиламентов, и взаимодействующий с тропомиозином и миозином. Дефекты в TTN являются причиной наследственных кардиомиопатий (Itoh-Satoh, 2002). Таким образом, дефицит магния не только отрицательно влияет на сокращаемость миокарда, но также может приводит к долговременным неблагоприятным изменениям структуры и самих мышечных клеток.

Креатин киназа (ген CKM, Рис. 3Г) катализирует превращение аденозиндифосфата в аденозинтрифосфат, используя фосфокреатин как источник фосфата и образую креатин как продукт реакции. В тканях с интенсивным метаболизмом (таких как миокард, мозг), фосфокреатин служит резервуаром энергии для быстрого синтеза АТФ при метаболической потребности. В клинической практике, достаточно часто используется тест на креатин киназу. Нормальные значения должны быть в диапазоне 25-200 МЕ/л, а повышенные уровни свидетельствуют о повреждении мышечной ткани (прежде всего, миокарда). Таким образом, креатин киназа необходима для оперативного поддержания энергетического метаболизма сердечной мышцы. Магний необходим для функции креатин киназы (Yang, 2013), так что недостаток магния будет способствовать снижению метаболизма миокарда.

Магний необходим на нескольких стадиях передачи сигнала от клеточных рецепторов. Например, в случае сигнального каскада аденозиновых рецепторов, магний вовлечен в регулирование уровней аденозина, цАМФ, а также в фосфорилирование белков. Аденозин – сигнальная молекула основной функцией которой является цитопротекция при гипоксии, ишемии или других видах стресса. Аденозин также характеризуется сильным противовоспалительным эффектом. В ряде случаев, аденозин применяется как средство предотвращения желудочковой тахикардии. Магний необходим для поддержания активности бифосфат нуклеотидазы 1 (BPNT1) и цитозольных нуклеотидаз (NT5C1A, NT5C1B) которые регулируют аденозин в сердце во время ишемии и гипоксии; эктонуклеозид дифосфогидролаз (ENTPD2, ENTPD6) регулирующих пуринергические нейротрансмиттеры путем гидролиза внеклеточных нуклеотидов и для цАМФ фосфодиэстераз (PDE4D, PDE5A) деградирующих цАМФ.

Энергетический метаболизм клеток тканей сердца. "Энергетический метаболизм" является достаточно широким понятием, включающим в себя анаболические и катаболические процессы белков, жиров и углеводов, которые, в конечном итоге, приводят к накоплению резерва клеточного АТФ, этой универсальной молекулы энергопереноса в биологических системах. Всего лишь 1 мМ ионов магния находится в организме в свободном состоянии, остальная часть магния связана с растворимыми соединениями такими как АТФ, аминокислотами (в частности, с глицином, с аланином, с аспарагиновой кислотой и т.д.), с различными ферментами и другими белками (миозин скелетной мышцы, тропонин-С миокарда). Взаимодействия магния с АТФ наиболее важны для энергетического метаболизма: Mg^{2+} стабилизирует молекулу АТФ путем нейтрализации избыточного отрицательного заряда фосфатов.

В дополнение к взаимодействию магния с АТФ, имеющему важное значение для энергетического метаболизма, Mg-дефицит также негативно сказывается на функционировании многих белков ССС, которые вовлечены в синтез АТФ и требуют магний в качестве кофактора. Эти Mg-зависимые белки участвуют в синтезе важных коферментов, в метаболизме углеводов (в частности, в гликолизе), а в митохондриях Mg-зависимые белки участвуют в метаболизме пирувата и жирных кислот (Таблица 3). Понижение активности этих ферментов (и, прежде всего, гликолитических ферментов) является одной из причин формирования инсулинорезистентности на фоне дефицита магния.

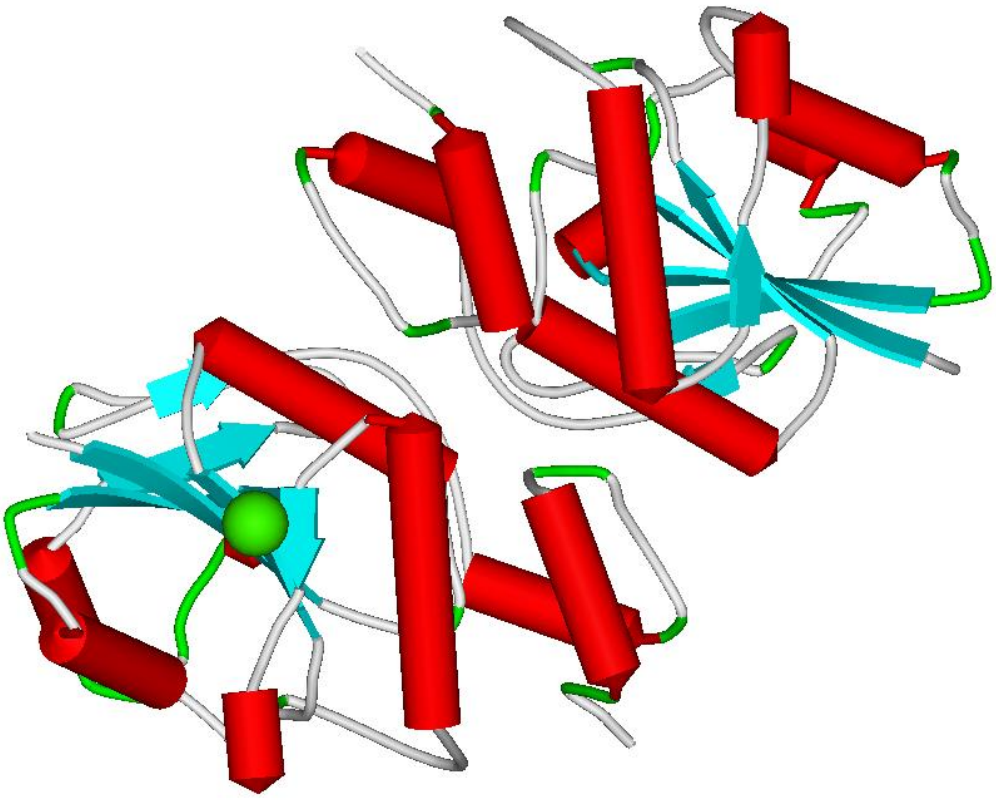
Таблица 3. Магний-зависимые белки энергетического метаболизма сердечной мышцы

Ген	**Белок**	**Функция**
PRKAA 1	AMP-активируемая протеин киназа альфа-1	выключает биосинтетические пути при истощении клеточного АТФ и в ответ на гипоксию
PRKAA 2	AMP-активируемая протеин киназа альфа-2	выключение биосинтетических путей в ответ на гипоксию
ACSL1	КоА лигаза 1 длинно-цепочечных жирных кислот	Активация длинных цепей жирных кислот для синтеза клеточных липидов и для деградации
PGM3	Фосфоглюкомутаза 3	Гликолитический фермент
CLPP	Казеинолитическая пептидаза	деградирует неправильно свернутые белки митохондрий
ENO2	Гамма-енолаза	фермент гликолиза, уровни ENO2 резко возрастают при сердечно-сосудистых инцидентах
PFKP	6-фосфофруктокиназа	фермент гликолиза
PKM2	Пируваткиназа M1/M2	образование АТФ из фосфоенолпирувата
PKLR	Пируваткиназа R/L	образование АТФ из фосфоенолпирувата

NMNAT1	NAD аденилтрансфераза 1	Синтез NAD
NMNAT2	NAD аденилтрансфераза 2	Синтез NAD
NUDT7	дифосфатаза кофермента А	Деградация кофермента А и его эфиров

Никотинамид мононуклеотид (NAD), флавин-мононуклеотид (FMN), флавин аденин динуклеотид (FAD) и кофермент-А (CoA) служат **коферментами** многих различных ферментов и, прежде всего, ферментов участвующих в реакциях энергетического метаболизма. Никотинамид мононуклеотид аденилтрансферазы 1 и 2 (гены NMNAT1, NMNAT2) катализируют формирование NAD из никотинамид рибонуклеотида и АТФ (Рис. 7). Пероксисомальная кофермент А дифосфатаза (NUDT7) регулирует уровни CoA и ацил-CoA в ответ на требования метаболизма. Кофермент А играет ключевую роль в синтезе и окислении жирных кислот, а также в окислении пирувата в цикле лимонной кислоты.

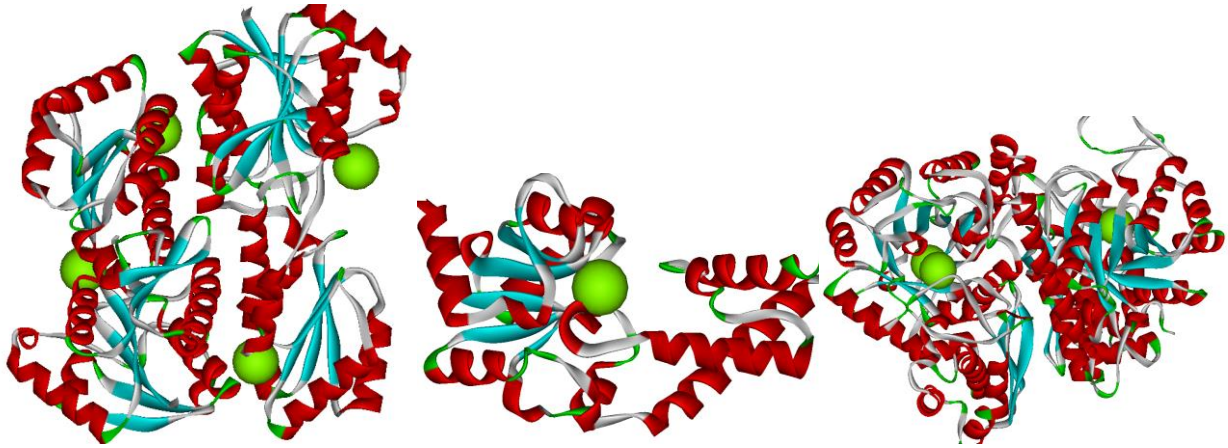
Рис. 7. Никотинамид мононуклеотид аденилтрансфераза катализирующая синтез NAD. Предположительное расположение иона магния в структуре показано сферой. Рисунок сделан на основе PDB файла 2h2a.



Гликолитические ферменты енолаза (ENO2), фосфоглюкомутазы (PGM3) и 6-фосфофруктокиназа (PFKP) **требуют магний в качестве**

кофактора (Рис. 8). Енолаза, помимо известных функций в заключительном этапе гликолиза, также участвует в ряде других процессов таких как контроль роста клеток, гипоксия и аллергический иммунный ответ. Фосфоглюкомутаза-1 является биосинтетическим белком который участвует как в гликолизе, так и в глюконеогенезе. Фосфофруктокиназа конвертирует D-фруктоза-6-фосфат в 1,6-фруктоза-дифосфат и имеет важное значение для гликолитической деградации углеводов.

Рис. 8. Mg-зависимые белки гликолиза. Ионы магния расположенные в активных участках ферментов указаны как сферы. а) димер фосфофруктокиназы (модель на основе PDB 1pfk), б) фосфоглюкомутаза (PDB 1zol), с) димер енолазы (PDB 2akm).



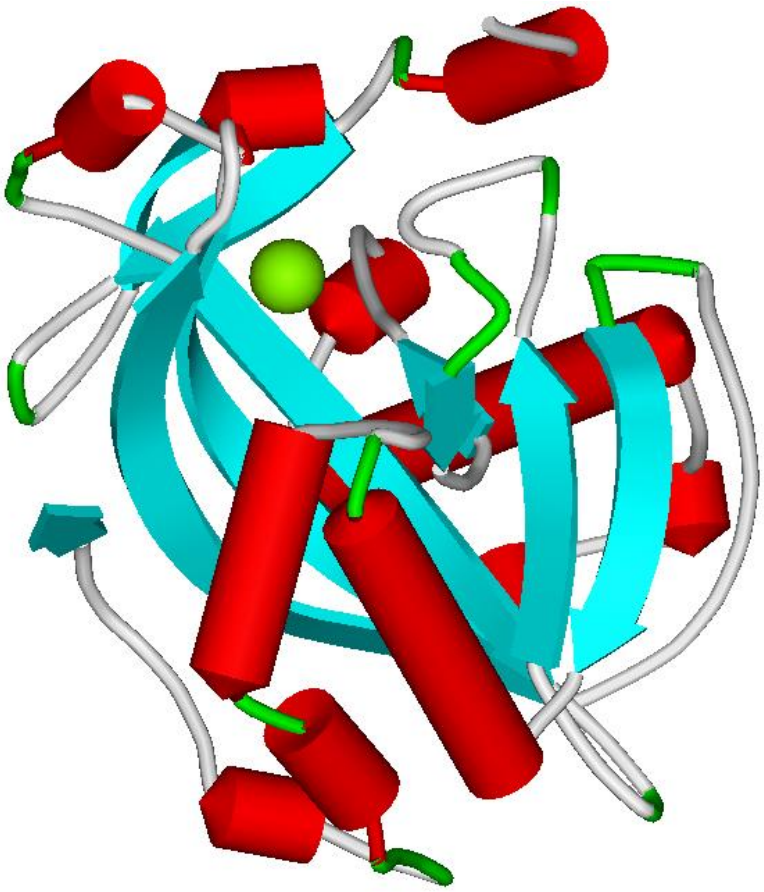
Магний-зависимые ферменты митохондриальной фракции ткани сердца участвуют ***в метаболизме пирувата и жирных кислот***. Дефицит магния будет снижать активность каждого из этих ферментов приводя к снижению количества АТФ производимого в митохондриях. Митохондриальные белки метаболизма жирных кислот включают CoA-лигазы длинноцепочечных жирных кислот (ACSL1, ACSL3) которые различаются по субстратной специфичности: например, ACSL1 преимущественно использует пальмитат, олеат и линолеат; ACSL3 преимущественно использует миристат, лаурат, арахнидат и эйкозапентаеноат. Ацил-кофермент А синтазы ковалентно присоединяют средне-цепочечные жирные кислоты к коферменту А и также различаются по субстратной специфичности. Пируваткиназы (PKM2, PKLR) катализируют образование АТФ из фосфоенолпирувата.

Магний-зависимые белки везикулярного и молекулярного транспорта. В клеточной биологии, везикула (пузырек) является сравнительно небольшим внутриклеточным компартментом сконструированным из двойного липидного слоя (Рис. 9). Существуют

пузырьки для хранения, транспортировки, переработки клеточных продуктов и отходов метаболизма. Пузырьки могут сливаться с плазматической мембраной, высвобождая содержимое вне клетки. Транспортные пузырьки могут перемещать молекулы внутри клеток (например, переносить белки от эндоплазматического ретикулума к аппарату Гольджи). Синаптические пузырьки расположены на пресинаптических терминалах нейронов, хранят нейротрансмиттеры и секретируют их в синапс при наличии электрического сигнала. Пузырьки также экспортируют компоненты внеклеточного матрикса. Сборка везикулы (пузырька) вовлекает взаимодействия многочисленных вспомогательных белков (таких как клатрин, белки COPI и COPII) с пузырьком и другие белки взаимодействующие с коатомерами (белковым покрытием) и с белковым содержимым пузырьков.

Дефицит магния влияет на ряд белков участвующих в везикулярном транспорте нарушая, таким образом, перенос веществ через мембрану. Этаноламин-фосфотрансфераза 1 (селен-белок I, SELI) играет центральную роль в формировании и поддержании везикулярных мембран. ГТФ-связывающий белок SAR1B вовлечен в везикулярный перенос вещества из эндоплазматического ретикулума в аппарат Гольджи. Дефекты в этом белке приводят к тяжелому дефициту абсорбции жиров и к дефициту жиро-растворимых витаминов. Фосфатидилинозитол киназа C2A (PIK3C2A) участвует в управлении образованием клатринового покрытия эндоцитарных везикул, также передаче сигнала от инсулин рецепторов. Фосфолипид транспортирующая АТФаза (ATP8A1) поддерживает асимметричное распределение фосфолипидов, главным образом в секреторных пузырьках. Митоген-активируемая киназа киназы 2 (MAP4K2) регулирует ориентацию посылаемого пузырька, а также его слияние с целевым компартментом. Большая часть ферментов в этой группы - холинфосфотрансфераза 1 (CHPT1), сквален синтаза (FDFT1), изопентенилдифосфат дельта-изомеразы (IDI1, IDI2, Рис. 10) вовлечены в синтез холестерина который необходим для поддержания эластичности клеточных мембран, а также в биосинтез витаминов A, D, E и K, стероидных гормонов, каротиноидов, и желчных кислот.

Рис. 10. Структура изопентенилдифосфат дельта-изомераз. Данная группа ферментов необходима для синтеза холестерина – элемента эластичности всех клеточных мембран (PDB файл 2icj). Показан ион магния, необходимый для функции фермента.

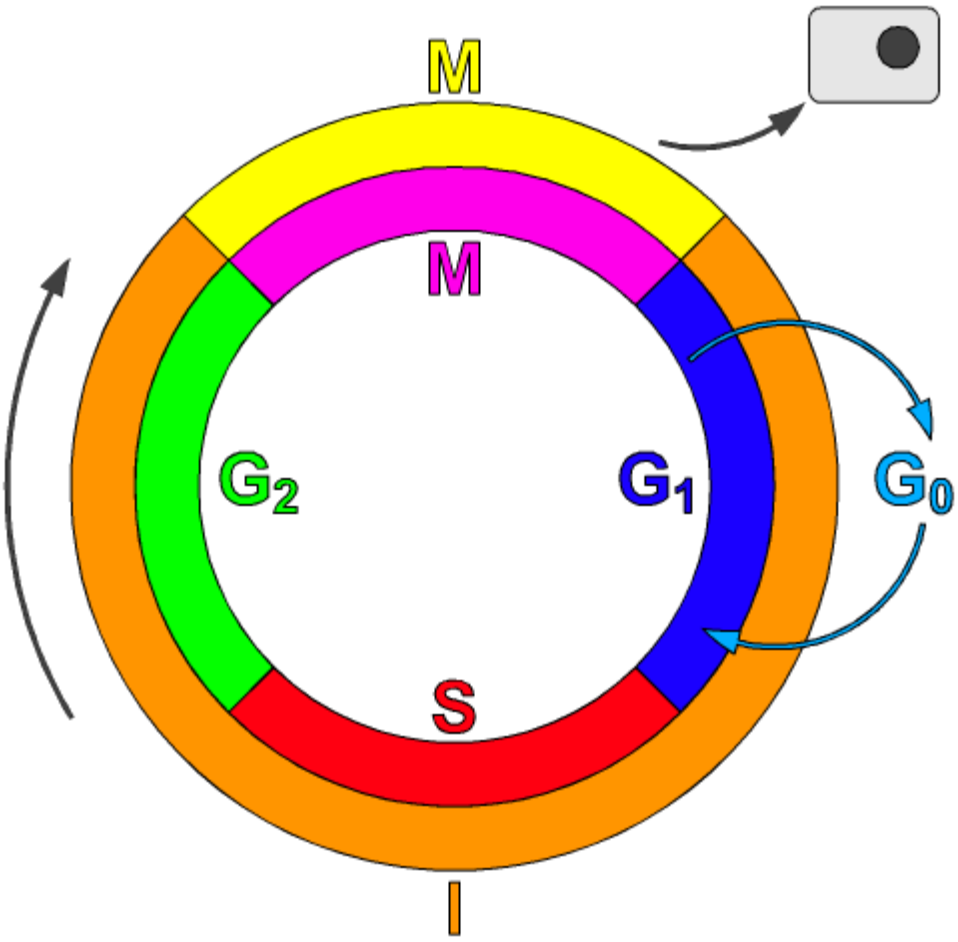


Транспорт катионов не менее важен, чем транспорт жиров и высокомолекулярных соединений (белков, нуклеиновых кислот) посредством пузырьков Кальциевые транспортеры ATP2B1 и ATP2B4 гидролизуют АТФ для удаления избыточного кальция из клетки. Медь-транспортирующая АТФаза (ATP7A) поддерживает транспорт меди для медь-зависимых белков в аппарате Гольджи, а при повышенной внеклеточной меди регулирует отток меди из клетки. SLC41A1 является транспортером магния, а серин/треонин киназа типа WNK1 контролирует транспорт хлорида натрия. Дефекты в гене WNK1 являются причиной гипоальдостеронизма, характеризующегося тяжелой гипертонией и гиперкалиемией возникающими как результат хлоридного шунта в почечном дистальном нефроне (Wilson, 2001).

Магний-зависимые белки клеточного цикла кардиомиоцита. В молекулярной биологии *клеточным циклом* называется последовательность закономерно сменяющих друг друга фаз от образования клетки в результате деления до разделения её на две дочерние клетки следующего поколения (Рис. 11). У эукариотических клеток в цикле выделяют две фазы: интерфазу (I), которая длится большую часть цикла и фазу деления клетки (M, от «митоз»). В составе интерфазы различают пресинтетическую, или постмитотическую (G1), синтетическую (S) и постсинтетическую, или премитотическую (G2), фазы. В фазе деления различают деление ядра (собственно митоз) и деление тела клетки (цитокинез). В синтетической фазе происходит дупликация ДНК, которая распределяется поровну между

дочерними клетками. Таким образом, сбалансированный клеточный цикл чрезвычайно важен для выживания как индивидуальных клеток, так и клеточных популяций (кардиоцитов и т.д.).

Рис. 11. Временная диаграмма клеточного цикла кардимиоцита. Внешнее кольцо: I=интерфаза, M=митоз; внутреннее кольцо: M=митоз, G_1=постмитотическая фаза, G_2=премитотическая фаза, S=синтетическая фаза; вне кольца: G_0=фаза приостановки цикла. Для наглядности, длительность митоза несколько преувеличена.



Клеточный цикл контролируется, в основном, двумя классами молекул: циклинами и циклин-зависимыми киназами (Alberts, 2002). Однако, помимо этих основных регуляторов цикла, сотни других белков вовлечены в поддержку прогрессии клеточного цикла и 12 из этих белков – магний-зависимые белки, найденные с высокими уровнями экспрессии в сердечной мышце (Таблица 4). Дефицит магния приведет к падению активности этих белков, что абнормально затормозит прогрессию клеточного цикла и может инициировать процессы апоптоза – программированной смерти клеток.

Таблица 4. Магний-зависимые белки клеточного цикла (митотическое деление клетки).

Ген	Белок	Функция
POLG	ДНК-полимераза гамма-1	репликация митохондриальной ДНК
LATS2	LATS киназа 2	Формирование митотического веретена при делении клетки, негативный регулятор андрогенных рецепторов.
MAP3K 11	Митоген-активируемая киназа киназы киназы 11	организация микротрубочек в ходе клеточного цикла
TOP1M T	Митохондриальная топоизомераза I	Стабилизирует митохондриальную ДНК при репликации
MAPK4	Митоген-активируемая киназа 4	Фосфорилирование белка 2 ассоциированного с микротрубочками (MAP2), способствует инициации цикла
MAPK6	Митоген-активируемая киназа 6	Инициация цикла клеточного деления
NEK4	Протеинкиназа Nek 4	Необходима для прогрессии цикла клеточного деления, ингибирование приводит к апоптозу
NEK6	Протеинкиназа Nek 6	ингибирование приводит к апоптозу
NEK9	Протеинкиназа Nek 9	ингибирование приводит к апоптозу
PTEN	Фосфатидилинозитол фосфатаза	модулирует прогрессию клеточного цикла и выживание клеток, тормозит миграцию клеток и метаболизм глюкозы в жировой ткани
RNASE H2A	Рибонуклеаза H2	репликация ДНК при делении клетки
SRPK1	Протеин киназа SR 1	регулирование сплайсинга, стабилизирует хроматин при сегрегации хромосом во время клеточного деления
SRPK2	Протеин киназа SR 2	регулирование сплайсинга, стабилизация хроматина
PPM1G	фосфатаза 1G	Регулировка прогрессии клеточного цикла
PPM1K	митохондриальная фосфатаза 1K	регулирует проницаемость митохондриальных пор, необходима для выживания и развития клеток

Магний-зависимый ремонт ДНК в ткани сердца. То, что обычно называют "ремонт ДНК" подразумевает совокупность различных внутриклеточных процессов направленных на выявление и исправление повреждений геномной ДНК. Внутриклеточный уровень ДНК ремонта зависит от возраста клеток, типа клеток и условий внеклеточной среды. Накопление необратимо большого количество повреждений ДНК приводит к инициации апоптоза или к нерегулируемому делению клеток. Умеренное количество повреждений ДНК может привести к ингибированию деления клеток (арест клеточного цикла) и индукции генов ответственных за пост-

репликационный ремонт, рекомбинацию, вырезание нуклеотидов генов и контроль стабильности мРНК (Alberts, 2002). Активность ряда белков репарации ДНК, найденных в тканях сердца, зависит от магния (Таблица 5). Таким образом, дефицит магния приведет к замедлению процессов репарации ДНК что негативно скажется на выживании клеток, особенно в условиях стресса.

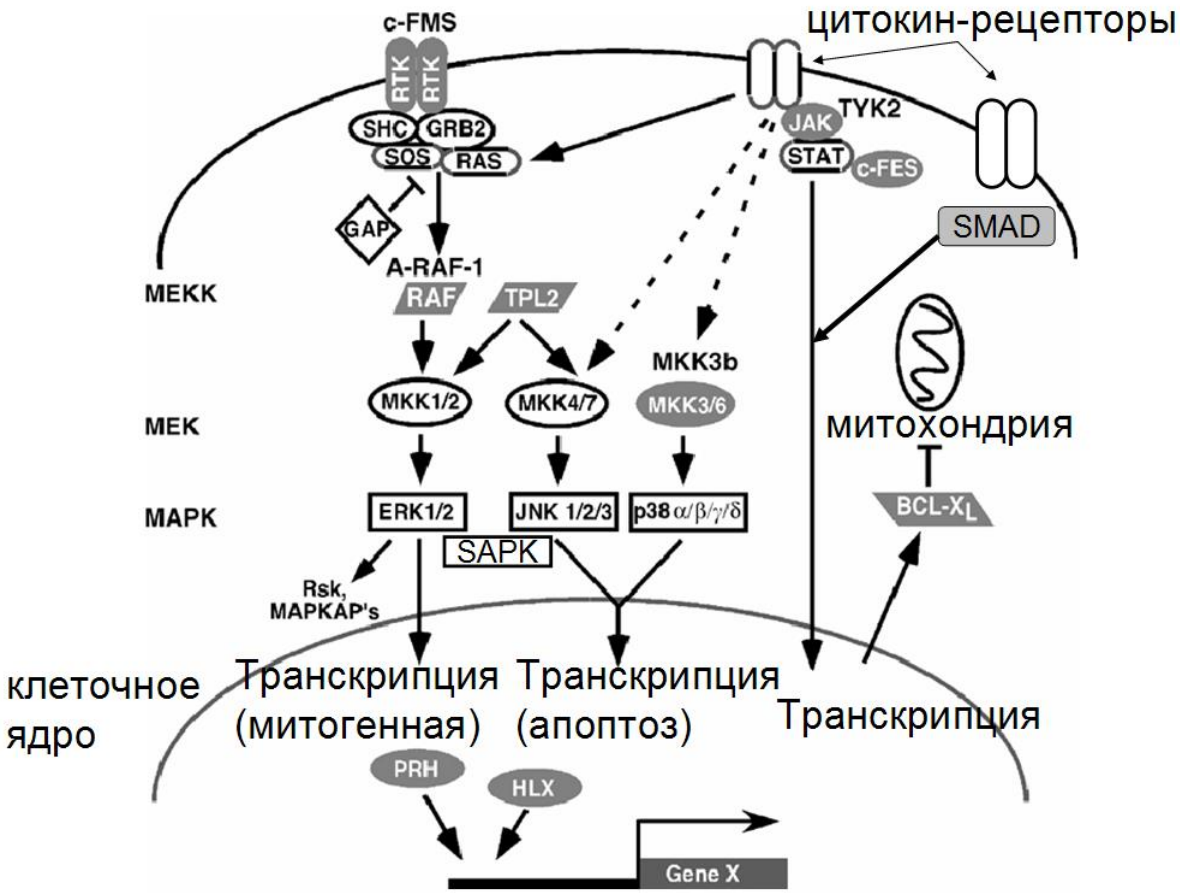
Таблица 5. Магний-зависимые белки ремонта (репарации) ДНК

Ген	**Белок**	**Функция**
ERCC2	Геликаза базального фактора транскрипции	ремонт ДНК по механизму «вырезания нуклеотидов», регулирование витамин D-рецепторов
PolK	ДНК-полимераза каппа	Репарация ДНК
RECQL	АТФ-зависимая ДНК хеликаза Q1	Репарация ДНК, взаимодействует с EXO1 и MLH1
TLK2	Серин/треонин киназа TL 2	Репарация ДНК, сборка хроматина
TREX1	3’ репарационная экзонуклеаза 1	Репарация ДНК
TREX2	3’ репарационная экзонуклеаза 2	Репарация ДНК

Магний-зависимые белки, регулирующие апоптоз клеток тканей сердца. Уровни магния влияют на специфический и неспецифический иммунный ответ. Сбалансированный гомеостаза магния имеет важное значение для функции иммунной системы, апоптоза и выживания клеток (Tam, 2003). Данные процессы контролируются сигнальными белковыми молекулами под названием цитокины. В частности, цитокин ФНО (т.н. *«фактор некроза опухолей»*) является многофункциональным про-воспалительным цитокином. ФНО (англ. «TNF») может вызывать гибель клеток через апоптоз, клеточную дифференциацию, пролиферацию и воспаление. Нарушения уровней активности TNF были связаны с различными заболеваниями (Locksley, 2001).

Передача сигнала от рецепторов является многоэтапным процессом (Рис. 12). Рецептор, активированный связанным цитокином, активирует JAK/STAT или MKK (MAPKK) пути передачи сигнала. Магний особенно важен для завершающей стадии передачи сигнала через MAPKK. Митоген-активируемые киназы киназ MAP3K4 и MAP3K5 (Рис. 12), а также протеин фосфатазы PPM1L и PPM1B - эти Mg-зависимые ферменты передают сигнал от цитокинов на факторы транскрипции. Магний-дефицит будет препятствовать передаче сигнала тем самым ослабляя влияние ФНО и других цитокинов на целевые клетки нарушая, таким образом, баланс апоптоза что, в свою очередь, может привести к гиперпролиферации дисфункциональных клеток.

Рис. 12. Общая схема передачи сигнала от цитокин-рецепторов



Тетракисфосфат инозитол-1-киназа (ITPK1) и инозитол монофосфатаза (IMPA1) регулируют уровень фосфатидилинозитола, важной молекулы внутриклеточной передачи сигнала от рецепторов ФНО и других цитокинов. Митоген-активируемые киназы участвуют в MAPK путях (см. ниже), тогда как альфа-киназы рибосомального белка S6 (RPS6KA4, RPS6KA5) играют роль в активации транскрипционного фактора CREB. Все эти киназы играют важную роль в контролировании транскрипционной активности в ответ на стимуляцию клеток посредством ФНО. Другие магниевые белки влияющие на апоптоз клеток сердца приведены в таблице 6.

Таблица 6. Магний-зависимые белки апоптоза клеток сердца

Ген	**Белок**	**Функция**
ACVR1C	Активин рецептор типа 1C	рецептор активина (активатора фибробластов), активирует транскрипционные регуляторы SMAD2 и SMAD3
ACVRL1	Активин рецептор-подобная киназа 1	рецептор для TGF-бета и активина, активирует транскрипционные регуляторы типа SMAD

DAPK2	Апоптоз-связанная киназа 2	кальций/кальмодулин киназа, активирует апоптоз
IMPA1	Инозитол монофосфатаза	синтез инозитола, передача сигналов от рецепторов
ITPK1	Инозитол тетракисфосфтакиназа	модуляция TNF-альфа-индуцированного апоптоза
RPS6KA5	Киназа альфа-5 рибосомного белка S6	контроль транскрипции при стимуляции TNF-альфа
MAP3K4	Митоген-активируемая киназа 4	активирует p38 и JNK MAPK пути
MAP3K5	Митоген-активируемая киназа 5	активирует MAP2K4 и MAP2K6, которые, в свою очередь активируют JNK и p38 киназы, избыточная активность индуцирует апоптоз
WNK2	Серин/треонин киназа "без лизина" 2	Апоптоз
SMPD4	Сфингомиелин фосфодиэстераза 4	Активируется фосфатидилсерином и TNF
DIPP1	Дифосфоинозитол фосфогидролаза 1	негативный регулятор сигнальных путей ERK/MAPK
PPM1B	фосфатаза 1B	Избыточная активность приводит к остановке клеточного цикла и апоптозу
PPM1L	фосфатаза 1L	Подавляет стресс-активируемые каскады киназ (SAPK) необходимые для выживания клетки

Пролиферация (деление и рост) клеток тканей сердца. Пролиферация - рост числа клеток путем митотического деления, соответствует повышенной выживаемости клеток. Регуляция клеточной пролиферации еще более сложна, чем регуляция апоптоза и включает ряд перекрывающихся каскадов внутриклеточной сигнализации. Mg-зависимые белки, связанные с процессами пролиферации клеток, принадлежат к нескольким из этих молекулярных каскадов (Таблица 7). Все эти Mg-зависимые белки поддерживают процессы пролиферации и дефицит магния приведет к менее интенсивной пролиферации и, следовательно, менее интенсивному восстановлению клеток сердечной мышцы (в особенности клеток, потерянных при ишемии). Полный список магний-зависимых белков связанных с пролиферацией представлен в таблице. Большинство белков являются MAPK киназами (Рис. 13), активность которых важна для передачи внутриклеточных сигналов и апоптоза и выживания клеток. Некоторые из Mg-зависимых белков относятся к TGF-бета (transforming growth factor beta) сигнальным путям. Трансформирующий фактор роста играет важнейшую роль в регенерации тканей, клеточной дифференциация, эмбриональном развитии и регулировании иммунной системы. Воздействие TGF на клетки в

культуре приводит к сверхизбыточной пролиферации клеток и к их перерастанию. TGF-бета сигнальные пути, как полагают, вовлечены в патогенез пре-эклампсии (Andresen, 1982). TGF-бета-рецептор (TGFBR1) активизирует транскрипционные регуляторы SMAD-типа. Активин рецептор-подобный белок 1 (ACVRL1) связывает и TGF-бета, и активин и необходим для развития отчетливых артерий и вен. Серин/треонин протеин-киназы типа WNK модулируют сигнальные пути типа SMAD.

Рис. 13. Пространственная структура киназ митоген-активируемых киназ (англ. MAPK) –ферментов, чрезвычайно важны для внутриклеточных путей апоптоза и клеточного выживания. Показан атом магния в активном центре фермента наряду с молекулой АТФ.

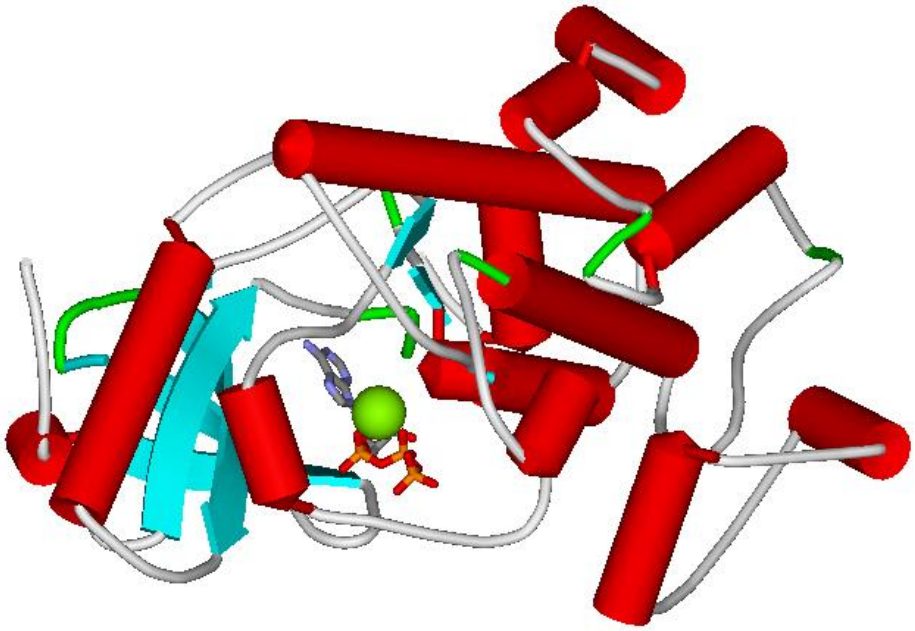


Таблица 7. Магний-зависимые белки пролиферации (роста) клеток

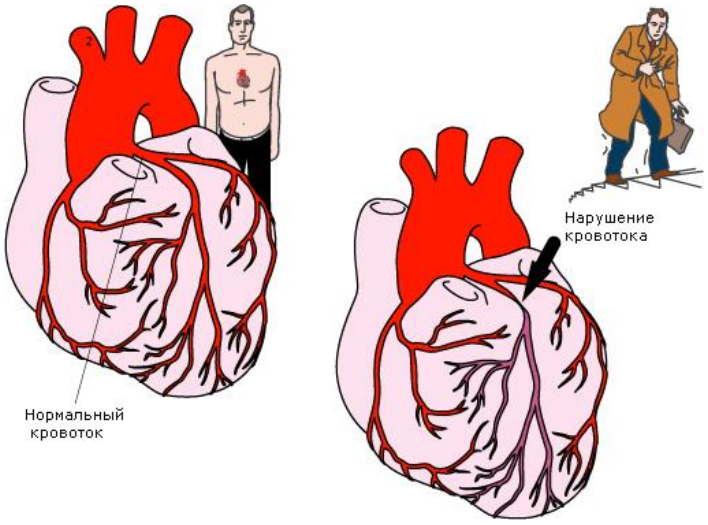
Ген	Белок	Функция
AGK	Ацилглицерол киназа	Фосфорилирование моноацилглицерина с образованием лизофосфатидной кислоты, в результате чего активируются MAPK сигнальные пути ведущие к усилению роста клеток
BMPR2	Рецептор типа 2 белка морфогенеза костей	связывание БМК-7, БМК-2 и БМК-4, активация SMAD транскрипционных регуляторов, легочная гипертензия
CDIPT	Фосфатидилинозитол синтаза	Фосфатидилинозитол – важнейшая вторичная сигнальная молекула в передаче сигнала от G-белковых рецепторов регулирующих рост клеток и кальциевые сигнальные каскады
CRRK	Церамид киназа	фосфорилирует церамид, сигнальную

		молекулу участвующую в пролиферации клеток, апоптозе, фагоцитозе, и воспалении
MAP4K3	Митоген-активируемая киназа киназы киназы киназы 3	Ответ на стресс, JUN сигнальный путь
MAPK7	Митоген-активируемая киназа 7	Активируется MAP2K5, активация путей выживания клетки
MAPK11	Митоген-активируемая киназа 11	Активируется при изменении осмолярности внеклеточной среды, цитокинами, или при стрессе
MAPK12	Митоген-активируемая киназа 12	Активируется провоспалительными цитокинами, при стрессе, играет роль в дифференциации миобластов
MAPK14	Митоген-активируемая киназа 14	Активируется провоспалительными цитокинами, при стрессе, важна для синтеза или секреции IL-6
MAP2K5	Митоген-активируемая киназа киназы 5	Защита клеток от стресса вызванного апоптозом, выживание клеток миокарда инервной системы
NUAK1	SNF киназа 1	подавляет-Fas индуцированный апоптоз путем фосфорилирования каспазы-6
CARK	анкирин киназа	Способствует кардиомиогенезу, защищает миокард от ишемических повреждений путем пресечения p38/JNK- апоптоза
PPP1R8	Ингибитор фосфатазы 1	необходим для пролиферации клеток
SPHK1	Сфингозин киназа 1	Синтез сфингозин-фосфата, липидного посредника имеющего и внутриклеточные, и внеклеточные функции. Связывается с кальмодулином, необходима для пролиферации и выживания клеток
PINK1	Митохондриальная киназа PINK1	Защищает митохондрии от избыточного стресса
STK25	Серин/треонин киназа 25	Реакция на окислительный стресс, регулирует транспорт белков и клеточную адгезию
B3GALNT1	Ацетилгалактозамин трансфераза 1	гликозилирование белков, антигены группы крови P
C1GALT1	бета-галактозилтрансфераза 1	центральная роль в ангиогенезе и гомеостазе почек

Как показывают приведенные выше результаты систематического анализа молекулярных функций магний-зависимых белков, магний оказывает

разностороннее воздействие на метаболизм, структуру и функцию сердца и всей ССС. К данным механизмам относятся, в частности, управление ионными каналами, регулировка уровней сигнальных молекул, гликолиз, везикулярный транспорт, внутриклеточная сигнализация от цитокинов, влияние на метаболизм соединительной ткани, апоптоз и пролиферация клеток. Принимая во внимание, что частота встречаемости дефицита магния составляет 30-50% в различных популяциях, становится очевидным, что у значительного количества кардиоваскулярных пациентов будет наблюдаться та или иная степень дефицита магния. Соответственно, многие из опиваемых выше молекулярных функций будут замедлены, что приведет к большей восприимчивости к кардиоваскулярным инцидентам таким как инфаркт миокарда. Из выше приведенного анализа также следует, что пост-инфарктное восстановление функционального состояния сердечной мышцы также будет затруднено при дефиците магния (вследствие дисбаланса апоптоза и пролиферации, ослабленной структуры соединительной ткани и т.д.). Дефицит активности этих белков будет влиять на риск ИБС (в т.ч. инфаркта миокарда), аритмии, артериальной гипертонии и атеросклероза.

Магний и ишемическая болезнь сердца



Дефицит магния являются модифицируемыми факторами риска ишемической болезни сердца (ИБС). Например, в исследовании *Nurses' Health Study* («Исследование здоровья медсестер») *подтверждена взаимосвязь между уровнями потребления магния, уровнями магния плазмы крови и риском развития ИБС.* В исследование вошли 86323 медсестры, исходно свободные от болезни. За 30 лет наблюдений отмечено 3614 случаев ИБС за 27 лет, P=0.003. Сравнивая самое высокое потребление магния (квинтиль 5) с самым низким (квинтиль 1), установлено снижение риска на 39% (95% ДИ, 16%-55%, P=0.003). Уровни магния в плазме выше 0.92 ммоль/л были ассоциированы с более низким риском ИБС (ОР 0.67, 95% ДИ 0.44-1.04) (Chiuve, 2013).

Мета-анализ 16 проспективных исследований показал, что гипомагнеземия и более низкое диетарное потребление магния достоверно ассоциированы с повышенным риском ИБС. Анализ включил 313041 участников (11995 случаев сердечнососудистой патологии, в т.ч. 7534 случаев ИБС и 2686 случаев ИБС с летальным исходом). Повышение уровней магния плазмы на каждые 0.2 ммоль/л было связано с 30% снижением риска сердечнососудистых заболеваний (ОР 0.70, 95% ДИ 0.56-0.88), с 17% снижением риска ИБС (ОР 0.83, 95% ДИ 0.75-1.05) и с 39% снижением риска смертности от ИБС (ОР: 0.61, 95% ДИ 0.37-1.00). Повышение суточного потребления магния на каждые 200 мг/сут было связано со снижением риска ИБС на 22% (ОР 0.78, 95% ДИ 0.67-0.92) (Del Gobbo, 2013).

Клинико-эпидемиологические исследования показали, что гипомагнеземия является достоверным *предиктором сердечнососудистой и общей смертности*. В исследовании когорты медсестер Nurses' Health Study (n=88375) дефицит магния был ассоциирован с повышенным риском внезапной сердечной смерти (ВСС, диагноз I46.1 по МКБ-10). За 26 лет наблюдений было зарегистрировано 505 случаев внезапной смерти от аритмии. Установлено, что более высокие уровни магния в плазме крови были достоверно ассоциированы со значительным снижением риска ВСС. По сравнению с квартилем пациенток с самыми низкими уровнями магния в плазме (менее 0.79 ммоль/л) у пациенток в квартиле с самыми высокими уровнями магния в плазме (более 0.88 ммоль/л) риск ВСС был снижен почти в 5 раз (ОР 0.23, 95% ДИ 0.09…0.60). При этом, возрастание уровней магния в плазме на каждый 0.1 ммоль/л соответствовало снижению риска на 41% (95% ДИ 15%...58%) (Chiuve, 2011).

Важным применением препаратов магния является профилактика внезапной смерти у пациентов, отличающихся чрезвычайно низкими концентрациями уровней магния в крови. Например, *компенсация дефицита магния может оказывать существенное влияние на риск внезапной сердечнососудистой смерти среди пациентов с шизофренией*. Шизофрения, как и другие пограничные нервно-психические расстройства (ПНПР), является разрушительным психическим расстройством, влияющим на познавательные способности, эмоциональное состояние, работоспособность, стабильность семьи и самооценку пациента. У пациентов с шизофренией в 2.6 раза выше риск внезапной смерти. Это может быть связано с нейролептиками, которые вызывают пролонгацию интервала QT, метаболическую дисфункцию, повышение артериального давления и нарушения сердечного ритма. Дефицит магния играет определенную роль в этиологии всех этих кардиопатологических состояний и приводит к различным морфологическим и функциональным нарушениям сердца (Scorza, 2012).

По нашим данным (Копицына У.Е. с соавт., 2015), у пациентов с шизофренией и другими ПНПР отмечаются чрезвычайно низкие уровни

магния в плазме крови (≤0.56 ммоль/л) и в эритроцитах (менее 0.1 ммоль/л при норме 1.65-2.65 ммоль/л), что, в соответствии с приведенными выше данными крупномасштабных исследований, чрезвычайно повышает риск сердечнососудистой смертности.

Важно отметить, что при такой разновидности ИБС как инфаркт миокарда (ИМ) отмечено достоверное снижение уровней магния в зоне ишемического очага. *Post mortem* сравнение уровней ионов в миокарде 26 человек, умерших от острой травмы и от 24 человек, умерших от острого инфаркта миокарда показало, что соотношения Mg/Ca и K/Na были существенно ниже в зоне инфаркта. Таким образом, что истощение магния может быть причиной летальных приступов аритмии, ведущей к ИМ (Speich, 1980).

В исследовании Framingham Heart Study (N = 2695; возраст 53±11 лет) было показано, что потребление магния обратно пропорционально степени кальцификации артерий. Потребление магния оценивалось по опроснику диеты, кальцификация артерий – по данным компьютерной томографии, шкалам CAC (коронарные артерии) и AAC (абоминальная аорта). После поправок на все установленные факторы риска, повышение потребления магния на каждые 50 мг/сут ассоциировалось со снижением кальцификации коронарных артерий на 22% (шкала CAC, p <0.001), абдоминальной аорты - на 12% (шкала AAC, p=0.07). Снижение риска наличия кальцификатов атеросклеротических бляшек коронарных артерий составило 58% (p<0.001), абдоминальной аорты - 34% (p=0.01) при сравнении квартиля с самым высоким потреблением магния по сравнению с самым низким. Более выраженные ассоциации между кальцификацией артерий и дефицитом магния были установлены у женщин (Hruby, 2014).

Пероральный прием органических форм магния улучшает функцию сердечнососудистой системы у пожилых пациентов с ИБС и сахарным диабетом 2-го типа. В рандомизированном исследовании (n=60) 30 человек принимали Mg-пироглутамат (368 мг/сут эл. магния), 30 пациентов вошли в контрольную группу. Прием пироглутамата магния приводил к значительному улучшению постишемической поток-опосредованной дилатации (от 3,3±3,6% до 8,4±3,9%, p <0,05) (Barbagallo, 2010).

Мета-анализ 17 рандомизированных контролируемых испытаний (n=2069) показал эффективность препаратов магния для перорального приёма в профилактике аритмий после проведения сердечнососудистой хирургии (аорто-коронарное шунтирование при ИБС и др). Приём препаратов магния достоверно снижал риск суправентрикулярной аритмии (ОР 0.77, 95% ДИ 0.63…0.93, p=0.002) и желудочковой аритмии (ОР 0.52, 95% ДИ 0.31…0.87, p<0.0001) (Shiga, 2004).

Приводимые выше данные клинико-эпидемиологических исследований указывают взаимосвязи между обеспеченностью магнием и отдельными показателями состояния пациентов с ИБС. Проведенное в России многоцентровое скрининговое исследование (n=2000) по 7 регионам России,

в котором было изучено 15 из 21 классов заболеваний по МКБ-10, показало, что *дефицит магния не просто «ассоциирован» с ИБС, а является центром кластера патологий, в который входят как ИБС, так и коморбидные ИБС патологи*.

Например, умеренный дефицит магния, определяемый как Mg(ПК) в диапазоне 0.50-0.80 ммоль/л или как Mg(Эр)<1.10 ммоль/л был одновременно ассоциирован с диагнозами «E66.3 Избыточный вес» ($P=3.1\cdot10^{-3}$), «I20.9 Стенокардия неуточненная» ($P=2.6\cdot10^{-6}$), «I10 Эссенциальная первичная гипертония» ($P=4.8\cdot10^{-3}$), «I67.2 Церебральный атеросклероз» ($P=3.2\cdot10^{-4}$). В кластер коморбидных ИБС патологий, ассоциированных с дефицитом магния также входили «I20.0 Нестабильная стенокардия» ($P=5.9\cdot10^{-9}$), «F43.0 Острая реакция на стресс» ($P=4.6\cdot10^{-4}$), «I47.9 Пароксизмальная тахикардия неуточненная» ($P=10^{-35}$), «R56.8 Другие неуточненные судороги» ($P=5.5\cdot10^{-8}$), «E11.7 Инсулиннезависимый сахарный диабет: с множественными осложнениями» ($P=1.5\cdot10^{-5}$). Эти ассоциации еще раз подтверждают взаимосвязь дефицита магния с различными механизмами этиопатогенеза ИБС.

Митохондриальная недостаточность кардиомиоцитов при дефиците магния

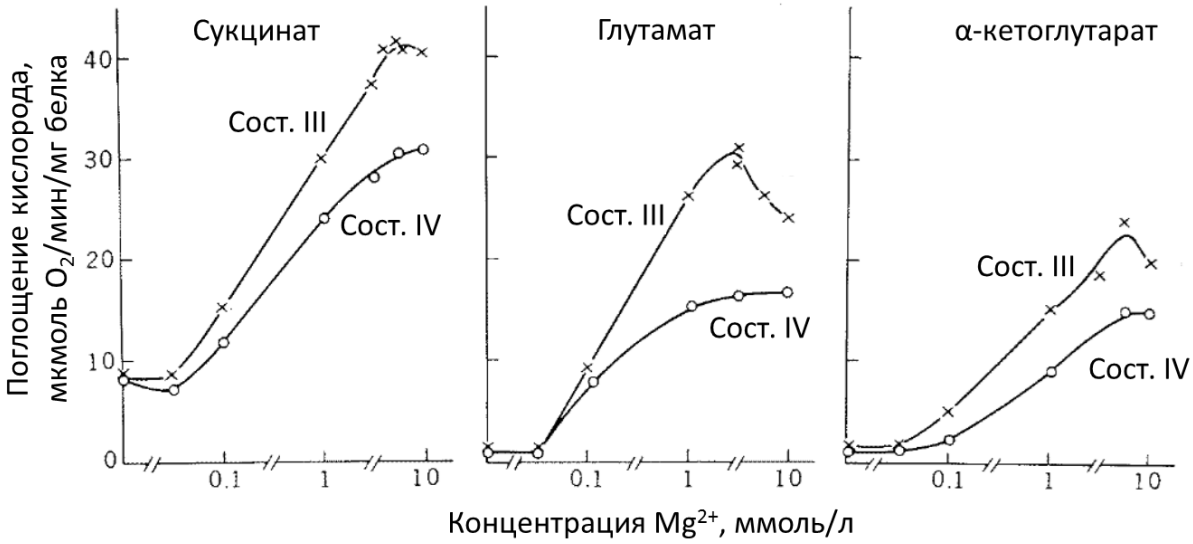
Дефицит магния приводит к патологии сердечнососудистой системы и, в частности, нарушает структуру и функцию митохондрий кардиомиоцитов. Дефицит магний угнетает энергетический метаболизм, синтез белка, электролитный баланс и приводит к гибели митохондрий вследствие открытия т.н. «митохондриальной поры». Формирующаяся при дефиците магния митохондриальная недостаточность кардиомиоцитов является одним из патофизиологических факторов развития ишемии миокарда.

Биоинформационный анализ магний-зависимых белков митохондрий позволил очертить круг всех возможных молекулярных механизмов, посредством которых магний может воздействовать на митохондрии кардиомиоцитов: энергетический метаболизм (в т.ч. цикл Кребса, метаболизм жирных кислот и кардиолипина), фолат-зависимый ремонт повреждений ДНК, выживание и деление клеток, метаболизм ряда микронутриентов (витамины B2, PP, B5, микроэлементы Mg, Cu, миоинозитол, холин), синтез белков и противовирусный иммунитет. В результате анализа было выделено 70 магний-зависимых белков, большинство из которых являются ферментами.

Воздействие содержания магния на энергетический метаболизм в митохондриях. Дефицит Mg^{2+} угнетает синтез АТФ в цитозоле клетки (гликолиз) и в митохондриях - цикл Кребса (Barbagallo, 2010). В эксперименте, диета с низким содержанием магния приводит к снижению синтеза АТФ и к повышению малонового диальдегида и активных форм кислорода (АФК) на фоне снижения уровней восстановленного глутатиона.

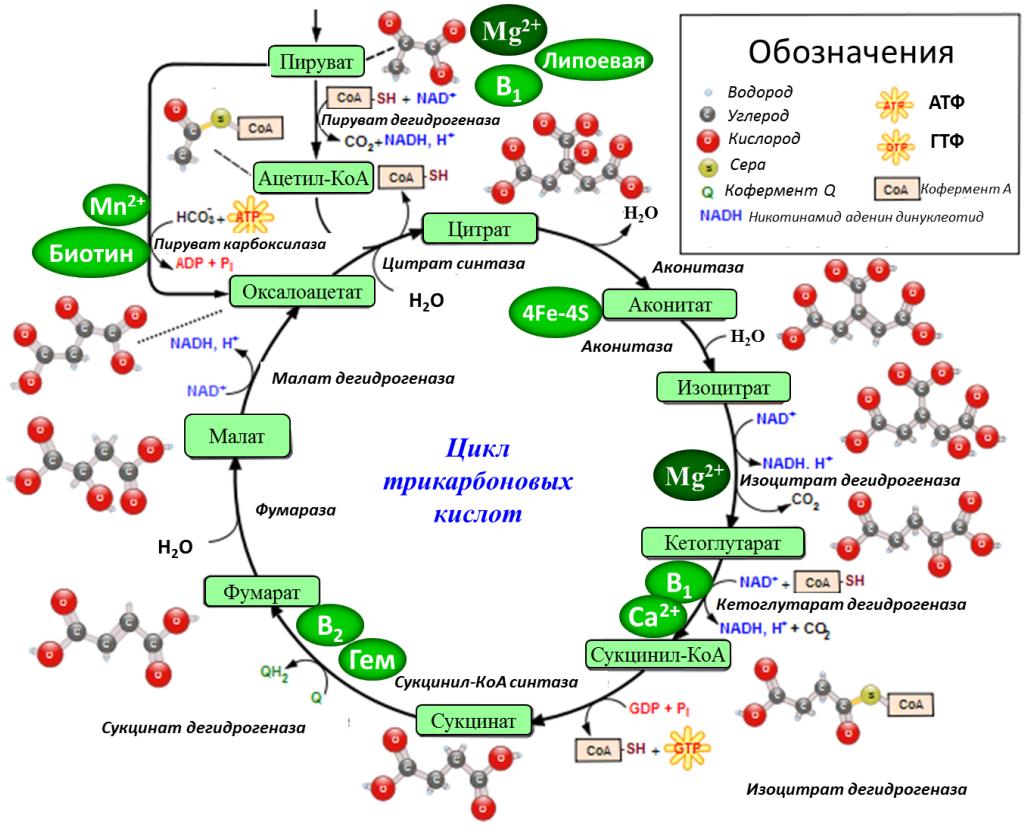
Энергетический метаболизм митохондрий или «митохондриальное дыхание» зависит от концентрации ионов Mg^{2+} в митохондриях (Рис. 14). Стимулирующий эффект ионов Mg^{2+} на метаболизм митохондрий наблюдается при концентрациях Mg^{2+} в среде более 0.1 ммоль/л и достигает максимума при 8 ммоль/л (Рис.; Sugano, 1971).

Рис. 14. Влияние концентрации Mg^{2+} на метаболизм суспензии митохондрий *in vitro*. Определялась интенсивность митохондриального дыхания (скорости поглощения кислорода) изолированных митохондрий. Состояние III определяется как митохондриальное дыхание при стимуляции АДФ. Состояние IV - митохондриальное дыхание при добавлении определенного субстрата (сукцината, глутамата, кетоглутарата) при отсутствии АДФ и каких-либо ингибиторов метаболизма.



Воздействие магния на энергетический метаболизм митохондрий связано, прежде всего, с воздействием на интенсивность протекания цикла Кребса (цикл трикарбоновых кислот). В цикле Кребса (Рис. 15) происходит превращение двух- и трёхуглеродных соединений, образующихся как промежуточные продукты в живых организмах при распаде углеводов, жиров и белков, до CO_2. Все реакции цикла Кребса в эукариотических клетках протекают внутри митохондрий, причём катализирующие их ферменты (кроме сукцинатдегидрогеназы) находятся в митохондриальном матриксе.

Рис. 15. Цикл Кребса и микронутриентные кофакторы соответствующих ферментов. Участие магния в цикле Кребса.

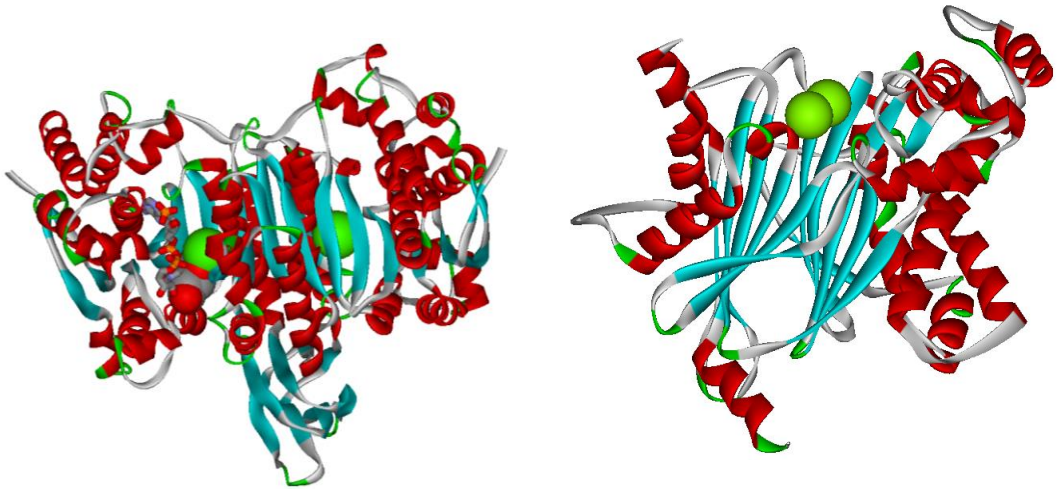


Ферменты, осуществляющие химические реакции цикла Кребса, нуждаются в определенных микронутриентных кофакторах (Рис. 15), среди которых наиболее известны витамины группы В. Во-первых, в четырех реакциях цикла участвует никотинамид аденин динуклеотид (НАД), производное витамина РР (В3). Во-вторых, не менее четырех реакций цикла осуществляются посредством ацил-кофермента А (CoA), производное пантотеновой кислоты (витамин В5). Некоторые из реакций цикла происходят при участии производных витаминов В1 (тиамин), В2 (рибофлавин), биотина и липоевой кислоты. Для цикла также необходимы кофермент Q, гем, железо-серный кластер (4Fe-4S), кальций, марганец и магний.

Магний является эссенциальным кофактором двух ферментов цикла трикарбоновых кислот (Рис. 16): изоцитрат дегидрогеназы и фосфатазы пируват дегидрогеназы - регуляторной субъединицы сложной молекулярной машины цикла – пируватдегидрогеназного комплекса. *Изоцитрат дегидрогеназа* (гены IDH2, IDH3A, IDH3B, IDH3G) осуществляет превращение изоцитрата к кетоглутарат при участии коферментов NAD и магния в цикле Кребса. Ферменты *фосфатаза пируват-дегидрогеназы* (гены PDP1, PDP2) осуществляют дефосфорилирование и, соответственно, восстановление активности альфа-субъединицы компонента Е1 пируват-дегидрогеназного комплекса цикла Кребса. Ион магния расположен в активных центрах обоих ферментов (Рис. 16), поэтому, при дефиците магния

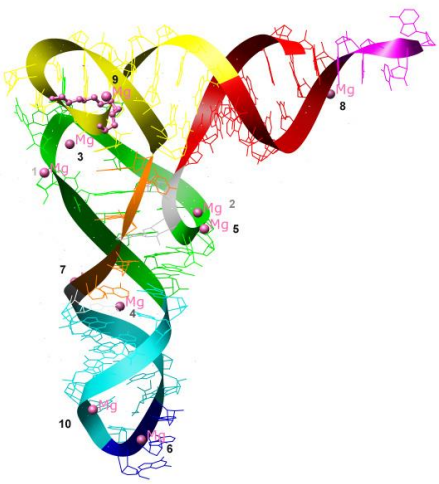
активность обоих ферментов будет существенно снижена, что неизбежно уменьшит синтез АТФ в митохондриях.

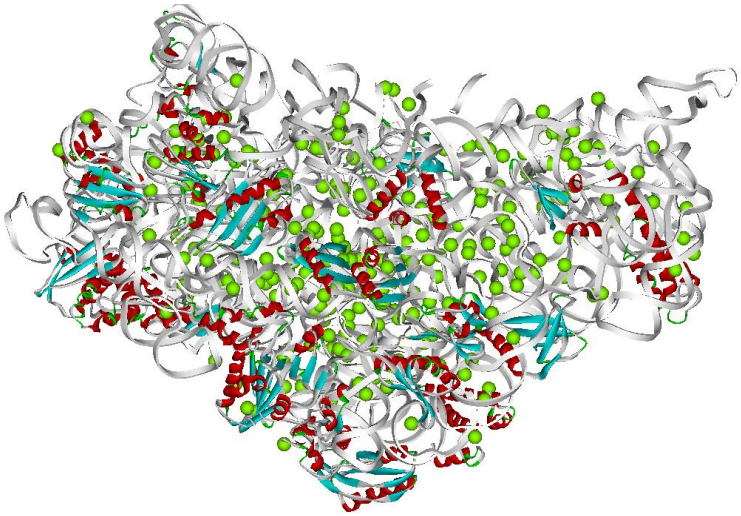
Рис. 16. Пространственные структуры изоцитрат дегидрогеназы (слева, модель на основе PDB 2QFX) и пируват-дегидрогеназы (справа, модель на основе PDB 2pnq). Показаны ионы магния в активном центре фермента.



Магний, синтез и активность митохондриальных белков. Выше были рассмотрены магний-связывающие ферменты энергетического метаболизма митохондрий. В условиях дефицита магния снижается активность не только магний-зависимых митохондриальных белков, но и интенсивность рибосомального синтеза всех белков. Митохондрии имеют собственную, митохондриальную ДНК (мито-ДНК), рибосомы и другие элементы молекулярной машинерии, позволяющие осуществлять транскрипцию генов и синтез белка для собственных нужд митохондрий. Не менее 10 ионов Mg^{2+} принимает непосредственное участие в синтезе белка, стабилизируя структуру транспортных РНК митохондрий (тРНК, Рис. 4). Для стабилизации структуры всего одной рибосомы, этой сложнейшей молекулярной машины для синтеза белка, требуется не менее 100 ионов Mg^{2+} (Рис. 17).

Рис. 17. Стабилизация ионами Mg^{2+} молекулярных компонент биосинтеза белка. А) Слева. стабилизация пространственной структуры транспортной РНК (тРНК). Не менее 10 ионов Mg^{2+} стабилизируют структуру любой тРНК (на примере фенилаланин-тРНК, PDB 1EVV). Б) Справа. Стабилизация «главной» или «синтезирующей» субъединицы рибосомы (модель на основе PDB 2WDK). Указано расположение ионов магния (сферы), стабилизирующих структуру всей молекулярной машины (более 100 ионов Mg^{2+}).





В митохондриях кардиомиоцитов содержится более 70 магний-зависимых белков, в т.ч. белков, вовлеченных в биосинтез липидов. Например, дефицит магния снижает *активность митохондриального фермента дельта-6-десатуразы и приводит к печёночной дислипидемии*. У животных на магний-дефицитной диете (23 сут.) отмечено снижение липопротеина высокой плотности снижались, увеличение уровней общего холестерина и триглицеридов и перекисного окисления липидов. Анализ состава жирных кислот в микросомах гепатоцитов указал на более низкую скорость превращения линолевой кислоты в арахидоновую кислоту, что согласуется с уменьшением активности фермента дельта-6-десатуразы (Mahfouz, 1989).

Магний и электролитный баланс митохондрий. Оценка внутриклеточных концентраций ионов магния с помощью флуоресцентных методов показала, что концентрация Mg^{2+} в митохондриях близка к концентрации Mg^{2+} в цитозоле (Jung, 1994), вследствие сравнимого притока и оттока Mg^{2+} в митохондриях. Поэтому, низкая концентрация Mg^{2+} в цитозоле будет стимулировать выведение магния из митохондрий в цитозоль, что негативно скажется на функционировании митохондрий.

При низких концентрациях магния митохондрии подвержены «набуханию» вследствие электрофоретической утечки ионов K^+ из цитозоля в митохондриальный матрикс (средний потенциал которого на 180 мВ ниже, чем средний потенциал цитозоля). Магний оказывает непосредственное воздействие на активность pH-регулируемого канала транспорта анионов, расположенного на внутренней мембране митохондрий (Beavis, 1989). Добавление ионов Mg^{2+} в среду дозозависимо ингибирует анионный канал внутренней мембраны митохондрий. Набухание митохондрий в растворе ионов K^+ предотвращалось, если уровни Mg^{2+} в матриксе митохондрий превышали 8 нмоль/мг. При снижении содержания магния менее 8 нмоль/мг, скорость набухания линейно возрастала с уменьшением содержания Mg^{2+}.

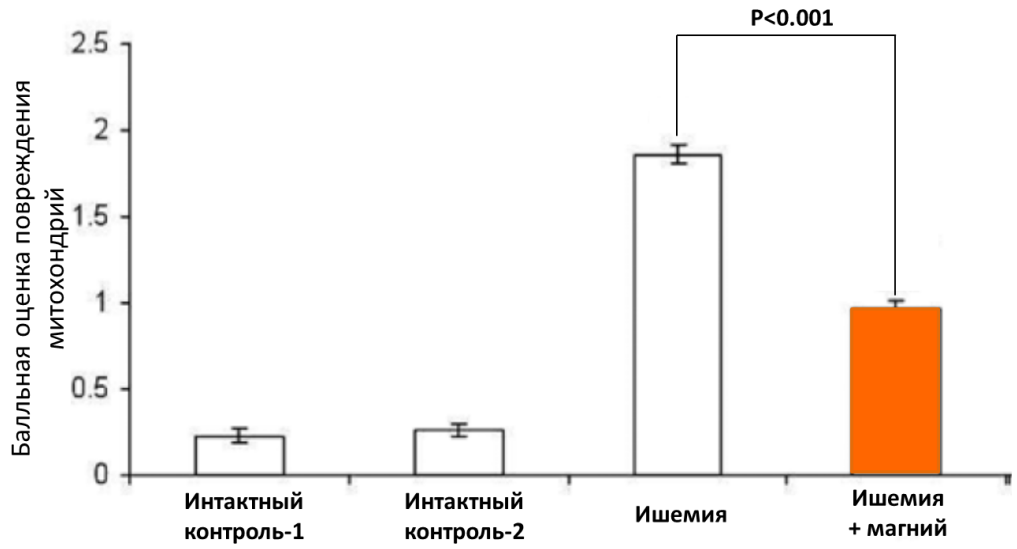
Таким образом, ионы магния играют важную роль в поддержании целостности митохондриальной мембраны (Jung, 1986).

Mg^{2+} играет важную роль в модуляции активности ферментов АТФаз и АДФаз, осуществляющих АТФ-зависимый транспорт магния внутрь митохондрий. Mg^{2+} увеличивает гидролиз АТФ и АДФ этой группой ферментов, что ассоциировано с повышением сохранности структуры митохондрий (Martinez, 2002). Поэтому, *регуляция магнием активности калиевых и кальциевых каналов митохондрий имеет важное значение для кардиопротекции.*

Дефицит магния и открытие митохондриальной поры. Положительный эффект солей магния на выживание митохондрий кардиомиоцитов связан со значительным снижением открытия митохондриальной поры (Mirica, 2013). *Митохондриальная пора* – белковый комплекс в мембране митохондрий, который формируется при ишемии. Избыточное открытие митохондриальной поры приводит к набуханию митохондрий и к их гибели вследствие апоптоза или некроза. Предполагается, что в состав митохондриальной поры входят белки «периферический бензодиазепиновый рецептор» (ген TSPO) и циклофилин-D (Sileikyte, 2011). При открытии митохондриальной поры резко увеличивается количество молекул цитохрома с, переносимых из митохондриального межмембранного пространства в цитозоль и необходимых для инициации программы апоптоза (La Piana, 2008). Соли магния, поступающие в клетки к началу реперфузии после ишемии, способствуют закрытию митохондриальной поры, что значительно снижает размер инфаркта (Mirica, 2013). *Торможение магнием открытия митохондриальной поры способствует защите клеток от вызываемого ишемией избыточного апоптоза* (Zhang, 2012).

Защита митохондрий кардиомиоцитов от притока избытка кальция и проапоптотических изменений является важным компонентом цитопротекторного эффекта магния. В эксперименте установлено протекторное действие сульфата магния (в/в) на структуру и функцию митохондрий. Применение магния существенно улучшало сохранность структуры митохондрий при ишемии. В группе плацебо во всех образцах были отмечены патологические изменения ультраструктуры клетки («набухание» митохондрий, большие вакуоли и избыточное накопление внеклеточной жидкости, соответствующее отёку) без повреждений ядер, мембран и других органелл. При использовании сульфата магния отмечено достоверное снижение отёка и улучшение структуры митохондрий (Hasturk, 2013). Балльная оценка повреждения митохондрий была значительно ниже в группе на сульфате магния ($p<0.001$), хотя и не восстанавливалась до уровня интактного контроля (Рис. 18).

Рис. 18. Балльная оценка степени повреждения митохондрий при ишемии головного мозга. Оценка ультраструктуры показывает достоверное снижение повреждений при лечении матери сульфатом магния.



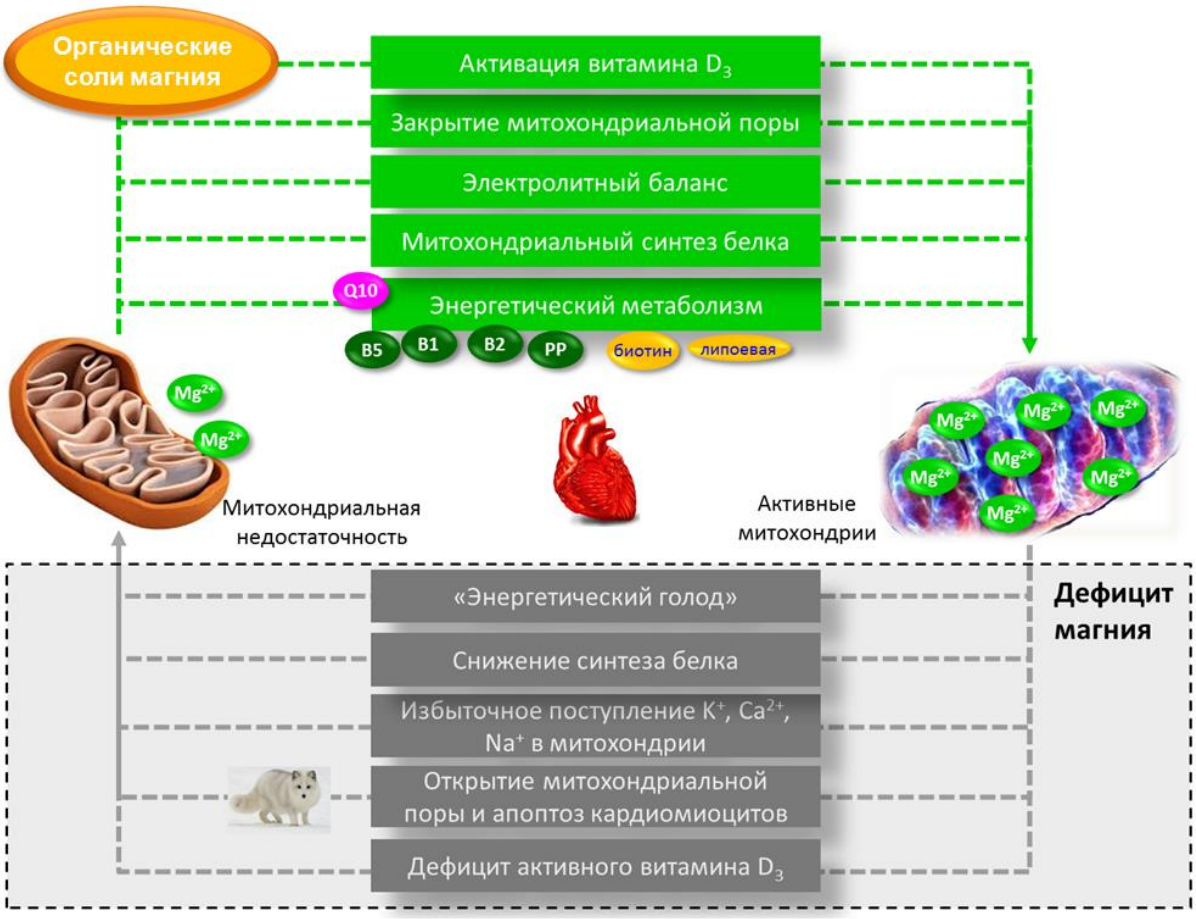
У пациентов, перенесших пересадку сердца, проводится послеоперационная иммуносуппрессия циклоспорином – препаратом, приводящим к быстрым потерям значительных количеств магния с мочой. *Дефицит магния у этих пациентов был ассоциирован с накоплением избыточного кальция в митохондриях*. Анализ 24 биопсий от 9 пациентов, принимавших циклоспорин, показал, что митохондриальное «осаждение» кальция более выраженно в биоптатах от пациентов с более низкими уровнями магния в кардиомиоцитах ($p<0.025$; Millane, 1994). Таким образом, иммуносуппрессия циклоспорином стимулирует возникновение острого магниевого дефицита и обязательно должна проводится под «прикрытием» специальных препаратов органического магния.

Интересно рассмотреть взаимосвязь таких важных микронутриентов как витамин D и магний с функционированием митохондрий. Дефицит витамина D ассоциирован с повышенными риском сердечнососудистой патологии и нарушениями структуры миокарда (Desai, 2014). Обеспеченность витамином D улучшает обеспеченность и клеток, и митохондрий ионами магния. В эксперименте, обогащение диеты витамином D3 приводило к достоверному увеличению уровней Ca, P, Mg в ядрах и белках миофибрилл миоцитов (Montgomery, 2004). *И наоборот, магний оказывает воздействие на активность почечных ферментов биосинтеза 1,25-дигидроксивитамина-D3*: митохондриальных 24-альфа-гидроксилазы и 1-альфа-гидроксилазы (Risco, 1992). Поэтому, при дефиците магния возникает резистентность тканей к витамину D, причем у пациентов с дефицитом магния отмечаются нестабильные, изменяющиеся в широких пределах уровни 1,25-дигидроксивитамина D.

В целом, воздействие магния на функционирование митохондрий кардиомиоцитов весьма многогранно. Магний принципиально необходим

для поддержания биосинтеза АТФ (в частности, в цикле Кребса). Синергистами магния в цикле Кребса являются ряд витаминов группы В, биотин, липоевая кислота, коэнзим Q10 и др. Соответственно, прогноз пациента с ишемией миокарда может резко ухудшаться на фоне дефицита магния и вышеназванных микронутриентов. Кроме ферментов энергетического метаболизма, магний связывается и десятками других митохондриальных белков (большинство из которых являются ферментами), необходимых для ремонта ДНК, синтеза белка и выживания кардиомиоцитов. Результаты имеющихся исследования по взаимосвязи магния и функций митохондрий позволяют утверждать, что долговременный прием препаратов органического магния является одной из основ профилактики митохондриальной недостаточности кардиомиоцитов (Рис. 19).

Рис. 19. О воздействии дефицита магния на структуру и функцию митохондрий



Магний и инфаркт миокарда

Суммированные выше фундаментальные молекулярно-физиологические механизмы воздействия ионов магния на

функционирование кардиомиоцитов, митохондрий кардиомиоцитов и др. указывают на непреходящую важность поддержки адекватной обеспеченности организма магнием для кардиопротекции. В течение последних 30 лет, кардиопротекторные свойства магния находятся под пристальным вниманием врачей-исследователей. Результаты большого мета-анализа, представленные в работе R. Ioannidis (2001), указывают на достоверную корреляцию между магниевым дефицитом и риском возникновения инфаркта миокарда, эклампсии у беременных, а также на позитивную статистику предотвращения инфарктов и эклампсии при коррекции магниевого дефицита. Позднее, схожие данные были представлены Обществом кардиологов Финляндии (2005): 15-летнее проведение правительственной программы профилактики типичных для Финляндии дисмикроэлементозов (магниевого дефицита, селенового дефицита, йодного дефицита) показало, что в областях, где была осуществлена плановая коррекция по магнию, заболеваемость инфарктом миокарда снизилась более чем в 2 раза.

Дефицит магния и инфаркт миокарда. Дефицит магния способствует развитию всех компонентов патофизиологии инфаркта: атеросклероза, тромбообразования, вазоконстрикции и ускоряет некроз в ишемическом очаге.

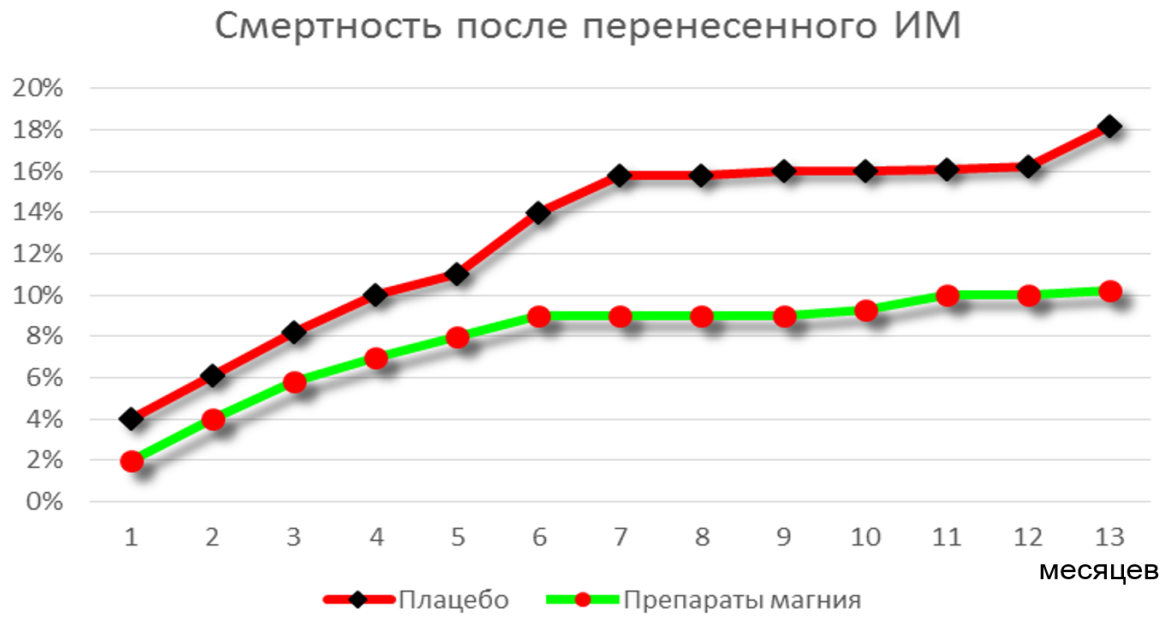
Впервые, серьезная клиническая иллюстрация возможностей влияния магнезиальной терапии на исходы острого инфаркта миокарда (ОИМ) была получена во Втором Лестерском Исследовании Внутривенного Введения Магния (LIMIT-2, 1987-1992). В этом рандомизированном, плацебо-контролируемом, двойном слепом исследовании пациенты с подозрением на ОИМ (n=2316) получали дополнительно к стандартному лечению 8 ммоль сернокислой магнезии в/в в течении 5 мин и, далее, 65 ммоль сульфата магния в течении суток. В контрольной группе, вместо раствора магния применяли физиологический раствор в качестве плацебо. В период пребывания в кардиореанимационном отделении, частота развития левожелудочковой недостаточности у больных, получавших магний снизилась на четверть по сравнению с контрольной группой (P=0.009). В контроле, летальность в течение первых 28 дней после ОИМ составила 10,3%, а в группе, получавшей магний – только 7.8% (снижение на 24%, P=0,004). По конечным точкам смертность от ИБС снизилась на 21% (P=0.001), а общая - на 16% (P=0.03). По меркам тех лет, результаты исследования были настолько впечатляющими, что магнезиальная терапия в 1994 году была введена в рекомендации Американской Ассоциации кардиологов по лечению ОИМ.

В последующих, более поздних исследованиях, в эру применения лекарственных комбинаций (*нитраты + ингибиторы АПФ + бета-адреноблокаторы + тромболизис*) попытки дополнения к этим препаратам магния с целью еще большего снижения смертности не были статистически

значимы. В таких отчетах часто отмечается, что у пациентов с исходным дефицитом магния назначение магниевой коррекции нивелировало разнообразную магний-дефицитную симптоматику (судороги в мышцах, аритмию), снижало интенсивность болей в сердце, улучшало сон, эмоциональную сферу, снижало депрессию и тревожность.

Результаты исследования LIMIT-2 (Рис. 20) актуальны по сей день. Они говорят о принципиальной возможности благоприятного влияния магнезиальной терапии на течения и исходы ОИМ. В случаях, когда в силу различных причин (материальные, технические, противопоказания к препаратам, пожилой возраст, наличие стойких нарушений ритма сердца), реализовать современные стандарты лечения окажется невозможным, магниевая терапия может оказаться тем единственным шансом, использование которого позволит сохранить жизнь больного ОИМ.

Рис. 20. Исследование LIMIT-2, 2316 пациентов с острым инфарктом миокарда, верхняя кривая - смертность пациентов, получавших плацебо, нижняя кривая – смертность пациентов, получавших препараты магния.



В 2002 году было проведено исследование MagNET, которое не показало достоверной разницы смертности пациентов от инфаркта миокарда с введением магния в протокол лечения и без него. Однако, исследование MagNET не отвечает стандартам доказательной медицины по ряду параметров. Например, назначение препаратов магния проводилось без учета исходного уровня магния в организме пациентов. При сравнении групп не учитывалась сопутствующая фармакотерапия препаратами, способными серьезно повлиять не только на концентрацию магния (диуретики, бета-блокаторы, ингибиторы АПФ, антикальциевые препараты, антибиотики, антациды и т.д.), но и на смертность при ОИМ и на выживаемость после инфаркта миокарда.

В связи с тем, что исследование MagNET было проведено с рядом нарушений протоколов анализа данных, было проведено повторное углубленное изучение роли магния с соблюдением всех стандартов доказательной медицины и сравнение эффективности терапии в зависимости от магниевого баланса, причем на фоне терапии современной кардиологической фармакотерапии. Протокол решения общества представлен председателем Европейского общества по изучению биологического и медицинского значения магния профессором L. Spatling в центральном органе печати по изучению макро- и микроэлементов (Trace Elements and Electrolytes, N3, 2004). В протоколе указано, что *малодостоверные результаты исследования MagNET связаны с неадекватной стратификацией когорты пациентов и отсутствием анализа уровня магния у индивидуальных пациентов*.

В период 2002-2017 годы доказательная база продолжает пополнятся новыми исследованиями, содержащими многочисленные положительные факты клинической эффективности при целевой терапией ОИМ магнием (Shiga, 2004; Shechter, 2005; He, Liu, 2006 и т.д.). Большинство этих исследований указывают на пониженное содержание магния в сыворотке крови, эритроцитах и в области инфаркта (*post mortem*). Установлено, что при повреждении кардиомиоцитов содержание натрия и кальция в миокарде повышается, тогда как калия и магния снижается. Многократно продемонстрировано, что с помощью введения большой дозы магния в острый период инфаркта удается ограничить размер инфаркта.

В частности, мета-анализ 19 клинических исследований сердечнососудистых эффектов органических солей магния (603 пациентов в группе «случай», т.е. прием соли магния и 587 в группе «контроль», т.е. приём плацебо) показал достоверное снижение симптоматики, ассоциированной с ИБС и ИМ (Торшин И.Ю. с соавт, 2015). Средний возраст пациентов составил 36±19 лет; пациенты принимали соли магния, в среднем, по 1878±823 мг/сут в течение 4.2±2.9 мес. Установлены достоверные ассоциации между приемом солей мгания и снижением риска таких состояний как непереносимость физической нагрузки (O.P. 0.41, 95% ДИ 0.27…0.62, P=0.0004), синдром вегетативной дистонии (O.P. 0.08, 95% ДИ 0.04…0.14, $P=2.4\cdot10^{-21}$), головная боль напряжения (O.P. 0.16, 95% ДИ 0.09…0.27, $P=5.4\cdot10^{-10}$), головокружения (O.P. 0.28, 95% ДИ 0.15…0.50, P=0.0004), ПМК, I ст. (O.P. 0.05, 95% ДИ 0.03…0.09, $P=1.2\cdot10^{-25}$), регургитация, I ст. (O.P. 0.29, 95% ДИ 0.14…0.60, P=0.0075), наджелудочковые экстрасистолы (O.P. 0.30, 95% ДИ 0.21…0.44, $P=1.0\cdot10^{-8}$), желудочковые экстрасистолы (O.P. 0.48, 95% ДИ 0.30…0.76, P=0.019), пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (O.P. 0.28, 95% ДИ 0.15…0.50, P=0.0002), гипертония (O.P. 0.32, 95% ДИ 0.17…0.58, P=0.0027).

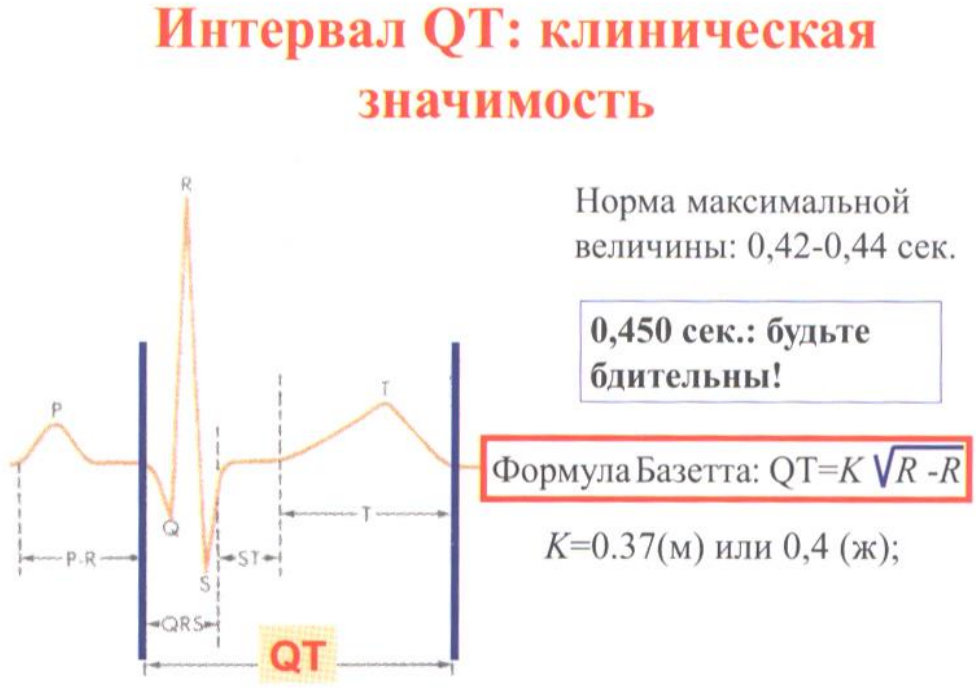
В работах И.С. Святова (1999) показано, что особенностью клиники ИМ на фоне дефицита магния является *безболевая ишемия миокарда*, что

затрудняет диагностику и своевременное оказание помощи. В процессе развертывания клиники ИМ дефицит магния нарастает. Уже в первые часы острого ИМ имеет место удлинение интервала QT, (предиктора фатальных аритмий), в основе которого лежит массивная потеря внутриклеточного магния в первые часы и сутки после инфаркта.

Низкая концентрация внутриклеточного магния приводит к спазму сосудов, повышая их чувствительность к прессорным агентам. На фоне дефицита магния у пациентов затруднена диастола, так как расслабление миокарда – активный, энергоемкий процесс, требующий участия магния и АТФ. Нарушение расслабления миокарда тесно связано с ишемией. На фоне ишемии миокарда у больных с атеросклерозом и ИБС весьма рано нарушается скорость расслабления и наполнения желудочков и обнаруживаются признаки фазовой перестройки диастолы. Дефицит Mg^{2+} и прирост тканевого содержания Ca^{2+} сопровождает постишемический синдром реперфузии. Критический дисбаланс Mg^{2+} и Ca^{2+} заканчивается смертью кардимиоцитов и их кальцификацией. Назначение препаратов магния профилактировало развитие аритмий у больных с ОИМ, сокращало зону инфаркта, и, в составе комплексной терапии, предотвращало повторное развитие инфаркта. В острую фазу ишемического инфаркта миокарда уровень магния в сыворотке крови также падает до уровня 0,455±0,023 ммоль/л, при норме не менее 0,82±0,09 ммоль/л, т.е. до 55% от нормы (Святов, 1999). В данной работе также было установлено, что очаговая зона инфаркта характеризуется наиболее низкими уровнями магния в тканях сердца.

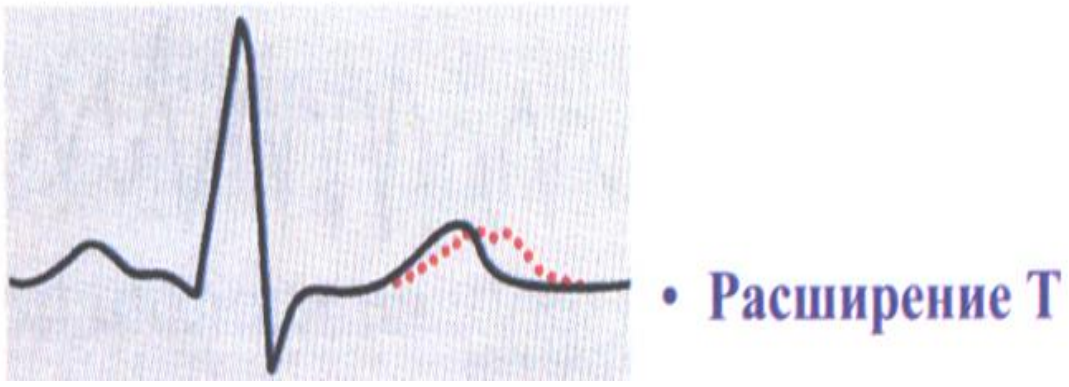
Дефицит магния отражается на структуре ЭКГ: появляется инверсия зубца Т, снижение и удлинение интервала ST или удлинение интервалов PR и ST, возникает плоский и широкий зубец Т (Курбанов с соавт., 2004). Для относительно точного определения этих параметров необходимо иметь как минимум качественную запись ЭКГ покоя при скорости не менее 50 мм/с, с усилением не менее 1мВ=10мм. Интервалы QT измеряются во всех 12-ти отведениях. Интервал QT определяется как дистанция между началом зубца Q и окончанием зубца Т и выражается в мсек или сек (Рис.).

Рис. Клиническая значимость определения интервала QT.



Конец зубца Т определяется визуально как точка, где зубец Т возвращается к изоэлектрической линии ТР. В случаях, когда в конце зубца Т регистрируется волна U до возвращения к изоэлектрической линии, интервал Q-T измеряется до места наиболее глубокой точки между Т и U. Отведения, в которых невозможно точно определить окончание зубца Т на ЭКГ не анализируются. Не анализируются также ЭКГ с признаками мерцательной аритмии и уширением комплекса QRS более 0,11 с (Рис. 22), так как на основании подобной ЭКГ невозможно достоверно измерить интервал QT.

Рис. 22. Уширение зубца Т на ЭКГ



Скорректированный интервал QT (QTc) – вычисляется с помощью формулы Базетта (QTc=QT/√R-R). QTc является более удобной величиной, так как величина интервала нормируется в соответствии с ЧСС. Повышенными считаются значения интервалов QT и QTc более 420-440

мсек. Согласно другому критерию, удлиненным считается интервал QT, превышающий более чем на 50 мс нормативные для данной ЧСС значения.

Дисперсия интервала QT (ДQT) определяется как разность между наибольшим (QTmax) и наименьшим (QTmin) значениями интервала QT, измеренными в 12-ти стандартных отведениях; ДQT=QTmax–QTmin, единицы измерения – миллисекунды. Используется также корректированная дисперсия интервала QT – ДQTc = QTc max–QTc min (мс). Повышенной дисперсией изучаемых величин считаются значения более 80 мс. При трактовке дефицита магния и оценки причин удлинения интервала QT следует учесть влияние на интервал ниже перечисленных препаратов (Таблица 23). Более подробно взаимосвязь между дефицитом магния и удлинением интервала QT рассмотрена в одном из следующих разделов.

Таблица 23. Препараты, вызывающие удлинение интервала QT (Видаль, 2017).

Препараты	
Антиаритмические препараты	Класс I: хинидин, аймалин, прокаинамид
	Класс III: амиодарон, бретилиум, соталол, нибентан
	Класс IV: верапамил, дилтиазем
Психотропные препараты	Фенотиазины: френолон, трифтазин
Антидепрессанты	имипрамин, амитриптилин, пимозид
Бета-адреномиметики	сальбутамол, тербутанил, фенотерол и др. (Имеется самостоятельный магнийвыводящий эффект).
Сердечные гликозиды	строфантин, коргликон, дигоксин и др. угнетение АТФ-азы, выведение магния во внеклеточную среды и последующая элиминация.
Артериальные вазодилятаторы	дигидролпиридины, фентоламин
Антибиотики	эритромицин, галофантил, хлорквин и др. Максимально выражено при использовании аминогликозидов и циклоспоринов (быстрое и необратимое выведение магния из клеток во внеклеточную среду и усиление элиминации).
Антигистаминные препараты	Астемизол, терфенадин, димедрол, пипольфен, диазолин (максимально)
Диуретики	Фуросемид (максимально), урегит (усиление элиминации магния, снижение реабсорбции в канальцах), гипотиазид, осмотические мочегонные.
Прокинетики	Метоклопрамид, цизаприд и др.
Слабительные средства	Замедление всасывания магния в тонком кишечнике.

Противоопухолевые препараты	Цисплатина (резкое усиление элиминации магния, снижение реабсорбции в канальцах)
Психостимуляторы	Кофеин, эфедрин, никотин (выводит магний во внеклеточное пространство)
Гормональные препараты	Инсулин
Эстрогены	(эстроген содержащие оральные контрацептивы, ЗГТ содержащие эстрогены) секвестрация магния в костях, снижение всасывания в кишечнике за счет усиления потребности в пиридоксине (основном транспортере магния в клетку).
Пероральные препараты кальция	(Кальций D3 и т.д.) замедление всасывания, за счет конкуренции за одни и те же транспортные системы всасывания в ЖКТ
Пероральные препараты фосфора	замедление всасывания, за счет конкуренции за одни и те же транспортные системы всасывания в ЖКТ

Вторым этапом оценки состояния пациента с ИМ является проведение клинико-электрокардиографической диагностики ангиоспастической и смешанной (с вазоспастическим компонентом) стенокардии. Для этого разработан специальный оценочный тест (Курбанов, 2004), принимающий во внимание следующие клинико-лабораторные показатели:

- Ангинозные приступы могут возникать при физической нагрузке (ФН), которая в другое время обычно хорошо переносится, так называемый вариабельный порог возникновения стенокардии,
- Нередко встречаются типичные варианты (у 22-50% больных ангинозные приступы могут провоцироваться ФН, особенно в ранние утренние часы в 5-8 ч),
- У 20-30% больных приступы сопровождаются депрессией ST или инверсией Т, в том числе и в 50% случае введения эргоновина. У больных с коронарным атеросклерозом и тяжелой стенокардией нередко в покое возникают ангинозные приступы с подъемом ST,
- Как правило, приступы возникают при физической нагрузке, выполняемой в ранние утренние часы, но не возникают в дневное или вечернее время. Ангинозные приступы возникают в покое, обычно в конце ночи или в ранние утренние часы,
- Развитие ангинозных приступов предупреждается антагонистами кальция, но не бета-адреноблокаторами. У некоторых больных с ангиоспастической стенокардией бета-адреноблокаторы увеличивают

степень подъема сегмента ST или ее продолжительность, то есть оказывают проишемическое действие,

- Магний сдерживает проникновение кальция в мышечную клетку благодаря конкуренции на кальциевых канальцах мембран и вытесняет внутриклеточный кальций с мест связывания на тропонине С. Таким образом, на мышечных клетках магний “работает” подобно синтетическим антагонистам кальция,
- При ОИМ, паралельно с дисбалансом Ca2+/Mg2+ в крови, методом иммуноанализа может определяться повышенный уровень тропонина. Тропонин - сократительный белок, маркер ОИМ. Уровень тропонина-1 выше 1 нг/мл - маркер поражения миокарда.

В ургентных ситуациях, реаниматологам предлагается определять уровень магния у больных не реже чем 1 раз в 2-3 часа, а при планировании операции с искусственной гипотермией - вводить магний при мониторировании его уровня в крови. При остром инфаркте миокарда, осложненном нарушениями ритма, применение сульфата магния приводит к снижению летальности. Это диктует необходимость внутривенного введения магния в острый период инфаркта миокарда. Грозным осложнением перенесенного инфаркта миокарда является другое магний-дефицитное состояние - аритмия, существенно увеличивающая смертность от заболевания.

Магний и аритмия

В 1935 г. впервые были опубликованы данные об антиаритмических свойствах магния. Ca2+-связывающая способность большинства биологических мембран регулируется ионами Mg^{2+}. Конкурируя с Ca^{2+} за одни и те же участки связывания, магний изменяет скорость высвобождения кальция из комплексов (Курский, 1977). Вместе с тем, содержание магния взаимозависимо от концентрации калия. Внутриклеточная концентрация калия поддерживается с помощью ионного насоса при участии магния. Установлена тесная взаимосвязь между концентрациями калия и магния в плазме крови. *Магний признан важнейшим протектором для калия: при восполнении магния потери калия сокращаются.* Нормальный уровень магния препятствует потерям калия. Имеются факты, свидетельствующие о решающей роли дефицита магния в развитии аритмий при гипокалиемии, вызванной диуретическими средствами (общим и существенным недостатком большинства диуретиков является их способность увеличивать выведение наряду с K^+ и Mg^{2+}) и другими причинами (Рис. 24).

Рис. 24. Дефицит магния при аритмии

Длительная гипомагнеземия коррелируется с высокой частотой возникновения желудочковых экстрасистол, тахикардии, фибриляции. Антиаритмогенное действие препаратов магния подтверждено во многих исследованиях. По данным холтеровского мониторирования у добровольцев после электрической кардиоверсии (достигнутой за счет внутривенного введения 500 мл 0.9% раствора NaCl), введение растворов магния (в/в, в дозе 5 г $MgS0_4$) снижало активность суправентрикулярных, желудочковых аритмий, частоту эпизодов фибрилляции предсердий, появления желудочковых экстрасистол. Комбинация лактата магния и пиридоксина, оротата магния повышают эффективность и безопасность терапии антиаритмическими препаратами 3 класса (Leatham, 1993). Эти и другие препараты магния могут быть использованы при ряде определенных аритмических расстройств.

Терапевтический эффект магниевой терапии гарантирован при:

- тахикардии, мерцание-трепетание
- желудочковых аритмиях при магниевой недостаточности
- желудочковых аритмиях вследствие терапии дигиталисом
- предсердной многоочаговой тахикардии
- гипокалиевой аритмии.

Терапевтический эффект магниевой терапии весьма возможен:

- желудочковых аритмий при инфаркте миокарда
- желудочковых тахиаритмий при лечении
- антиаритмическими средствами
- мерцательной аритмии предсердий при
- гипомагнезиемии.

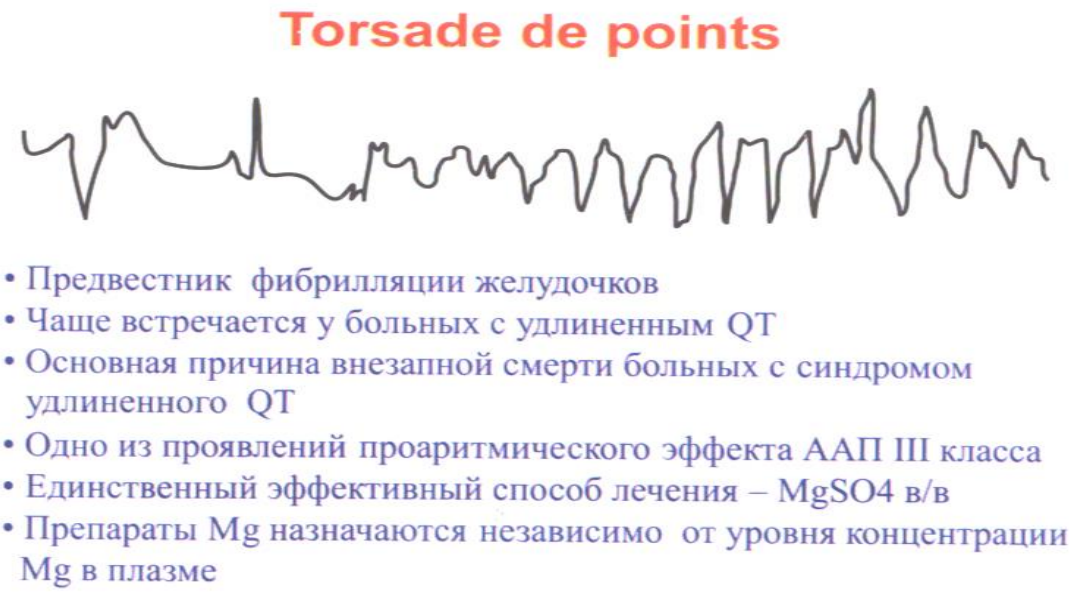
Применение сернокислой магнезии весьма эффективно для предотвращения после-операционных аритмий (Mitchell, 2007; Shepherd, 2008). Высокая частота осложнений в виде сердечной аритмии, желудочковой тахикардии в исследовании Polderman и др. (2001) *у перенесших искусственную гипотермию объясняется развитием критической гипомагнеземии*: в течение первых 6 часов холодовое воздействие вследствие истощения Mg2+ содержащих энергосубстратов (АТФ, АДФ, АМФ) снижает уровень магния в плазме крови от 0,98±0,15 до 0,58±0,13 ммоль/л.

Исследование 36 пациентов с острым инфарктом миокарда показало, что использование сульфата магния в дозе 0.27 ммоль/кг приводило к более редкой реперфузионной аритмии (17% против 78%, p=0.001; Ueshima, 2007).

Установлено, что вследствие внутриклеточного дефицита магния *увеличивается активность синусового узла*, которая укорачивает время атрио-вентрекулярной передачи, снижает абсолютную рефрактерность и удлиняет рефрактерность относительную (Voelger, 1991). Развивающиеся в результате увеличения активности синусового узла различные формы аритмий указывают на необходимость включения магния в протокол лечения.

Низкий уровень магния в крови больных тахикардией - одна из причин смерти у больных с сердечнососудистыми заболеваниями. Преимущества включение в комплексную антиаритмическую терапию препаратов магния доказаны на большом клиническом материале. Сульфат магния, введенный внутривенно, восстанавливает синусовый ритм и трансформирует предсердную тахикардию в синусовую (Stühlinger, 2000). Раствор сернокислой магнезии наиболее эффективен при желудочковых тахикардиях типа «пируэт» или «пляска точек» (Рис. 25).

Рис. 25. Аритмия типа «*torsade de points*» (пляска точек).



Пляска точек «*torsade de points*» - предвестник фибриляции желудочков и чаще встречается у больных с аритмией с удлиненным интервалом QT. Это состояние наиболее частая основная причина внезапной смерти больных с синдромом удлиненного QT. Пляска точек может сопровождать развитие проаритмических эффектов при применении антиаритмических препаратов III класса. Назначение внутривенного введения растворов магния ($MgSO_4$) является практически единственным эффективным методом неотложного лечения в данном случае; при этом препараты магния назначаются в срочном порядке независимо от уровня концентрации магния в плазме крови.

По результатам удачно завершившегося многоцентрового рандомизированного, плацебо контролируемого, двойного слепого исследования MAGICA (Zehender, 1997) превентивное назначение препаратов магния и калия вошло в стандарты лечения аритмии многих стран Европы. По стандарту магний и калий вводят в терапию больного как перед назначением, так и на фоне назначения антиаритмической, диуретической, терапии сердечными гликозидами. Это германское исследование 322 пациентов, страдающих желудочковыми аритмиями, доказало антиаритмическое действие магнезиальной и калиевой терапии в течение 3 недель при приеме внутрь препарата аспартата магния в дозе 6 ммоль в сутки и аспартата калия в дозе 12 ммоль/сут внутрь (доза - 150% рекомендуемой в сутки). Через 3 недели у пациентов, принимавших соли магния и калия число желудочковых экстрасистол уменьшилось на 12% ($p<0.001$), тогда как, у лиц, принимавших плацебо, этот показатель наоборот вырос на 2%. Число экстрасистол в группе получавших коррекцию снизилось на 60-70%.

Нормализация обмена ионов Mg^{2+} играет определенную роль в полноценной реализации кардиопротективного влияния β-блокаторов, верапамила, нифедепина, циннаризина и дипиридамина.

У многих современных антиаритмических препаратов выявлены проаритмические эффекты, которые приводят у пациентов после инфаркта миокарда к повышенной смертности по сравнению с контрольной группой. Доказана способность магниевых препаратов, введенных в комплексную терапию острого инфаркта миокарда в сочетании с желудочковой аритмией, снижать уровень смертности от заболевания (Parikka, 2002).

В случае органических препаратов магния, антиаритмический эффект обусловлен не только ликвидацией внеклеточного электролитного дисбаланса и повышением внутриклеточной концентрации Mg^{2+} и K^{+}, но и синергидным воздействием катионов органических остатков которые не только повышают клеточную биодоступность магния, но и позитивно влияют на обменные процессы в миокарде. Положительное влияние органических солей магния на ритм сердца обусловлено регуляцией магнием калиевых и кальциевых ионных каналов, регулирующих процессы возбуждения-

торможения кардиомиоцитов, а также других кардиобелков, активность которых важна для сокращения миокарда (KCNJ1, KCNMA1, CACNA1C, SERCA2 и др.). К данной категории белков относятся, прежде всего, упоминаемые ранее АТФ-зависимые выпрямительные калиевые каналы (KCNJ1, KCNJ2, KCNJ3 и др.), которые участвуют в создании действующего потенциала. Регуляция возбудимости нервных и мышечных тканей происходит через «выпрямительный эффект» (то есть путем увеличения притока K^+ внутрь клеток), который основан на блокировании Mg^{2+} транспорта K^+ из клетки. Mg -зависимый калий-активируемый канал A1 (KCNMA1) контролирует сокращение гладких мышц при высоком уровне Ca^2. При недостатке магния, активность этих белков нарушается, кардиомиоциты становятся сверхвозбудимыми, что и стимулирует развитие нарушений ритма сердца.

Мета-анализ клинических исследований сердечнососудистых эффектов оротата магния (препарат Магнерот) подтвердил антиаритмические эффекты органических солей магния (Торшин, 2015). В мета-анализ вошли данные 19 рандомизированных исследований и суммарно включившие 603 пациентов в группе «случай» (прием соли магния) и 587 в группе «контроль» (плацебо). Средний возраст пациентов составил 36±19 лет; пациенты принимали соли магния, в среднем, по 134±59 мг/сут в течение 4.2±2.9 мес (в расчете на элементный магний). Прием оротата магния (препарат Магнерот) снижает риск наджелудочковых экстрасистол на 70% (O.P. 0.30, 95% ДИ 0.21…0.44, $P=1.0\cdot10^{-8}$, Рис. 27, 38), риск желудочковых экстрасистол на 52% (O.P. 0.48, 95% ДИ 0.30…0.76, P=0.019, Рис. 10) и риск пароксизмальной наджелудочковой тахикардии на 72% (O.P. 0.28, 95% ДИ 0.15…0.50, P=0.0002, Рис. 29).

Рис. 27. Мета-анализ эффектов воздействия оротата магния (препарат Магнерот) на риск наджелудочковых экстрасистол

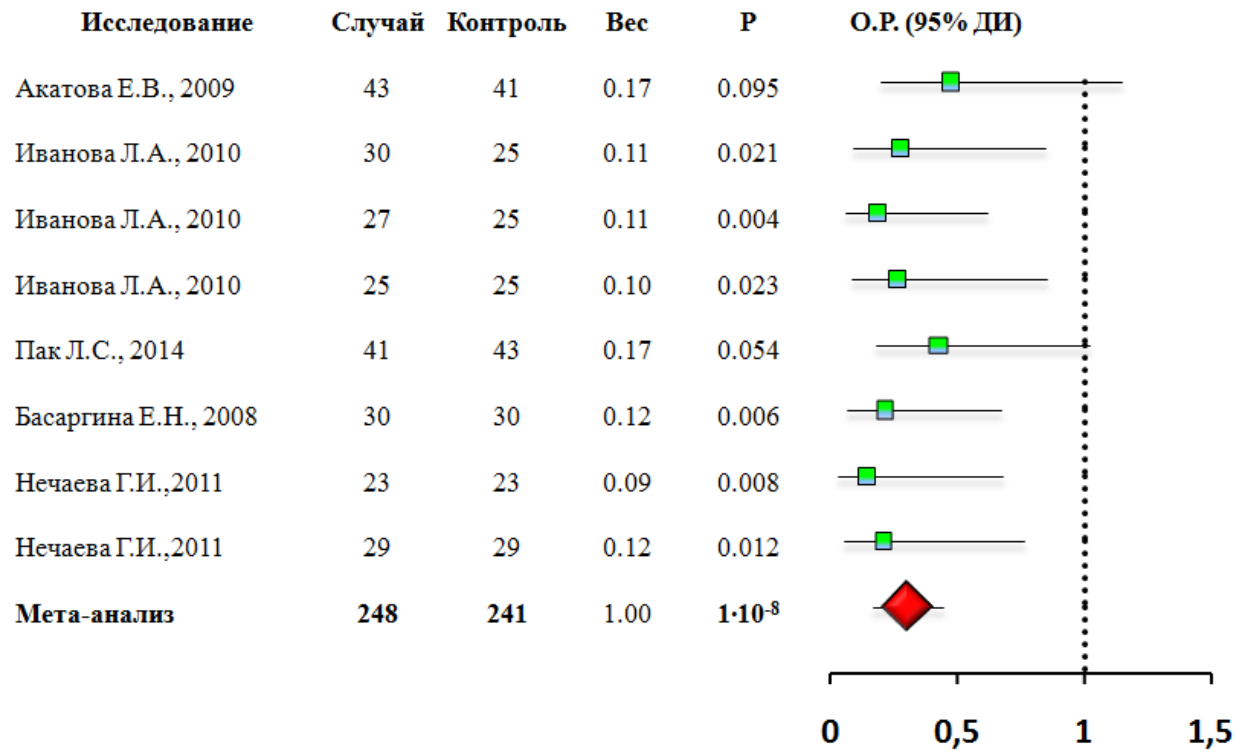


Рис. 28. Мета-анализ эффектов воздействия оротата магния (препарат Магнерот) на риск желудочковых экстрасистол

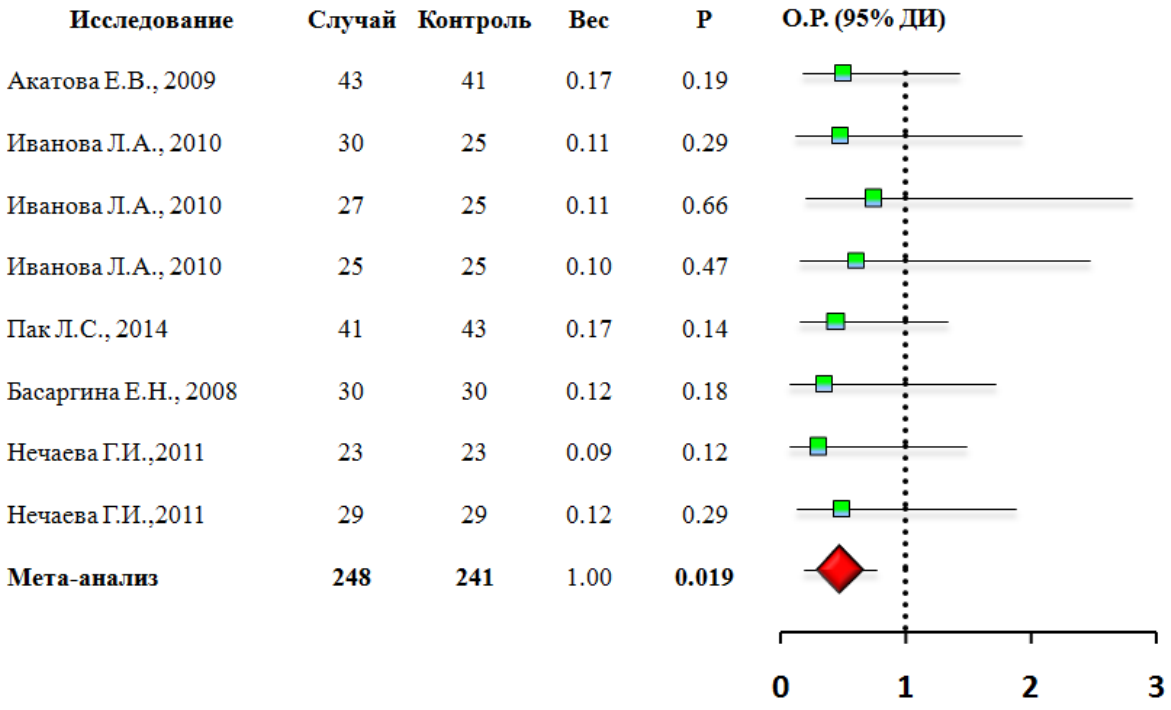
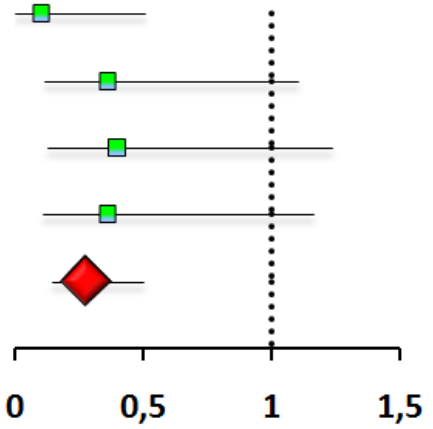


Рис. 29. Мета-анализ эффектов воздействия оротата магния (препарат Магнерот) на риск пароксизмальной наджелудочковой тахикардии

Исследование	Случай	Контроль	Вес	P	О.Р. (95% ДИ)
Акатова Е.В., 2009	43	41	0.35	$6 \cdot 10^{-5}$	
Иванова Л.А., 2010	30	25	0.23	0.069	
Иванова Л.А., 2010	27	25	0.22	0.10	
Иванова Л.А., 2010	25	25	0.21	0.083	
Мета-анализ	**125**	**116**	1.00	**0.0002**	



Магний и синдром удлинённого интервала QT

Как было отмечено выше, длительность интервала QT имеет существенное прогностическое значение, т.к. и удлинённый, и укороченный интервал QT ассоциированы с повышенным риском сердечнососудистых осложнений и смертности. В частности, синдром длинного QT (LQTS, от англ. «Long QT Syndrome», МКБ-10 I45.8) может быть наследственным или приобретенным состоянием сердца, в котором задержка реполяризации миокарда после сокращения сердца повышает риск эпизодов аритмии «пируэт», синкопов, внезапной смерти. Состояние магниевого гомеостаза организма в существенной мере определяет длительность интервала QT, удлинение которого повышает риск аритмий и сердечно-сосудистую смертность.

Известные факторы риска LQTS включают семейный анамнез по LQTS, женский пол, пожилой возраст, печёночная и/или почечная недостаточность, брадикардия, сердечно-сосудистые заболевания, электролитный дисбаланс (гипомагнеземия, гипокалиемия), лекарственные препараты. Врождённые формы LQTS возникают как результат мутации нескольких генов, что приводит к потере функций белков, контролирующих длительность потенциала действия и интервала QT. Наиболее распространенными причинами являются LQTS мутации в генах KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2) и SCN5A (LQT3) (Levine, 2008). Приобретенные формы LQTS возникают вследствие нарушений сердечной реполяризации из-за специфических препаратов, гипокалиемии или гипомагниемии. Приобретенный LQTS встречается достаточно часто: например, среди пациентов врачей общей практики (n=258) у 25% отмечены QTc > 450 мс, а у 3.5% - QTc > 500 мс (Golzari, 2007).

Основную опасность LQTS представляет потому, что стимулирует развитие фатальных аритмий типа «пируэт» и внезапную смерть. Характерными проявлениями LQTS являются учащенное сердцебиение, перебои в ритме сердца, пресинкопы, синкопы и остановка сердца.

Краеугольным камнем терапии и врожденных, и приобретенных форм LQTS является коррекция нарушений электролитного баланса - в первую очередь, гипомагниемии и гипокалиемии (Marzuillo, 2014).

Состояние магниевого депо организма в существенной мере определяет длительность интервала QT. В настоящей работе последовательно рассматриваются подходы к диагностике синдрома удлиненного QT, ятрогенные формы синдрома удлиненного QT (в т.ч. в психиатрии), клинические исследования взаимосвязи гипомагнеземии и синдрома длинного QT. Представлены результаты систематического анализа молекулярных механизмов действия иона $Mg2+$ на поддержание длительности интервала QT через калиевые и кальциевые каналы кардиомиоцитов; рассмотрены перспективные подходы к терапии синдрома удлиненного QT препаратами магния.

О диагностике синдрома удлиненного QT. Постановка диагноза LQTS опирается, в первую очередь, электрокардиографические признаки, клинические наблюдения и семейный анамнез. QT интервал (QT) измеряется как время от начала комплекса QRS комплекса на ЭКГ до конца зубца Т в отведениях II, V2 и V3 (т.к. Т-зубцы наиболее четко определены именно в этих отведениях) или же как среднее по всем 12 отведениям. Для диагностики LQTS используется приводимая ниже диагностическая балльная шкала, которая вычисляется по данным ЭКГ, результатам клинического обследования и данным анамнеза (в т.ч. семейного). Сумма в 4 и более баллов указывает на высокий риск существования синдрома удлиненного QT у пациента:

- QTc $\geq$ 480 мс - 3 балла,
- QTc=460-470 мс - 2 балла,
- QTc=450 мс и мужской пол - 1 балл,
- Желудочковая тахикардия «пируэт» или синкопы - 2 балла,
- Дополнительный Т-зубец - 1 балл,
- Раздвоенный Т-зубец по крайней мере в 3 отведениях- 1 балл,
- Низкая для возраста ЧСС - 0.5 балла,
- Врожденная глухота - 0.5 балла,
- Другие члены семьи с LQTS - 1 балл.

О ятрогенных формах синдрома удлиненного QT. Удлинение QT и аритмию «пируэт» вызывают антиаритмики классов IA и III, антибиотики (макролиды и хинолоны), антидепрессанты (трициклические и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), нейролептики (галоперидол и фенотиазины), антигистаминные средства и противорвотные средства (ондансетрон и прохлорперазин; Ayad, 2010). Факторы риска ятрогенной аритмии «пируэт», наряду с удлинением QT, включают гипокалиемию,

гипомагниемию, взаимодействия лекарств, пожилой возраст, сердечную недостаточность и брадикардию.

Удлинение интервала QT часто развивается *после операций, проведенных под общим наркозом*. В исследовании пациентов, подвергшихся общему наркозу (n=469), 80% пациентов (345 из 429) испытали достоверное удлинение QTc (ΔQTc 23±26 мс, P<0.001). При этом, у 51% пациентов отмечено значение QTc больше, чем 440 мс (Nagele, 2012).

Когда интервал QTc составляет 470-500 мс для мужчин (480-500 мс для женщин) или же интервал QTc увеличивается более чем на 60 мс по сравнению с исходным уровнем, то необходимо снижение дозы провоцирующего препарата или полная его отмена. Прием препарата однозначно прекращают при QTc≥500 мс. Одновременное назначение препаратов, удлиняющих QT и ингибиторов ферментов группы цитохромов P450 (CYP450) весьма опасно. Цитохромы P450 метаболизируют лекарства, провоцирующие удлинение QT, тем самым снижая концентрацию активных форм этих препаратов в плазме крови. Сочетанный приём ингибитора P450 и провоцирующего препарата (например, димедрол + ципрофлоксацин и т.д., см. Таблицу 9) приводит к повышению концентрации в плазме крови активной формы провоцирующего препарата, что утяжеляет проявления синдром длинного QT (Trinkley, 2013).

Таблица 9. Ингибиторы цитохромов P450 и препараты, удлиняющие QTc.

Цитохром	**Сильные ингибиторы P450 (>5 раз)**	**Умеренные ингибиторы P450 (>2, <5 раз)**	**Средства, удлиняющи QTc**
CYP1A2	ципрофлоксацин, эноксацин, флувоксамин	Мексилетин, оральные контрацептивы, фенилпропаноламин, тиабендазол, зилеутон	димедрол, ондансетрон пимозид, зипрасидон
CYP2C8	гемфиброзил		амиодарон
CYP2C9		амиодарон, флуконазол, миконазол, оксандролон	димедрол, вориконазол
CYP2C19	флуконазол, флувоксамин, тиклопидин	эзомепразол, флуоксетин, моклобемид, омепразол, вориконазол	циталопрам, димедрол доксепин, эсциталопрам метадон, флуоксетин вориконазол
CYP3A4	боцепревир, кларитромицин,	ампренавир, апрепитант,	амиодарон, циталопрам кларитромицин,

	грейпфрутовый сок, индинавир, итраконазол, кетоконазол, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, позаконазол, ритонавир, саквинавир, телапревир, телитромицин, вориконазол	атазанавир, ципрофлоксацин, дарунавир/ритонавир, дилтиазем, эритромицин, флуконазол, грейпфрутовый сок, иматиниб, верапамил	дофетилид, эритромицин, эсциталопрам, кетоконазол, метадон ондансетрон, галоперидол, пимозид кветиапин, такролимус тразодон, вориконазол зипрасидон
CYP2D6	бупроприон, флуоксетин, пароксетин, хинидин	дулоксетин, тербинафин	циталопрам, димедрол доксепин, эсциталопрам ондансетрон, флуоксетин, пимозид рисперидон

Пролонгация QT, сопровождающая приёмом психотропных препаратов (галоперидола в/в, тиоридазина, зипразидона и т. п.), значительно повышает риск аритмии «пируэт». Повышенный риск аритмии также отмечен и в связи с приемом сравнительно «новых» антипсихотиков - кветиапин, амисульприд, три- и тетрациклических антидепрессантов, селективных ингибиторов обратного захвата моноаминов (СИОЗС) и др. (Таблица 10). Дополнительными факторами риска пролонгации QTc и/или аритмии являются возраст старше 65 лет, существующие сердечнососудистые заболевания, брадикардия, гипокалиемия, гипомагниемия или одновременное введение других препаратов (Wenzel-Seifert, 2011).

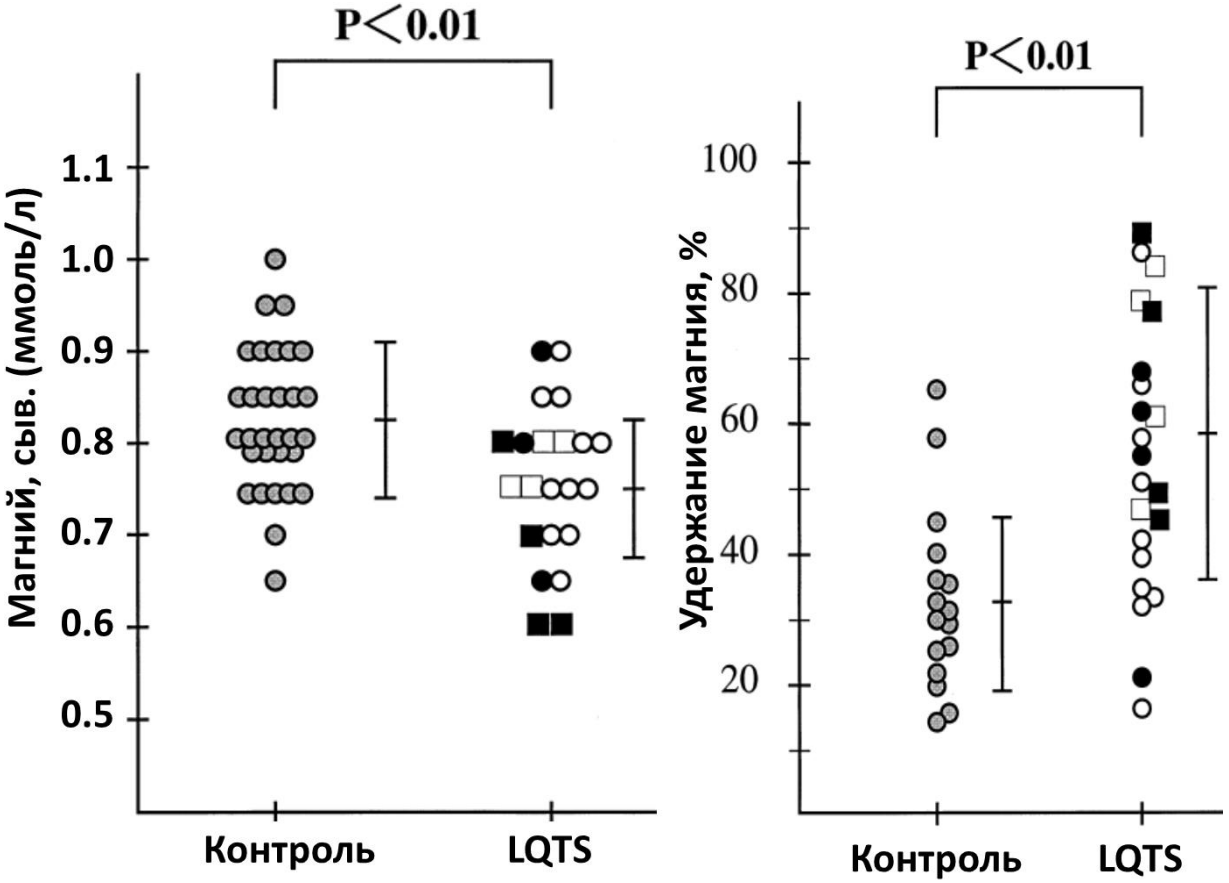
Таблица 10. Психотропные препараты, вызывающие пролонгацию QTc.

Препарат	**QTc, мс, число пациентов**
Сильнодействующие антипсихотики	
Тиоридазин	+28 to 36.6 (n=60)
Галоперидол	+3.8 to 8.9 (n=127)
Пимозид	+19 to 24 (n=97)
Антипсихотические препараты низкой потенции	
Мелперон	+30 (n=23)
Зипразидон	+9.7 (n=3095)
Сертиндол	+11 to 30 (n=510)
Клозапин	+10 (n=13)
Зотепин	+8.3 (n=537)
Три-и тетрациклические антидепрессанты	

Амитриптилин	+1 to 21 (n=117)
Доксепин	+8 to 22 (n=20)
Имипрамин	+4 to 20 (n=76)
Дезипрамин	+11 to 24 (n=74)
Нортриптилин	+7 to 30 (n=129)
Мапротилин	+17 (n=95)
Селективные ингибиторы обратного захвата моноаминов	
Венлафаксин	+4.7 (n=357)
Другие антидепрессанты	
Транилципромин	+4 (n=10)
Седативные средства и другие психотропные препараты	
Метадон	17 ± 5 (n=55)
Левометадон	27 ± 4.5 (n=55)

Клинические исследования взаимосвязи гипомагнеземии и синдрома длинного QT показали, что пациенты с врожденными формами LQTS находятся, как правило, в Mg-дефицитном состоянии, которое усугубляет удлинение QT и стимулирует развитие аритмий. Например, сравнение группы пациентов с врожденным LQTS (n=22) и пациентов группы контроля (n=30) указало на наличие уровней Mg сыворотки менее 0.8 ммоль/л найдены у 53% пациентов и только у 33% участников в контрольной группе ($p<0.01$; Рис. 30; Hoshino, 2002). Долгосрочный прием пероральных форм магния на основе органических солей может предотвратить рецидив синкопов у таких пациентов и нормализовать длительность интервала QT.

Рис. 30. Уровни магния в сыворотке крови и степень удерживание магния в организме пациентов с врожденными формами удлиненного QT (LQTS). (A) Уровни магния в сыворотке крови. (B) Средний уровень удержания магния оценивался нагрузочным тестом в/в инфузией сульфата магния с определением магния в суточной моче. Удержание магния было значительно выше у пациентов с LQTS ($P<0.01$), что указывает на существенное обеднение депо магния в организме. □ - пациенты с семейной историей LQTS и с синкопами; ○ - пациенты с семейной историей LQTS без синкопов; ■ - пациенты без семейной истории и с синкопами; ● обморок - без семейной истории и без синкопов.

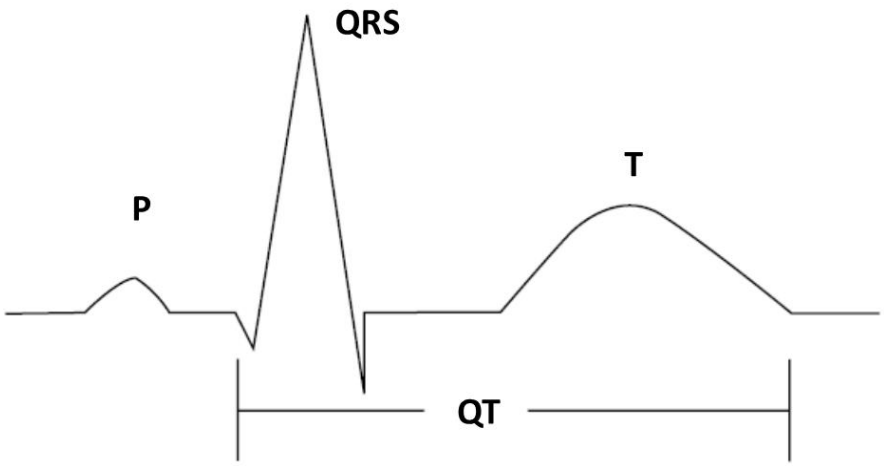


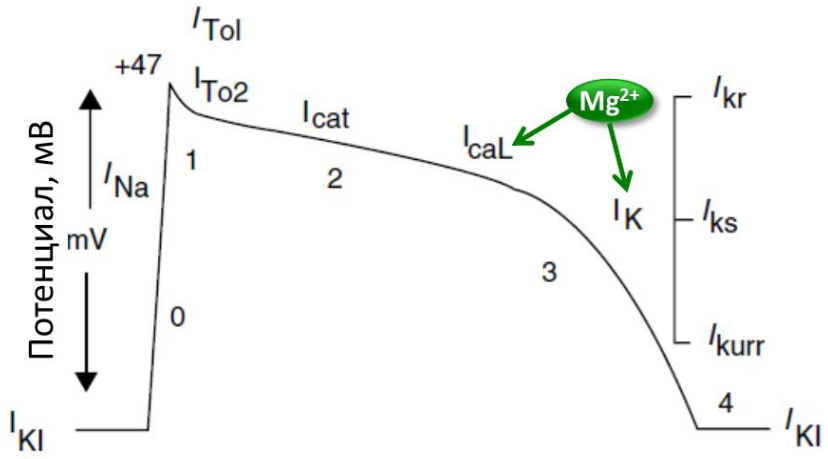
Удлинение QT ассоциировано с гипомагнеземией при алкоголизме. У пациентов с диагнозом хронического алкоголизма (n=166, из них 104 в абстиненции) показано, что удлинение QT у пьющих алкоголиков встречалось чаще (16%) чем у пациентов в абстиненции (2%, O.P 9.8, p=0.011). Такая же картина наблюдалась и для гипомагнезиемии (23% - пьющие, 10% - абстинентные, O.P. 3.1, p=0.013). Уровни магния в сыворотке были обратно пропорциональны длине скорректированного интервала QT – снижение уровней магния в сыворотке крови на каждые 0.1 ммоль/л приводило к удлинению QT, в среднем, на 1.8 мс на (p=0.005; Moulin, 2015).

У спортсменов после продолжительных и тяжелых физических нагрузок (марафон) отмечены гипомагниемия и нарушения реполяризации. Параметры ЭКГ и уровни электролитов оценивались в группе здоровых мужчин (n=198, 42±9 лет) за 1 неделю до тренировки, а затем через 0, 24 и 72 ч после участия в марафоне. Интервал QT значительно удлинялся сразу после тренировки (442±23 мс) по сравнению с исходным уровнем (415±22 мс, P<0.001) и возвращался к исходным значениям через 72 ч (415±25 мс). Сразу после марафона было отмечено достоверное снижение концентрации магния в сыворотке крови (после марафона - 0.77, 95% ДИ 0.70-0.82 ммоль/л, до марафона - 0.85, 95% ДИ 0.79-0.92 ммоль/л, P<0.001), и, также, уровней калия (после марафона - 4.14, 95% ДИ 3.81-4.57 ммоль/л, до марафона – 4.27, 95% ДИ 4.02-4.58 ммоль/л, P<0.05; Scherr, 2011).

Следует отметить, что ионы магния не просто как-то «магически» влияют на состояние пациентов с удлинённым QT. Дефицит ионов магния оказывает сложнейшее электрофизиологическое воздействие уровни активности ионных каналов, которые определяют продолжительность и амплитуду потенциала действия кардиомиоцитов. Любая дисфункция этих ионных каналов может привести к нарушению баланса и к продлению сердечной де- или реполяризации. Длительность QT отражает баланс деполяризации и реполяризации кардиомиоцитов в одном цикле сердца и непосредственно связана с продолжительностью потенциала действия в отдельном кардиомиоците (Рис. 31). Заметим, что диаграмма на Рис. 31 описывает общую схему процесса сокращения кардиомиоцита, реально используемые модели кардиомиоцитов гораздо сложнее.

Рис. 31. Временные соотношения между комплексом QRS на ЭКГ и потенциалом действия отдельного кардиомиоцита. Цифры обозначают пять основных фаз потенциала действия; в каждой фазе приведены наиболее важные ионные токи (INa – ток натрия, IK – ток калия и т.д.). Фаза 0: Быстрая деполяризация. Фаза 1: Начало быстрой реполяризации. Фаза 2: Плато. Фаза 3: Заключительный этап быстрой реполяризации. Этап 4: деполяризация в диастоле. ITo1 и ITo2 - калиевые токи, ICat и ICaL - токи кальция. IK: ток калия, также называемый «задержанным выпрямительным» током, подразделяется на три основных слагаемых: IKr - быстро активирующийся ток калия (каналы Kv11.1), IKs – медленно активирующийся ток калия (каналы Kv7.1) и IKurr – ультра-быстро активирущийся ток. IKl – фоновый ток калия.





Для установления молекулярных механизмов нами был проведен систематический анализ всех белков протеома человека, которые могли бы воздействовать на цикл сокращения кардиомиоцитов и длительность QT. В таблице 11 перечислены белки, с нарушениями функционирования которых ассоциировано удлинение QT; во многих случаях, генетическим дефектам этих белков соответствуют врожденные QT синдромы (LQT1, LQT2 и др.).

Проведенный анализ белков протеома показал, что длительность интервала QT зависит, по крайней мере, от биологической активности 21 белка. При этом, 8 белков из 21 регулируются ионами Mg^{2+}. К этим белкам относятся *калиевые каналы* (Kv11.1, Kv7.1, Kir2.1, Kir3.4), *кальциевые каналы* (Cav1.2, CAV-A2D1, CAV-B2), Ca-зависимый сигнальный белок *кальмодулин* и *рианодиновый рецептор 2*, регулирующий секрецию Ca2+ из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму. Все эти белки, так или иначе, оказывают существенное воздействие на потоки ионов K+, Na+ и Ca2+ через мембраны кардиомиоцитов, тем самым воздействуя на процессы сокращения и расслабления кардиомиоцитов.

Таблица 11. Белки протеома человека, нарушения активности которых приводят к удлинению QT. Белки упорядочены по названиям генов, по

алфавиту. Для каждого из этих белков были установлены заметные уровни экспрессии в тканях сердца. Указаны фенотипы синдромов LQT, наблюдаемые при соответствующих генетических дефектах (см. текст). Приведены стандартные обозначения ионных каналов, используемые в научной литературе: «Kv» – калиевый канал, управляемый разностью потенциалов; «Kir» – «выпрямительный» К-канал (калиевый канал входящего выпрямления); «Cav» – кальциевый канал, управляемый разностью потенциалов. Обозначены белки, для которых известна зависимость активности от концентраций Mg^{2+}.

Ген	**Фенотип**	**Белок**	**Функция белка**
ALG10B	-	Гликозитрансфераза	Регулирует чувствительность К-канала Kv11.1
ANK2	LQT4	Анкирин-2	Белок цитоскелета, стабилизирует ионные каналы в мембране.
CACNA1C	LQT8	Са-канал Cav1.2	Са-канал L-типа, ток «$I_{Ca,L}$», регулируется Mg2+
CACNA2D1	-	Са-канал CAV-A2D1	Сокращение кардиомиоцитов, регулируется Mg2+
CACNB2	Бругада-4	Са-канал CAV-B2	Са-канал L-типа, ток «$I_{Ca,L}$», регулируется Mg2+
CALM1	LQT14, LQT15	Калмодулин	Сигнальный белок, регулируется Mg2+
CAV3	LQT9	Кавеолин-3	Стабилизирует структуру мембраны кардиомиоцита
KCNB1	-	К-канал Kv2.1	Регулирует реполяризацию
KCNE1	LQT5	К-канал «KV-minK»	Регулирует ток «IKs»
KCNE2	LQT6	К-канал «KV-Mink1»	поддерживает ток IKr
KCNE3	Бругада-1	К-канал «KV-Mink2»	Регулирует Kv2.1
KCNH2	LQT2	К-канал Kv11.1	Регулирует ток IKr при реполяризации, регулируется Mg2+
KCNJ2	LQT7	К-канал Kir2.1	Вклад в ток IK, регулируется Mg2+
KCNJ5	LQT13	К-канал Kir3.4	Участвует в парасимпатической модуляции сердца, регулируется Mg2+
KCNQ1	LQT1	К-канал Kv7.1	Регулирует ток «IKs» через каналы Kv7.1+mink, снижение тока IKs стимулирует удлинение потенциала

			действия и QT, регулируется Mg2+
KLF15	Аритмии	Крупель-фактор-15	Необходим для реполяризации
RNF207		Zn-палец 207	Регулирует канал Kv11.1
RYR2	Аритмии	рианодиновый рецептор 2	высвобождение Ca2+ из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму, регулируется Mg2+
SCN4B	LQT10	Na-канал бета-4	Снижает потенциал активации Na-каналов
SCN5A	LQT3	Na-канал Nav1.5	Обеспечивает ток INa, продлевающий потенциал действия
SNTA1	LQT12	Синтрофин-1	Белок цитоскелета

Сопоставим полученные результаты анализа магний-зависимых белков с данными по электрофизиологии кардиомиоцитов. Из результатов проведенного анализа белков протеома (Таблица 3) очевидно, что магний оказывает воздействие на токи «ICaL» и «IK» (в частности, токи «IKr» и «IKs»). Например, многие из препаратов, продлевающих QT, ингибируют т.н. «быстрые калиевые каналы» (Kv11.1, ген KCNH2), поддерживающие калиевый ток «IKr», что приводит к увеличению времени реполяризации и пролонгации QT.

Участвуя в стадии реполяризации потенциала действия и в частотно-зависимых изменениях продолжительности потенциала действия, выпрямительные К-каналы играют важную роль в электрофизиологии сердца. *Ток «IK» складывается из тока «быстрой активации» IKr (канал Kv11.1) и тока «медленной активации» IKs (канал Kv7.1).* Калиевый канал Kv11.1 (ген KCNH2) регулирует ток IKr при реполяризации и регулируется ионом Mg2+. Выпрямительные свойства К-каналов Kv11.1 возникают именно вследствие умения проводимости канала при положительных напряжениях посредством иона Mg2+ (Smith, 1996).

Ток IKr необходим для «выключения» потенциала действия, и, следовательно, для поддержки нормальной длительности интервала QT. Многие препараты, стимулирующие удлинение QT (эритромицин, терфенадин, кетоконазол и др.) блокируют ток IKr через канал Kv11.1. Как было отмечено выше, гипокалиемия приводит к усилению U-зубца на ЭКГ. Препараты, подавляющие К-канал Kv11.1 (KCNH2, ток IKr), на фоне гипокалиемии приводят к более длительной продолжительности потенциала действия и, следовательно, пролонгируют интервал QT и стимулируют «пируэт» желудочков сердца (El-Sherif, 2011). Дефекты гена KCNH2 приводят к **синдрому LQT2** [ОМИМ 613688] - удлинению QT, сопровождающемуся полиморфными желудочковыми аритмиями, которые

вызывают синкопальные обмороки и внезапную смерть в ответ на эмоциональный стресс, физические нагрузки, в т. ч. возникновение обморока во время плавания. Описаны случаи внезапной смерти при входе в холодную воду, особенно после приема алкоголя и даже во время сна. Синдром LQT2 часто ассоциируется с глухотой и является вторым наиболее распространенным среди врожденных синдромов удлиненного QT (25…30% случаев).

Ток «медленной активации» IKs поддерживается каналом Kv7.1 (ген KCNQ1), который необходим для реполяризации сердца, регулируя ток «IKs» через каналы Kv7.1+mink. Снижение тока IKs стимулирует удлинение потенциала действия и интервала QT. Специфическое ингибирование каналов Kv7.1 кардиомиоцитов приводит к брадикардии (Kim, 2014). Дефекты гена KCNQ1 приводят к **синдрому LQT1** [ОМИМ 192500], который часто сопровождается фибрилляцией предсердий и мерцательной аритмией. LQT1 является наиболее распространенной формой врождённого синдрома LQT (30…35% случаев).

Ионы магния также необходимы для регуляции кальциевых токов кардиомиоцитов и, в частности, тока Ca-каналов L-типа (ток «ICaL»). Адренергическая стимуляция в период систолы повышает активность кальциевых каналов L-типа во время фазы «плато» потенциала действия, повышает риск аритмий. В период диастолы, спонтанное высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума (ток утечки «Ileak») увеличивает вариабельность реполяризации желудочков миоцитов после β-адренергической стимуляции. Блокада различных каналов специфическими ингибиторами показала, что пролонгация потенциала действия после спонтанной секреции Ca2+ (и, соответственно, увеличение вариабельности ритма сердца) связана со снижением активности «медленных» выпрямляющих К-каналов (ток IKs) и с повышением активности тока ICaL через Ca-каналы L-типа (Cav1.1, Cav1.2, Cav1.3, Cav1.4).

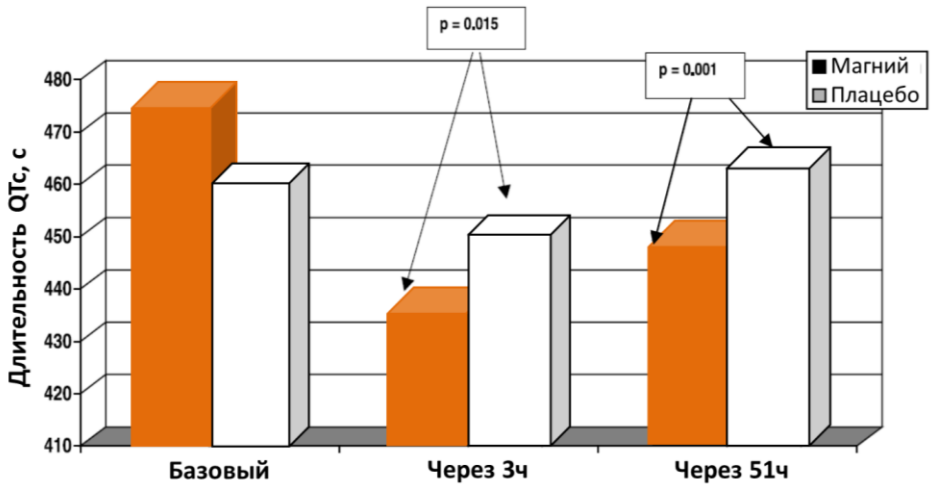
Ион магния способствует более быстрому затуханию тока кальция через Ca-каналы L-типа. В культуре желудочковых кардиомиоцитов измерялась доля остаточного тока через 200 мс деполяризации (r200). При низких концентрациях магния (0.2 ммоль/л) Mg2+, зависимость доли остаточного тока r200 от потенциала мембраны имела U-образный вид с минимумом в точке «0 mV». При более высоких концентрациях магния (1.8 ммоль/л) доля остаточного тока r200 постепенно уменьшалась с возрастанием значения потенциала деполяризации; значения остаточного Ca-тока были достоверно ниже. Таким образом, более *высокая концентрация магния устраняет «утечки» кальциевого тока при деполяризации,* тем самым способствуя сохранению электрического потенциала и кальциевого баланса кардиомиоцитов (Wang, 2006).

Как показывают приведенные выше результаты фундаментальных исследований, магний оказывает разностороннее воздействие на калиевые и кальциевые токи кардиомиоцитов и, следовательно, исключительно важен для поддержания нормальной длительности интервала QT.

Неотложная терапия удлиненного QT проводится в/в капельно препаратами сульфата магния. Удлиненный интервал QT (QTc>500 мс), индуцируемый антиаритмическими препаратами и ассоциированный с отрицательными Т-зубцами, может быть быстро нормализован посредством инфузий сульфата магния в/в даже при отсутствии нарушений электролитного баланса (Gurfinkel, 1993).

Пероральный прием препаратов магния нормализует удлиненный QT интервал. При парентеральном введении магния антиаритмический эффект на желудочковую тахикардию вследствие пролонгированного QT было очевиден даже у пациентов без гипомагнеземии (Kurita, 1994). Даже однократный пероральный прием магния в форме лактата магния (504 мг элементарного магния) не только повышает внутриклеточные концентрации магния, но и снижает интервал QTc у пациентов (n=63), получающих антиаритмики класса III соталол и дофелитид (McBride, 2006). Снижение абнормально удлиненного интервала QTc были достоверно выше в группе принимавших соли магния, чем в группе плацебо как через 3 часа (P=0.015), так и через 51 час (P<0.001, Рис. 32).

Рис. 32. Снижение интервала QTc при однократном приеме магния в виде лактата магния пациентами, получающими антиаритмики класса III.



Важно отметить, что уровни магния циклически меняются в течение суток. Поэтому, для наиболее эффективной профилактики удлинённого QT в ночной период может быть необходим прием дополнительных дотаций магния в вечернее время. В целом, состояние магниевого депо организма в существенной мере определяет длительность интервала QT, удлинение которого повышает риск эпизодов аритмии «пируэт». Воздействие магния на

длительность QT осуществляется параллельными молекулярными механизмами, в которые вовлечены калиевые каналы Kv11.1, Kv7.1, Kir2.1 кардиомиоцитов, кальциевые каналы Cav1.2, Cav-B2, Cav-A2D1 кардиомиоцитов, рианодиновые рецепторы и Ca-связывающий белок кальмодулин.

Магний и артериальная гипертония

Россия - регион высокого риска артериальной гипертонии - к этому заболеванию предрасположены до 20% россиян. Выявление этих 20% населения в детском возрасте и плановое ведение их (разъяснительная работа по режиму дня, диетическая коррекция, правильная профессиональная ориентация, санаторно-курортное лечение) может уберечь миллионы россиян от артериальной гипертонии. Без крупных профилактических программ, предрасположенность к артериальной гипертонии потенцируется долговременными негативными внешними воздействиями в виде деформированной диеты с низким потреблением Mg, Ca, K, эссенциальных микроэлементов, витаминов, повышенной нагрузкой Cl^- и Na^+, твердыми жирами, гиподинамии и даже таких стрессорных факторов как низкая культура общения…

Одной из основных причин артериальной гипертонии являются высокие уровни стресса, связанные с повседневной жизнью в современном обществе. Влияние стресса значительно усугубляется неправильным режимом и качеством питания. В Италии было проведено, возможно самое показательное исследование, в котором сравнивались 138 монахинь и 126 «светских» женщин 35-60 лет, со сходными этническими корнями, антропометрическими показателя, суточным потреблением соли, и семейным анамнезом по гипертонии. Отличия между группами заключались в (1) социальном окружении (монахини вели спокойный и уединенный образ жизни, без употребления алкогольных напитков и табака, женщины контрольной группы вели типичный «западный образ жизни»), (2) режиме питания (монахини соблюдают посты), (3) качестве питания (монахини не употребляют продукты быстрого питания, избыточной соли, диета состоит из круп, овощей, фруктов, орехов).

Результаты крупномасштабного скрининга пациентов отечественных лечебных стационаров указали на коморбидность артериальной гипертонии (I10 «Эссенциальная первичная гипертония») с такими заболеваниями как E11.7 «Инсулиннезависимый сахарный диабет: с множественными осложнениями» (О.Ш. 3.89, $P=2.3\cdot10^{-5}$), E66.3 «Избыточный вес» (О.Ш. 2.53, $P=2.5\cdot10^{-3}$), F43.0 – «Острая реакция на стресс» (О.Ш. 2.79, $P=4.6\cdot10^{-4}$), I20.9 «Стенокардия неуточненная» (О.Ш. 5.76, $P=1.3\cdot10^{-15}$), и с уровнями магния в плазме крови менее 0.80 ммоль/л (О.Ш. 1.50, $P=1.4\cdot10^{-2}$). Результаты скрининга также показали, что все перечисленные выше заболевания, включая АГ, коморбидны диагнозу E61.2 «Недостаточность магния».

Дефицит магния связан с нарушениями сосудистого тонуса двунаправленно и может приводить как к повышенному, так и к пониженному артериальному давлению (АД). Доказательная медицина и эпидемиологические исследования обобщили многочисленные данные, что вследствие дефицита магния и кальция в диете (магний-дефицитная пища и чересчур «мягкая» вода) повышена частота гипертонической болезни (Singh, 1989), что объясняется участием магния в механизмах регуляции артериального давления. *Во-первых,* ионы Mg^{2+} наряду с другими эссенциальными МЭ участвуют в регулировании осмотического баланса; проявляют четкий мочегонный эффект. *Во-вторых,* дилатирующий эффект ионов магния также привлекателен для лечения и профилактики АГ. Магний влияет на тонус сосудистой стенки и способствует ее расслаблению. *В-третьих, магний является природным регулятором сосудистого тонуса.* Магний снижает реакцию артерий на воздействие эндогенных вазоконстрикторов: адреналина (через КОМТ фермент), альдостерона, вазопрессина, ангиотензина-2.

Клинические исследования многократно подтвердили негативное воздействие дефицита магния на сосудистый тонус. Так, дефицит магния приводит к *ранней АГ у подростков.* Элементный статус подростков 15-18 лет (n=176) с высоким нормальным АД характеризуется снижением содержания магния и калия и накоплением натрия, токсических и условно-токсических микроэлементов. При этом, у девушек чаще наблюдаются гипоэлементные состояния Mg, K, Zn, Cr, Mn, Br, As, Al при увеличении содержания Na, Sn, Sb; у юношей преобладают гиперэлементозы Na, Sn, Sb, Ba, P при снижении содержания K, Br, Cr. При артериальной гипертонии у юношей гипоэлементные состояния дополняются дефицитами магния, рубидия и цинка (Гришина Т.Р., 2007).

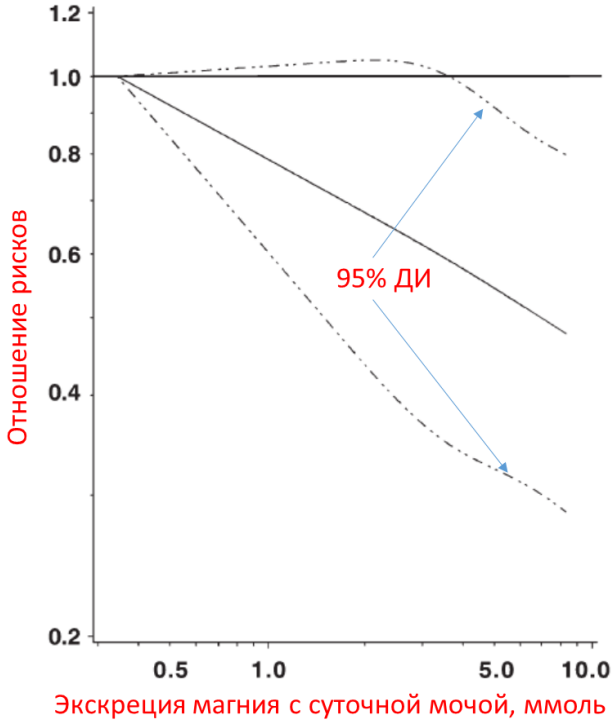
Дефицит магния наблюдается при наличии АГ у беременных. В сроке до 20 недель беременности изучен макро- и микроэлементный статус у 68 женщин (25 человек с хронической АГ, 31 женщины с нормотензивной беременностью - контроль). Хроническая АГ определялась как повышение сист. АД более 140 мм рт. ст. и/или диаст. АД более 90 мм рт. ст., зарегистрированное до наступления беременности или в сроке до 20 недель гестации. Макро- и микроэлементный статус беременных с хронической формой АГ характеризуется недостаточностью магния и калия на фоне избытка натрия (Мишина И.Е. с соавт., 2006).

Дефицит магния и астения. В ходе исследования взаимосвязи пониженного АД и дефицита магния были собраны данные по 145 антропометрическим и клинико-лабораторным параметрам для 130 участников (19±1 лет, 119 девушек, 11 юношей), включая 100 пациентов с установленным диагнозом «вегетососудистая дистония» (МКБ-10 - G.90.9). Для пациентов с ВСД были характерны *выраженное снижение артериального давления* (АД, сист. 98.1±4.4 мм рт. ст., контроль, 116.5±4.2,

P=8.9•10^{-27}; диаст. 55.3±3.4 мм рт. ст., контроль - 72.07±4.04, P=9.3•10^{-26}) на фоне повышения плотности β–адренорецепторов на эритроцитах (т.н. «β–АРМ» > 18, что соответствует симпатикотонии, P=1.0•10^{-4}). Важно отметить, что *пациенты с ВСД характеризовались систематическими нарушениями электролитного баланса*: уровни четырех основных электролитов, Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+} в плазме крови, эритроцитах и в суточной моче были достоверно ниже у пациентов с ВСД по сравнению со здоровыми участниками (Юдина Н.В., 2013).

Клинико-эпидемиологические данные показывают, что более высокие уровни магния в суточной моче соответствует сниженному риску АГ. Среди участников исследования PREVEND (prevention of renal and vascular end-stage disease, n=5511, 28-75 лет) за 8 лет наблюдений у 1172 участников была зарегистрирована гипертония (сист. АД ≥ 140 мм рт.ст., диаст. АД ≥ 90 мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов). При увеличении уровня магния в суточной моче на каждые 1 ммоль/л отмечено снижение риска АГ в среднем на 10% после поправок на возраст, пол, ИМТ, курение, потребление алкоголя, семейный анамнез (Joosten, 2013; Рис. 34).

Рис. 34. Исследование PREVEND «Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease» (n=5511, 28-75 лет, 1172 случаев гипертонии за 8 лет). Установлено снижение риска гипертонии на 10% при увеличении уровня магния в суточной моче на 1 ммоль/л.



Магний существенно воздействует на фармакодинамику антигипертензивных препаратов. В частности, содержание магния и кальция в скелетных мышцах у пациентов с АГ является предиктором *отклика на антигипертензивную терапию* лизиноприлом и

бендрофлуазидом. В группе 37 пациентов с АГ, получавших один из этих препаратов в течение 6 мес., было исследовано содержание магния в биоптатах скелетных мышц до начала терапии. Соотношение между концентрациями магния и кальция в биоптатах мышц до лечения коррелировало с эффективностью терапии: более высокое значение соотношения Mg:Ca соответствовало более выраженной нормализации АД у пациентов (r=0.38, P<0.02; Haenni, 1996).

Препараты магния являются важным компонентом *сопровождения терапии АГ диуретиками*. Хронический дефицит магния, реализующийся в хроническую гипомагнезиемию при эссенциальной гипертонии, сопровождается высокой активностью ренина плазмы, повышенным выведением с мочой альдостерона. У женщин колебания альдостерона и зависимость высокого давления от баланса магния более выражена, т.к. женщины, по сравнению с мужчинами, отвечают на введение магния более выраженным диурезом. Выбор диуретика для ведения пациентов с АГ очень актуален. Так, гипотиазид, обнаружил кальций сохраняющий эффект; и по безопасности применения имеет преимущества перед фуросемидом (существенно меньше выведения кальция, калия, магния). Калий-сберегающие диуретики (верошпирон, спиронолактон, и т.д.) одновременно являются и магний-сберегающими диуретиками и профилактируют развитие аритмий (Shah, 2007; Skvortsov, 2008).

Пероральный прием препаратов магния пациентами, получавшими диуретики, нормализует уровни магния и калия в скелетных мышцах. В группе добровольцев (пациентов с АГ, n=76), получавших диуретики в течение 1-17 лет уровни магния, калия и натрий-калиевых насосов в скелетных мышцах были значительно по сравнению контрольной группой (n=31). После приема препаратов магния в течение 6 мес. уровни магния, калия и Na/K-насосов нормализованы у большинства пациентов (Dorup, 1994).

Мета-анализ 9 рандомизированных исследований показал, что *пероральный прием препаратов магния оптимизирует действие антигипертензивных препаратов*. Долговременный прием (6 мес. и более) антигипертензивных средств в сочетании с препаратами магния (не менее 230 мг/сут) приводил к достоверному снижению АД. При использовании магния в дозах более 460 мг/сут эффект нормализации АД был максимален (Rosanoff, 2010). Мета-анализ 7 рандомизированных исследований (n=135) показал, что пероральный прием магния способствует более выраженному снижению повышенного АД (сист. > 155 мм рт.ст.) *у пациентов с АГ, принимающих антигипертензивные препараты* (в среднем, дополнительно на -19 мм рт.ст., 95% ДИ -14…-22, p<0.0001; Rosanoff, 2013).

Клинические исследования указывают на важность использования пероральных форм магния для терапии АГ. Часто использующееся назначение сульфата магния в качестве монотерапии больным с тяжелой артериальной гипертонией является скоровспомощной процедурой и не

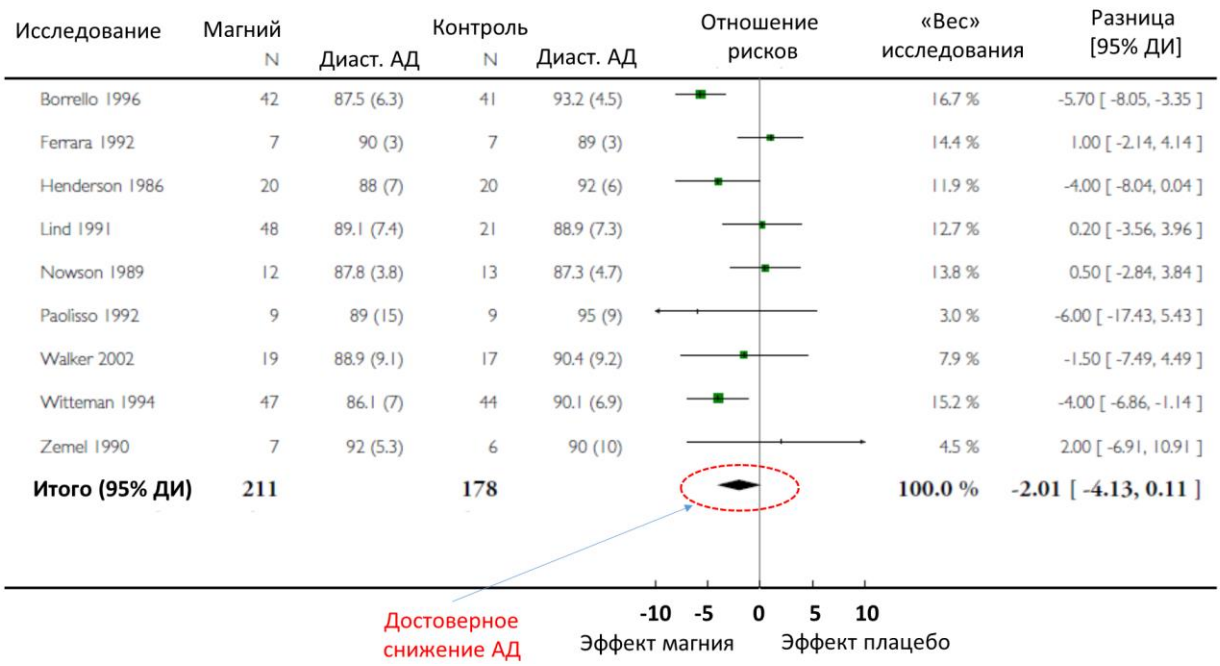
всегда приводит к нормализации давления. Поэтому, важен пероральный прием препаратов магния. Например, пероральные препараты магния эффективны *для предотвращения повышенного АД во время беременности.* Прием препаратов магния (300 мг/сут, цитрат магния) женщинами с первой беременностью начиная с 25-ой недели был ассоциирован с более низким АД к 37-ой неделе (72 мм рт. ст. – магний, 77 мм рт. ст. – контроль, p = 0.031; Bullarbo, 2013).

Пероральный прием препаратов органического магния снижает амбулаторное артериальное давление у пациентов с АГ. В группе 48 пациентов с неосложненной артериальной гипертонией, 24 пациента принимали пироглутамат магния (600 мг/сут Mg^{2+}, 12 нед.) в дополнение к рекомендациям по изменению образа жизни, а 24 пациента вошли в контрольную группу. Прием магния соответствовал снижению среднесуточного систолического АД (-5.6±2,7, контроль, -1,3±2,4 мм рт. ст., P<0.001) и диастолического АД (-2,8± 1,8, контроль, -1±1,2 мм рт.ст., p=0.002; Hatzistavri, 2009).

Эффективность включения препаратов магния per os в стандартные схемы лечения АГ была подтверждена в ряде мета-анализов. Мета-анализ 22 рандомизированных исследований (n=1173) показал, что *прием пероральных препаратов магния (средняя доза 410 мг/сут, 95% ДИ 120…973 мг/сут) ассоциирован с достоверным снижением систолического АД* на 3-4 мм рт. ст. и диастолического АД на 2-3 мм рт. ст., причем эффект усиливался при потреблении магния более 370 мг/сут (Kass, 2012).

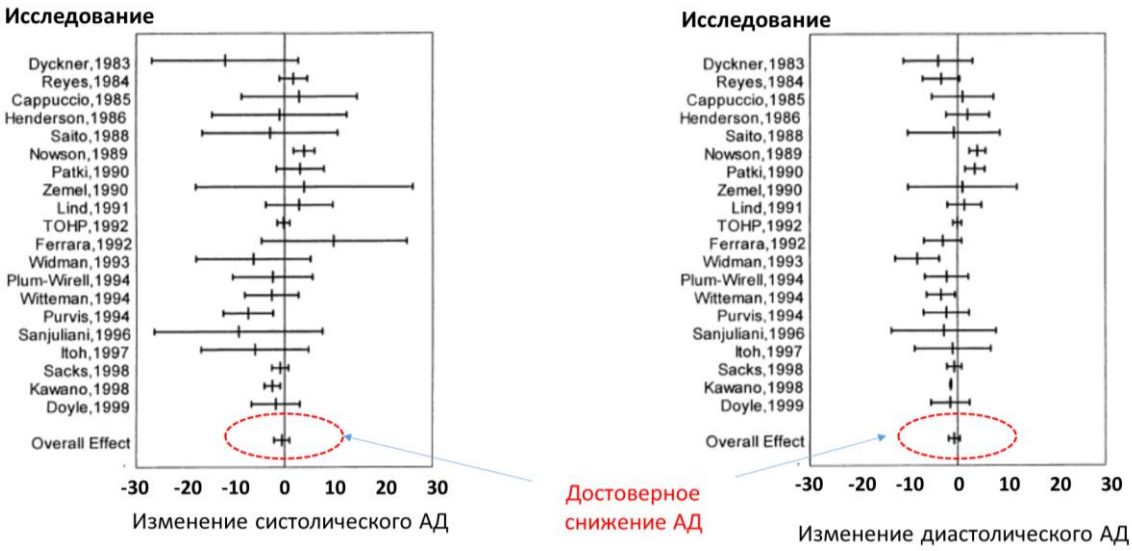
Мета-анализ 12 рандомизированных исследований (n=545) показал эффективность перорального приема препаратов магния в течение 8..26 недель для контроля гипертонии у взрослых (сист. АД >140 мм рт.ст. или диаст. АД>85 мм рт.ст.). По сравнению с плацебо, прием препаратов магния приводил к статистически достоверному снижению повышенного диастолического АД (в среднем, на -2.2 мм рт ст, 95% ДИ -3.4…-0.9; Рис. 35; Dickinson, 2006).

Рис. 35. Результаты мета-анализа 12 исследований по АГ и прием у препаратов магния (n=545). Диастолическое АД достоверно снижалось на -2 мм рт.ст.



Мета-анализ 20 рандомизированных клинических исследований (n=1220) *подтвердил эффективность воздействия препаратов магния per os в дозе 400 мг/сут (95% ДИ 240…960 мг/сут) для снижения повышенного АД.* Мета-анализ позволил установить дозозависимый эффект магния: при увеличении потребления магния на каждые 240 мг/сут систолическое АД снижалось, в среднем, на -4.3 мм рт. ст. (95% ДИ -6.3 …-2.2 мм рт. ст., p < 0,001), диастолическое - на -2.3 мм рт ст (95% ДИ -4.9…-0.1, P =0.08; Рис. 36; Jee, 2002).

Рис. 36. Мета-анализ 20 исследований пациентов с АГ (n=1220), дозы магния – 16 ммоль/сут (10..40 ммоль/сут).

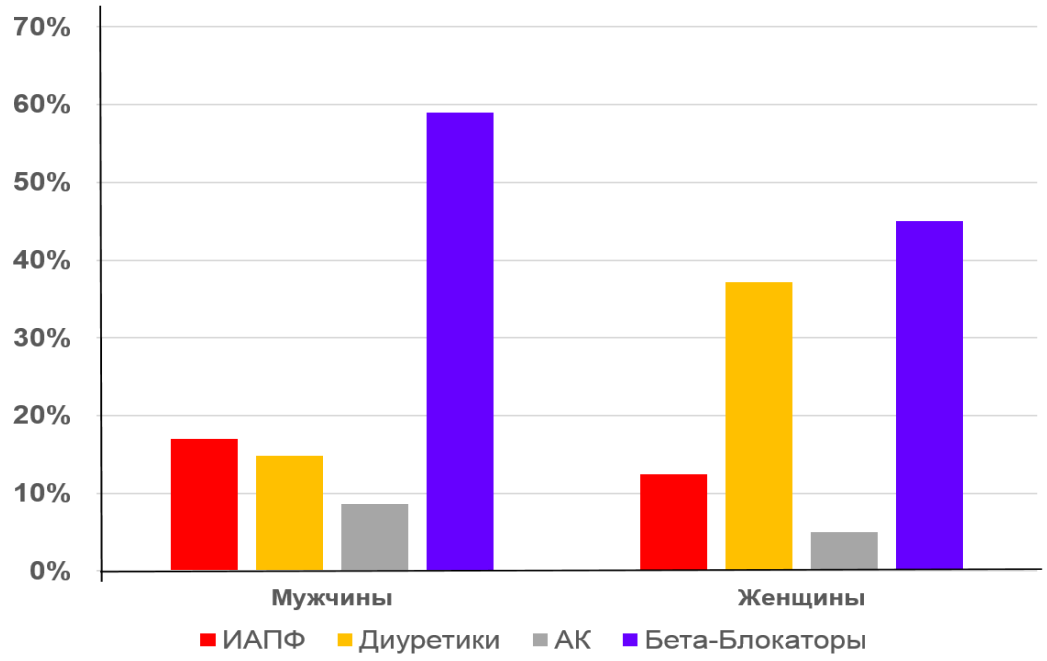


В лечении артериальной гипертонии следует учитывать особенности течения заболевания у мужчин и у женщин. **Выделяют целый спектр особенностей патогенеза и клинического течения АГ у женщин:**

- Часто АГ носит Na-объем-зависимый характер
- Часто имеется повышенная жесткость сосудов (дисбаланс Ca:Mg)
- Часто встречаются нарушения циркадного ритма АД (т.н. «нон-диппер»)
- Часто имеется поражение органов мишеней (гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция)
- Часто ортостатическая гипотония (варикозно расширенные вены, недостаточная симпатическая стимуляция, вегетативная нейропатия)
- Чаще встречается генетический полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента
- Часто сочетается с другими нарушениями метаболизма, сочетается с большим числом факторов риска и протекает в рамках метаболического синдрома
- Выше зависимость АГ от курения и алкоголя.

Этими отличиями и объясняется различия в терапии АГ у мужчин и женщин (Klungel с соавт., 1998; Рис. 37).

Рис. 37. Различия фармакотерапии у мужчин и женщин, анализ терапии 56026 пациентов с артериальной гипертонией, возраст 20-59 лет ((Klungel О.Н. с соавт., 1998).



Гипотензивный эффект сульфата магния в/в используется при оказании неотложной помощи пациентам с гипертоническими кризами и при АГ повсеместно и на протяжении десятков лет. Однако, такой подход образно

можно сравнить с тушением пожара. Прием органических солей магния *per os* часто упускается из вида и, поэтому, является неиспользуемым резервом антигипертензивной терапии.

Приведенные выше результаты мета-анализов показали, что прием органических солей магния *per os* (цитрат магния, пироглутамат магния, оротат магния, аспарагинат магния и других) характеризуется самостоятельным антигипертензивным эффектом. Дополнение препаратами магния бета-блокаторов и ингибиторов АПФ не только позволяет достичь более выраженного антигипертензивного действия этих препаратов, но и минимизировать их побочные эффекты (например, проаритмический и проатерогенный). В случае же совместного использования с диуретиками включение препаратов магния позволяет потенцировать и диуретический эффект и, также, предотвращает развитие гипомагнеземии вследствие усиленных потерь магния с мочой.

Калий-сберегающий эффект магния (см. далее) позволяет избежать такого опасного состояния как гиперкалиемия, которая возникает при длительном использовании препаратов калия с ингибиторами АПФ или у пациентов с нарушениями функции почек. Максимальный терапевтический эффект солей магния отмечается при симптоматической гипертонии обусловленной болезнями почек и при соль-зависимой форме АГ. Также, хорошей дополнительной стратегией профилактики АГ является коррекция калия и магния с помощью диеты богатой свежими фруктами, овощами и морепродуктами и, несомненно, рациональный двигательный режим.

Магний и атеросклероз

Патофизиологическими компонентами ИБС являются артериальная гипертония, ожирение и атеросклероз. Роль магния как антиатеросклеротического фактора в патогенезе заболевания реализуется тремя путями:

- участие в механических процессах в стенке сосудов, антиспастическое действие;
- влияние на факторы риска атеросклероза гиперлипопротеинового и гипертензивного характера, в т.ч. липидный метаболизм;
- влияние на гемодинамику и функцию сердца.

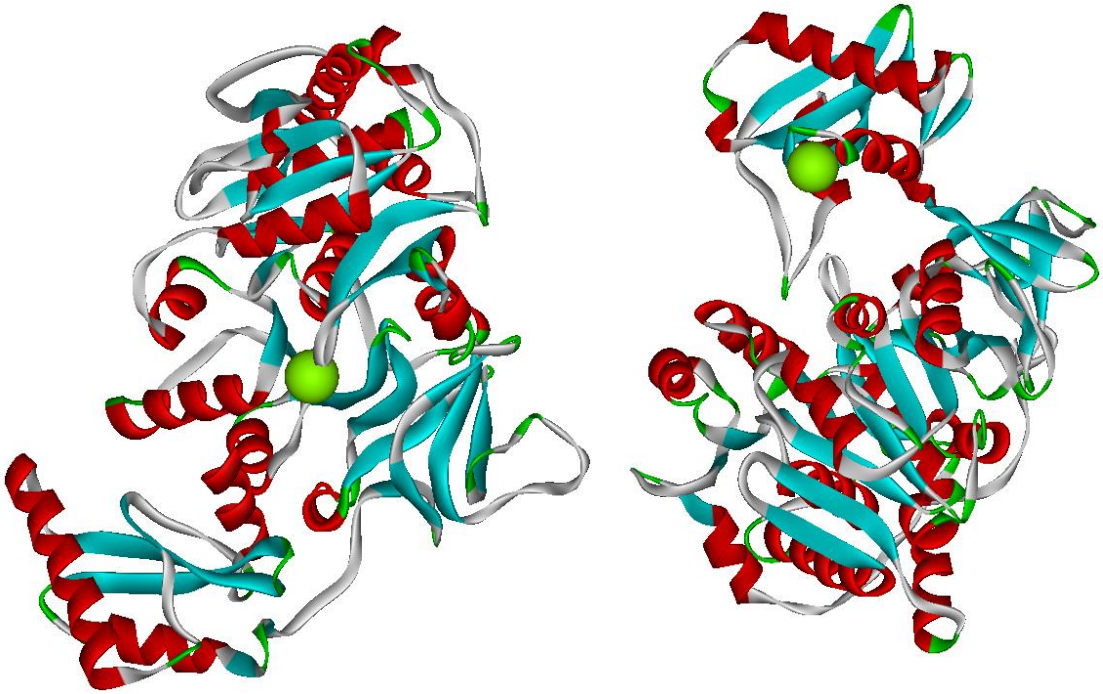
Недостаток магния влияет на жирнокислотный состав липидов. При дефиците магния в крови повышено содержание триглицеридов (ТГ), хиломикронов, липопротеидов (ЛП) низкой плотности и очень низкой плотности. На фоне повышения потребления жиров и простых углеводов потребность в магнии резко возрастает, так как происходит быстрый расход элемента и увеличивается его выведение с мочой. Длительная гипомагнеземия не только активирует атеросклероз, но также приводит к

жировой инфильтрации печени и камнеобразованию в желчном пузыре. Пациенты с камнями в желчном пузыре имели более низкие уровни магния в желчи, чем пациенты группы контроля (Calderon, 2000).

Дефицит магния неразрывно связан с соответствующими метаболическими нарушениями. Так, в крупномасштабном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities, n=15248, возраст 45-64 лет) установлен ряд ассоциаций недостаточности магния с атеросклерозом. Суточное потребление магния было обратно пропорционально уровням инсулина сыворотки натощак, липопротеинов высокой плотности, систолическому и диастолическому АД. Более низкие уровни магния соответствовали более быстрой прогрессии атеросклероза. Повышение концентрации магния в сыворотке *на каждые 0.1 ммоль/л соответствовало снижению средней толщины сосудистой стенки сонной артерии на -0.012 мм* (p=0.006) после поправок на возраст, индекс массы тела, курение, гипертонию и другие факторы (Ma, 1995).

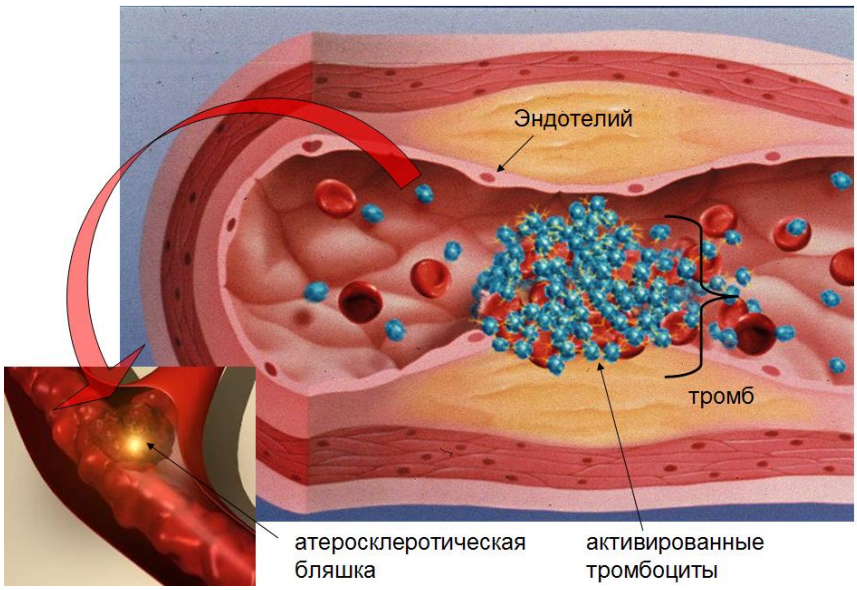
Взаимосвязь между дефицитом магния и атеросклерозом обусловлена тем, что ионы Mg^{2+} необходимы, в частности, для активации митохондриальных ферментов метаболизма жирных кислот: кофермента А (КоА)-лигаз длинноцепочечных жирных кислот (гены ACSL1, ACSL3, ACSL4, ACSL5, ACSL6) и ацил-коА синтазы (гены ACSM1, ACSM2A, ACSM2B, ACSM3, и ACSM5). Данные ферменты осуществляют липогенез в печени и необходимы для включения жирных кислот в фосфатидилхолин, основной фосфолипид клетки. *Ацил-КоА-лигазы длинноцепочечных жирных кислот (ACSL)* активируют цепи жирных кислот для деградации через путь бета-окисления. КоА-лигазы различаются в субстрат специфичности: например, ACSL1 преимущественно использует пальмитолеат, олеат и и линолеат; ACSL3 преимущественно использует миристат, лаурат, арахидонат и эйкозапентаеноат, в то время как ACSL5 имеет очень широкий субстратов включающий почти все биологически важные насыщенные жирные кислоты. *Ацил-КоА синтазы (ACSM) прикрепляют цепочки средних и коротких жирных кислот к коферменту А* и также характеризуются различиями в субстратной специфичности, воздействуя преимущественно на моно- и полиненасыщенные жирные кислоты. Активные сайты ацил-КоА-лигаз и ацил-КоА синтаз образованы с участием иона Mg^{2+} (Рис. 38). Дефицит магния является причиной значительного падения каталитической активности этих ферментов и приводит к упомянутым выше неблагоприятным изменения липидного профиля.

Рис. 38. Модели структур ацил-КоА синтаз (слева, модель на основе PDB 4IR7) и (справа, модель на основе PDB 3GPC). Ион магния (сфера) является интегральной частью активного центра каждого из этих ферментов.



В условиях атерогенной диеты недостаток магния в пище способствует прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов. И наоборот, дотация магния, калия, кальция приводит к регрессу гиперхолестеринемии, снижению уровень триглицеридов, и снижению риска образования камней в желчном пузыре и почках. Таким образом, магний является естественным гиполипидемиком. Уровни триглицеридов снижаются еще более эффективно с использованием богатой магнием диеты (или препаратов на основе магниевых солей) и физические упражнения. Физические упражнения легкоатилетического типа (бег, ходьба) потенцируют Mg-зависимую ферментативную переработку избытка триглицеридов (Nielsen, 2006).

Магний и тромбообразование



Тромбофилия (повышенная склонность к тромбообразованию) играет значительную роль в этиологии различных заболеваний: сердечнососудистых, цереброваскулярных, акушерско-гинекологических. Негативным последствием гипомагнезиемии является увеличение риска тромбоэмболических осложнений. Дефицит ионов магния увеличивает активность тромбоксана A_2, что сопровождается повреждением сосудистой стенки и, соответственно, инициированием «внутреннего» биохимического маршрута каскада свертывания крови. Дисбаланс Ca^{2+}:Mg^{2+} является ведущим и реализации избыточного тромбообразования на фоне дефицита магния. Магний может задерживать образование артериального тромба путем ингибирования активности тромбоцитов. Торможение тромбообразования зависимо от дозы магния; ингибирующий эффект на агрегацию тромбоцитов оказывают препараты магния в клинически эффективных концентрациях.

Исследование 54 мужчин с хроническим облитерирующим эндотеритом нижних конечностей показало что уровни магния в плазме пациентов значительно ниже (0,78±0,24 ммоль/л) по сравнению с контролями (0,89±0,13 ммоль/л.) И наоборот, уровни меди выше у пациентов с эндотереитом нижних конечностей (19,4±5,6 мкмоль/л, контроль 16,1±2,2 мкмоль/л (Iskra, 2005).

Как хорошо известно, дефицит магния повышает склонность крови к тромбообразованию (Vormann, 1998). И наоборот - препараты магния могут задерживать образование артериального тромба (Sheu, 2002). Исследования также показали, что торможение тромбообразования зависимо от дозы магния; ингибирующий эффект на агрегацию тромбоцитов оказывают препараты магния в клинически эффективных концентрациях.

Сравнительное исследование по влиянию сульфата магния и ацетилсалициловой кислоты на дезагрегацию тромбоцитов у здоровых испытуемых показало сопоставимость клинических эффектов и магния и

аспирина. Агрегацию тромбоцитов проводили в плазме, богатой тромбоцитами, после инкубации с физиологическим раствором или сульфатом магния. Статистически значимое ингибирование тромообразования происходило уже после добавления низкоконцентрированного 0,5–1,0 мМ раствора сульфата магния (Kurup, 2003). Субнормальный и низкий уровень магния - признанный фактор риска «финального тромбообразования» у больных с инфарктом миокарда и тромбэмболией (Kumari, 1995).

В нашем недавнем систематическом анализе были рассмотрены основные физиологические и молекулярные механизмы возникновения тромбофилий при дефиците магния и витаминов группы В (Торшин, Громова, 2009). Эти механизмы (синтез тромбоксана, гиперкоагуляция, воспаление эндотелия сосудов, нарушения липидного профиля, структура соединительной ткани, гипергомоцистеинемия) позволяют предположить, что магний не только является *дезагрегантом*, но и *слабым антикоагулянтом*.

Основной процесс тромбообразования – гемостаз. Гемостаз - это сложный физиологический процесс посредством которого происходит переход крови из текучего и жидкого состояния в сгущенное и нетекучее. Система гемостаза представляет собой совокупность молекулярных механизмов обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови и целостности кровеносных сосудов. Гемостаз может быть подразделен на четыре основных этапа: 1. локальная вазоконстрикция для ограничения кровяного потока в месте повреждения; 2. активизация тромбоцитов и образование первоначального тромба на месте повреждения; 3. перекрестное сшивание первоначального тромба посредством фибриновых нитей (коагуляция) и 4. частичное, а затем полное растворение фибринового сгустка для восстановления нормального потока крови (фибринолиз).

Хотя коагуляция является основным процессом гемостаза, состояние системы коагуляции далеко не единственный фактор, влияющий на формирование тромба. Например, присутствие атеросклеротических бляшек сужает люмен сосуда и делает закупорку сосуда более вероятной. Провоспалительные процессы, связанные с атеросклерозом, могут сами по себе инициировать агрегацию тромбцитов с образованием первоначального тромба.

В целом, *механизм тромбообразования может быть описан тремя фундаментальными физиологическими механизмами - т.н. триадой Вирхова*. Триада Р. Вирхова, предложенная еще в 1856 г, отражает три специфических механизма которые могут приводить к возникновению тромба:

(1) изменения в кровяном потоке (вазоконстрикция),

(2) изменения в свертываемости крови (коагуляция, фибринолиз) и

(3) изменения в стенках сосудов (атеросклероз, воспаление, нарушение структуры соединительной ткани).

Вышеупомянутые патофизиологические процессы, в той или иной мере способствующие тромбообразованию, суммированны на рис. 39. Эти процессы взаимосвязанны. Что более важно, практически все эти процессы (за исключением анти-фосфолипидного синдрома, гипергомоцистеинемии и эндокринных нарушений) зависят от уровней магния в крови. Гипергомоцистеинемия в занчительной степени зависит от витаминов группы В: пиридоксина (витамин В6) и фолиевой кислоты (В9).

Рис. 39. Основные патофизиологические процессы вносящие вклад в тромбообразование. Магний оказывает влияние на большую часть упомянутых процессов.

Магний, синтез тромбоксана и дезагрегация. Фундаментальные исследования, проводимые более 30 лет, многократно подтверждают, что магний является дезагрегантом (Herrmann, 1970). Магний ингибирует воздействие многих активаторов агрегации тромбоцитов и, прежде всего, тромбоксана А2 (Shechter, 2000). Кроме того, магний (например, в форме

сернокислой магнезии в/в, 3 ммоль/л) способствует значительному снижению уровней тромбоксана А2 (Ravn, 1996; Sheu, 2000) и, соответственно, уменьшению поверхности тромба (Toft, 2000). При дефиците магния в крови, уровни тромбоксана А2 в плазме крови и в моче повышаются (Nadler, 2003). Магний уменьшает активность тромбоцитов и увеличивает среднее время кровотечения, при этом скорость фибринолиза остается неизменной (Ravn, 1996). Поэтому, влияние магния на процессы дезагрегации невозможно понять без рассмотрения молекулярных каскадов синтеза тромбоксана – прежде всего, каскада арахидоновой кислоты (Рис. 40, 41).

Рис. 40. Строение молекул арахидоновой кислоты и тромбоксана А2. а) Арахидоновая кислота, б) Тромбоксан А2.

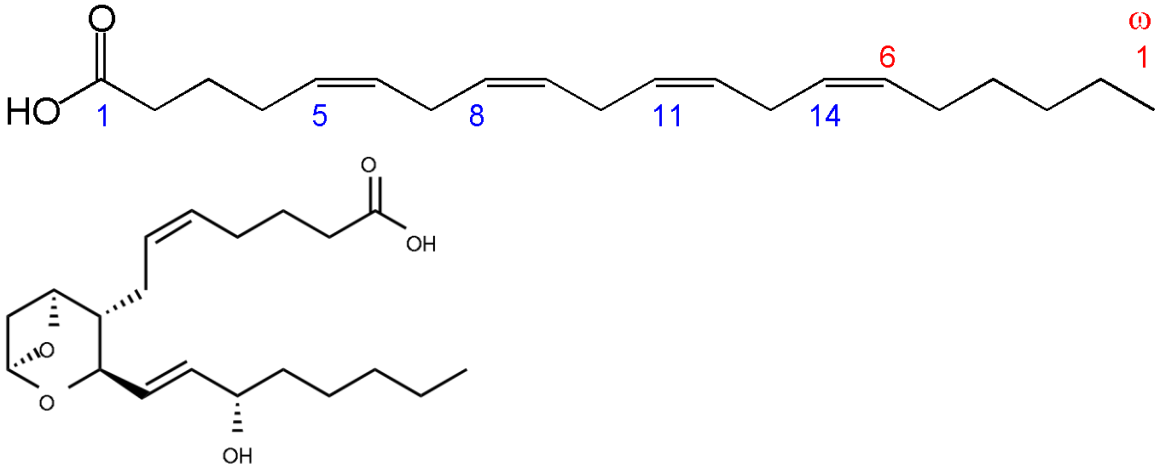
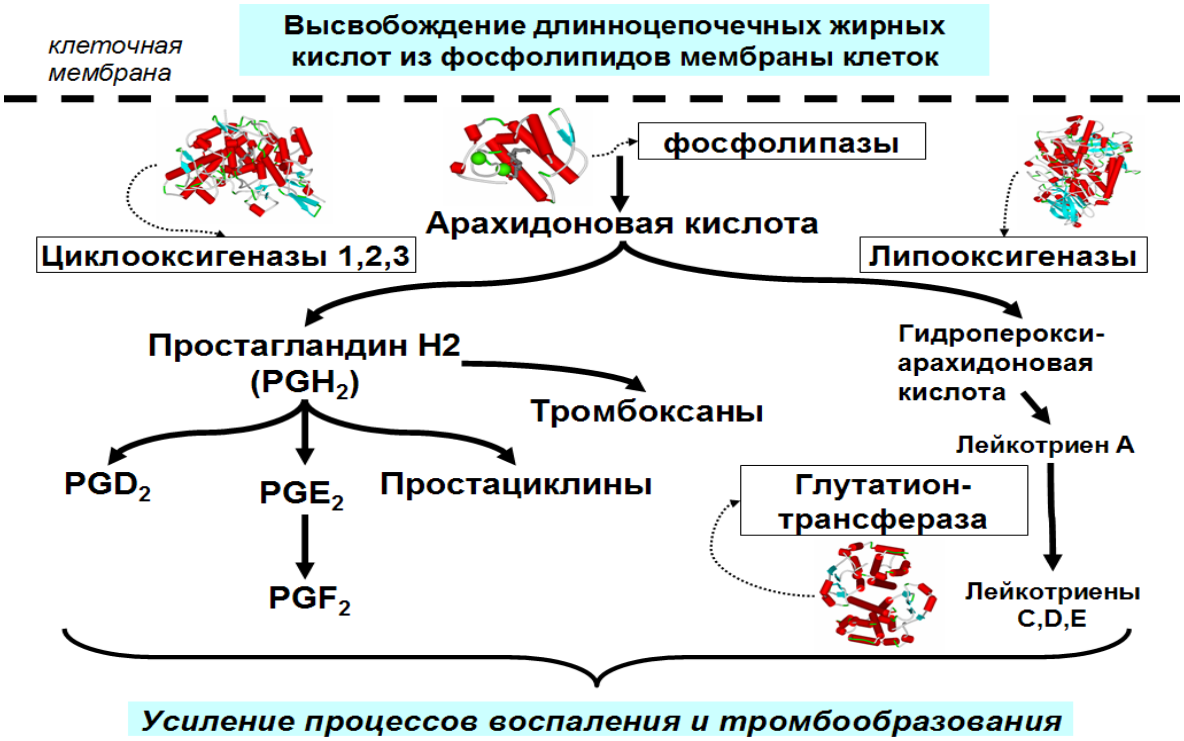


Рис. 41. Каскад биотрансформаций арахидоновой кислоты



Тромбоксан А2 является одним из простаноидов, которые образуются в каскаде биотрансформаций арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота (АРК) – разновидность *омега-6 ПНЖК* (полиненасыщенных жирных кислот), присутствующая в значительном количестве в фосфолипидах составляющих клеточные мембраны. АРК - незаменимая жирная кислота, метаболиты которой выполняют важные регуляторные функции, такие как поддержание тонуса мускулатуры, сохранение целостности сосудов и остановка кровотечения при небольших травмах. Поэтому, среди метаболитов АРК преобладают вещества, обладающие вазоконстрикторными и провоспалительными свойствами (простагландины F, лейкотриены 4 ряда), и, также, индукторы коагуляции (тромбоксаны).

На первом этапе, АРК синтезируется из фосфолипидов посредством фосфолипаз, катализирующих гидролиз фосфолипидов до жирных кислот. Затем, арахидоновая кислота преобразуется в простаноиды (простагландины, простациклины, тромбоксаны) через циклооксигеназы. Пространственные структуры этих ферментов представлены на рис. 42.

Рис. 42. Пространственные структуры центральных ферментов каскада арахидоновой кислоты. А) фосфолипаза (PDB 1j1a). Показаны два иона кальция (зеленая сфера) и жирная кислота. Магний может замещать кальций в активном центре и снижать активность фосфолипаз. Б) циклооксигеназа. Показана молекула эйкозопентаеновой кислоты в активном центре фермента. Связывание ПНЖК предотвращает связывание арахидоновой кислоты. В) Липоксигеназа. Показаны молекула ПНЖК и атом железа (фиолетовая сфера) в активном центре фермента.

(а) (б) (в)

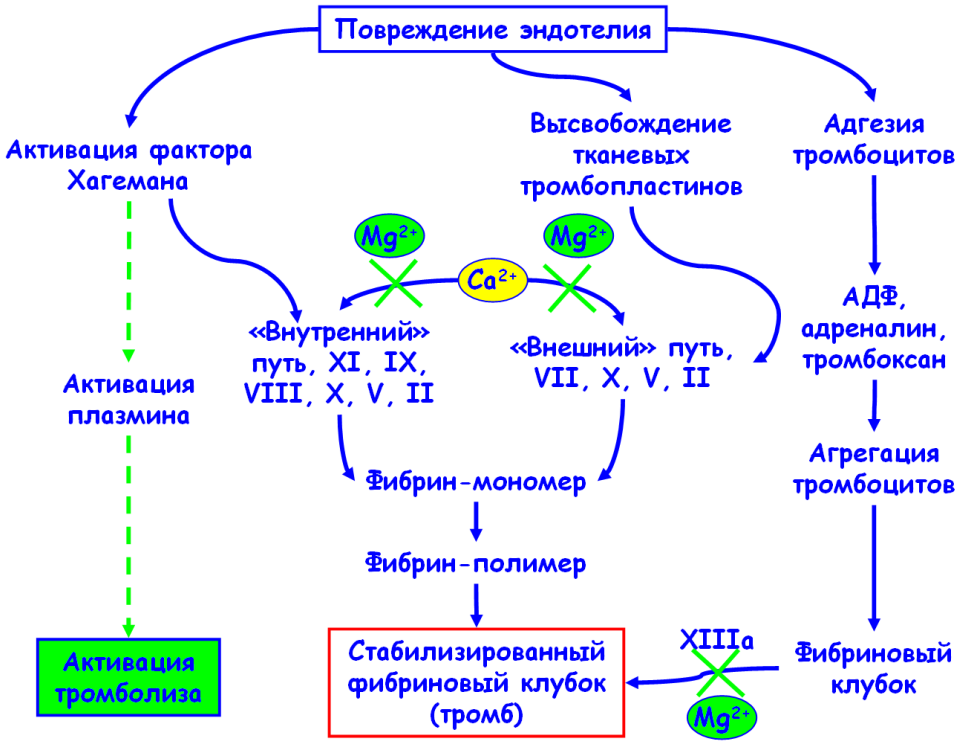
Хотя сам факт влияния магния на уровни тромбоксана был доказан десятками независимых исследований, точного молекулярного механизма воздействия механизма не было предложено. Рассмотрение ферментов каскада арахидоновой кислоты позволяет высказать несколько предположений. Каждый из этих ферментов содержит тот или иной ион металла (фосфолипаза – кальций, циклооксигеназы и липоксигеназа – железо). Ионы магния могут ингибировать весь каскад АРК путем вытеснения кальция (или, что гораздо менее вероятно, железа). Синтез тромбоксанов значительно замедлиться при ингибировании магнием фосфолипазы, содержащей два иона кальция в активном центре. Принимая во внимание кальциево-магниевый антагонизм, достаточная дотация магния может привести к замещению кальция в активном центре и к падению активности фосфолипаз.

Данная гипотеза находится в соответствии с имеющимися данными о молекулярных эффектах магния на уровни тромбоксанов. Повреждения мембран и в самом деле усиливаются при низких уровнях магния (<0.25 mM; Vormann, 1998). Низкие уровни магния соответствуют увеличению высвобождения АРК из мембран (т.е., увеличению активности фосфолипаз), что и приводит к увеличению уровней тромбоксана и простациклина (Nigam, 1986). Дефицит магния стимулирует биосинтез не только тромбоксана А2, но и других простаноидов - тромбоксана В2, простагландинов Е2, F1, и простациклина (Nigam, 1986; Soma, 1988). Был отмечен синергидный эффект магния и аспирина, что косвенно указывает на снижение именно фосфолипазной активности.

Магний и коагуляция. Влияние магния на снижение уровней тромбоксана и, как следствие, на уменьшение агрегации тромбоцитов, сопровождается отчетливым антикоагуляционным эффектом. На модели магниевого дефицита у свиней наблюдается увеличение уровня тромбоксана параллельное снижению уровня магния и увеличению на 57% активности прокоагулятного белка С (PROC). В то же время, уровни антикоагулянтных белков антитромбина III и белка S (PROS) снижаются на 15..20% (Serebruany, 1996).

Общие молекулярные механизмы коагуляции крови хорошо изучены. Они включают собственно каскад коагуляции (активация которого приводит к образованию фибриновых волокон и сеток стабилизирующих структуру тромба) и фибринолитический каскад (осуществляющий деградацию тромба посредством гидролиза фибриновой сетки). Процессы коагуляции и фибринолиза занимают центральное место в гемостазе, т.к. именно они приводят к образованию устойчивых тромбов которые, при соответствующих условиях. Схема каскада свертывания крови представлена на рис. 43.

Рис. 43. Общая схема каскада свертывания крови. Магний препятствует активации кальцием внешнего и внутреннего пути коагуляции.



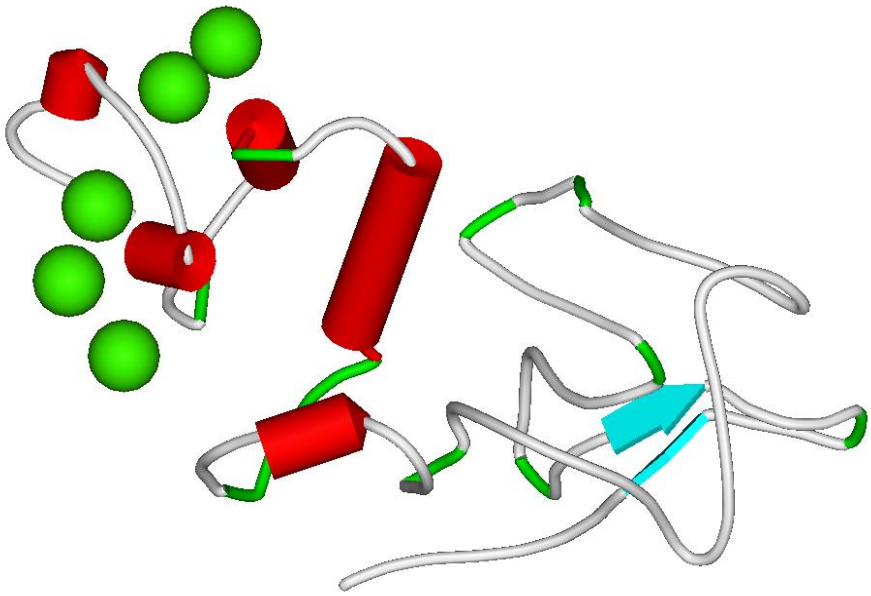
Считается, что процесс коагуляции подразделяется на два основных пути: «внешний» механизм инициации коагуляции и «внутренний» механизм инициации коагуляции. *«Внешняя» инициация коагуляции* происходит при значительном повреждении (разрыве) сосуда, которое ведет к проникновению тканевого фактора свертывания (ген F3) в кровяное русло. *«Внутренний» механизм коагуляции* срабатывает при отсутствии значительного повреждения ткани и представляет собой реакцию на присутствие любой чужеродной поверхности в кровяном русле или стенке сосуда (например, при контакте с коллагеновыми волокнами соединительной ткани сосудов при микроповреждениях эндотелия). Этот механизм коагуляции включает преобразование прекалликреина в калликреин и активизацию фактора свертывания F12 (т.н. «фактор Хагемана»).

Недавние исследования показывают, что понятия «внутреннего» и «внешнего» механизмов инициации не более чем просто удобные категории и не отражают реальной сложности физиологии коагуляции. Например, белок-белковый комплекс F3-F7a не только активизирует F10 «внешнего» механизма, но также и фактор F9 «внутреннего» механизма коагуляции (Bajaj, 1999). Серьезные кровотечения, связанные с дефицитом факторов свертывания F8 и F9, также позволяют предположить, что только лишь «внешний» механизм не является достаточным для поддержания нормального гемостаза (Gitschier, 1985; Green, 1989).

Наиболее вероятным механизмом воздействия магния непосредственно на коагуляцию является замещение кальция в структурах прокоагулянтных белков. Антагонизм между кальцием и магнием хорошо известен. Не менее хорошо известно, что многие прокоагулятные белки (протромбин F2, факторы свертывания крови F13, F10, F11, F7, F8, F9, белок PROC) являются кальций-зависимыми белками с достаточно похожими пространственными структурами. Ионы кальция связываются N-концевыми Gla-доменами этих белков и необходимы для поддержания процессов коагуляции. Активность этих белков может падать вследствие генетических дефектов, дефиците кальция или избытке магния. Соответственно, замещение кальция на магний приводит к уменьшению прокоагулянтной активности этих белков и, следовательно, к уменьшению склонности к тромбообразованию.

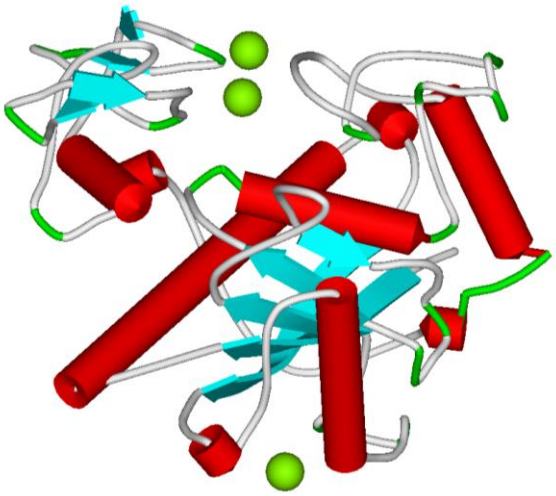
Gla-домен (Гла-домен) – эссенциальный фрагмент пространственной структуры коагуляционных факторов F2, F7, F9, F10, PROC и др. Этот фрагмент характеризуется очень близкой пространственной структурой во всех белках (Рис. 44). Гла-домены прокоагулянтных белков связывают гиалоуронан внеклеточной матрицы (матрикса) и *необходимы для надежной фиксации тромба снаружи от поврежденной части сосуда*. Остатки глутамовой кислоты в синтезированой белковой цепи Гла-доменов конвертируются, при посредстве витамина К, в гамма-карбоксиглутаматы (Гла), которые, собственно, и связывают ионы кальция (Friedman, Przysiecki, 1987). Связывание кальция необходимо для поддержания конформации (пространственной структуры домена) необходимой для взаимодействия с гиалоуронаном. Гла-домены также содержат гиброфобные участки взаимодействующие с клеточной мембраной (Freedman, 1995; Freedman, 1996).

Рис. 44. Пространственная структура кальций-связывающего Gla-домена прокоагулянтных белков. Показаны ионы кальция, связанные Gla-доменом.



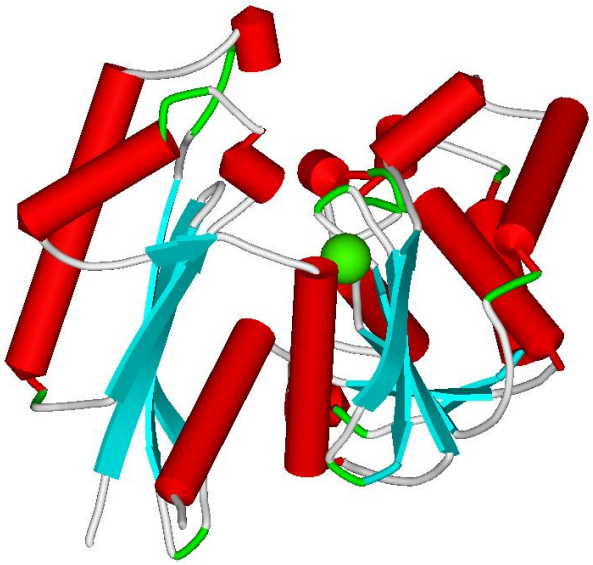
Помимо связывания с Гла-доменами, магний может влиять на коагуляцию через протеолиз фактора фон Виллебранда (ФФВ) и активность эктонуклеозид дифосфогидролазы. Известно, что сульфат магния уменьшает агрегацию тромбоцитов через ускорение протеолиза и секреции фактора фон Виллебранда (Dong, 2008). Протеолиз осуществляется посредством ADAMTS-13 протеиназы, известной также как «ФФВ протеиназа» (Рис. 45). Увеличение активности ADAMTS-13 предрасполагает к гипокоагуляции вследствие более активной переработки ФФВ (Levy, 2005; Furlan, 2001).

Рис. 45. Пространственная структура каталитического домена ADAMTS13 протеиназы (модель на основе PDB файла 2JIH), осуществляющей протеолитическую трансформацию фактора фон Виллебранда (ФФВ). Ионы магния (сферы) ускоряют протеолитическую обработку ФФВ.



Эктонуклеозид трифосфат дифосфогидролаза (ген ENTPD1, Рис. 46) гидролизует АТФ и другие нуклеотиды. Это фермент требует магний в качестве кофактора и экспрессируется в основном на активированных лимфоцитах и эндотелиальных клетках. В нервной системе, активность этого фермента важна для регуляции нейротрансмиссии (Wang, 1996). В сердечно-сосудистой системе, активность ENTPD1 соответствует пониженной агрегации тромбоцитов (Krotz, 2002).

Рис. 46. Пространственная структура эктонуклеозид дифосфогидролазы (PDB 1t6c). Показан ион магния в активном центре фермента.



Таким образом, магний оказывает разностороннее воздействие на процессы гемостаза, причём это воздействие характеризуется отчётливыми антикоагуляционным и дезагрегантным компонентами. Принимая во внимание рассмотренные ранее молекулярные механизмы влияние магния на функцию миокарда, сохранение ритма сердца, антиатеросклеротический эффект, становится вполне очевидной необходимость восполнения дефицита магния для профилактики и лечения сердечнососудистых патологий.

Калий-сберегающие свойства магния

В предыдущих разделах были рассмотрены эффекты и молекулярные механизмы воздействия магния на важнейшие аспекты сердечнососудистого здоровья: ритм сердца, артериальное давление, липидный профиль, тромбообразование. Говоря о кардиопротекторных эффектах магния, нельзя не рассмотреть особое воздействие магния на гомеостаз калия – электролита, принимающего непосредственное участие в сокращении миокарда.

Выделяют два типа нарушений гомеостаза калия в организме: гипокалиемию (снижение сывороточной концентрации калия менее 3.5 мэкв/л, МКБ-10 — E87.6) и гиперкалиемию (повышение содержания калия во внеклеточной жидкости до 5.5 мэкв/л, E87.5 по МКБ-10). Гипокалиемия сопровождается усталостью, депрессией, гипотонией мышц, астенией; гиперкалиемия - спазмами и коликами в животе, мышечной слабостью,

изменения на ЭКГ, в тяжелых случаях — асистолия.

Гипокалиемия — понижение уровня калия в плазме, <3.5 мэкв/л.
Симптомы:

- усталость, депрессия, мышечная слабость, гипотония мышц;
- парестезии, спазмы мышц нижних конечностей;
- гипорефлексия и адинамия;
- тошнота, рвота, атония кишечника, запор;
- повышение чувствительности сердца к экстрактам наперстянки;
- изменения на ЭКГ (снижение сегмента ST, уплощение зубца Т, появление зубца U, широкой волны TU);
- развитие желудочковых тахиаритмий, вплоть до трепетания и мерцания;
- признаки метаболического алкалоза.

Причины гипокалиемии:

- обедненная калием диета;
- усиленная экскреция калия почками, невосполняемая поступлением калия (выраженная полиурия, синдром Лиддля, прием калий- и магний-выводящих диуретиков, глюкокортикоидов, интоксикация сердечными гликозидами);
- потеря содержимого желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея);
- гиперальдостеронизм и гиперкортицизм;
- инфузии растворов, содержащих мало калия;
- массированный переход калия в клетки (действие инсулина и адреналина, семейный периодический гипокалиемический паралич, алкалоз);
- отрицательный азотистый баланс;
- гипомагниемия.

Гиперкалиемия — повышение содержания калия во внеклеточной жидкости до 5,5 мэкв/л и выше. Угрожающая жизни гиперкалиемия возникает при повышении концентрации калия в плазме более 7,5 ммоль/л. **Симптомы:**

- боли в животе, диарея, спазмы и колики в животе, металлический привкус во рту;
- мышечная слабость, скованность и парестезии в руках и ногах;
- изменения на ЭКГ (брадиаритмия, высокий заостренный зубец Т, снижение амплитуды зубца Р, удлинение интервала PR, расширение QRS);
- в тяжелых случаях —асистолия.

Причины гиперкалиемии:

- избыточное поступление калия, превышающее возможность экскреции (например, инфузии избытка калийсодержащих препаратов);
- ограничение выведения калия почками (ОПН в олигоанурическую фазу, тяжелая ХПН и некоторые тубулопатии, гипоальдостеронизм и гипокортицизм, действие спиронолактона);
- массированный выход калия из клеток (цитолиз, гемолиз, синдром длительного сдавливания и др. патологии).

Гиперкалиемия значительно опаснее для жизни пациента, чем гипокалиемия, т.к.: (1) избыток калия выводится из организма значительно медленнее, чем избыток натрия, магния или хлора и (2) превышение верхней границы нормы калия в плазме крови приводит к возрастанию риска тяжелых нарушений ритма сердца. Одной из основных причин смерти пациентов, находящихся на гемодиализе, является именно неуправляемая гиперкалиемия (Лопаткин, 2011). Смерть от тяжелого отравления алкоголем также сопровождается выраженной гиперкалиемией (*Маркова с соавт., 1999*). У здорового человека с нормальным функционированием почек токсическая доза калия составляет 6 г (однократный прием), а летальная — 14 г, поэтому при длительном применении калийсодержащих препаратов нельзя недооценивать риски для здоровья пациента, связанные с развитием гиперкалиемии. В то же время токсическая и летальная дозы магния не установлены и пероральный прием препаратов магния гораздо более безопасен.

Магний является эндогенным регулятором гомеостаза калия и, тем самым, существенно снижает риск развития и гиперкалиемии, и гипокалиемии. Еще в 60-х гг.XX века было предположено, что вызванная дефицитом магния недостаточность Na^+/K^+-АТФазной активности снижает поглощение калия клетками и в сочетании с повышенным выведением обусловливает истощение запасов калия и развитие гипокалиемии (*Whang, Welt, 1963*).

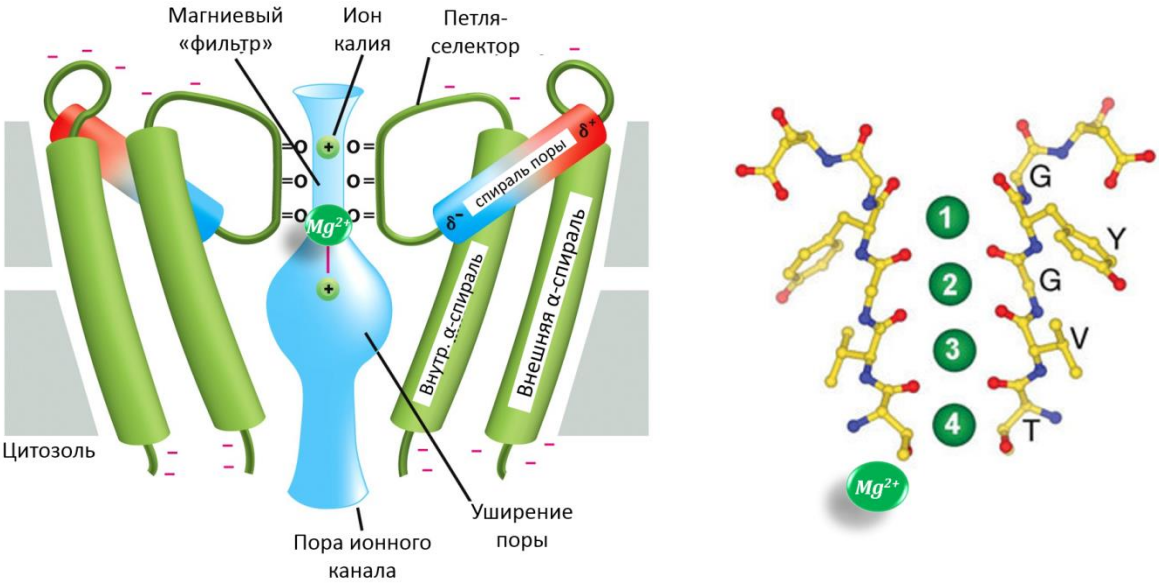
Однако, как показывают результаты молекулярно-биологических исследований, Na^+/K^+-АТФазы—не единственные магний-зависимые белки, влияющие на гомеостаз калия. Клинические проявления дефицита калия и магния возникают вследствие нарушения активности многих белков протеома человека, активность которых резко снижается при недостатке магния и калия в жидкостях организма. В таблицах 12 и 13 приводится список белков, активность которых существенным образом зависит и от калия, и от магния.

Таблица 12. Магний- и калий-зависимые белки, участвующие в поддержании различных аспектов функционирования ССС

Ген	Белок	Функция
KCNJ2	Калиевый выпрямляющий канал 2 (сердечный)	Возбудимость мышечных тканей, поддержание ритма сердечных сокращений
KCNJ8	АТФ-чувствительный калиевый выпрямляющий канал 8	Регулированиереполяризации
KCNJ3	G-белок-активируемый калиевый выпрямляющий канал 1	Регулирование ЧСС
KCNJ11	АТФ-чувствительный калиевый выпрямляющий канал 11-го типа	Регулирование ЧСС
KCNJ12	АТФ-чувствительный калиевый выпрямляющий канал 12. Активируется сигнальной молекулой фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат	Участие в формировании потенциала действия и возбудимости миокарда
PKLR	Пируваткиназа	Участие в гликолизе
MAT1A	S-аденозилметионинсинтаза 1-го типа (адометсинтаза-1)	Синтез S-аденозилметионина из метионина и АТФ
*Примечание.*ССС — сердечно-сосудистая система;ЧСС — частота сердечных сокращений.		

К белкам, активность которых зависит и от калия, и от магния, относятся, прежде всего, калиевые выпрямляющие каналы, характеризующиеся широким спектром воздействия на физиологию человека. Эта группа каналов обеспечивает ток ионов калия в одном направлении — внутрь клетки. Выпрямительные свойства канала осуществляются за счет связывания иона магния (Matsuda, 1991; рис. 47).

Рис. 47. Схема структуры калиевого выпрямляющего канала (слева), структура ионной поры канала(справа) по данным рентгеновской кристаллографии. 1—4 — ионы калия, друг за другом поступающие в канал. Активность любого калиевого выпрямляющего канала, селективно пропускающего калий внутрь клетки, невозможна без иона магния, который является важным фактором в обеспечении односторонности транспорта калия.



Калиевый выпрямляющийсердечный канал 2 (KCNJ2) участвует в создании потенциала действия сигнала и регулирует возбудимость мышечных тканей и нейронов. Дефекты гена *KCNJ2* приводят к синдрому удлиненного интервала QT 7 [MIM: 170390]: заболевание, характеризующееся длительным интерваломQT на электрокардиограмме(ЭКГ) и полиморфными желудочковыми аритмиями. Последние вызывают обмороки и даже внезапную смерть в ответ на физические упражнения или эмоциональный стресс (Bendahhou, Fournier, Gallet, 2007). Семейная фибрилляция предсердий 9 (ATFB9) [MIM: 613980] представляет собой продолжительные нарушения ритма сердца, дезорганизованную электрическую активность предсердий и неэффективные сокращения предсердий, что уменьшает наполнение желудочков (Xia, 2005).

Активность АТФ-чувствительного калиевого выпрямляющего канала 8 (ген *KCNJ8*) контролируется магний-зависимыми G-белками. Дефекты гена *KCNJ8* связаны с восприимчивостью к врожденным синдромам J-волны, группе заболеваний сердца, которая характеризуется ранней реполяризацией (на что указывает абнормальная форма J-волны на ЭКГ). Как известно, J обозначает точку пересечения комплекса QRS и сегмента ST на ЭКГ, отмечая конец деполяризации и начало реполяризации. Заболеваниями с нарушениями J-волны являются аритмии с характерной ранней реполяризацией в нижних, средних и боковых грудных отведениях; синдром Бругада, идиопатическая фибрилляция желудочков (ФЖ), а также аритмии, связанные с гипотермией (Antzelevitch, Yan, 2010).

Закрытие АТФ-зависимого калиевого канала KCNJ11 необходимо для секреции инсулина бета-клетками, а открытие этого канала для тока ионов калия ингибирует секрецию инсулина. У пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа выявляются особые варианты полиморфизмов гена. Например, вариант 23К полиморфизма Glu23Lys встречается у представителей европеиоидной расы с частотой в 34%. Данный вариант был ассоциирован с СД2 типа в исследовании у 1187 пациентов и 4791 пациента группы контроля

и соответствует повышению риска развития СД2 типа на 19% (отношение шансов 1,9 при 95% доверительном интервале от 1,09 до 1,30; *p*=0.00020; Willer et al., 2007).

Взаимосвязь между уровнями калия, магния и встречаемостью аритмии подтверждается клиническими данными по ассоциации уровней калия и магния в сыворотке крови с распространенностью ранних желудочковых комплексов (ventricular premature complexes) или частыми (>30 в час) повторяющимися ранними желудочковыми комплексами были определены у добровольцев без клинически выраженного заболевания сердца. В исследовании Фрамингемской когорты (*n*=3327, Framingham Offspring Study, средний возраст 44 года) экстрасистолы выявлены у 5.5% участников. При этом низкий уровень калия в плазме был достоверно ассоциирован с более высоким риском развития аритмии (p=0.002), а низкий уровень магния— с более высоким риском и с тяжестью аритмии (p=0.01). Эти ассоциации оставались значимыми и после учета поправок на массу левого желудочка (Tsuji et al. 1994).

Лечение аритмии должно включать индивидуально подобранные дозы калия и магния. Плацебо-контролируемое исследование с участием пациентов старше 50 лет с нарушениями ритма сердца показало, что значительно меньше желудочковых асистолий произошло после 3 нед лечения аспарагинатами калия и магния, даже когда в сыворотке крови содержание электролитов до начала лечения было в пределах нормы. Эти результаты подчеркивают ключевую роль калия и магния в лечении нарушений ритма сердца (Manz, Susilo, 2002).

О калий-сберегающих свойствах магния. Методом оценки функциональных взаимосвязей были установлены магнийзависимые белки (Torshin, 2009), активность которых принципиально важна для поддержания гомеостаза калия. К ним можно отнести АТФ-чувствительные калиевые выпрямляющие каналы, Na^+/K^+-АТФазы и регулирующую их протеинкиназу SIK1, транспортер SLC12A3, WNK-киназы (см. табл. 13). Именно посредством этих белков уровни магния, по всей видимости, и осуществляют комплексную регуляцию уровней калия в плазме крови.

Таблица 13. Магний-зависимые белки, принимающие участие в регуляции гомеостаза калия, натрия и кальция

Ген	**Белок**	**Функция**
KCNJ1 (*ROMK1*)	АТФ-чувствительный калиевый выпрямляющий канал 1	Реабсорбция электролитов в восходящей части петли Генле.
KCNJ5	G-белок-активируемый калиевый выпрямляющий канал 4	Регулирование минералокортикоидов
KCNJ10	АТФ-чувствительный калиевый выпрямляющий	Поддержание баланса калия, натрия и магния

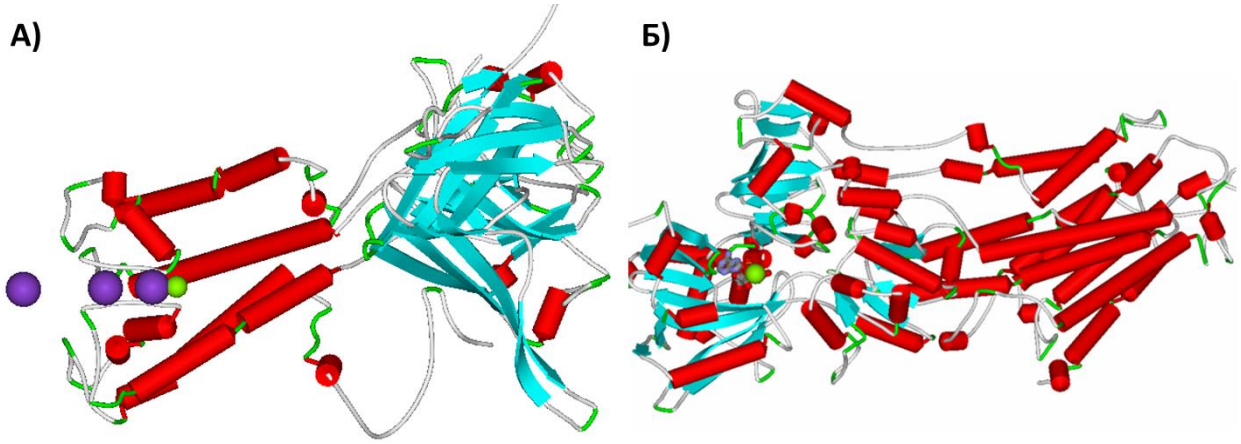
	канал 10 (Kir4.1)	
ATP1A1	Субъединица альфа-1Na^+/K^+-транспортной АТФазы	Гидролиз АТФ в сочетании с обменом ионов натрия и калия через плазматическую мембрану, для накопления клеткой ионов калия
ATP1A2 *ATP12A*	K^+-транспортные АТФазы	Катализируют гидролиз Mg-АТФ в сочетании с обменом ионов натрия и калия через плазматическую мембрану для транспорта различных питательных веществ и абсорбции калия в различных тканях
SLC12A3	Транспортер растворов 12.3 (Na^+-Cl^--котранспортер)	Реабсорбция натрия и хлора в почечных канальцах, регулирование уровня калия в плазме крови
WNK1	Серин/треонинкиназа WNK1	Активизирует ионные каналы — транспортеры SCNN1A, SCNN1B, SCNN1D и SGK1, контроль транспорта ионов калия, натрия и хлора путем ингибирования активности киназыWNK4
WNK2	Серин/треонинкиназа WNK2	Активирует каналы — транспортеры ионов SLC12A2, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1D, SGK1, ингибирует транспортер SLC12A5.
WNK3	Серин/треонинкиназа WNK3	Модуляция активности котранспортеров калия, натрия и хлорид-аниона
WNK4	Серин/треонинкиназа WNK4	Регуляция электролитного гомеостаза, минералокортикоидов, выживания и деления клеток
SIK1	Киназа, индуцируемая солью	Регулирование клеточного цикла, глюконеогенеза и липогенеза, контроль внутриклеточных уровней натрия и калия

Калиевые выпрямляющие каналы различных типов играют важную роль в гомеостазе калия в почках. Калиевые выпрямляющие каналы облегчают приток калия внутрь клетки и останавливают потери калия клеткой. Этот эффект осуществляется за счет блокировки притока внешних ионов калия магнием. АТФ-чувствительные калиевые выпрямляющие каналы (KCNJ10, KCNJ1) активируются за счет гидролиза Mg^{2+}-АТФ. Регуляция каналов происходит через «выпрямляющий эффект» (т.е. увеличение притока калия именно внутрь, а не наружу клеток) который основан на блокировании магнием транспорта калия из клетки. Генетические

дефекты в KCNJ2 и других калиевых выпрямляющих каналах являются причиной синдрома «длинный-QT», периодического кардиоаритмического паралича. При дефиците магния блокировка транспорта магния из клетки уменьшена, «выпрямляющий эффект» значительно снижается, что также ведет к удлинению интервала QT на ЭКГ и к аритмиям соответствующего типа. Пространственная структура калиевых выпрямляющих каналов показана на рис. 48А.

Рис. 48. Пространственные структуры магний-связывающих белков, поддерживающих гомеостаз калия. На изображениях структур показаны ионы магния (малые сферы зеленого цвета).

А — калиевые выпрямляющие каналы (PDB 1×l6). Транспортируемые ионы калия (две большие сферы). Б — АТФаза-2 кардиомиоцитов (PDB, 1wpg).



Активность G-белок-активируемого канала 4(ген *KCNJ5*) регулируется магнийзависимыми G-белками. Дефекты гена *KCNJ5* приводят к семейному гиперальдостеронизму 3 [MIM: 613677] со вторичной артериальной гипертонией (АГ) вследствие избыточного синтеза минералокортикоидов (гибридных стероидов 18-оксокортизола и 18-гидроксикортизола) в надпочечниках (Mulatero, 2012). С дефектами KCNJ10 (калиевый выпрямляющий канал Kir4.1) связаны врожденные судороги, атаксия и электролитный дисбаланс [MIM: 612780], в том числе гипокалиемия, метаболический алкалоз и гипомагниемия (Bockenhauer, 2009).

Канал ROMK (АТФ-чувствительный калиевый выпрямляющий канал 1, ген *KCNJ1*), экспрессируемый в апикальной части дистальных канальцев, играет важную роль в регулировании потенциала мембраны (Giebisch, 2001). Дефекты гена *KCNJ1* связаны с синдромом Бартера [MIM: 241200] — врожденным заболеванием с нарушением реабсорбции электролитов в восходящей части петли Генле с выраженной потерей соли, гипокалиемическим метаболическим алкалозом и гиперкальциурией различной степени (International Collaborative Study Group for Bartter-like Syndromes, 1997).

Внутриклеточный механизм регуляции секреции калия магнием опосредован каналом ROMK в дистальном отделе нефрона. При физиологических концентрациях внутриклеточного магния канал ROMK проводит больше ионов калия внутрь клетки, чем наружу. Это происходит потому, что магний связывает и блокирует поры канала изнутри, тем самым ограничивая внешний поток калия. Приток ионовкалия вытесняет внутриклеточный магний, снимая блок. При дефиците магния внутри клетки ионы калия свободно выходят из эпителия канальцев в первичную мочу через каналы ROMK под воздействием градиента концентрации калия (Huangetal., 2007). Таким образом, внутриклеточный магний является важнейшим фактором, определяющим ROMK-опосредованную секрецию калия в дистальном отделе нефрона (Giebischetal., 2001).

Na^+/K^+-транспортные АТФазы (ATP1A1, ATP1A2, ATP12A) катализируют гидролиз Mg-АТФ в сочетании с обменом ионов натрия и калия через плазматическую мембрану (Табл. 10, Рис. 32Б). Градиент натрий/калий необходим для транспорта питательных веществ и абсорбции калия в различных тканях. Нарушения активности Na/K-АТФаз вследствие генетических дефектов связаны с нарушениями электролитного баланса и процессов вазодилатации. Например, дефекты гена *ATP1A2* ассоциированы с семейной гемиплегической мигренью 2 [MIM: 602481], характеризующейся периодическими головными болями, которые часто сопровождаются раздражительностью, тошнотой, светобоязнью вследствие системного сужения артерий головного мозга. Аура может включать сочетание сенсорных нарушений, таких как нарушение зрения, галлюцинации, головокружение, онемение и трудности с концентрацией и разговорной речью (DeSanctisetal., 2011).

Na^+/K^+-транспортные АТФазы регулируются рядом других Mg^{2+}-зависимых белков. В частности, серин/треонин протеинкиназаSIK1 («киназа, индуцируемая солью») необходима для регуляции клеточного цикла, глюконеогенеза и липогенеза. Фермент также участвует в контроле внутриклеточных уровней натрия и калия — повышениеNa^+ в клетке приводит к активации киназы SIK1, которая дефосфорилирует и повышает активность Na^+/K^+-транспортной АТФазы ATP1A1, увеличивая приток K^+в клетку и отток Na^+из клетки (Cheng, Liuetal. 2009).

Транспортер растворов 12.3 (Na-Cl котранспортер, ген *SLC12A3*)— ключевой медиатор реабсорбции Na^+ и Cl^- в почечных канальцах. Дефекты гена *SLC12A3* приводят к синдрому Гительмана [MIM: 263800], который характеризуется гипокалиемическим алкалозом в сочетании с гипомагниемией, низким содержанием кальция в моче и повышением активности ренина. У пациентов могут отмечаться периоды мышечной слабости и тетании, которые, как правило, сопровождаются болями в животе и повышенной температурой тела (Fava et al., 2007).

Mg^{2+}-зависимые ферменты серин/треонин протеинкиназы WNK1, WNK2, WNK3, WNK4 играют важную роль в регуляции электролитного гомеостаза посредством модулирования активности котранспортеров калия,

натрия и хлорида. Киназа WNK1 активизирует ионные каналы-транспортеры (SCNN1A, SCNN1B, SCNN1D, SGK1) и контролирует транспорт ионов натрия и хлора путем ингибирования активности киназ WNK4, которая в свою очередь регулирует активность тиазид-чувствительного Na^+-Cl^--котранспортера, SLC12A3. Дефекты гена связаны с псевдогипоальдостеронизмом2С [MIM: 614492] — врожденным заболеванием, которое характеризуется тяжелой АГ, гиперкалиемией, гиперхлоремией, гиперхлоремическим метаболическим ацидозом (Wilsonetal., 2001).

Киназа WNK4 играет важную роль в регуляции электролитного гомеостаза, клеточной сигнализации, выживании и делении клеток. Фермент модулирует активность котранспортеров калия, натрия и хлора, активируя ион-транспортеры SCNN1A, SCNN1B, SCNN1D, SGK1, TRPV5 и TRPV6. Киназа WNK4 ингибирует почечный калиевый канал, поддерживая баланс между реабсорбцией и секрецией Na/Cl(Wilson, 2001). Дефекты этого гена связаны с псевдогипоальдостеронизмом 2В [MIM: 614492]и также характеризуются АГ, гиперкалиемией, гиперхлоремией, гиперхлоремическим метаболическим ацидозом (Wilsonetal., 2001).

Таким образом, данные биохимических и молекулярно-генетических исследований показывают, что магний является комплексным регулятором гомеостаза калия в организме. С одной стороны, ионы магния необходимы для сохранения калия в организме и снижения потерь — эти процессы осуществляются АТФ-чувствительными калиевыми выпрямляющими каналами (KCNJ10, KCNJ1), Na^+/K^+-транспортные АТФазы(ATP1A1, ATP1A2, ATP12A), серин/треонин-протеинкиназой SIK1, транспортером SLC12A3. С другой стороны, активируя такие модуляторы электролитного гомеостаза, как WNK-киназы, магний предотвращает гиперкалиемию и способствует поддержанию уровней калия в пределах физиологической нормы. Поэтому, выявление сопутствующего гипокалиемии дефицита магния и заблаговременная коррекция этого дефицита — необходимая база для эффективного лечения и профилактики заболеваний, развивающихся вследствие нарушений электролитного баланса и минерального обмена.

Клинические исследования показывают важность использования препаратов магния для нормализации гомеостаза магния. У детей, перенесших операцию на открытом сердце, внутривенное введение сульфата магния предотвращает гипомагниемию во время проведения ИК и уменьшает потерю калия с мочой после процедуры ИК. Группа детей, перенесших операцию на сердце, была рандомизирована в 2 подгруппы, в которых выполнялось раннее введение либо магния сульфата (n=20; магний — 0,25 ммоль/кг), либо изотонического раствора натрия хлорида (плацебо, контрольная группа; n=20). Уровни магния в моче в группе магния сульфата были больше, чем в группе плацебо, что отражает степень насыщения организма элементом. При этом у детей в «магниевой» группе через 24 ч после операции на фоне ИК потери калия с мочой были существенно меньше

(44,2±2,9 ммоль/л калия в группе магния сульфата и 60,9±2,6 ммоль/л калия в группе плацебо; $p<0,01$; Jianetal., 2006).

В исследовании (Rasmussen, Aurup, 1986) показано влияние внутривенного введения магния на уровни калия, кальция и натрия в сыворотке и моче у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Все пациенты, доставленные в больницу с подозрением на острый инфаркт миокарда (ОИМ), были рандомизированы в группу внутривенного введения препаратов магния или группу плацебо, наблюдение проводилось в течение 6 дней. Диагноз ОИМ имели 123 пациента (из которых 43% получали препараты магния), 101 пациент был без ОИМ (из них 50% получали препараты магния). У больных ОИМ, получавших плацебо, достигнуто незначительное снижение концентрации калия в сыворотке крови. Напротив, у пациентов с ОИМ, которые лечились магнием, уровни калия были существенно выше тех, которые были получены при поступлении и в течении первого 24-часового периода ($p=0,016$). Повышение концентрации калия в крови после инфузий магния достигнуто за счет уменьшения почечной экскреции калия (с 71,3 до 49,4 ммоль/сут), что указывает на наличие двухвалентных-одновалентных катионных механизмов обмена в нефроне.

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании пациентам с нетяжелой АГ и желудочковой экстрасистолией на фоне диуретической терапии гидрохлоротиазидом был добавлен прием только калия или калия и магния в течение 8 нед. Добавление калия или сочетание калия с магнием привело к четкой тенденции подавления желудочковой эктопической активности. Однако, только сочетанное использование калия и магния приводило к значительному увеличению содержания калия в сыворотке крови ($p<0,01$; Lummeetal., 1989).

О терапевтическом применении органических солей магния. Как показывают приводимые выше результаты фундаментальных и клинических исследований, магний является комплексным регулятором уровня калия в сердечнососудистой системе и во всем организме. Поскольку настороженность и врачей, и пациентов по отношению к гиперкалиемии снижена, калиевые препараты пациенты рассматривают как некие безопасные «витамины для сердца» и т.п. Зачастую, решение о применении препаратов калия принимается пациентом самостоятельно. О способности магниевых препаратов предотвращать гипокалиемию, защищать от гиперкалиемии, т.е. оптимизировать обмен и магния, и калия пациенты, как правило, не информированы.

Для коррекции дефицита калия используются препараты калия, комбинированные калий-магниевые препараты или только препараты магния. Последние особенно актуальны при использовании у пациентов с нарушением выделительной функции почек, при хронической почечной

недостаточности, а также у пациентов, получающих калийсберегающие диуретики (Михайлов, 2013). Информация о способах коррекции двух основных нарушениях гомеостаза калия, гипокалиемии и гиперкалиемии, собранная нами по цитированным выше исследованиям, суммирована в табл. 14 и 15.

Таблица 14. О коррекции гипокалиемии

Способ коррекции	**Показания к применению и фармакологическое действие**	**Эффективность и безопасность, комбинированная терапия**
Диета (богатые калием фрукты и овощи)	Показания: обеспечение суточной потребности в калии. Содержание калия (на 100 г продукта): курага — 1717мг изюм — 890мг чернослив — 648мг бобовые около — 1000мг картофель — 426мг	Сочетанное назначение с препаратами калия — только при выраженной гипокалиемии
Калий-содержащие препараты		
Калия хлорид Калий-нормин (524 мг K^+/табл.) «Поляризующие» смеси: р-р KClв 5% р-ре глюкозы сдобавлением инсулина	Показания: профилактика и лечение гипокалиемии различного генеза Калий уменьшает возбудимость и проводимость миокарда, участвует в проведении нервных импульсов, улучшает сокращение скелетных мышц (в частности, при мышечной дистрофии, миастении) С целью ликвидации гипокалигистии вливают в вену препараты калия в сочетании с его проводниками через мембрану (инсулин, глюкоза, магний)	Повышается риск развития гиперкалиемии (вплоть до развития аритмии и асистолии) при назначении с калийсберегающими диуретиками (триамтерен, спиронолактон), ингибиторами АПФ, β-адреноблокаторами, циклоспорином, гепарином, НПВС Сочетанное применение с дизопирамидом или хинидином усиливает нежелательное действие последних на ССС
Калий и магнийсодержащие препараты		
Панангин (0,158г/табл. калия	Показания: гипокалиемия (в т.ч. при применении петлевых диуретиков); в составе	

аспарагината (36,2мг K^+) и 0,14г/табл. магния аспарагината (11,8мгMg^{2+}) 10 мл р-ра (0,452г калия аспарагината, 0,4г магния аспарагината) Аспаркам (по 0,175г аспарагината калия и магния)	комплексной терапии при сердечной недостаточности, ИБС; нарушениях сердечного ритма (в том числе при ИМ, интоксикации сердечными гликозидами). Аспарагинат способствует поступлению калия и магния внутрь клетки. Калий и магний регулируют возбудимость миокарда, оказывают антиаритмическое действие	Уменьшают токсическое действие сердечныхгликозидов Устраняют гипокалиемию, вызванную глюкокортикоидами Витамин Dповышает содержание магния в плазме
Магнийсодержащие препараты на основе органических солей	Показания: восполнение дефицита магния, нормализация гомеостаза калия при сопутствующей гипомагниемии, поддержка структуры соединительной ткани Магний необходим для энергетического метаболизма, регулирует, участвует в регуляции сократительной функции миокарда, повышает резистентность к стрессу	Могут усиливать действие адреноблокаторов; профилактироватьгипокалемию; при применении с диуретиками эффективно способствуют профилактике дефицита магния
Калий- и магнийсберегающие диуретики		
Спиронолактон	Ингибирует Na^+/K^+-АТФазу на базальной мембране в дистальном отделе нефрона, уменьшает число и проходимость калиевых каналов, снижая выведение калия с мочой Антагонист альдостерона, диуретическая активность тем выше, чем больше уровень альдостерона	Воизбежаниегиперкалиемии противопоказано одновременное применение с хлоридом калия,панангином, аспаркамом У пациентов с почечной недостаточностью возможно возникновение гиперкалиемии и метаболического ацидоза
Триамтерен Амилорид	Неконкурентные антагонисты альдостерона, блокируют пассивный транспорт натрия и калия через апикальную мембрану эпителия дистальных канальцев почек. Истинные калийсберегающие диуретики работают вне альдостеронизма. Часто используют с другими	

	диуретиками для устранения гипокалиемии и метаболического алкалоза	
Примечание. ИМ — инфаркт миокарда; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.		

Таблица 15. Гиперкалиемия и способы ее коррекции

Способ коррекции	**Показания к применению и фармакологическое действие**	**Эффективность и безопасность, комбинированная терапия**
Инсулин (10—20 ед. и 25—50 г глюкозы)	Показание: для предупреждения гипогликемии Способствует перемещению калия в клетки и временному снижению его концентрации в плазме	Снижение уровня калия наблюдается и при введении только глюкозы (за счет секреции эндогенного инсулина)
Бикарбонат натрия (40—160 ммоль/л)	Назначают при тяжелой гиперкалиемии с метаболическим ацидозом Способствует перемещению калия в клетки Контроль: ЭКГ	При ХПН малоэффективен и может привести к перегрузке натрием и гиперволемии
β_2-адреномиметики: сальбутамол, фенотерол, тербуталин, сальметерол, формотерол	При парентеральном или ингаляционном введении способствуют перемещению калия в клетки	Действие начинается через 30мин и продолжается 2—4 ч. Концентрация калия в плазме снижается на 0,5—1,5 ммоль/л
Калий, магнийвыводящие диуретики **Петлевые**	Основное действие — диуретическое, в толстом сегменте восходящего колена петли Генле Повышают почечный кровоток за счет увеличения синтеза	При нормальной функции почек петлевые и тиазидные диуретики повышают выведение калия и

диуретики: фуросемид, этакриновая кислота. буметанид, пиретанид, торасемид	простагландинов (I2,E2) Снижают активную реабсорбцию натрия, хлора, калия, магния. Увеличивают выведение бикарбонатов, фосфатов, ионов Ca^{2+}, Mg^{2+}, K^{+}, повышают pH мочи	магния
Тиазидные диуретики: гидрохлоротиазид, циклометиазид, мефрузид, клопамид, метазолон, оксодалин	Действие: снижают реабсорбцию ионов натрия и хлора (в меньшей степени — калия и бикарбонатов) в проксимальных канальцах почек; увеличивают выведение ионов магния; уменьшают — ионов кальция, мочевой кислоты	Для профилактики или коррекции гипокалиемии возможно: прерывистое применениетиазидных диуретиков, комбинирование их с препаратами калия, калийсберегающими препаратами (триампур и модуретик) Тиазидные диуретики усиливают: опасность интоксикации сердечными гликозидами; при использованииглюкокортикоидов и гипогликемизирующих препаратов провоцируют гипокалиемию
Катионообменная смола полистиролсульфонат натрия (внутрь 20—50г в виде клизмы 50 г)	Обменивает в ЖКТ калий на натрий: 1г препарата связывает 1 ммоль калия, в результате высвобождается 2—3 ммоль натрия	Действие наступает через 1—2 ч и длится 4—6 ч Концентрация калия в плазме снижается на 0,5—1 ммоль/л
Гемодиализ	Показан в случае тяжелой гиперкалиемии и при неэффективности других консервативных мероприятий, а также больным ОПН и ХПН	Наиболее быстрый и эффективный путь снижения концентрации калия в плазме

Примечание. ХПН — хроническая почечная недостаточность; ЭКГ — электрокардиограмма; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ОПН — острая почечная недостаточность.

Заметим, что при тяжелой гиперкалиемии показана неотложная помощь, которая включает прекращение поступления калия извне, отмену препаратов, нарушающих выведение калия (калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы), и специальные процедуры (см. табл. 12).

Приведём клинический пример, иллюстрирующий эффективность использования препаратов на основе органических солей магния (лактата, цитрата, пироглутамата) при ведении пациентов с гиперкалиевыми состояниями.

Пациент Л. (53 года) был доставлен скорой помощью в приемное отделение МГКБ № 1 г. Иваново в июле 2013 г.с предварительным диагнозом «отек легких. Внебольничная полисегментарная левосторонняя плевропневмония. ИБС: кардиосклероз. Гипертоническая болезнь II стадия 3 степень. Сахарный диабет II типа. Ожирение II ст.».
Жалобы: слабость в ногах и руках (на ноги вставать не может, руки – как «плети»), одышка в покое, усиливающаяся в положении лежа и при малейшей двигательной активности, выраженная общая слабость, кашель с отделением небольшого количества
светлой мокроты.
Анамнез жизни. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Наследственность не отягощена. Туберкулез, вирусный гепатит, венерические и психические болезни у себя и у родственников отрицает. Аллергический анамнез не отягощен. Курение и прием алкоголя
отрицает. Перенесенные заболевания: в возрасте 42 лет пациент перенес внебольничную очаговую левостороннюю пневмонию. С 45 лет страдает гипертонической болезнью (максимальные значения АД 200/110 мм рт. ст.), с 48 лет – сахарным диабетом II типа (глюкоза в крови – 10 ммоль/л). Данных за перенесенное ОНМК (острое нарушение мозгового кровоснабжения) нет.
В течение двух последних лет принимал ежедневно эналаприл (5 мг 2 раза в день), спиронолактон в дозировке 50 мг/сут, метформин (500 мг 2 раза в сутки), панангин (1 таб/сут).
Анамнез. В мае 2013 г. лечился по поводу внебольничной полисегментарной левосторонней плевропневмонии, осложнившейся отеком легких. Выписан с улучшением. По данным анализов из выписного эпикриза отмечается умеренная гиперкалиемия, повышение креатинина и мочевины в крови. Вновь считает себя больным с 30 июня 2013 г., когда после командировки повысилась температура до 38,8 С. Появилась одышка, сухой кашель. Сразу же обратился к терапевту в поликлинику по месту жительства, где получил назначения по приему отхаркивающих и жаропонижающих

препаратов. Несмотря на проводимое лечение в течение последующего месяца сохранялся кашель с отделением прозрачной мокроты, отмечалось повышение температуры до 37,7°, стала нарастать одышка, возникающая при ходьбе и в покое. Был поставлен диагноз ХОБЛ и назначено лечение (грудной сбор № 4, бромгексин, парацетамол, азитромицин). В это же время больной заметил нарастание слабости в нижних конечностях.

18.08.2013 при возвращении в город отметил, что не может передвигаться без посторонней помощи. Однако в течение трех последующих дней стала нарастать слабость в ногах, появилась одышка в покое. 20.08.2013 утром пациент уже не смог самостоятельно передвигаться из-за выраженной слабости в ногах (со слов больного, «ноги парализовало»), усилилась одышка, нарастала общая слабость. Была вызвана машина скорой помощи, и пациент был доставлен в МГКБ № 1 г. Иваново с предварительным диагнозом «отек легких».

За период нахождения в приемном отделении был введен фуросемид (40 мг внутривенно) и преднизолон (300 мг в 200 мл изотонического раствора внутривенно капельно). Примерно через час одышка и количество влажных хрипов в легких уменьшились, однако у пациента отмечалось нарастание пареза в ногах, вплоть до плегии ко второму часу оказания помощи. После осмотра невролога был выставлен предварительный диагноз «острая восходящая димиелинизирующая полирадикулонейропатия». В связи с тяжестью состояния переведен в реанимационное отделение, где в результате выраженного нарастания признаков дыхательной недостаточности был подключен к аппарату искусственной вентиляции легких.

При осмотре в реанимационном отделении 20.08.2013. Объективный статус: общее состояние крайне тяжелое, положение тела – ортопноэ, сознание – оглушение. Телосложение гиперстеническое, ожирение (II). Кожные покровы бледные, на передней брюшной стенке множество стрий. Влажность кожи нормальная, тургор кожи в норме. Периферических отеков нет. Лимфатические узлы без особенностей. Дыхание: ЧДД 30 в минуту. Аускультативно дыхание везикулярное, ослабленное в нижних отделах слева, выслушиваются сухие рассеянные и влажные мелко пузырчатые рассеянные хрипы. Сердечно-сосудистая система: тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 52 в минуту. АД 140/80–185/100 мм рт. ст. Со стороны пищеварительной и мочевыделительной систем патологии не выявлено.

Неврологический статус: ориентация сохранена, продуктивному контакту доступен. Речевых нарушений, менингиальных симптомов нет. Со стороны черепно-мозговых нервов: парез взора вправо и влево (III, IV, VI пары), корнеальные рефлексы снижены справа и слева (V пара), центральный

парез мимических мышц (VII пара), глоточный рефлекс снижен (IX пара), дисфагия и дисфония (X пара). Двигательные нарушения: тетраплегия. Мышечный тонус снижен в верхних и нижних конечностях. Координаторные пробы не выполняет. Заключение невролога: острая восходящая демиелинизирующая полирадикулонейропатия.

ЭКГ (20.08.2013). Ритм синусовый. Высокие остроконечные зубцы Т в V1, V2, V3, V4. Внутрижелудочковые блокады.

Общий анализ мочи (21.08.2013): протеинурия до 0,1 г/л, небольшая лейкоцитурия.

Проба по Зимницкому (23.08.2013): гипоизостенурия.

Рентгенография органов грудной клетки (21.08.2013): кардиомегалия. Двухсторонний гидроторакс.

ЭХО-КГ (20.08.2013). Гипертрофия левого желудочка. Диастолическая дисфункция левого желудочка по типу митральной недостаточности (МН) I ст. УЗИ органов брюшной полости (21.03.2013). Патологии не выявлено.

Консультация эндокринолога (21.08.2013). Сахарный диабет II типа, инсулинозависимый. Диабетическая микроангиопатия: нефропатия II. Хроническая почечная недостаточность (ХПН) II. Диабетическая ретинопатия. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей, сенсорно-моторная форма, симметричная. Ожирение II ст.

Консультация пульмонолога (23.08.2013). ХОБЛ II степени тяжести, фаза нестойкой ремиссии. Дыхательная недостаточность (ДН) II. Консультация кардиолога (23.08.2013).

Диагноз. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь II стадии 3 степени, риск IV с преимущественным поражением сердца (гипертрофия
левого желудочка – ГЛЖ, дислипидемия). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) II А.

В отделении реанимации проводилось следующее лечение. 20.08.2013: фуросемид (60 мг внутривенно), гепарин (30 тыс. МЕ в 250 мл 0,9 % р-ра NaCl, внутривенно, капельно), актовегин (20 мл в 100 мл 5 % р-ра глюкозы, внутривенно, микроструйно), хлорид кальция (5 мл 10 % в 100 мл 0,9 % р-ра NaCl, внутривенно, капельно), витамин С (100 мг в 100 мл 0,9 % р-ра NaCl внутривенно, капельно), кокарбоксилаза (4 мл в 10 мл 0,9 % р-ра NaCl внутривенно, микроструйно).

21.08.2013. На второй день пребывания в отделении реанимации развилась стойкая брадиаритмия (32–37 ударов в минуту), не поддающая коррекции атропином. Брадикардия была расценена кардиологом и реаниматологом как понижение автоматизма синусового узла вследствие гиперкалиемии. Так как гемодинамика пациента была склонна к гипертензии (180/105 мм рт. ст.), решено было провести гипотензивную терапию: клонидин (0,05 % 1,0 мл внутривенно), пентамин (5 % 5 мл внутримышечно), кандесартан (8 мг внутрь), торасемид (5 мг внутрь).

Дополнительно к фармакоанамнезу выяснено, что больной в течение двух лет принимает ежедневно спиронолактон в дозировке 50 мг/сут,

назначенный терапевтом по месту жительства, а также комбинацию калия аспарагината гемигидрат 163,3 мг/сут и магния аспарагината 140 мг/сут (Панангин по 1 таб. 1 раз в день) постоянно. На фоне проводимого в реанимации лечения отмечалась тенденция к улучшению: увеличился объем движений в нижних конечностях, наросла сила в них. За счет устойчивой (в течение нескольких дней) и выраженной гиперкалиемии (уровни К+ плазмы крови 20.08.2013, 21.08.2013 – 10,75 и 9,85 ммоль/л оответственно) на ЭКГ пациента отмечались высокие
остроконечные зубцы Т в V1, V2, V3, V4 (Рис. 49).

Рис. 49. Механизм формирования гиперкалиемии у пациента Л., 53 лет

В биохимическом анализе крови повышение содержания креатинина 275,0–122,0 ммолль/л на фоне сниженной скорости клубочковой фильтрации до 30 мл/мин. С целью исключения гипоальдостеронизма был проведен анализ уровня кортизола в крови – кортизол в пределах нормы.

В комплексную терапию с целью ликвидации гиперкалиемии и восстановления клеточных энергетических нарушений пациенту назначен оротат магния внутрь по 2 таб. 3 раза в сутки, запивая водой. Суточная доза магния составила 196,8 мг. С целью лечения полинейропатии терапия была дополнена тиоктовой кислотой (Тиогамма) в таблетках по 600 мг в сутки в течение двух недель. Назначен дальнейший ежедневный контроль электролитов крови. 24.08.2013 (через три дня приема препарата магния) у пациента отмечена положительная динамика (уровень показателей калия в плазме крови снизился до 7,29 ммоль/л, креатинина в плазме крови – до 21 %), дыхание стало самостоятельным.

25.08.2013 состояние значительно улучшилось: отмечено повышение мышечной силы, оживление рефлексов. 31.08.2013 пациент был переведен в терапевтическое отделение для дальнейшего лечения. Клинический диагноз:

гиперкалиемия смешанного генеза. ИБС: атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь II стадии 3 степени, риск IV с преимущественным поражением сердца (ГЛЖ, дислипидемия). ХСН II А. ХОБЛ II степени тяжести, фаза нестойкой ремиссии. ДН II. Сахарный диабет II типа, инсулинопотребный. Диабетическая микроангиопатия: нефропатия II. ХПН II. Диабетическая ретинопатия. Диабетическая полинейропатия нижних конечностей, сенсорно-моторная форма, симметричная. Ожирение II ст.

Механизм развития гиперкалиемии у больного расценен с выходом калия из клеток во внеклеточное пространство вследствие эндокринопатий (наличие сахарного диабета, ожирения), лекарственного воздействия (прием ингибиторов АПФ, БРА, НПВС), ацидоза и цитолиза (развитие дыхательной и сердечной недостаточности) на фоне замедления выделительной функции почек вследствие развития диабетической нефропатии, повреждающей юкстагломерулярный аппарат почек. Вероятно, что рост концентрации калия во внеклеточном секторе снижал трансмембранный потенциал покоя миоцитов скелетных мышц, клеток сердца, а также нейронов. В результате развились расстройства возбудимости данных клеток, которые проявлялись у пациента парестезиями, слабостью мышц, параличами, высокими и острыми зубцами Т-электрокардиограммы, а также депрессией сегмента ST.

Лечение гиперкалиемии у наблюдаемого пациента включало отмену спиронолактона, устранение причин ее развития и восстановление гомеостаза магния.

На фоне сочетанной гипотензивной и сахаропонижающей терапии (в том числе инсулинотерапии) в течение первых двух недель терапии начальная дозировка органического магния составила 196,8 мг. Затем доза была снижена до поддерживающей – 1 мг магния на 1 кг массы тела.

За время нахождения в терапевтическом отделении одышка купировалась, исчезла слабость в ногах. Артериальное давление стабилизировалось, показатели макроэлементов в биохимическом анализе крови нормализовались. В дальнейшем в комплексном лечении пациента поддерживающая доза магния была рекомендована и после выписки из стационара сроком на 12 недель.

Препараты, корректирующие дефицит магния

При коррекции глубокого магниевого дефицита трудно обойтись только диетой и, часто, требуется фармако-коррекция дефицита. Препараты, корректирующие дефицит магния, подразделяются на препараты для приема внутрь и препараты для парентерального введения (внутривенно, посредством электрофореза, ингаляционно и т.д).

Препараты магния для приема внутрь. Препаратами выбора для долговременной профилактики и лечения дефицита магния являются лекарственные формы для приема внутрь. При этом органические соли

магния не только значительно лучше усваиваются, но и легче переносятся больными. Они реже дают побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта и лучше восполняют дефицит элемента. Лечение будет эффективнее, если вводить одновременно и магний и магнезиофиксатор: витамины B_6 B_1; глицин, оротовую кислоту и, особенно, инсулин - строго по необходимости. Витамин B_1 в физиологических дозах 1-1,5 мг/сутки улучшает метаболизм магния.

Фармакологическая коррекция дефицита магния основана на ежедневном приеме внутрь по 5-10-15 мг/кг солей Mg^{2+}, курсами от 1 до 3-х и более месяцев в зависимости от показаний, а именно:

а) детям необходимо от 5 до 10 мг/кг/сут;

б) беременным (кормящим) необходимо 10-15 мг/кг/сут;

в) спортсменам в зависимости от нагрузки 10-15 мг/кг/сут ;

б) больным с дефицитом магния 5-15 мг/кг/сут.

Средние и максимально допустимые безопасные уровни приема магния при диагностике дефицита приведены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2. Рекомендуемые суточные дозы потребления магния в пересчете на соли магния по «PDR for Nutritional Supplements. Medical Economics. Thomson Healthcare. 2001»

Возраст	**Суточная доза магния**	**Возраст**	**Суточная доза магния**
Младенцы		**Мужчины**	
0 – 6 мес. 7 – 12 мес.	30 мг/день 75 мг/день	19 – 30 лет 31-50 лет 51 – 70 лет > 70 лет	400 мг/день 420 мг/день 420 мг/день 420 мг/день
Дети		**Женщины**	
1 – 3 года 4 – 8 лет	80 мг/день 130 мг/день	19 – 30 лет 31-50 лет 51 – 70 лет > 70 лет	310 мг/день 320 мг/день 320 мг/день 320 мг/день
Юноши		**Беременные**	
9 – 13 лет 14 – 18 лет	240 мг/день 410 мг/день	14 – 18 лет 19 – 30 лет 31 – 50 лет	400 мг/день 350 мг/день 380 мг/день
Девушки		**Кормящие грудью**	
9 – 13 лет 14 – 18 лет	240 мг/день 360 мг/день	14 – 18 лет 19 – 30 лет 31 – 50 лет	360 мг/день 310 мг/день 320 мг/день

Примечание: верхний предел *дополнительного* суточного потребления магния:
дети 1-3 лет – 65 мг; 4-8 лет – 110 мг; беременные 14-50 лет – 350 мг;
период лактации – 350 мг. Для младенцев этот уровень не установлен.

Таблица 3. Максимальная допустимое применение магния при выявленном дефиците (Gilman, 1996)

Категория	**Возраст (годы)**	**Mg**
		Ммоль*
Дети	0-0,5	1,67
	0,5-1	2,5
	1-3	3,33
	4-6	5
	7-10	7,08
Мужчины	11-14	11,25
	15-18	16,67
	19-24	14,58
	25-50	14,58
	50+	11,67
Женщины	11-14	12,5
	15-18	11,67
	19-24	11,67
	25-50	11,67
	50+	11,67
Беременные		13,33
Кормящие грудью		14,79

**Перевод единиц:* Ммоль→ мг различных солей магния: 1 ммоль магния (24.3 мг Mg^{2+}) соответствует 280 мг пироглутамата магния, 238 мг лактата магния, 334 мг оротата магния, 214 мг цитрата магния.

Ranade, Somberg (2001) дали анализ биоэквивалентности различных солей магния. Терапевтически, соли магния представляют собой целый класс лекарственных средств и обладают различными фармакологическими свойствами. Например, цитрат магния используется при нефролитиаз; гидроокись магния как антацид. Существует несколько хорошо всасывающихся в кишечнике галеновых форм, выпущенных в виде препаратов: магния гидроксид; магния цитрат; магния глюконат; магния оротат; магния тиосульфат; магния лактат магния лактат и магния пироглутамат («пидолат магния» в составе препарата Магне В6 в форме раствора для питья). Содержание элементного магния в лекарственных формах неодинаково. Например, магния гидроксид, таб. жевательные – 130 мг; магния глюконат, таб. 0,5 г – 27 мг; магния цитрат, таб. шипучие 0,15 г -

24,3 мг; магния оротат, таб. 0,5 г - 32,8 мг; магния тиосульфат, таб. 0,5 г - 49,7 мг; магния лактат (в составе препарата Магнелис в табл., таб. 470 мг) - 48 мг (Ogunyemi, 2007).

При коррекции магния, как и в коррекции других дисмикроэлементозов, используют различные поколения препаратов. К первому поколению препаратов магния принято относить неорганические композиции: магния оксид, сульфат, хлорид и т. д.; ко второму – органические соединения: магния лактат, оротат, пироглутамат, глицинат, аспарагинат, цитрат, аскорбат. Исследования бионакопления различных препаратов магния на крысах дали основание утверждать, что биодоступность органических солей магния почти на порядок выше чем неорганических.

Недостатками первого поколения препаратов являются не только низкие всасываемость и усвоение, но и слабое включение в метаболизм, побочные эффекты (привкус металлов во рту, тошнота и рвота). За последние 20 лет, прогрессивные фармакологические компании активно переходят на второе и последующие поколения препаратов, в которых минералы содержатся в виде органических солей, комплексов с аминокислотами (например, лактат магния, аспарагинат цинка, селен-метионин, хрома пиколинат и др.) и экзогенными лигандами биологического происхождения (Таблицы 4-6, Рис. 1-3).

Таблица 4. Классификация макро- и микроэлемент-содержащих препаратов (Громова, 1996)

Поколени	**Композиция**	**Примеры**
I	Неорганические композиции	Окись магния, сернокислая магнезия, окись цинка, калия хлорид, натрия
II	Органические композиции	Магния лактат, магния цитрат, магния пироглутамат, цинка
III	Минералы в комплексе с биологическими лигандами растительного и синтетического происхождения	Магния лактат, цитрат, аспарагинат в комплексе с пиридоксином, тиамином, аминокислотами, биофлавоноидами, ферментами, порфиринами

IV	Минералы в комплексе с полными аналогами эндогенных лигандов, ортомолекулярные комплексы минералов с нейропептидами, аминокислотами, ферментами, полисахаридами, липидами	Mg-креатининкиназа, Se-метионин, Se-цистеин, Zn-карнозин, Cu-церулоплазмин, Zn-металлотионеин III, Mn-содержащая супероксиддисмутаза препараты крови, стандартизированные

Таблица 5. Химическая структура, биодоступность и побочные эффекты органических и неорганических солей магния при приеме внутрь. На фоне дефицита магния, биодоступность магния несколько увеличивается (как правило, на 5-10%).

Соль магния	**Брутто-формула**	**Биодоступность**	**Поколение**	**Побочное действие**
Магния оксид	MgO	5%	1	Диспепсия
Магния гидрооксид	$Mg(OH)_2$	5%	1	Диспепсия, диарея
Магния карбонат	$MgCO_3$	3%	1	Диспепсия, диарея
Магния пероксид	MgO_2	6%	1	Диспепсия, диарея
Магния сульфат	$MgSO_4$	5%	1	Острое воспаление ЖКТ
Магния цитрат	$C_{12}H_{10}Mg_3O_4$	37%	2	-
Магния аспарагинат	$C_8H_{12}MgN_2O_8$	32%	2	-
Магния оротат	$C_{10}H_6MgN_4O_8$	38%	2	-
Магния лактат	$C_6H_{10}MgO_6$	38%	2	-
Магния пироглутамат	$C_9H_{12}MgN_4CO_3$	43%	2	-

Табл. 6. Содержание элементарного магния в наиболее известных магний-содержащих лекарственных средствах (Спасов, 2000, Ranade, 2001).

Соль	**мг на 1 г солей магния**
1 поколение – неорганические соли магния	
Магния хлорид (шестиводный)	120,0
Магния сульфат водный	99,0

Магния гидрооксид безводный	477,0
Магния тиосульфат	99,5
Магния оксид безводный	603,3
Магния нитрат шестиводный	163,8
Магния карбонат пятиводный	139,4
2 поколение – органические соли магния	
Магния лактат безводный	120,0
Магния пироглутамат, безводный	87,0
Магния глюконат водный	54,0
Магния аспарагинат дигидрохлорид	106,0
Магния аскорбинат	121,8
Магния оротат безводный	65,6
Магния глютаминат	76,3
Магния цитрат безводный	162,0
Магния глюцептат (глюкогептонат) безводный	51,3

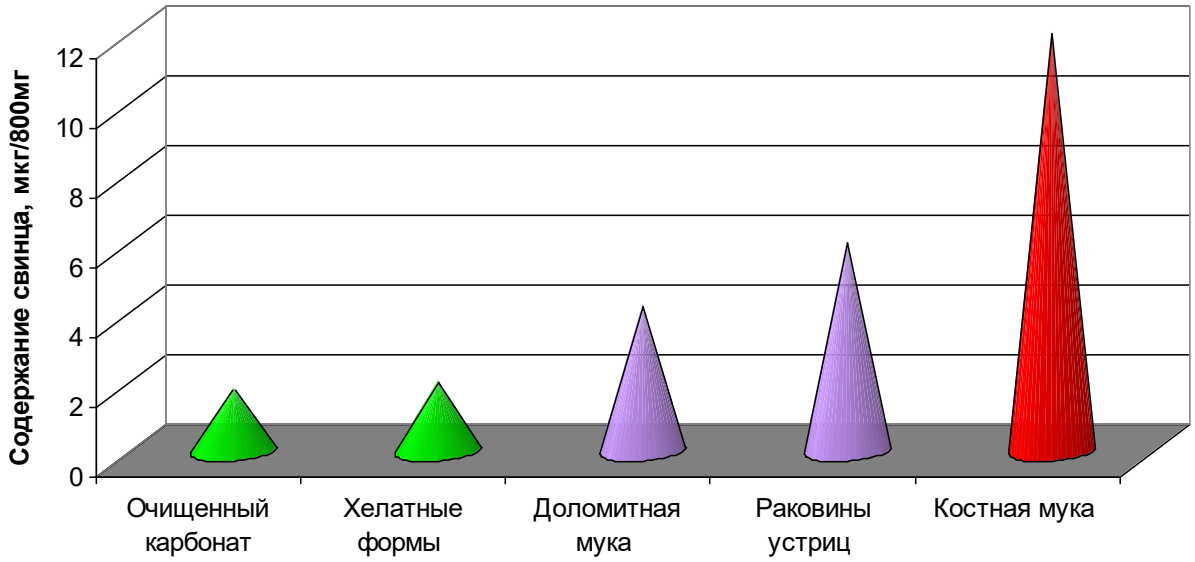
Табл. 7. Содержание элементарного магния в лекарственных формах для приема внутрь

Форма	**Лекарственная форма**	**Элементарный магния в мг в лекарственной форме (табл. раствор для питья)**
Магния гидроксид	Таб. Жевательные 0,311 г	130 мг
Магния цитрат (в составе таб. Магне В6 Форте)	Таб. (618,43 мг солей цитрата магняи)	100 мг
Магния глюконат	Таб. 0,5 г	27 мг
Магния оротат	Таб. 0,5 г (500 мг соли)	32,8 мг
Магния тиосульфат	Таб. 0,5	49,7 мг
Магния лактат (в составе табл. Магне В6, Магнелис)	Таб. (470 мг солей лактата магния)	48 мг
Магния лактат и магния пироглутамат (в составе р-ра для питья Магне В6)	10 мл раствора (1122 мг солей)	100 мг

Также следует учитывать, что магний содержится в значительно количестве в других лекарствах, в том числе в магний-содержащих антацидах. Во многие витаминно-минеральные комплексы магний включен в виде низкодоступных, плохо усваивающихся и, подчас, достаточно токсичных соединениях неорганического магния. Подробный перечень зарегистрированных в России магний-содержащих препаратов представлен в Приложении 7. Следует обратить внимание, что имеющиеся на российском и международном рынках БАДы, часто содержат муку из костей животных,

доломита, скорлупы, устриц, раковин и оставляют желать лучшего в плане очистки от вредных примесей и, прежде всего, от свинца (Рис. 4).

Рис. 4. Загрязнение псевдо-натуральных препаратов магния свинцом, 3 мкг – уровень озабоченности, 5 мкг – предельно допустимый уровень (Blumberg S., 2004)



22.4. Парентеральная магнезиотерапия

Парентеральная (внутривенная) магнезиотерапия проводится при острой необходимости и лишь в стационарных условиях. Лекарственные формы для парентерального введения и уровень элементного магния в растворах для внутривенного введения существенно отличаются друг от друга по количеству магния и по лиганду (Durlach, 2004). Сохраняет свое значение и физиотерапевтический метод введения магния - аэрозоль с 2% магния сульфатом (лечение спазма бронхов), ионофорез по Щербаку на воротниковую зону с 2% магния сульфатом (расслабляющий и гипотензивный эффект). Сравнение глюконата, фумарата и хлорида магния на животных показало, что парентеральное введение магния при концентрации в 5 ммоль было бы оптимальным (Durlach, 2002).

Парентеральная магнезиотерапия показана не только в неотложных ситуациях магниевого дефицита, а также в случаях неэффективности предшествующего лечения. Парентеральная магнезиотерапия нормализует всасывание магния. Лечение будет эффективнее, если вводить одновременно и магний и **магнезиофиксатор** (витамин B_6 и, особенно, инсулин).

Обычная доза составляет 100 мг/час в течение 4-6 часов в сутки. Парентеральная магнезиотерапия должна проводится в стационарных условиях. Лекарственные формы для парентерального введения и уровень

элементраного магния в растворах для внутривенного введения существенно отличаются (Табл. 8).

Таблица 8. Содержание элементарного магния в лекарственных формах для парентерального введения.

Препарат (действующее начало)	**Парентеральные формы магния, раствор (концентрация)**	**Элементарный магний в мг на 1 мл раствора**
Магния аскорбинат	5% раствор для инъекций	6,1
Магния соль глютаминовой кислоты	10 % раствор для инъекций	7,6
Магния сульфат	10% раствор для в/в введения	9,9
Магния аскорбинат	10 % раствор для инъекций	12,2
Магния хлорид	20% раствор для в/в введения	24
Магния сульфат	25% раствор для в/в введения	24,75
Магния сульфат	50% раствор для в/в введения	49,5
Магния диаспорал форте	раствор для инъекций, амп, 2мл	320

Противопоказания для проведения парентеральной магнезиотерапии:

* *тяжелая почечная недостаточность,*
* *миастения* (встречается редко),
* *злокачественные новообразования,*
* *инфекция мочевыводящих путей* ускоряет преципитацию аммиачно-магневых фосфатов, при этом также **временно противопоказана** магнезиотерапия,
* *Перед любым курсом парентеральной магнезиотерапии необходим контроль уровня магния в крови.*

22.5. Магний-сохраняющие диуретики

Фуросемид, (в меньшей степени индапамид, гипотиазид) выводят не только натрий, кальций, хлор и калий, но и ряд других жизненноважных микроэлементов - Se, V, Zn, Ni, Li, а также Mg (Гришина Т.Р., 2005). Это следует учитывать при лечении диуретиками. Магний-сохраняюшие диуретики (Амилорид, Альдактон) применяют в том случае, если в течение двух часов через почки выводится (> 6 ммоль /24 г) ионов магния:

- амидорид (Модамид) (5 - 10 мг/день) по одной таблетке утром,
- спиронолактон (Альдактон) (100-200 мг/день) с учетом противопоказаний и регулярном наблюдении за ионограммой крови.

22.6. Магнезиофиксаторы

Витамин B_6 в фармакологической дозе (в виде пиридоксина гидрохлорида, препарата Магне-В6). Пиридоксин приводит к повышению магния в плазме и эритроцитах и сокращает магнезиурию; при этом одной терапии витамином или провитамином В6 (пиродоксаль гидрохлорид) не достаточно - необходимо дополнительное применение магния. Витамин В6 является основным магнезиофиксатором в организме человека.

Витамин D в физиологической дозе: «естественный» витамин D (D_3 или холекальциферол, напр. препарат «вигантол») или синтетический (D_2 или эргокальциферол, «стерогил»), гидроксилированные производные последних (25-OH-D_3 или кальцифедиол, «дедрогил»); прописываются фармакологические дозы, т.к. они предупреждают риск острой или хронической гиперкальциемии (сосудистой или почечный кальциноз). В сочетании с магнезиотерапией, D-витаминотерапия должна учитывать следующие рекомендации:

- нельзя одновременно проводить кальциотерапию и фосфатотерапию;
- отказ от высоких доз витамина D;
- использование физиологических доз витамина D (около 200-400 МЕ/сут);
- систематический ежемесячный контроль кальциемии (<105мг/л) и кальциурии за 24 часа (<4мг/кг веса в день).

Витамин В1. Витамин В1 в физиологических дозах (1-1,5 мг/сутки) улучшает гомеостаз магния. Ион магния также входит в состав тиаминзависимых ферментов.

Эти магнезиофиксаторы могут использоваться сразу при первичной постановке диагноза магниевого дефицита, так и в случае неэффективного лечения другими препаратами. В этой ситуации больше подходят магний-содержащие лекарственные формы для парентерального введения.

О влиянии различных фармакологических препаратов на обмен магния

Магниевые протекторы

Магниевые протекторы – это химические соединения, усиливающие усвоение магния на уровне абсорбции в ЖКТ и его усвоения в клетке**.** К магниевым протекторам относятся:

- **Витамин D и его метаболиты** повышают абсорбцию магния
- **Витамин В1** в физиологических дозах (1-1,5 мг/сутки) улучшает метаболизм магния. Магний входит в состав тиамин-зависимых ферментов.
- **Витамин B_6 (пиридоксин)** усиливает эффекты магния. Пиридоксин должен поступать с пищей постоянно и обеспечивать организм

физиологической дозой витамина. Потребность в витамине В6 повышена при тяжелых заболеваниях сердца, стрессе, гипергоцистеинемии, атеросклерозе, нефропатии и при других заболеваниях

- **Витамины-антиоксиданты (витамин А, С и Е)** повышают содержание Mg в клетке
- **Рибоксин, карнитин, таурин** повышают содержание Mg в клетке.
- **Оротовая кислота** повышает содержание Mg в клетке. Оротовая кислота синтезируется в организме человека из L-аспарагиновой кислоты и карбамоилфосфата. Оротовая кислота является витамино-подобным веществом и служит фактором роста микрофлоры кишечника. В кардиомиоцитах, оротовая кислота служит субстратом для синтеза аденозинфосфатов – важных сигнальных молекул. Однако, ее синтез может снижаться при тяжелых заболеваниях сердца, кровопотерь, в после операционный период. В этот период (3 нед-2 мес) целесообразна дотация оротовой кислоты. В последующем синтез оротовой кислоты восстанавливается.
- **Препараты кальция** повышают содержание Mg в клетке (при избыточном поступлении кальция - обратный эффект).
- **Адреналин и глюкокортикоиды** повышают содержание Mg в клетке. При избыточном выбросе адреналина наблюдается обратный эффект «выкачивания» магния из клетки.
- **Карбонат лития** может приводить к резко-выраженной гипермагнеземии.
- **Магний-сберегающие диуретики амидорид, спиронолактон** (см. раздел 18).
- **Гепарин** потенцирует антикоагулянтный эффект магния.
- **Форболовый эфир** стимулирует поступление Mg в клетку.
- **Атропин** потенцирует эффект магния.

Препараты, приводящие к дефициту магния

Препараты содержащие эстрогены, как и эндогенные эстрогены способствуют "секвестрации" ионов магния в костях. Кроме этого, эстрогены проявляют антагонизм в пиридоксином – витамином, потенцирующим всасывание магния в ЖКТ. В результате курсового приема оральных контрацептивов или средств для заместительной гормональной терапии с эстрогенами возникает относительный дефицит пиридоксина и ионов магния.

β-Адреноблокаторы, простагландин E_1 замедляют поступление Mg в клетку.

Инсулин, кофеин, теобромин, эуфиллин, эффедрин способствуют выходу внутриклеточного Mg во внеклеточную среду.

Фуросемид, гипотиазид воздействуя на проксимальные отделы нефрона, повышает экскрецию Mg. В тоже время, калий-сберегающие диуретики (спиронолактон, арифон и т.д.) являются и магний-сберегающими.

Аминогликозиды повышают экскрецию Mg и вызывают гипомагнеземию. Недостаток ионов магния в реснитчатых клетках эпителия улитки внутреннего уха является одной из главных причин ототоксичности аминогликозидных антибиотиков. Другими словами нарушение слуха осложняет терапию аминогликозидами преимущественно в популяции людей имеющих исходный дефицит магния. Нейротоксичные осложнения терапии аминогликозидами также магний-зависимы.

Циклоспорин, обладая нефротоксичностью, усиливает выведение Mg с мочой. Нефротоксичность циклоспорина А обусловлена грубым вмешательством препарата в магниевый гомеостаз (быстрые необратимые потери магния с мочой), усиленно реализуется на фоне низких показателей магния в крови.

Цисплатина приводит к гипомагнеземии, нарушая процесс реабсорбции магния в канальцах.

Интоксикация сердечными гликозидами сопровождается гипомагнеземией. Многие фармакологические препараты стимулируют развитие гипомагнеземии. Ятрогенная гипомагнеземия весьма часто возникает при приёме ряда антибиотиков (фторхинолоны, аминогликозиды, макролиды, амфотерицины и др. (Kawamura, 2012)), иммунодепрессантов (ингибиторов кальциневрина, циклоспорин, FK506), модуляторов EGFR (рецептора эпидермального фактора роста), ингибиторов протонной помпы и, конечно же, при приёме диуретиков.

Основные классы диуретиков и их магний-выводящие эффекты

Информация о специфических антимагниевых свойствах каждого из фармакологических классов диуретиков весьма важна для адекватного ведения пациентов (в т.ч. для назначения солей магния и, при необходимости, калия), позволяющего избежать неблагоприятных побочных эффектов (Sarafidis, 2010).

Классификация диуретиков основана на месте их действия в нефроне и соответствующих механизмах (Таблица 1, Рис. 1): 1. проксимально действующие ингибиторы карбоангидразы; 2. петлевые диуретики; 3. ранне-дистально действующие тиазиды; и 4. калийсберегающие диуретики, действующие в дистальных канальцах. Все диуретики действуют путем ингибирования поступления катиона Na+ либо аниона HCO_3^- в клетки.

Ингибиторы карбоангидразы (например, ацетазоламид) тормозят дегидратацию угольной кислоты H_2CO_3 в люмене, гидратацию углекислоты CO_2 внутри клеток проксимальных канальцев и выход аниона HCO_3^- из клетки. В результате, проксимальная реабсорбция HCO_3^- уменьшается, что индуцирует диурез и салиурез. Усиленное выведение HCO_3^- приводит к метаболическому ацидозу и гипокалиемии. Негативное влияние ингибиторов карбоангидраз на потери магния остаются неизученными.

К-сберегающие диуретики ингибируют Na-каналы люминальной мембраны кортикальной собирающей трубочки. Это приводит к умеренному диурезу на фоне заметного снижения потерь калия с почками (Greger, 1992). К-сберегающие диуретики, отчасти, являются и магний-сберегающими диуретиками.

Таблица 1. Механизмы действия диуретиков различных классов и соответствующие нарушения электролитного и кислотно-щелочного баланса.

Классы диуретиков	**Основной сайт действия**	**Механизм действия**	**Изменения, вносимые в электролитный и водный гомеостаз**	**Нарушения кислотно-щелочного баланса**
Петлевые Фуросемид буметанид	Толстая восходящая ветвь петли Генле	Ингибирование реабсорбции Na+, K+ и Cl-. Увеличение дистального обмена Na+ и Cl-, ингибирование реабсорбции Ca2+, Mg2+. Нарушения разбавляю	Снижение объема Гипокалиемия Гипонатриемия Гипомагнеземия Гиперурикемия	Гипохлорический метаболический алкалоз

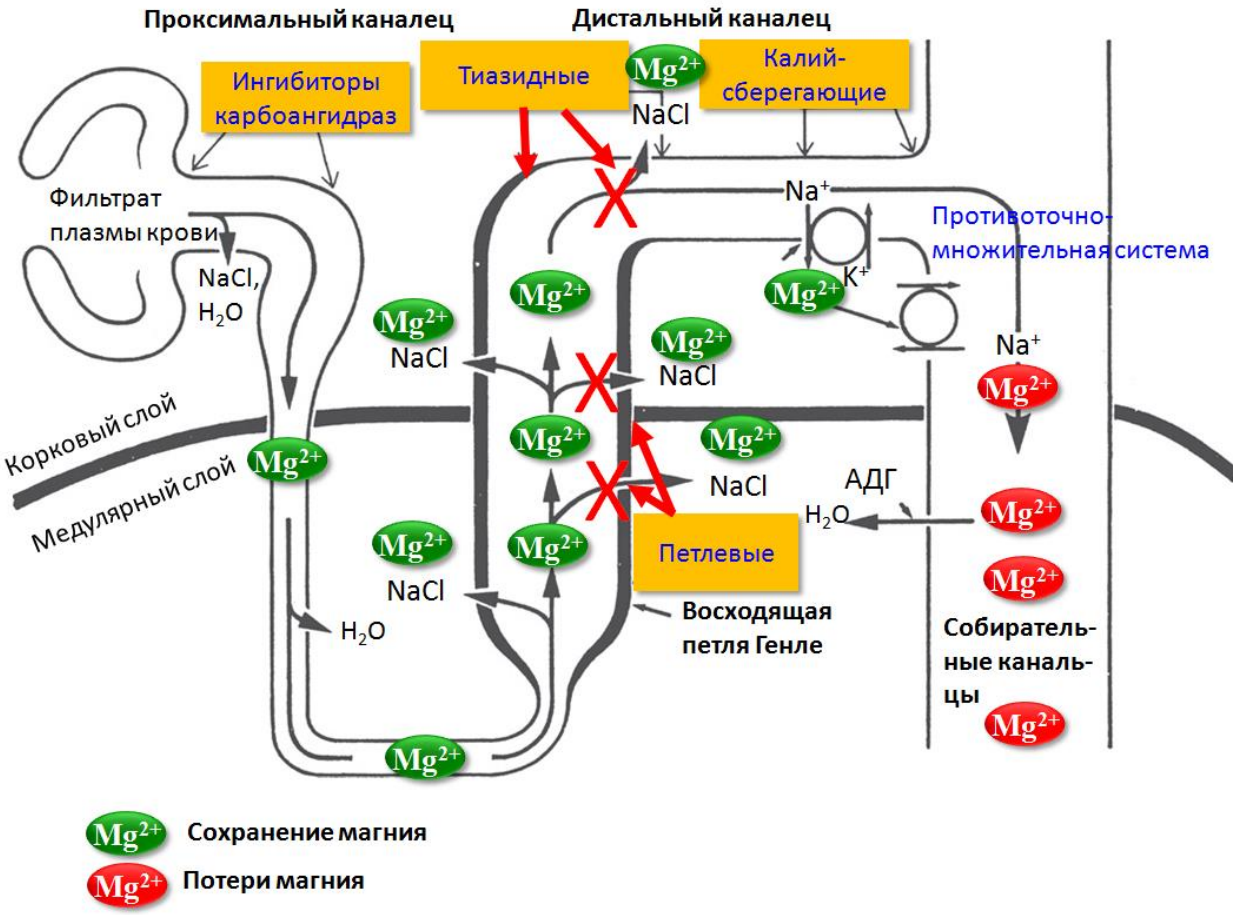
		щей функции почек		
Тиазиды Гидрохлоротиазид Хлортиазид, Бендрофлуметиазид Индапамид	Дистальные извитые канальцы	Ингибирование реабсорбции Na + и Cl- в дистальных канальцах. Увеличение дистального обмен Na + с K +. Увеличение реабсорбции Ca2+, ингибирование реабсорбции Mg2+. Снижение максимальной концентрации мочи и разбавляющей функции почек	Снижение объема Гипокалиемия Гипонатриемия Гипомагнеземия Гиперкальциемия Гиперурикемия	Гипохлоремический метаболический алкалоз
Калий-сберегающие Амилорид Триамтерен Спиронолактон Эплеренон	Кортикальные собирательные канальцы	Ингибирование реабсорбции Na+, нарушение секреции К и Н в собиратель	Гиперкалиемия	Гиперхлоремический метаболический ацидоз

		ных канальцах. Ингибирование тубулярной секреции Mg2+		
Ингибиторы карбоангидраз Ацеталозамид	Проксимальный извитой каналец	Ингибирование прокисмальной реабсорбции Na+, HCO3- и воды. Увеличение дистального обмена Na+ с K+	Снижение объема, гипокалиемия	Гиперхлоремический метаболический ацидоз
Осмотические Маннит	Проксимальный извитой каналец и толстая восходящая ветвь петли Генле	Ингибирование проксимальной реабсорбции Na+, Cl-, HCO3- и воды. Увеличение дистального обмен Na+ и K+	Снижение объема Гипокалиемия	Гипохлоремический метаболический ацидоз

Петлевые диуретики ингибируют Na,Cl-транспортёр в толстой восходящей ветви петли Генле. Это приводит к выраженному диурезу и салиурезу, а также сопровождается повышенной экскрецией ионов Ca2+, Mg2+ и K+. *Тиазидные диуретики* ингибируют Na,Cl-транспортёр в начале дистальных канальцев. Диурез в случае тиазидов менее выражен, чем у

петлевых диуретиков, но почечные потери ионов K+ и Mg2+ сопоставимы с петлевыми диуретиками. Таким образом, петлевые и тиазидные диуретики являются наиболее «антимагниевыми» из всех известных диуретиков (Рис. 1) (Wile, 2012).

Рис. 1. Почечный каналец с принципиальными участками воздействия различных диуретиков.



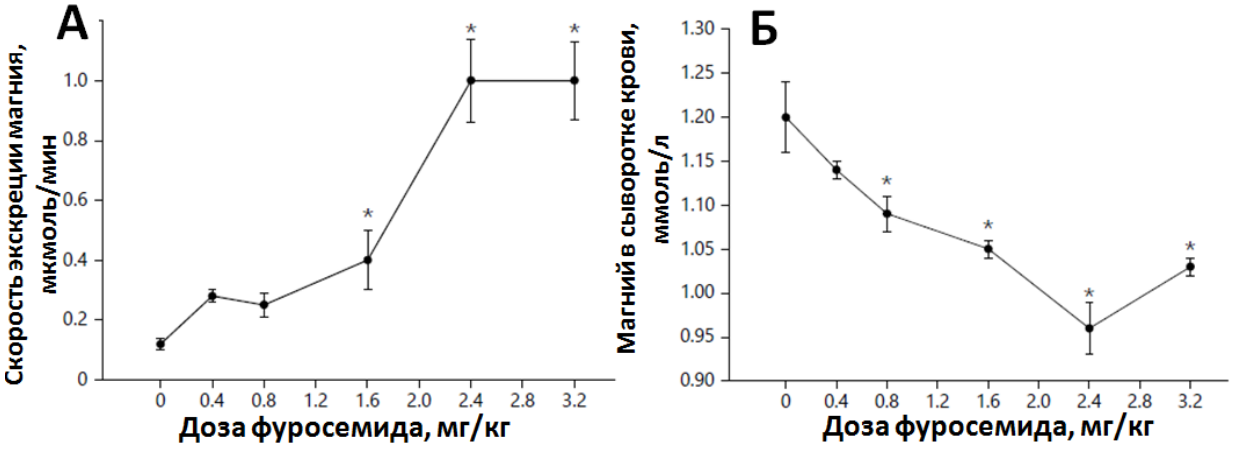
Петлевые диуретики. Реабсорбция магния в почечных канальцах имеет свои отличительные особенности по сравнению с реабсорбцией натрия и кальция. Концентрация магния в проксимальных канальцах возрастает в 1.5 раза выше, чем в клубочковом фильтрате. Около 20-30% отфильтрованного магния реабсорбируется в проксимальных канальцах (натрия или кальция - 50-60%). Несмотря на то, что реабсорбция магния составляет лишь половину реабсорбции натрия, она зависит от уровней натрия и объема внеклеточной жидкости. Основная порция отфильтрованного магния (около 65%) реабсорбируется в петле Генле, преимущественно в восходящей части

(Quamme, 1986). Поэтому, диуретики, действующие в этой области и блокирующие обратный захват магния, будут наиболее сильно стимулировать потери магния организмом.

Петлевые диуретики (фуросемид, пиретанид, буметанид) обратимо связываются с NaCl-K-транспортёром, отвечающим за всасывание Cl^- в восходящем колене петли Генле. В результате, реабсорбция NaCl в этом сегменте нефрона снижается, что приводит к уменьшению обратного всасывания воды, реабсорбции Ca^{2+} и Mg^{2+} и увеличивают экскрецию магния, кальция и калия с мочой (Greger, 1987). Реабсорбция NaCl в толстой восходящей ветви петли Генле опосредована через Na/K-транспортёр NKCC2. Транспортёр активируется при низкой внутриклеточной концентрации Na+, регулируемой базолатеральной Na/K-АТФазой, K/Cl-транспортером и Cl-каналом CLC-K2 (Tamargo, 2014).

Петлевые диуретики усиливает выведение магния даже без увеличения диуреза как такового. В эксперименте показано, что диурез значительно увеличивался при дозах фуросемида в 2.4 мг/кг и выше. Тем не менее, при использовании фуросемида в дозе всего в 0.8 мг/кг происходило достоверно падение уровней магния в сыворотке крови, а при дозе в 1.6 мг/кг отмечено достоверное повышение потерь магния с мочой (Kim, 2012) (Рис. 2).

Рис. 2. Дозозависимый эффект фуросемида на скорость экскреции магния с мочой (А) и концентрацию Mg^{2+} в сыворотке (Б).

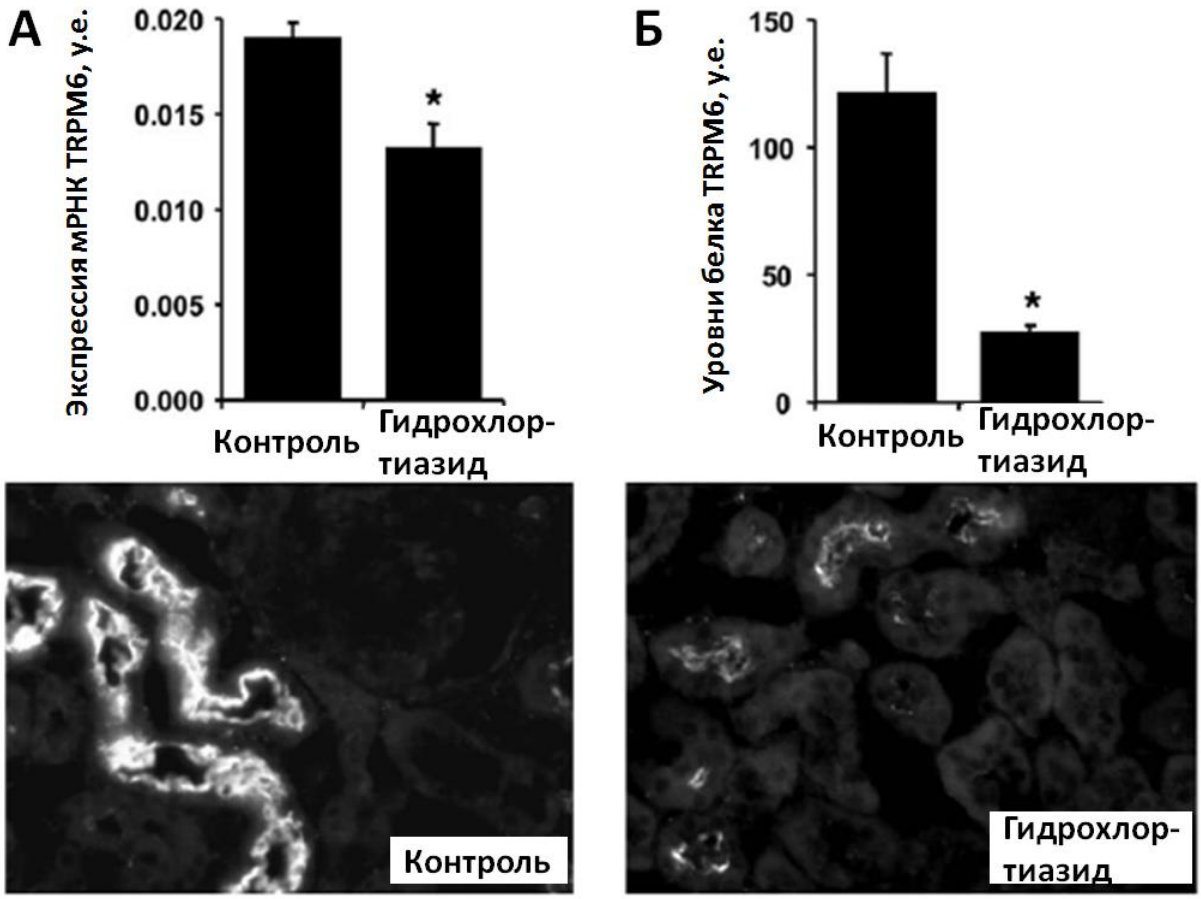


26.3. Тиазидные диуретики

Тиазидные диуретики действуют в дистальных извитых канальцах**.** Дистальный каналец реабсорбирует 70-80% от количества магния, поступающего из петли Генле. Поскольку реабсорбция ионов Mg^{2+} после прохождения дистального канала крайне мала, данный сегмент выводящих трубочек играет важную роль в определении количества выводимого с мочой магния. Пептидные гормоны (например, антидиуретический гормон, паратиреоидный гормон, кальцитонин, глюкагон, аргинин-вазопрессин) усиливают обратный захват Mg^{2+} в дистальных канальцах. Повышение уровней Mg^{2+} в плазме крови приводит к активации Mg-чувствительного белка-сенсора CASR, что пропорционально снижает всасывание магния обратно в кровоток (Dai, 2001).

Тиазидные диуретики повышают почечную экскрецию Na^{+}, блокируя NaCl-транспортёр NCC в дистальных канальцах. В эксперименте, тиазид-индуцированная гипомагнеземия ассоциирована с пониженными уровнями экспрессии гена TRPM6 и более низкими уровнями белка Mg-транспортирующего канала TRPM6 (Nijenhuis, 2005) (Рис. 3).

Рис. 3. Влияние курсового применения гидрохлортиазида (25 мг/кг/сут, 6 сут.) на экспрессию гена и белка магниевого канала TRPM6 в почках. (А) уровни экспрессии гена TRPM6 в почках. (Б) Уровни белка TRPM6. Оценка уровней белка проводилась посредством компьютерного анализа иммуногистохимических изображений. * $P < 0.05$ в сравнении с плацебо.



26.4. Калий-сберегающие диуретики

Совместное использование калийсберегающих диуретиков с тиазидными и петлевыми диуретиками несколько снижает риск развития гипокалиемии и гипомагнеземии (Tamargo, 2014). Петлевые диуретики фильтруются через клубочки и достигают сайтов своего действия в петле Генле после секретирования в проксимальных канальцах. Они обратимо ингибируют Na/K-транспортёр (ген NKCC2) в апикальной мембране эпителиальных клеток толстой восходящей ветви петли Генле. В то же время, калийсберегающие диуретики непосредственно блокируют натриевые ENaC каналы и, следовательно, тормозят реабсорбцию натрия в дистальных и собирательных канальцах (Tamargo, 2014).

Действие калийсберегающих диуретиков осуществляется в дистальных и собирательных канальцах. Реадсорбция Na^+ происходит через амилорид-чувствительный эпителиальный Na-канал (ENaC). Альдостерон увеличивает активность ENaC и Na/K-АТФазы, что повышает реабсорбцию Na^+, секрецию K^+ и H^+ в мочу. Альдостерон также регулирует уровни гидрокарбоната HCO_3^-

в плазме крови, тем самым поддерживая кислотно-щелочной баланс крови. Антагонисты альдостерона (эплеренон, спиронолактон) конкурентно ингибируют связывание альдостерона с минералокортикоидным рецептором (MR), в то время как амилорид и триамтерен непосредственно блокируют натриевые каналы ENaC, и, таким образом, обратное всасывание Na+ (Tamargo, 2014).

К-сберегающие диуретики проявляют слабый магний-сберегающий эффект. Действительно, магнезурия, индуцированная тиазидами, может быть частично уменьшена низкими дозами калийсберегающих диуретиков (например, триамтереном в средней дозе 25 мг). Однако, такие дозировки необходимо подбирать для каждого пациента, т.к. слишком высокие или слишком низкие дозы триамтерена не проявляют магний-сберегающих эффектов (Labeeuw, 1987).

Заметим также, что сочетание диуректиков с другими препаратами (антибиотиками, цитостатиками и др.) могут существенно усугублять магний-выводящие эффекты диуретиков, несмотря на использование калийсберегающих диуретиков. Например, использование ингибиторов протонного насоса в популяционной когорте (n=724) было ассоциировано с повышенным риском гипомагнеземии (уровни магния в плазме крови менее 0.72 ммоль/л, O.P. 2.0, 95% ДИ 1.4-2.9), особенно на фоне приема диуретиков (O.P. 7.2, 95% ДИ 1.7-31) (Kieboom, 2015).

О негативных клинических последствиях применения диуретиков и недостаточности магния

Как показано выше, все диуретики способствуют выведению из организма натрия, многие усиливают выведение катионов калия, кальция, магния, а также хлорид- и бикарбонат-анионов. Усиление экскреции анионов хлорида и бикарбоната приводит к расстройствам кислотно-щелочного баланса, сопровождающим использование диуретиков. Побочные эффекты, как правило, дозозависимы и обратно пропорциональны объёму крови (Prichard, 1992).

Идиосинкратические реакции на диуретики включают интерстициальный нефрит, панкреатит, миалгии, кожную сыпь, тошноту, головокружение. Петлевые и тиазидные диуретики стимулируют развитие гипокалемического, гипомагнемического метаболического алкалоза. Ингибиторы карбоангидраз, назначаемые более 3-х суток, могут вызывать метаболический ацидоз (зачастую, симптоматический). Тиазидные

диуретики повышают риск сахарного диабета и ассоциированы с глюкозотолерантностью и гиперхолестеринемией (Greenberg, 2000).

Обычно, уделяют большее внимание именно гипокалиемии, возникающей в результате использования диуретиков. В то же время, гипомагнеземия характеризуется не менее серьёзными последствиями. Например, более низкие уровни магния в плазме крови ассоциированы с сердечнососудистым риском и смертностью пациентов на гемодиализе (n=206) (Joao Matias, 2014). Развитие глубокой гипомагнеземии у пациентов отделения интенсивной терапии (n=446) ассоциировано с более высокими показателями смертности (35%, норма - 12%, $p < 0.01$) и было результатом не только септического шока ($p<0.01$), но и использования диуретиков ($p<0.01$) (Soliman, 2003).

Более того, именно возникновение гипомагнеземии объясняет широкий спектр неблагоприятных побочных эффектов диуретиков. Так, клинические симптомы, ассоциированные с использованием диуретиков, включают депрессию, мышечную слабость, гипокалиемию, резистентную к применению солей калия, и фибрилляции предсердий, невосприимчивые к терапии дигоксином. Этот же набор симптомов характерен и для дефицита магния. Более того, дотации магния способствуют быстрому преодолению этих клинических проявлений, возникающих при использовании диуретиков (Sheehan, 1982).

Глюкозотолерантность и гиперхолестеринемия, ассоциированные с использованием диуретиков (в частности, тиазидных) также возникают как вторичное следствие гипомагнеземии. Действительно, ион магния необходим для передачи сигнала от рецептора инсулина и, кроме того, для поддержания ферментативной активности ацилсинтетаз жирных кислот. Поэтому именно дефицит магния, а не калия, ассоциирован с глюкозотолерантностью и нарушениями липидного профиля.

Гипомагнеземия, стимулируемая применением диуретиков (в частности, тиазидных) стимулирует развитие гиперхолестеринемии и, в результате, способствует формированию нарушений строения сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией (АГ). Например, в исследовании пациенток с АГ участницы были разделены на две группы в соответствии с низкими (<0.83 ммоль/л) или нормальными (≥0.83 ммоль/л) концентрациями Mg в плазме крови. Та же группа пациенток разделялась в соответствии с низкими (<1.56 ммоль) и нормальными (≥1.56 ммоль/л) концентрациями Mg в эритроцитах. Низкие уровни Mg в плазме были

ассоциированы с повышенным сердечнососудистым риском по Фремингемской шкале (16%±3%, норма - 11%±1%; p=0.024), более высоким артериальным давлением, как систолическим АД (148±7 мм рт.ст., норма - 135±3 мм рт.ст., p=0.049), так и диастолическим АД (91±3 мм рт.ст., норма - 84±2 мм рт.ст., p=0.042). Гипомагниемия также была ассоциирована с повышенной толщиной стенки сонной артерии (0.92±0.09 мм, норма – 0.76±0.02 мм, p=0.023). Низкие концентрации Mg в эритроцитах были ассоциированы с повышенными значениями параметров жесткости сосудистой стенки - повышенным давлением аугментации (20±2 мм рт.ст., норма - 15±1 мм рт.ст., p=0.032) и индексом аугментации (43%±2% по сравнению с 33%±2%; p=0.004) (Cunha, 2013).

Гипомагнеземия вследствие диуретиков стимулирует повышение уровней катехоламинов в крови, что приводит к увеличению в плазме крови фракции липопротеинов и к подъёму АД (Reyes, 1983). Повышение уровней катехоламинов на фоне недостаточности магния связано со снижением активности магний-зависимого фермента метаболизма катехоламинов, катехоламин-О-метилтрансферазы. И наоборот, дотации магния нормализуют метаболизм катехоламинов, что приводит к нормализации АД. Например, пациенты, проходившие длительное лечение АГ диуретиками (n=18) получали дотации магния в виде гидрохлорида аспартата магния (330 мг/сут в расчёте на элементный магний, 6 мес.). И систолическое, и диастолическое АД достоверно снижались (в среднем, на 12±8 мм рт.ст., P<0.05) (Dyckner, 1983).

Даже однократный приём диуретиков усиливает почечную экскрецию магния. Например, однократный приём фуросемида, этакриновой кислоты или политиазида здоровыми добровольцами приводил к значительному увеличению почечной экскреции магния. Повышенная экскреция Mg коррелировала с почечной экскрецией натрия после применения фуросемида (r=0.69, p=0.001), этакриновой кислоты (r=0.87, p=0.001) и политиазида (r=0.59, p менее 0.01) (Sotornik, 1976).

Важность магний-выводящего эффекта однократного приёма диуретиков становится особенно очевидной у пациентов с сердечнососудистой патологией. Если у таких пациентов имелась недостаточность магния и она не была замечена лечащим врачом, то и однократное применение диуретиков может одномоментно снизить уровни магния в плазме крови ниже критического уровня (0.5 ммоль/л). Это существенно повысит риск тахиаритмий и инфаркта миокарда. Клинические

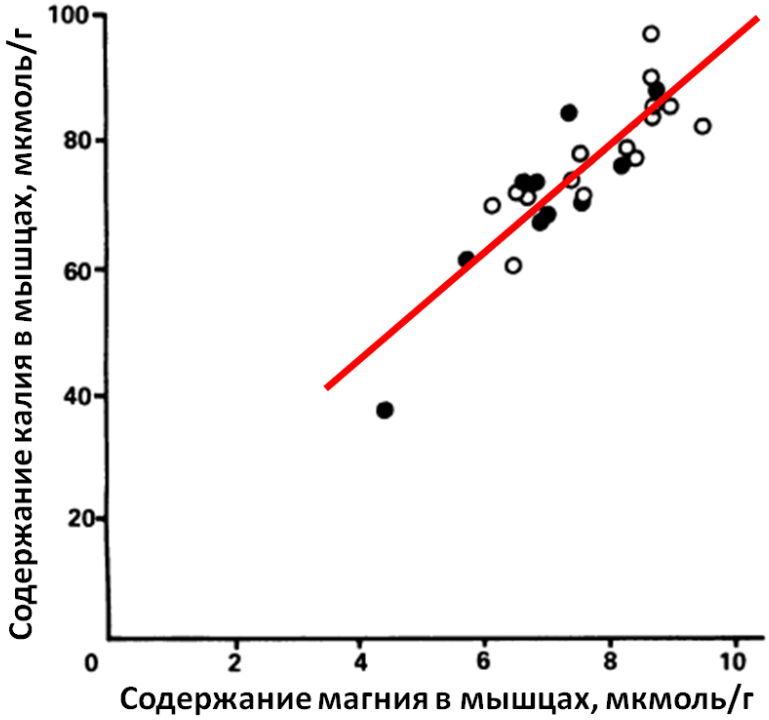
исследования показали взаимосвязь между применением тиазидных диуретиков и возникновением желудочковых аритмий вследствие дисбаланса электролитов. У пациентов с АГ в пожилом возрасте дефицит магния особенно повышает вероятность внезапной смерти вследствие желудочковой тахиаритмии. При этом известно, что дотации калия недостаточны для восстановления электролитного баланса после приёма диуретиков и купирования аритмий, что обуславливает необходимость использования препаратов магния (Hollifield, 1989).

Хроническая гипомагнеземия, возникающая вследствие долговременного приема диуретиков, пусть даже в малых дозах, стимулирует формирование синдрома удлинённого QT, который является промежуточной стадией и предвестником формирования аритмий (Громова О.А. с соавт.). QT интервал определяется как время от начала Q волны до конца зубца Т и представляет собой меру сердечной реполяризации. Длительность интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) в 350...440 миллисекунд. Большие значения QT могут быть результатом недостаточного питания, ведущего к магния и калия низким уровнем в крови или возникают при использовании диуретиков и других лекарственных препаратов. При наличии синдрома длинного QT (МКБ-10 I45.8) задержка реполяризации миокарда после удара сердца повышает риск эпизодов аритмии «пируэт», что приводит к обморокам и к внезапной смерти вследствие фибрилляции желудочков (Morita, 2008).

Важность гипомагнеземии как центрального звена, обуславливающего возникновение негативных побочных эффектов диуретиков, заключается и в том, что *гипомагнеземия способствует нарушению гомеостаза калия и усилению потерь калия с мочой*. Даже при использовании низких доз тиазидных или петлевых диуретиков, гипокалиемия возникает у 11% пациентов, причем у 40% этой подгруппы пациентов гипокалиемия обязательно сопровождается гипомагнеземией (Kramer, 2000). Калийсберегающие свойства иона магния обусловлены тем, что магний является кофактором Na-K-АТФаз, участвует в энергетическом обмене и в поддержании активности Na-K-транспортёров Поэтому, дефицит ионов магния ухудшает процессы перекачивания ионов натрия из клетки и ионов калия в клетку. Дефицит ионов магния выпрямительных K-каналах миокарда вызывает аритмию. Гиперальдостеронизм, неполноценный рацион питания, приём алкоголя усугубляют потери магния и калия с мочой (Wester, 1984).

И наконец следует заметить, что даже при отсутствии формально регистрируемой гипомагнеземии (уровни магния в крови менее 0.82 ммоль/л) изменения концентраций электролитов и натрий-калиевых белков-транспортёров, возникающие при продолжительном приёме диуретиков, способствуют *формированию хронического дефицита калия и магния в мышечной ткани*. Например, в группе пациентов, получавших диуретики в течение 2-14 лет (n=25), средние концентрации калия, магния и натрий-калиевых белков-транспортёров в биопсиях скелетных мышц были значительно ниже, чем в контрольной группе. Несмотря на то, что пациенты получали дотации калия, у 56% пациентов средняя концентрация калия в мышцах была ниже 3.4 ммоль/л, что соответствует выраженной недостаточности калия (Dorup, 1988). Уровни калия были прямо пропорциональны уровням магния в мышцах (Рис. 4).

Рис. 4. Корреляция между концентрациями K и Mg в мышечных биоптатах пациентов с застойной сердечной недостаточностью (черные кружки) и артериальной гипертонией (белые кружки) при продолжительном приёме диуретиков.



Об использовании препаратов магния для компенсации гипомагнемии и гипокалиемии, возникающих при терапии диуретиками

Один из способов избежать побочных эффектов диуретиков очевиден – индивидуальное снижение дозы диуретика. В то же время совершенно ясно, что этот подход снижает и эффективность терапии диуретиками (Reyes, 1993).

Резистентность пациентов к высоким дозам петлевых диуретиков может быть преодолена посредством совместного использования с тиазидными диуретиками. Однако, такой подход к терапии существенно усугубляет нарушения электролитного баланса, вызывая глубокую гипомагнеземию. Хотя магнезурия, индуцированная тиазидами, может быть частично уменьшена посредством приёма низких доз калийсберегающих диуретиков, данный подход требует индивидуального подбора сочетания диуретиков для каждого пациента. Использование смесей органических солей калия и магния является эффективным способом предотвращения провоцируемых тиазидными диуретиками гипокалиемии, гипомагнеземии и соответствующих негативных побочных эффектов, в т.ч. мочекаменной болезни. Здоровые добровольцы (n=61) принимали гидрохлоротиазид (50 мг/сут) в течение 3-х нед. и у них развились гипокалиемия и гипомагнеземия. Прием не менее чем 300 мг/сут элементного магния способствовал нормализации уровней магния в крови. Побочные эффекты терапии тиазидными диуретиками практически полностью при приеме 2800 мг/сут калия и 420 мг/сут магния (Ruml, 1999).

Только долговременный прием пероральных препаратов магния позволяет полностью компенсировать дефицит магния, возникающий в организме при использовании диуретиков. Например, дотации магния педиатрическим пациентам, длительно получающим диуретики (n=76, возраст 1-17 лет), нормализует уровень магния, калия и натрия в скелетных мышцах. При этом, короткий срок приема препарата (2-12 недель) позволял частично компенсировать гипомагнемию, что практически не затронуло уровни магния в мышцах. Дотации магния в течение 26 недель (6 месяцев) позволили нормализовать уровни магния и калия в мышечной ткани у большинства пациентов (Dorup, 1994). Очевидно, что диуретики входят во многие схемы лечения сердечнососудистых, цереброваскулярных, инфекционных, почечных заболеваний, а также широко применяются в терапии неотложных состояний. Чаще всего, диуретики комбинируют с антигипертензивными препаратами, с диуретиками других классов, с антибиотиками и многими другими лекарствами. Поэтому, сочетание нескольких магний-выводящих препаратов вовсе не экзотика, а весьма распространенная проблема в современной клинической практике.

Наиболее агрессивными по отношению к магнию являются петлевые и тиазидные диуретики, особенно в сочетании с магний-выводящими антибиотиками (аминогликозиды, фторхинолоны, амфотерицины, макролиды). При планировании фармакотерапии следует обязательно учитывать магний-выводящие свойства назначаемых препаратов. Современным подходом к предотвращению магниевого дефицита при использовании таких видов комбинированной терапии является превентивное назначение магниевых препаратов на основе органических солей. Заметим, что при сопровождении терапии диуретиками таблетки препаратов магния следует запивать достаточным количеством воды (100-200 мл), т.к. это улучшает всасывание магния. Ряд фармакологических средств (антибиотики, противоопухолевые препараты, иммунодепрессанты *(Juneetal., 1985)*) нарушают абсорбцию магния за счет воздействия на почечнуюфильтрацию магния*(Quamme, 1986)*. Большая часть магния (более 65%) фильтруется в почках и реабсорбируется в петле Генле, особенно в толстой восходящей ветви. Реабсорбция магния в петле Генле зависит от потенциала клеточных мембран и интенсивности обмена ионов хлорида и натрия.

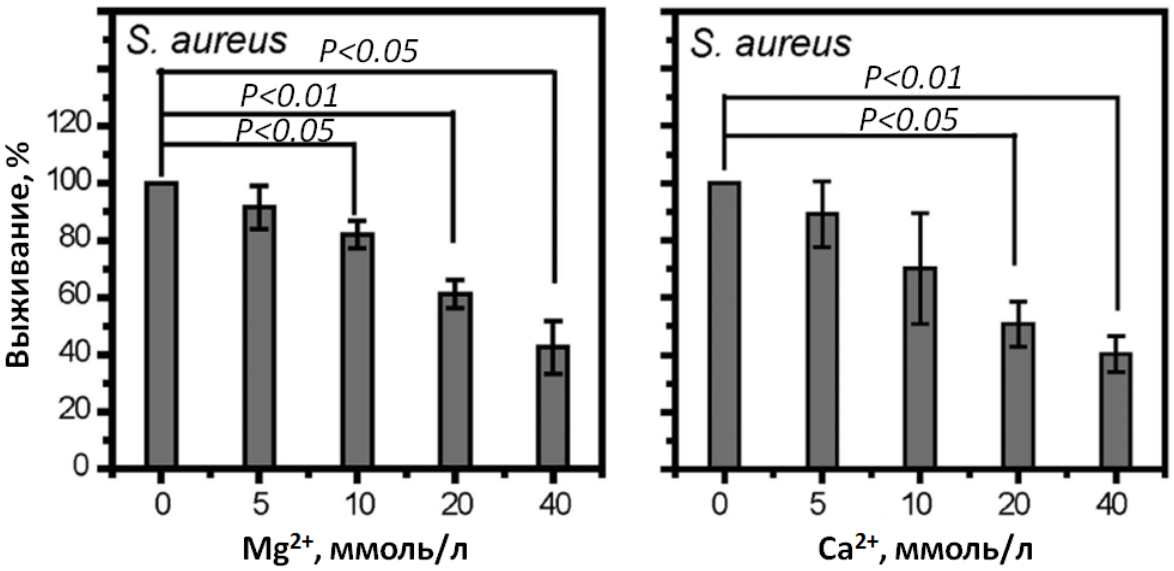
Эти процессы, к сожалению, весьма чувствительны к воздействию ксенобиотических молекул, к которым относится подавляющее большинство лекарственных средств. Поэтому, выраженнаягипомагниемия часто наблюдается не только у пациентов, принимающихпетлевые диуретики и осмотические вещества *(Zumkleyetal., 1987)*, но и другие виды фармацевтических препаратов и, прежде всего, антибиотиков *(Campoetal., 1988)*.

Антибактериальные эффекты магния

Ионы магния характеризуются антибактериальной активностью против стафилококков в стационарной фазе, т.к. разрушают мембранные оболочки золотистого стафилококка. В отличие от S.aureus, ионы магния не оказывают воздействия на кишечную палочку и сенную палочку *(Xie, Yang, 2016)* (Рис. 1).

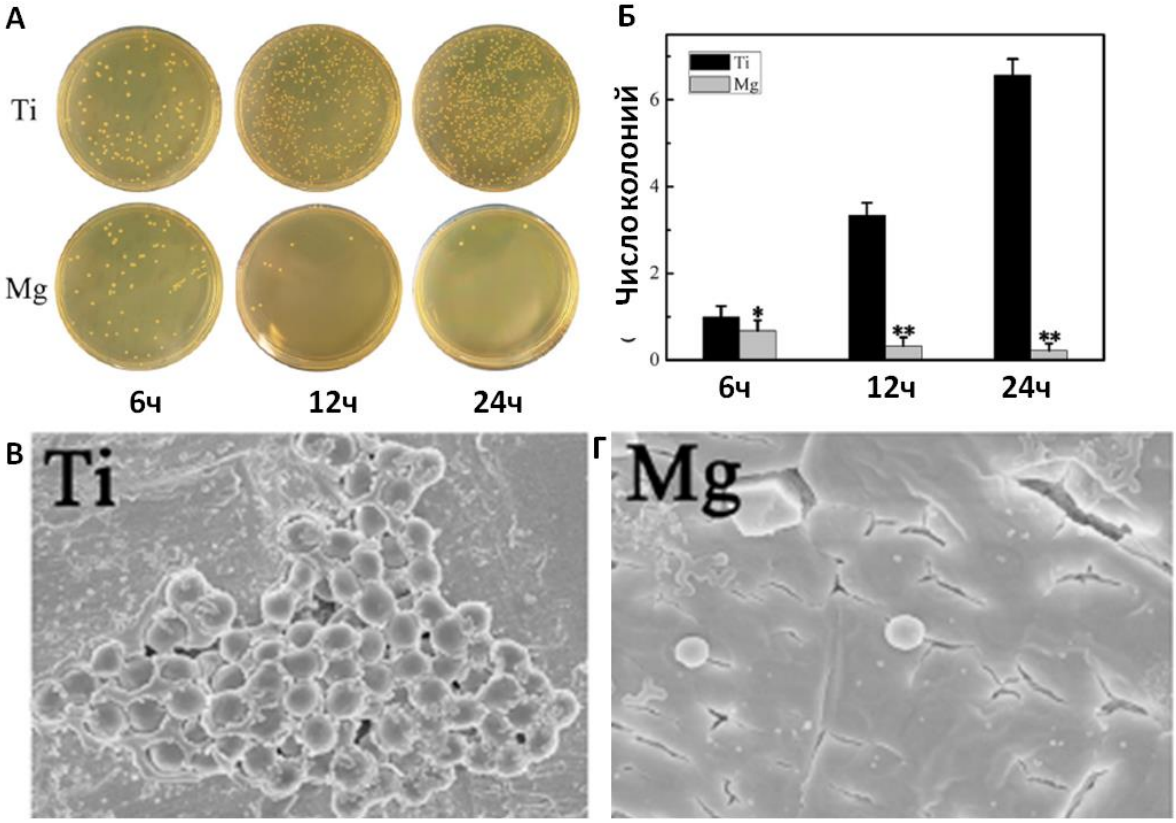
Рис. 1. Антибактериальная активность ионов кальция и магния против золотистого стафилококка. После 40-минутной совместной инкубации с Mg^{2+}

или Ca^{2+} в концентрациях 5…40 ммоль/л, выживаемость стафилококков дозозависимо снижается.



Антибактериальные свойства магния были показаны в модели имплантат-ассоциированной метициллин-резистивной инфекции S.aureus *(Li etal., 2014)*. Антибактериальная эффективность металлических дисков из магния и титана (контроль) анализировалась после культивированиS.aureus в течение 6, 12 и 24 ч. Через 24 ч, на поверхности Mg-дисков отмечены самые низкие уровни колонизации и достоверно показана бактерицидная эффективность по сравнению с Ti (P=0.01) (Рис. 2).

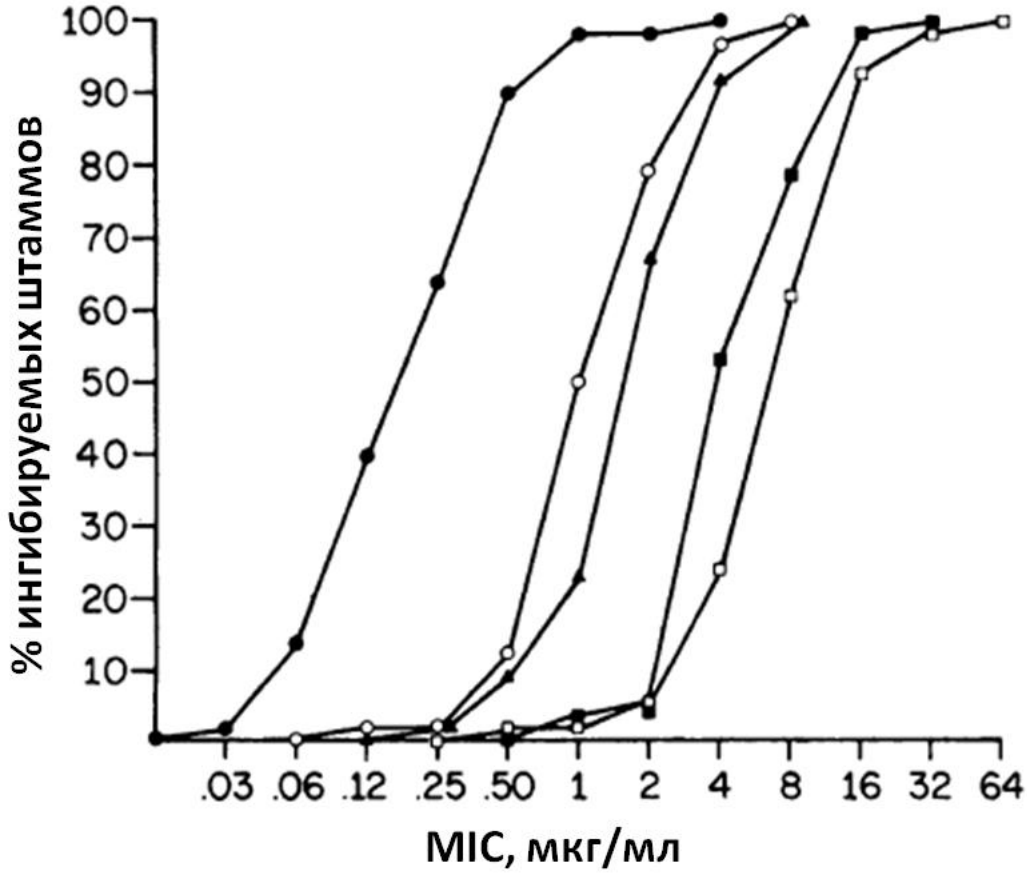
Рис. 2. Антибактериальные свойства магниевыхимплантов против золотистого стафилококка. (А) Типичные изображения жизнеспособных бактерий, выращенных на различных образцах через 6, 12 и 24 ч культуры. (Б) Количественная оценка числа жизнеспособных бактерий (В,Г) Сканирующая электронная микроскопия культур бактерий, адсорбированных на тестируемых дисках через 24 ч после посева.



27.3. Воздействие ионов магния на эффективность антибиотиков

Показано влияние ионов кальция и магния на восприимчивость Pseudomonas к тетрациклину, гентамицин, полимиксин В и карбенициллина. Ионы кальция и магния увеличивают минимальные ингибирующие концентрации (МИК) тетрациклина, гентамицина, полимиксина и карбенициллина для 13 видов Pseudomonas *(D'amato etal., 1975)*. Сочетание кальция и магния привело к увеличению МИК гентамицина (Рис. 3).

Рис. 3. Влияние ионов кальция и магния на МИК гентамицин для 58 штаммов синегнойной палочки. Заполненные кружки – контроль, белые кружки – кальций, треугольники – магний, заполненные квадраты – агар-агар, белые квадраты – магний + кальций.



Комплексообразование магния с *фторхинолонами* влияет на их антибактериальные свойства. ЯМР спектроскопия позволила локализовать Mg-связывающие сайты фторхинолонов между кетоновой и карбоксильной группами. Сродство магния к фторхинолонам коррелировало с их антимикробными свойствами против кишечной палочки и золотистого стафилококка *(Lecomte etal.1994).*

Например, антацид, содержащий гидроксиды магния и алюминия, существенно влияет на всасывание и элиминацию пефлоксацина у здоровых добровольцев (N=10). В рандомизированном перекрестном исследовании каждый участник получал 400 мг пефлоксацина *per os* с добавлением или без добавления антацида. Совместное применение с антацидными средствами вызвало снижение уровней пефлоксацин в плазме и в моче. Площадь под кривой концентрация-время значительно снизилась ($p<0.001$), что указывает нарушенное всасывание пефлоксацина из желудочно-кишечного тракта. Относительная биологическая доступность пефлоксацина при комбинации с антацидом составила 44% от биодоступности без антацидов. T1/2 было значительно короче после совместного приема пефлоксацина с антацидом. Таким образом, чтобы обеспечить достаточную терапевтическую

эффективность хинолонов, их следует принимать по крайней мере за 2 часа до приема антацидов *(Jaehdeetal., 1994)*. Все эти результаты указывают на необходимость как можно более раздельного приема препаратов магния и антибиотиков.

27.4. Антибиотики и другие препараты, вызывающие потери магния

Антибиотики зачастую проявляют нефротоксичные и, в каком-то смысле, кардиотоксичные свойства. Во многом, эти эффекты обусловлены именно потерями магния, которые возникают даже при однократном приеме антибиотиков. Так, гипомагниемия и нефротоксичность стимулируются приемом аминогикозида амфотерицина *(Wade etal., 2013)*.Фторхинолоны повышают риск фатальной аритмии «пируэт» (torsades de pointes) *(Abo-Salem etal., 2014)*; макролиды усугубляют гипокалиемию, гипомагниемию, брадикардию и удлинение QT на ЭКГ*(Cervin, Wallwork, 2014)*.

Из нежелательных эффектов антибиотикотерапии, специфически ассоциированных именно с потерями магния, следует выделить синдром «длинного QT». Синдром длинного QT (LQTS) характеризуется наследственным или приобретенным удлинением интервала QT электрокардиограммы, которое существенно повышает риск желудочковая тахикардия «пируэт» и фибрилляции желудочков. Удлинение QT стимулируется антиаритмиками классов IA и III, антибиотиками (макролиды и хинолоны), антидепрессантами (особенно трициклическими), нейролептиками (галоперидол и фенотиазины) и др. *(Ayadetal., 2010)*.

Медикаментозная гипомагниемия, по большей части, происходит вследствие потери магния с мочой за счет усиления почечного клиренса. Магний-выводящие лекарства требуют достаточно частой проверки концентраций магния в плазме крови и в эритроцитах *(Kawamura, 2012)*. Практически более приемлемым является профилактическое назначение препаратов магния на основе органических солей для профилактики гипомагниемии и истощения магниевого депо организма.К антибиотикам, вызывающим наиболее сильные потери магния относятся аминогликозиды и фторхинолоны.

27.5. Гентамицин и другие аминогликозиды

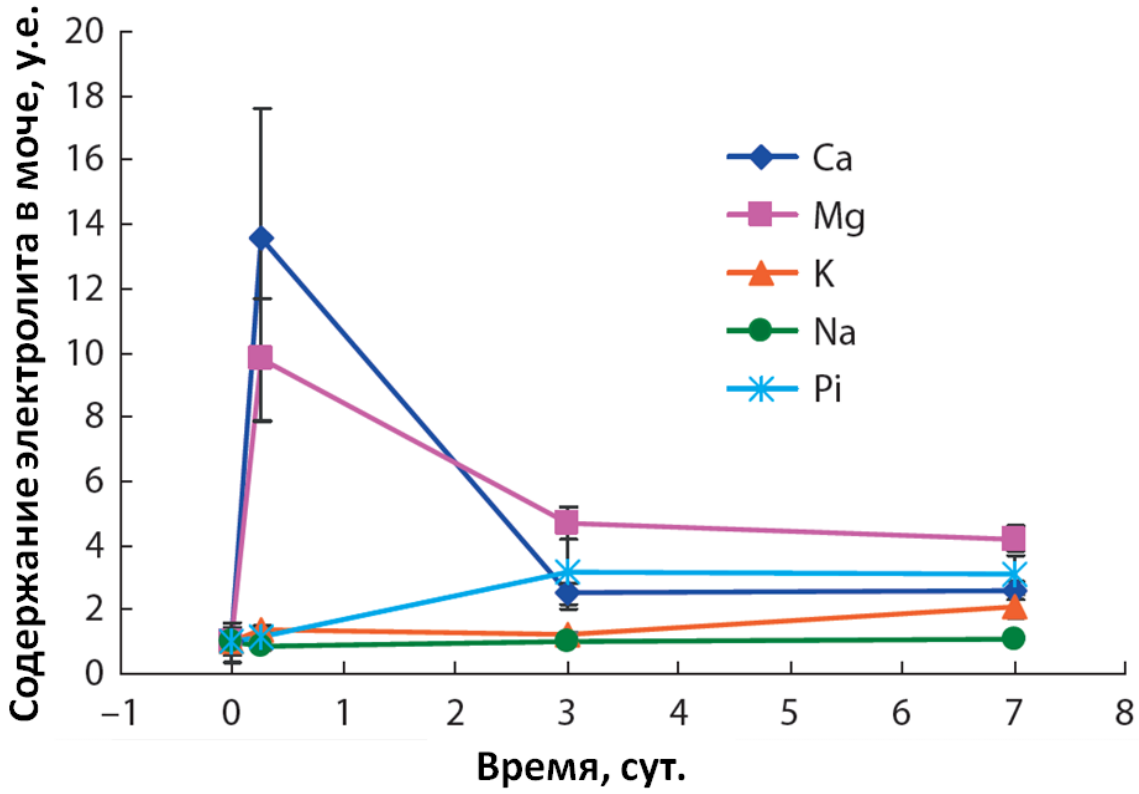
Гипомагнеземия является частым осложнением терапии аминогликозидами, т.к. повсеместно используемые терапевтические дозы аминогликозидов вызывают гипомагниемию более чем у 30% пациентов. Пациенты, не получающие дотаций магния, находятся при высоком риске гипомагнеземии *(Zaloga etal., 1984)*.

В эксперименте эффекты аминогликозидов гентамицина, неомицина и тобрамицина на экскрецию кальция и магния были сопоставимы, в то время как нефротоксичное действие было наибольшим у неомицина и наименьшим - у тобрамицина *(Garland etal., 1994)*. Терапия гентамицином ассоциирована с симптоматическими гипомагниемией, гипокальциемией и гипокалиемией. Установлена достоверная корреляция между кумулятивной дозой гентамицина и сывороточной концентрацией Mg ($p<0.05$), а также между кумулятивной дозой гентамицина и почечной экскрецией Mg ($r=0.89$, $p<0.01$) *(Kes, Reiner, 1990)*.

Нефротоксичность гентамицина значительно усиливалась истощением магния в диете: повреждения почек и смертность были более выражены при дефиците магния *(Rankinetal., 1984)*. И наоборот, достаточная обеспеченность магнием в диете оказывает защитное действие на развитие острой почечной недостаточности после введения гентамицина в/м (20 мг/кг). Гистологические исследования показали, что наименее тяжелая патология ткани была очевидна у крыс, получавших диету с нормальным и высоким содержанием магния *(Wongetal., 1989)*.

Гипомагнеземия, ассоциированная с гентамицином, включает гиперальдостеронизм и трубочковую токсичность, что делает необходимым постоянный контроль уровней магния, кальция, и калия в сыворотке *(Nanji, Denegri, 1984)*.Гентамицин, известный своим нефротоксичным действием, стимулирует немедленную экскрецию кальция и магния с мочой. В эксперименте, гентамицин (40 мг/кг) вводился в течение 7 суток. В течение 6 ч после введения, гентамицин стимулировал значительную гиперкальциурию (14-кратное увеличение по сравнению с контролем) и гипермагнезурию (в 10 раз, Рис. 4). Даже однократное введение гентамицина (в дозе 40 мг/кг) индуцировало значительную кальцеурию и магнезурию.

Рис. 4. Изменения в почечной экскреции электролитов после инъекций гентамицина. Почечная экскреция выражена как отношение уровней электролита/креатинин к значению данного отношения на день 0.



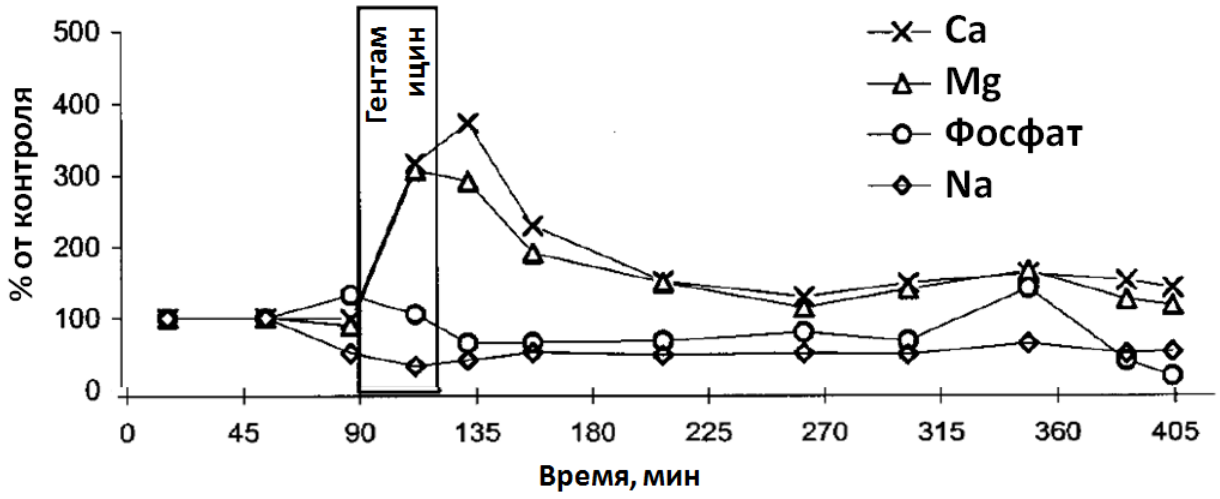
Клиническая практика многократно подтвердила то, что аминогликозиды отрицательно влияют на почечный гомеостаз магния. Например, в исследовании пациентов с кистозным фиброзом (n=24, 9-19 лет) участники были госпитализированы из-за обострения легочных симптомов, вызванных синегнойной палочкой. Пациенты получали аминогликозидамикацин и цефалоспорин цефтазидим в течение 14 сут. Не было отмечено достоверных изменений уровней креатинина, мочевины, натрия, калия и кальция в плазме. Однако, терапия значительно снизила концентрацию магния в плазме крови - от 0.77 ммоль/л (95% ДИ 0.74-0.81) до 0.73 ммоль/л (95% ДИ 0.71- 0.75). Параллельно, отмечено увеличение фракционной экскреции магния с мочой - от 0.057 (95% ДИ 0.049-0.072) до 0.072 (95% ДИ 0.063-0.111) и общей экскреции магния - от 30.7 мкмоль/л (95% ДИ 26…38) до 39 мкмоль/л (95% ДИ 31…49). Таким образом, аминогликозидная терапия стимулирует развитие гипомагниемии даже при отсутствии значительного возрастания уровней креатинина или мочевины (что указывало бы на выраженные нарушения функции почек) *(vonVigieretal., 2000)*.

Терапия амфотерицином связана с повышенной экскреции магния с мочой вследствие нарушения канальцевой реабсорбции магния. Применение амфотерицина у пациентов с системными грибковыми инфекциями (n=10,

30...68 лет) привело к формированию гипомагнеземии на второй неделе терапии, после сравнительно небольших кумулятивных дозы амфотерицина В (~210 мг). Прекращение терапии амфотерицином возвращало уровни магния к уровням, наблюдаемым до лечения *(Bartonetal., 1984)*.

Гентамицин, используемый в стандартных клинических дозировках, стимулирует немедленное выведение кальция и магния с мочой. Перед началом исследования, здоровые добровольцы получали диету с содержанием 400 мг/сут кальция и 2300 мг/сут натрия в течение 1 нед. Затем, гентамицин (5 мг/кг) вводился внутривенно в течение 30 минут. Фракционная экскреция кальция с мочой выросла от 1.8%±0.5% до 6.8%±1.4% (P<0.01), а фракционная экскреция магния – от 3.4%±0.8% до 11.8%±6.4% (P=0.03). Гентамицин не вызывал изменений в почечной экскреции натрия, калия или фосфат-аниона*(Elliottetal., 2000)* (Рис. 5).

Рис. 5. Стимулирование гентамицином экскреции магния и кальция с мочой. Данные пациента № 5, 40 лет *(Elliottc соавт., 2000)*.



Гипомагнеземия представляет собой повсеместное осложнение лечения больных с тяжелыми ожоговыми травмами. Это связано, в частности, с тем, что терапия аминогликозидами вызывает резкое увеличение почечной экскреции магния, что и способствует формированию гипомагниемии. Гипомагнеземия при лечении тобрамицином была ассоциирована с потерями калия, невосполнимыми при использовании просто препаратов калия. В то же время, гипокалиемию удалось значительно скомпенсировать посредством использования препаратов магния *(Cunningham* **Фторхинолоны**

Фторхинолоныци профлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин и гемифлоксацин широко используются для лечения различных видов бактериальных инфекций. Хинолоны стимулируют развитие судороги *(Kushner etal., 2001)* и удлинение QT, особенно у пациентов с некорригированнойгипокалиемией или гипомагниемией. Одним из тяжелых последствий антибиотикотерапии фторхинолонами является разрушение структуры соединительной ткани. Курсовая антибиотикотерапия с использованием хинолонов стимулирует расстройства ахилловых сухожилий (тендинит и даже разрывы), особенно у пациентов с низкой обеспеченностью магнием *(Stahlmann, Lode, 2010)*.

В эксперименте, собаки получали ципрофлоксацин (30 или 200 мг/кг) или плацебо перорально, в течение 5 дней. Иммуногистохимические анализы на коллаген I, эластин, фибронектин и интегрин показали значительное снижение всех этих белков, формирующих соединительную ткань. Например, содержание коллагена-I в сухожилиях (в произвольных денситометрических единицах) дозозависимо снижалось от 3190±217 (контроль) до 1890±468 (30мг/кг ципрофлоксацина) и 1695±135 (200 мг/кг ципрофлоксацина). У магний-дефицитных собак содержание коллагена-I составило 2053±491.

Относительное содержание других белков в сухожилиях ципрофлоксацин обработанных собак (30 мг/кг) также снижалось: эластина - на 73%, фибронектина – на 88%, бета1-интегрина - на 96% *(Shakibaei etal., 2001)*. Известно, что магний принимает активное участие в синтезе белков и гиалоуронановой основы соединительной ткани *(Торшин, Громова, 2008)*. Поэтому, приводимые выше данные подтверждают гипотезу о том, что токсическое воздействие хинолона на соединительнотканные структуры могут в значительной мере быть обусловлены магний-антагонистическимэффектом этих антибактериальных агентов *(Shakibaei etal., 2001)*.

между ионами магния и определенными антибиотиками (прежде всего, аминогликозидами и фторхинолонами) существуют антагонистические взаимодействия. Во-первых, антибиотикотерапия вызывает сильнейшие потери магния организмом, что обуславливает необходимость назначения магниевых препаратов. Во-вторых, ионы магния несколько снижают эффективность фторхинолонов и аминогликозидов за счёт комплексообразования. Поэтому, раздельный прием антибиотиков и препаратов магния повысит и эффективность, и безопасность

антибиотикотерапии. Коррекция магниевого дефицита при антибиотикотерапии посредством препаратов на основе цитрата магния, лактата магния и других органических солей является эффективным решением проблемы недостаточности магния, возникающей в ходе проведения антибиотикотерапии.

Пищевые продукты, содержание и усвоение магния

Причинами формирования дефицита магния является не только состояние острого или хронического стресса, но и в некотором роде неполноценное питание. Огромный массив фундаментальных и клинических исследований указывает на взаимосвязь между недостаточным содержанием магния в организме и риском развития различных заболеваний и патологических состояний *(Torshin I.Yu., Gromova O.A, 2011)*. Вчастности, проведенное в России крупномасштабное скрининговое исследование показало, что низкий уровень магния (<0.8 ммоль/л в плазме крови) соответствует достоверному повышению риска таких состояний как «E66.3 Избыточный вес», «G47.8 Нарушения сна», «R56.8 Судороги», «H52 Миопия», «I63.0 Ишемический инфаркт мозга», «I10 Эссенциальная первичная гипертония», «I34.1 Пролапс митрального клапана», «F43.0 Острая реакция на стресс», «I20.0 Нестабильная стенокардия», «N94.3 Предменструальный синдром», «E11.7 E11.8 Инсулин-независимый сахарный диабет», «I47.9 Пароксизмальная тахикардия неуточненная» и ряда других. Значения уровней магния в плазме ниже 0.80 ммоль/л соответствуют статистически значимому повышению риска вышеперечисленных и ряда других патологий *(Громова О.А. с соавт., 2013)*.

Неполноценность питания по отношению к магнию может проявляться по-разному. *Во-первых*, рафинированные продукты, содержание следовые количества магния, составляют значительную долю пищевого рациона современного человека. *Во-вторых*, потребляемые продукты питанию могут содержать вещества (в частности, синтетические пищевые красители, разрыхлители, консерванты, антислёживатели, алкоголь и т.п.), которые способствуют усиленному выведению магния из организма. *В-третьих*, даже при формально высоком содержании магния в продуктах питания биоусвояемость магния из этих продуктов может быть чрезвычайно мала (вследствие, например, присутствия в этих продуктах тех или иных компонентов пищи, в т.ч. хелаторов магния).

Действительно, даже природные, не-синтетические компоненты, входящие в состав пищи, могут существенно влиять на всасывание магния в кишечнике. Увеличение потребления белка и фруктозы улучшает всасывание магния, в то время как фитиновая кислота существенно снижает всасывание

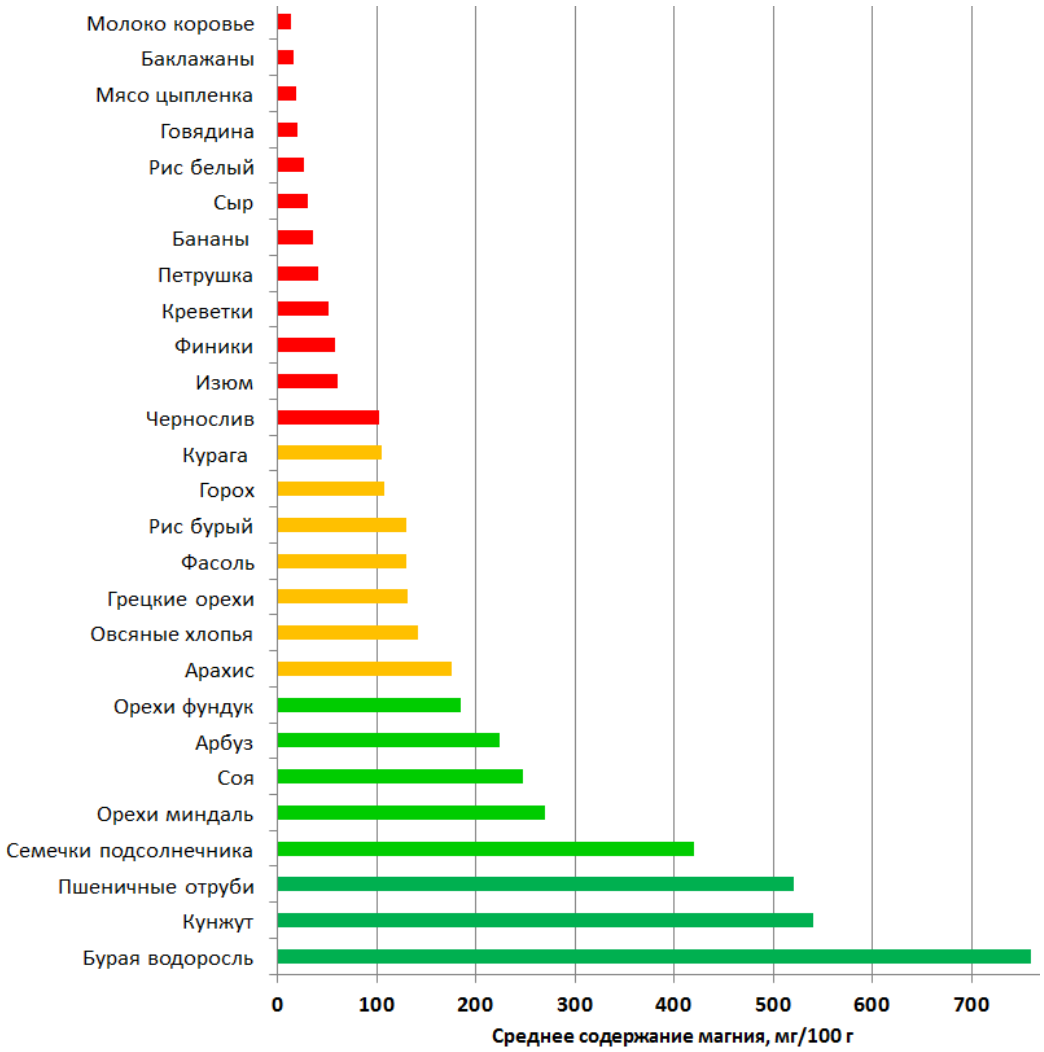
магния. Избыточное содержание в пище насыщенных жиров, кальция и фосфатов также имеет четкий негативный эффект на усвоениемагния. Очевидно, что влияние пищевых компонентов на поглощение магния критически важно при низком суммарном потреблении магния пациентом – ведь потребление таких продуктов может привести к формированию острой недостаточности магния *(Brink E.J, Beynen A.C., 1992)*

Рассмотрены эффекты различных компонентов диеты, влияющие на всасывание магния. Последовательно рассматриваются вопросы о содержании магния в различных продуктах питания, в т. ч. в минеральной воде, взаимосвязь фитиновой кислоты и всасывания магния, олигосахаридов/инулина и всасывания магния, а также эффекты других компонентов диеты.

О содержании магния в различных продуктах питания

В настоящее время, человек потребляет, в среднем 175-225 мг/сут магния, в то время как 100 лет назад суточное потребление магния, по разным оценкам составляло 400-500 мг/сут. Одной из причин резкого снижения потребления магния является то, что в одном и том же виде продукта, концентрация магния и других типичных для данного продукта макро- и микроэлементов может значительно колебаться. Так, в пшеничных отрубях, выращенных на российских почвах, средние значения концентрации магния ниже (448 мг/100г), чем концентрация магния в пшеничных отрубях выращенных в Европе (600 мг/100г). Усредненные количества магния в различных продуктах питания приведены на Рис.1. (более подробная информация представлена в Приложениях).

Рис. 1. Усредненные количества магния в продуктах питания.



Цельные зерновые продукты могут являться важным источником магния в питании человека: хлеб из непросеянной муки содержит, в среднем, 60 мг/100 г магния, хлеб с проростками - 285 мг/100 г, хлеб с отрубями - 490 мг/100 г, в то время как «белый» хлеб, в среднем, содержит гораздо меньшее количество магния (24 мг/100 г). Несмотря на то, что хлеб содержит то или иное количество магния, этот продукт также может содержать значительные количества фитиновой кислоты (см. ниже) - естественного комплексообразователя, который существенно снижает всасывание Mg, Ca, Fe и др. из пищевого транзита.

Несколько сортов сладкого картофеля (Ipomoea batatas), произрастающих на вулканических почвах Тенерифе (Канарские острова, Испания) содержат больше магния, натрия: средние концентрации составили 500мг/кг Na, 4409мг/кг калия, 564мг/кг кальция, 609мг/кг магния, 1.3мг/кг меди, 2.3мг/кг цинка*(Luis G. etal.,2014).*

Различные продукты могут способствовать повышению всасывания магния. Например, киви, хотя и содержит невысокие количества магния (14...17 мг/100 г), но, в то же время, способствует повышению всасывания железа, кальция, фосфора и магния из других продуктов питания *(Wolber F.M.etal., 2013)*. Обжаренные и молотые соевые бобы могут существенно повысить уровень магния в сыворотке крови. Однако, если использовать соевые бобы как единственный источникMg, их чрезмерное употребление повышает риск кальцификации тканей почек *(Hanai M., Esashi T., 1998)*.

Подчеркнем еще раз, что высокое содержание магния в продуктах питания практически ничего не говорит о реальном всасывании магния из этих пищевых продуктов. Например, морские водоросли считаются ценными диетарными источниками магния. Действительно, различные виды морских водорослей содержат магний в количестве 600...1000 мг/100 г, что соответствует 400...600 мг/100 г растворимого магния.

Тем не менее, анализ съедобных японских морских водорослей «аоса» (Ulvaceae Pertusa), «комбу» (Laminaria japonica) и «фунори» (Gloiopeltis furcata) показали, что всасывание магния было весьма небольшим. Несмотря на высокое содержание растворимого магния в исследованных образцах водорослей, биодоступность магния из водорослей «комбу» была сравнима с биодоступностью магния из оксида магния (т.е. менее 5%!).Биодоступность магния из водорослей «аоса» и «фунори» была ещё ниже (2-4%) *(Nakamura E. etal., 2012)*. Тем не менее, несмотря на невысокие значения биодоступности магния из водорослей, экстракты морских водорослей были, всё же, более эффективны для повышения минеральной плотности костной ткани, чем оксид магния *(Bae Y.J. et al., 2011)*.

Содержание магния в минеральных водах

Использование минеральной воды с высоким содержанием ионов магния имеет большое значение при диетической коррекции дефицита магния. Заметим, что ещё Аристотель сказал, что «воды - такие, как почвы, через которые они проходят». Почвы с высоким содержанием магниевых минералов приводят к формированию вод с высоким содержанием магния.

Минеральные воды с высоким содержанием магния встречаются довольно редко, например, Баталинская минеральная вода (Mg - 1,52 г/л), Донат, Словения (Mg -1,26 г/л), Пятигорская, Лысогорская скважина (Mg – 0,65 г/л), Воды курорта Кука, скважина № 27, (Mg - 0,23 г/л), Крымский нарзан (Mg – менее 0,2 г/л), Кисловодские нарзаны (Mg – менее 0,2 г/л).

Многие минеральные воды имеют следовые количества магния (Кармадон – 0,0054 г/л, Сосневская – 0,0868 г/л, Славяновская - 0,0432 г/л, Ессентуки 17 - 0,0708 г/л, Полюстровская - 0,006 г/л.).

Прием пищи здоровыми добровольцами (N=10) улучшал всасывание магния из минеральной воды (110 мг/л), в которой магний представлен в виде раствора с высокой концентрацией ионовMg^{2+}. Среднее значение всасывания магния из минеральной воды составило 45±5% (40...56%). При потреблении воды совместно с приёмом пищи всасывание было достоверно выше (52±4%, 46...60%, p=0.0001). Таким образом, биологическая доступность магния из минеральной воды повышается, когда вода потребляется с едой *(Sabatier M.etal., 2002)*, что, вероятно, обусловлено увеличением объема пищевого транзита в тонком кишечнике, где происходит интенсивное всасывание магния.

Важно отметить дозозависимый характер биодоступности магния. Например, всасывание магния на фоне приема пищи измеряли у здоровых добровольцев после употребления в пищу использованной стандартной диеты, дополненной 0, 10, 20, 40, и 80 мг-экв ацетата магния. Всасывание увеличивалось при повышении дозы магния. Кривая зависимости в координатах «доза-всасывание» хорошо описывалась уравнением, содержащим гиперболическую плюс линейную функцию (уравнение регрессии - y=exp(1.27-2.89/(x+1))+0.07x, Рис. 2) *(Fine K.D. etal., 1991).*

Это означает, что *процесс абсорбции магния* одновременно использует механизм всасывания, который достигает некоторого максимума поглощения (который соответствует, по всей видимости, насыщению магнием цельной крови) и механизм, который обеспечивает дальнейшее всасывание определенной достаточно небольшой части (7%) употребляемого магния *(Fine K.D. etal., 1991)* и соответствует, вероятно, депонированию магния в других тканях. Для сравнения, всасывание кальция характеризуется, по большей части, линейной зависимостью (Рис. 3), что соответствует существованию специальных механизмов депонирования кальция непосредственно в костную ткань.

Рис. 2. Всасывание магния в зависимости от потребляемой суточной дозы магния. Уравнение аппроксимации y=exp(1.27-2.89/(x+1))+0.07x представляет собой гиперболическую плюс линейную функцию.

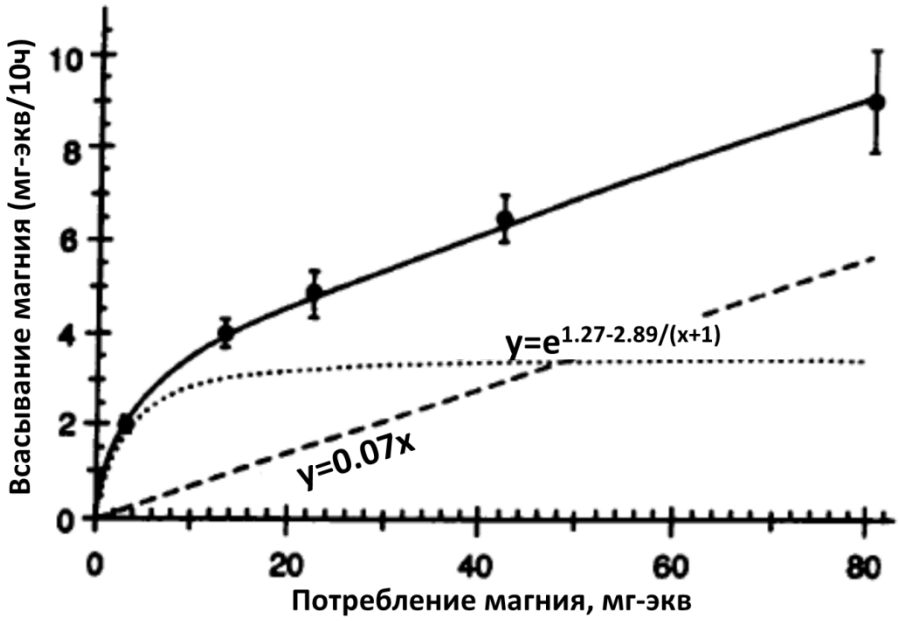
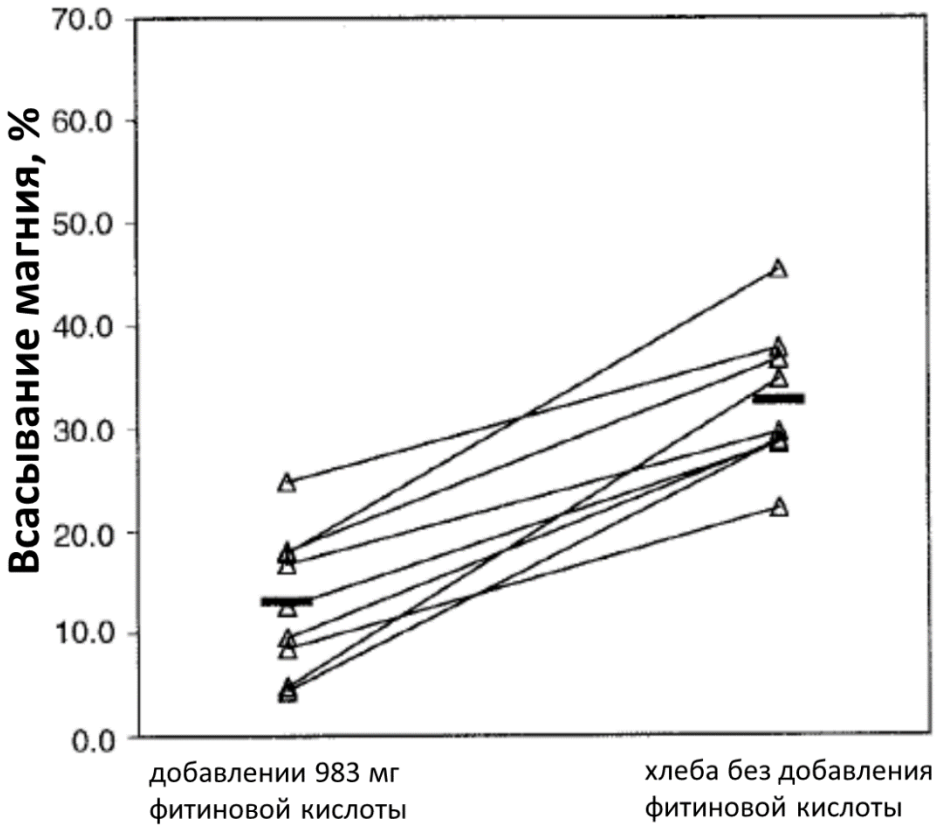


Рис. 3. Сравнение кривых всасывания магния и кальция в зависимости от дозы.



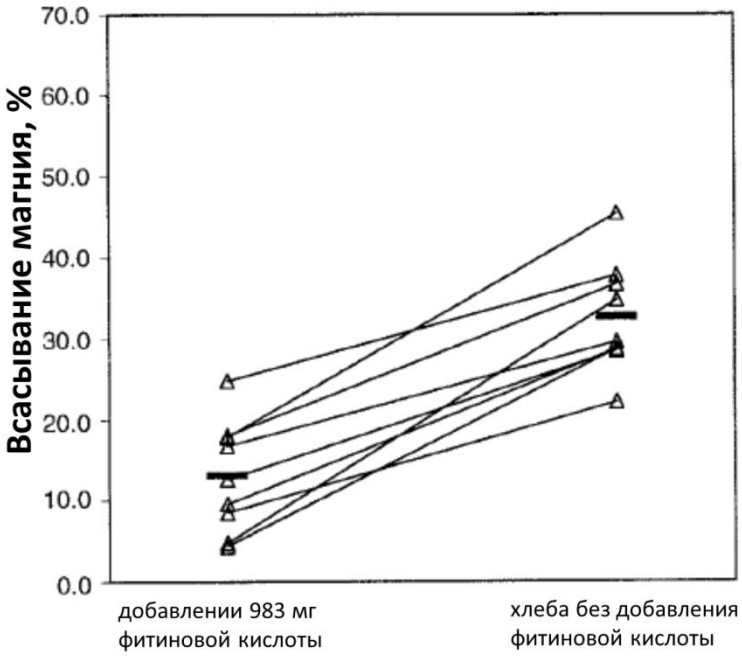
Фитиновая кислота и всасывание магния

Фитаты способствуют снижению практически всех микроэлементов, в т.ч. магния, из продуктов питания. В эксперименте, добавление фитиновой кислоты (7.5...15 г на 1 кг пищи) приводило к дозозависимому уменьшению всасывания магния, снижению концентрации Mg^{2+} в плазме крови (контроль – 21±5 мкг/мл, 15 г/кг фитатов – 11±4 мкг/мл, P=0.04) и содержания магния в кости (контроль – 1664±127 мкг/г , 15 г/кг фитатов – 906±132 мкг/г, P=0.01). Сниженная биодоступность магния и содержание магния в биосубстратахпри приеме фитиновой кислоты сопровождались увеличением содержания в печени реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты и белковых карбонилов, и, также, снижением содержания восстановленного глутатиона (контроль - 30 нмоль/мг белка, 15 г/кг фитиновой кислоты - 24 нмоль/мг). Таким образом, фитиновая кислота оказывает про-окислительное действие на печень на фоне снижения всасывания магния в организме *(RimbachG, PallaufJ., 1999).*

Известно, что сама по себе фитиновая кислота вызывает определенные негативные метаболические изменения. В эксперименте, диета, обогащенная фитиновой кислотой (0.2...1%) снижала концентрацию гормонов щитовидной железы и отношение T(3)/T(4). Эти изменения сопровождались повышением уровня глюкозы в крови и увеличением уровней гликогена в печени и в мышечной ткани *(SzkudelskiT., 2005).*

Добавление фитиновой кислоты к «белому» пшеничному хлебу подавляет всасывание магния у здоровых добровольцев (N=16). В тестовыйрацион, включающий 200 г хлеба без фитиновой кислоты, фитиновая кислота добавлялась в количествах, характерных для цельнозернового хлеба (983 мг) или ржаного хлеба (495 мг). Общее содержание магния в хлебе было стандартизовано до 86 мг/100 г во всех исследованных образцах. Всасывание магния контролировалось по содержанию магния в фекалиях. Было показано, что добавление фитиновой кислоты дозозависимо снижает всасывание магния от 33±7% (без фитиновой кислоты) до 24±13% (495 мг фитиновой кислоты, P <0.01) и до 13±7% (983 мг фитиновой кислоты, P<0.0005). Таким образом, поглощение магния из хлеба дозозависимо снижается при добавлении фитиновой кислоты *(BohnT. etal., 2004)* (Рис. 4). Поэтому, например, хлеб, содержащий отруби содержит не только высокое количество магния, но и достаточно высокое количество фитиновой кислоты, затрудняющей всасывание магния.

Рис. 4. Всасывание магния из хлеба без добавления фитиновой кислоты и при добавлении 983 мг фитиновой кислоты. Среднее значение обозначено сплошной горизонтальной линии.



Частичное расщепление фитиновой кислоты тем или иным способом улучшает всасывание магния. Например, исследования абсорбции микроэлементов показывают, что фитаза из черной плесени (*Aspergillusniger*) значительно увеличивает биодоступность железа и цинка из продуктов с высоким содержанием фитатов *(Troesch B. etal., 2013)*. Изготовление хлеба с использованием дрожжей и других заквасок существенно улучшает магний-дотирующие свойства хлеба за счет частичного расщепления количества фитиновой кислоты дрожжами и более высокого уровня кислотности (что способствует большей активности фермента фитазы в самой пшенице) *(Lopez H.W. etal., 2004)*. Так, содержание фитиновой кислоты в дрожжевом хлебе было ниже на 52%, а в хлебе на закваске из дрожжей и лактобацилл ниже на 71% *(Lopez H.W. etal., 2003)* по сравнению с бездрожжевым хлебом.

Олигосахариды и всасывание магния

В эксперименте, *маннитол* улучшает всасывание и удержание кальция и магния. При содержании в диете 4-8% маннитола всасывание магния достоверно увеличивалось, тогда как накопление магния в кости было

достоверном только на диетах с 8%-ым содержанием маннитола*(Xiao J. etal., 2013).*

Галактоолигосахариды повышают всасывание минеральных веществ, что ассоциировано с улучшением свойств костной ткани. В частности, галактоолигосахариды увеличивают всасывание магния ($p<0.02$) и его удержание в кости, что повышает прочность костей. Эти эффекты обусловлены пребиотическими свойствами галактоолигосахаридов, т.к. они способствуют увеличению долю бифидобактерий в микробиоте кишечника *(WeaverC.M. etal., 2011).*

В эксперименте *фруктоолигосахариды* (ФОС) усиливали всасывание магния и противодействовали негативному воздействию фитиновой кислоты. Совместный прием ФОС и фитиновой кислоты в течение 4 недель повысил абсорбцию кальция (+7%, $P<0.05$), магния (+19%, $P<0.05$) и железа (+17%, $P<0.05$). Кроме того, ФОС значительно увеличивали содержание магния в бедренной кости ($P<0.01$) *(Wang Y. etal., 2010).*

Инулин-содержащие пребиотики улучшают усвоение магния *(Legette L.L. etal., 2012).* Коротко-цепочечные и длинно-цепочечные фруктаны инулинового типа ферментируется микрофлорой и улучшают всасывание магния в кишечнике. В эксперименте фруктаны инулина, полученные из корней цикория, приводили к значительному усилению ферментации, снижению экскреции магния на 25...42% и увеличению кишечной абсорбции магния на 20...25%. Интересно отметить, что поглощение кальция увеличивалось только при использовании смесей коротко- и длинно-цепочечных инулинов *(CoudrayC. etal., 2003).*

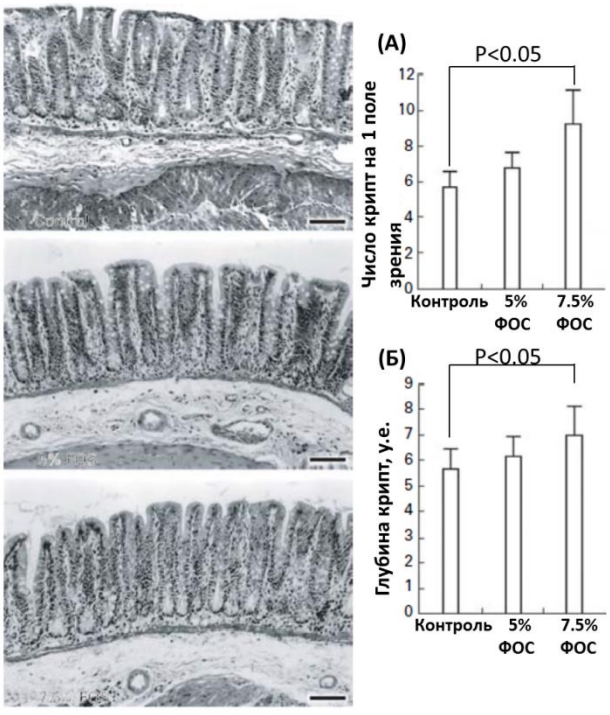
Экспериментальные исследования с использованием изотопных меток показывают, что более высокое суточное потребление инулина увеличивает всасывание в кишечнике и магния, и кальция. Поглощение кальция и магния было значительно ниже у более старых крыс (более 10…20 мес), чем у молодых и взрослых животных. Во всех исследованных возрастных группах (3, 6, 11, 21 месяцев) инулин снижал фекальную экскрецию магния в 2..3 раза, увеличивая мочевую экскрецию только в 1.5...2 раза. В результате, более высокое суточное потребление инулина повышало суммарную кишечную абсорбцию магния на 25...30% и удержание магния в организме - на 10...18% *(Coudray C. etal., 2005).*

Фруктаны инулинового типа (инулин, олигофруктоза) улучшают функцию кишечника. В отличие от большинства пищевых волокон, их

ферментация в толстом кишечнике вызывает значительные изменения в составе кишечной микрофлоры с увеличением количества полезных бактерий и снижения числа потенциально вредных бактерий. Это также приводит к повышению всасывания кальция и магния *(RoberfroidM.B., 2007)*.

В эксперименте, мука из корней якона (Smallanthus sonchifolius, близкий«родственник» топинамбура, произрастающий в Южной Америке) содержаламагния62±9 мг на 100г продукта и, кроме того, инулиновыефруктаны улучающие всасывание магния. В течение 27 сут, животные получали либо контрольную диету, либо муку якона (5% или 7.5% фруктоолигосахаридов). Потребление яконовой муки способствовало улучшению гистологии тканей кишечника: отмечено увеличение глубины и общего количества крипт, количества раздвоенных крипт (Рис. 5). Потребление яконовой муки приводит к достоверному улучшению всасывания магния и кальция, что отражается повышением прочности кости *(Lobo A.R. etal., 2007).*

Рис. 5. Воздействие фруктан-содержащей яконовой муки на гистологические параметры слизистой оболочки кишечника крыс. Окрашивание гематоксилин-эозином, масштабные линейки – 140 мкм). (А) Количество крипт в поле микроскопа; (Б) глубина крипт (произвольные единицы).



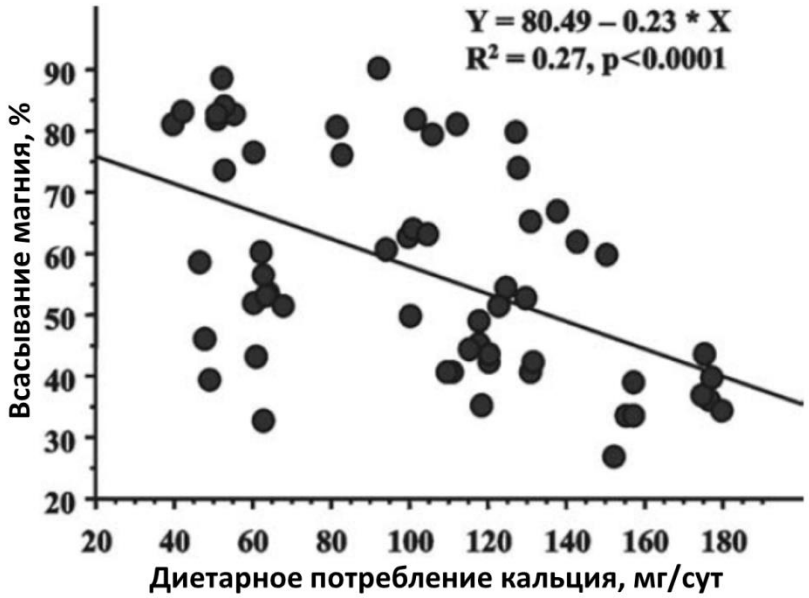
В клиническом исследовании диета с дотациями *низкоусвояемых углеводов* (100 г/сут, 31 дней) способствовала повышению всасывания и удержания магния у здоровых добровольцев (N=10). Потребление низкоусвояемых углеводов не вызывало расстройств пищеварения (за исключением метеоризма у некоторых участников). Относительное всасывание магния увеличилось на 20% (p=0.007), а удержание магния повышалось на 31 мг/сут (p=0.024) *(Vermorel M. etal., 2004)*. Таким образом низкокалорийная диета с обильным количеством клетчатки не только способствует улучшению состояния микробиоты, но и является прекрасным вспомоществованием для повышения усвоения магния организмом.

Эффекты других компонентов диеты

В эксперименте *белковая фракция яичного желтка* ингибировала всасывание кальция, магния и железа. Белковая фракция желтка, по сравнению с казеином и соевым белком, уменьшает всасывание кальция и магния вследствие резистентности фосвитина к протеолизу в соляной кислоте желудка *(Ishikawa S.I. etal., 2007)*.

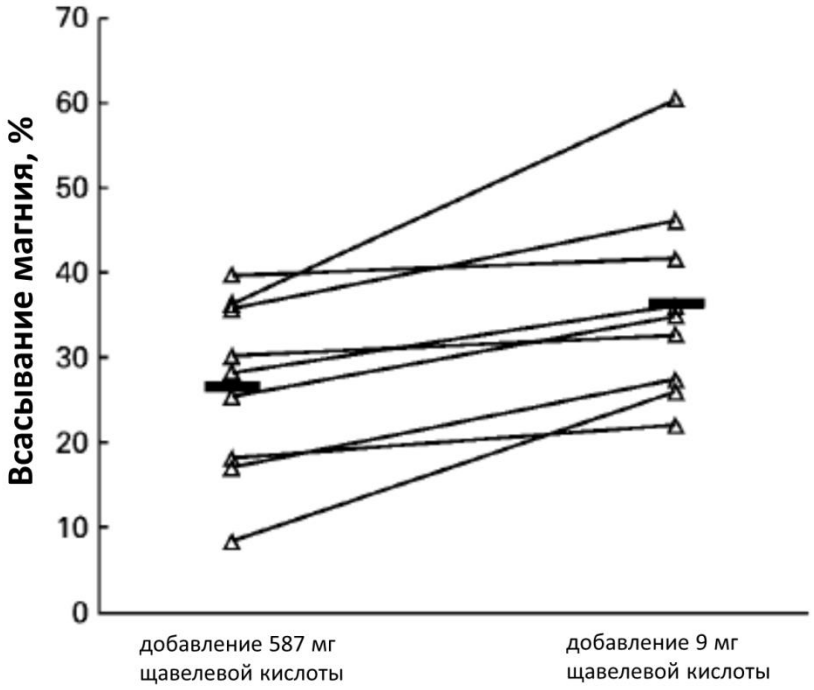
Всасывание магния обратно пропорционально суточному потреблению кальция (Рис. 6). Тем, не менее, дотации магния в эксперименте увеличивает минеральную плотность костной ткани за счет улучшения костного метаболизма только при условии адекватного потребления кальция с диетой *(Bae Y.J., Kim M.H., 2013)*.

Рис. 6. Обратная корреляция между суточным потреблением кальция и всасыванием магния в кишечнике (на 13-17 сут. эксперимента).



Всасывание магния значительно ниже на фоне приема овощей с высоким содержанием щавелевой кислоты и ее солей, оксалатов (например, шпината) по сравнению с овощами с низким содержанием щавелевой кислоты (например, капустой). В клиническом исследовании здоровых добровольцев (n=9) участники получали либо 100 г белого хлеба без фитатов и 300 г шпината (587 мг щавелевой кислоты; 120 мг магния) либо белый хлеб и 300 г капусты (9 мг щавелевой кислоты; 115 мг магния). Всасывание магния была достоверно ниже в случае использования в диете шпината (27±10%) по сравнению с капустой (37±12%, p=0.01, Рис. 7) *(Bohn T. et al., 2004)*. Таким образом, наличие в шпинате и в капусте почти равного количества магния не означает одинаковое всасывание, т.к. содержание магния в шпинате отчасти нивелируется высоким содержанием щавелевой кислоты.

Рис. 7. Всасывание магния на диете с высоким содержанием щавелевой кислоты (300 гшпинатасодержат587 мг щавелевой кислоты) или диеты с низким содержанием щавелевой кислоты (300 г капусты, 9 мг щавелевой кислоты).



Данные о влиянии *лактозы* на всасывание магния противоречивы. С одной стороны утверждается, что лактоза улучшает всасывание магния и марганца из детских молочных смесей *(Ziegler E.E., Fomon S.J., 1983)*. С другой стороны в эксперименте было показано, что добавление лактозы к пище не оказывает никакого влияния на усвоение магния *(Beynen A.C, Yu S., 2003)*.

. Воздействие на выведение магния кофеина, алкоголя, синтетических пищевых добавок и поллютантов

В современном питании магний является одним из наиболее «пострадавших» микронутриентов. На фоне снижающегося тренда потребления свежих, экологически чистых продуктов (прежде всего, зелени, овощей, орехов) и утраты разнообразия питания наметилась крайне негативная тенденция все большего использования в питании «веществ-вытеснителей» магния (искусственные красители, энергетические кофеин-содержащие напитки, напитки типа «кола», пересоленная еда, раннее употребление алкоголя, курение и т.д.).

На «магний-дефицитный тренд» в питании указывает крупномасштабное исследование в США NHANES. Исследовались когорты детей 1-5 лет в разные годы. Исследования NHANESв периоды 1976-1980

годы, 1988-1994 и 2001-2006 годы показали, что в 1976-1980 годы, примерно 85% детей потребляли молоко, в то время как в 2001-2006 годы только 77% детей 1-5 лет потребляли молоко. Если в 1976-1980 гг потребление цветного и ароматизированного молока (содержащего искусственные розовые красители и ароматизаторы вишни, ананаса, клубники и т.д.) было относительно низким (менее 3%), то к 2006 году оно увеличилось до 14% ($p<0,001$). Потребление фруктовых соков, лимонадов в исследовании NHANES также резко возросло. Так, к 2006 году уже более 50% населения США стали употреблять пакетированные соки по сравнению с 30% в 1976-1980 гг ($p<0,001$) *(Fulgoni V.L., Quann E.E., 2012)*. Также до 30% детей в США к 2006 стали употреблять т.н. «безалкогольные напитки» и лимонады, напитки типа «кола» содержащие большое количество красителей и следовые дозы магния. Распространенное заблуждение и о том, что фруктовый сок является источником магния для детей. Даже 100% соки, потребляемые в количестве 1 литр/сут, могут компенсировать не более 11% суточной потребности в магнии, а безалкогольные напитки вообще не являются источниками каких либо микронутриентов, в том числе и магния *(Vanaelst B. etal., 2013)*.

Некоторые компоненты продуктов питания могут стимулировать диурез, что будет усугублять дефициты магния, кальция и других минералов. В клиническом исследовании здоровых добровольцев (n=17, возраст 17-41 лет) участники получали 300 мг/сут элементного магния и двукратно принимали кофеин в дозе 3 мг/кг в 7:00 и в 10:00. После приема второй дозы кофеина уровни магния в моче резко возрастали до 16:00; в период с 16:00 до 1:00 следующих суток не было отмечено достоверного повышения экскреции магния. В целом, было показано, что потребление кофеина усиливало суточные потери магния с мочой *(Kynast-Gales S.A, Massey L.K., 1994)*.

Этанол, входящий в состав алкогольных продуктов (в т.ч. пива, алькоголь-содержащих коктейлей, водки и т.п.) также резко стимулирует усиление потерь электролитов, в т.ч. магния. Употребление алкоголя приводит к 2-3-кратному увеличению экскреции магния *(Romani A.M., 2008)*. Симптоматика алкоголизма и возникающие на фоне приема алкоголя патологии обусловлены, отчасти, именно возникающей недостаточностью магния (жажда, озноб, беспокойство, судороги, алкогольная эпилепсия, делирий, тахикардия, алкогольная кардиомиопатия и т.д.) *(Rivlin R.S., 1994)*. При этом,даже «умеренные» дозы алкоголя (<30 мл этанолового эквивалента в сутки) приводили к повышенной экскреции кальция и магния по сравнению с контрольной группой непьющих испытуемых *(Rylander R et al., 2001)*.

Прием этанола в количестве 0.5 г/кг (т.е. приблизительно тех же 30..35 мл в расчете наэт. экв.) в течение 15-25 мин приводит к усиленному диурезу и к мочеиспусканию не позднее чем через 1-2 часа. Эффект дозозависим и количество выводимой мочи возрастает пропорционально количеству выпитого алкоголя. Следует отметить, что с мочой выводится менее 1% от потребленного алкоголя и продуктов его биотрансформации; остальная часть алкоголя и его продуктов оказывает токсическую нагрузку на печень, легкие и другие органы *(Jones A.W., 1990)*.

Потенциальную угрозу для истощения магниевого депо представляют ярко окрашенные сладости, печенье, конфеты, газированные напитки, консервы, которые содержат синтетические консерванты и красители, стимулирующие развитие не только дефицита магния, но игиперактивности. Например, вСаутгемптонском исследовании детей была установлена корреляция между пищевыми добавками Е102, Е104, Е110, Е122, Е124, Е129, приводящим к потерям магния, и стимулирующим развитие гиперактивности у детей *(McCann D. et al., 2007)*. В исследовании была взята группа из 153 детей 3 лет и 144 детей 8..9 лет. В течение 6 недель, дети не употребляли пищевых продуктов, содержащих использовавшиеся в исследовании красители. В течение 1-ой, 3-ей, 5-ой недель все дети получали только сок-плацебо (без красителей и бензоата натрия); в течение 2-ой, 4-ей, 6-ой недель группа детей была рандомизирована на получение 300 мл/сут сока со смесью красителей (смесь «А» или смесь «В»). Для 3-летних детей, смесь «А» включила 20 мг искусственных пищевых красителей (5 мг «желтый закат» [Е110], 2.5 мг кармоизин [Е122], 7.5 мг тартразин [Е102], и 5 мг «пунцовый 4R» [Е124]) и 45 мг бензоата натрия [Е211]). Смесь «В» включила 30 мг искусственных пищевых красителей (7.5 мг «закат желтый», 7.5 мг кармоизин, 7.5 мг «хинолиновый желтый» [Е110] и 7.5 мг «красный очаровательный» [Е129]) и 45 мг бензоата натрия. Результаты исследования показали, что прием смеси красителей в течение всего одной недели приводил к достоверному повышению показателей гиперактивности по шкале GHA как у детей 3 лет, так и у детей 8..9 лет *(McCann D. et al., 2007)*.

Фосфаты, добавляемые в сосиски, сардельки, колбасуи др. мясопродукты не только удерживают влагу и способствуют сохранению розоватого цвета, но и затрудняют усвоение магния. Пересоленная пища, вследствие увеличения салиуреза и диуреза под действием хлорида натрия, приводит к неизбежным потерям магния *(Гришина Т.Р., 2007)*. Повышенное потребление насыщенных твёрдых жиров (сливочное масло и др. молочные продукты, низкокачественная, жирная говядина и свинина, маргарин)

затрудняет усвоение магния. Избыток в пище и в воде таких загрязнителей, как свинец, пестициды, полихлорированные бифенолы, полифторалкилы также негативно сказывается на обеспеченности магнием.

Важно отметить, концентрация магния в плазме крови претерпевает циркадианные изменения. В частности, в период суток с 3:00 до 5:00 отмечаются наиболее низкие за сутки концентрации магния *(Torshin I.Yu., Gromova O.A., 2011)*. Поэтому, прием препаратов магния можно перенести на вечер (чтобы профилактировать избыточное падение уровней магния в крови) или на утро (чтобы быстрее восстановить уровни магния).

Компенсация недостаточности магния с использованием специальной диеты кажется оптимальным решением проблемы дефицита магния в организме. Между тем, приведённые выше данные свидетельствуют о том, что даже пища с формально высоким содержанием магния может характеризоваться низкой биоусвояемостью магния. Более того, многочисленные синтетические пищевые добавки в виде красителей, консервантов и т.п. сами по себе провоцируют дефицит магния. Высококалорийная диета с избытком насыщенных жиров и соли, алкоголя, недостатком клетчатки, инулинов и продуктов-доноров позитивной микробиоты (лактобактерий и др.) не только не обеспечивает человека достаточным количеством магния, но и провоцирует провоспалительный ответ, нарушая иммунную защиту организма.

Заметим также, что биодоступность магния и других микроэлементов из фармацевтических форм и пищевых продуктов зависит не только от состава пищи и наличия, например, фитатов или оксалатов, но, также, и от состояния ЖКТ. Например, снижение секреции соляной кислоты желудочного сока, вместе с изменениями в проницаемости слизистой оболочки кишечника, может заметно снижать всасывание питательных веществ – факт, полностью игнорируемый при формулировке рекомендаций по питанию и потреблению микроэлементов. Сниженная кислотность желудочного сока будет способствовать резкому снижению всасывания магния из такой фармацевтической формы как оксид магния (который может всасываться в организме только при условии растворения в соляной кислоте желудка) *(Gibson R.S., 2007)*.

Поэтому, компенсация дефицита магния должна быть комплексной. На фоне рекомендаций по оптимизации диеты (исключения «синтетической» высококалорийной, жирной пищи, включения продуктов-доноров магния с низким содержанием фитатов, дополнение диеты клетчаткой и инулин-

содержащими продуктами и т.д., см. выше) следует также обеспечить прием достаточного количества элементного магния в составе органических солей - лактата магния, цитрата магния, аспарагината магния, оротата магния, пироглутамата магния и др.

Методы определения магния

В последние годы, благодаря результатам крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований, стала очевидной взаимосвязь между дефицитами микронутриентов и широко-распространенными хроническими патологиями. Например, дефициты витамина D (Kabadi, 2012), селена (Laclaustra, 2009) и магния (Kao, 1999) являются независимыми факторами риска артериально гипертонии и сахарного диабета 2-го типа. Дефицит витамина D связан с повышенным риском ИБС (Громова О.А., Торшин И.Ю., Томилова И.К., 2011), обеспеченность магнием способствует сохранению депо витамина D в организме (Deng, 2013) и др.

На взаимосвязь между обеспеченностью магнием и сердечнососудистой патологией первыми обратили внимание кардиологи. Вследствие внутриклеточного дефицита магния увеличивается активность синусового узла, что укорачивает время атриовентрикулярной передачи, снижает абсолютную рефрактерность и удлиняет относительную рефрактерность. Результаты мета-анализа, представленные в работе (Ioannidis, 2001), указывают на достоверную корреляцию между магниевым дефицитом и риском возникновения инфаркта миокарда, а также на позитивную статистику предотвращения инфарктов при коррекции магниевого дефицита.

В настоящее время, оценка данных электрокардиограмм (ЭКГ) является важным диагностическим инструментом для контроля дефицита магния. Классическими признаками дефицита магния по ЭКГ являются расширение интервала QT, увеличение продолжительности QRS, депрессия сегмента ST, экстрасистолия и повышенная ЧСС. Например, в работе (7) эффективность лечения оротатом магния контролировалась по клиническим признакам и по ЭКГ (наблюдали уменьшение сердцебиения в покое, головной боли, снижение систолического и диастолического АД, достоверное (в 2 раза) уменьшение QTd; через 12 месяцев терапии на 30% сократилось число пациентов с желудочковыми экстрасистолами и с поздними потенциалами желудочка. В группе плацебо отмечено увеличение продолжительности QRS и QTd, числа поздних потенциалов желудочков (Степура О.Б., Остроумова О.Д. 2010).

Лабораторная диагностика дефицита магния также является важным компонентом верификации диагноза недостаточности магния и заключается в определении содержания (концентрации) ионов магния в различных биосубстратах – в цельной крови, в эритроцитах, в плазме и в сыворотке крови, в слюне, в суточной моче, в ногтях и в волосах. Наиболее часто используется определение уровней магния в плазме и в сыворотке крови.

Однако, значения уровней магния в плазме или в сыворотке далеко не всегда позволяют установить истощенность магниевого депо магния у пациента.

Например, в исследовании группы 56 студентов в состоянии хронического стресса (период сессии) с диагнозом «астения» (R53 по МКБ-10), уровни магния в плазме крови (0.73±0.12 ммоль/л) достоверно не отличались от показателей в контрольной группе (0.78±0.21 ммоль/л). В то же время, у многих участников исследования с астенией было установлено «истощение» уровнем магния в эритроцитах (N=27, Mg(эр.)<1.0 ммоль/л) и даже сверхнизкие уровни магния в эритроцитах (N=9, Mg(эр.)<0.1 ммоль/л), при норме Mg(эр.) 1.65-2.65 ммоль/л), что свидетельствует о глубоком истощении магниевого депо в эритроцитах при астении (Громова О.А., Калачева А.Г. 2011).

Не менее интересно, что феномен «сверхистощения эритроцитов по магнию» весьма характерен для пациентов психиатрического стационара с пограничными нервно-психическими расстройствами (ПНПР, такие как F07 «Расстройства личности и поведения вследствие дисфункции головного мозга», F21 «Шизотипическое расстройство» и F34 «Хронические аффективные расстройства»). Нами была установлена чрезвычайно высокая распространенность сверхнизких уровней магния в эритроцитах (Mg(эр.)<0.3 ммоль/л) среди пациентов с ПНПР по сравнению с контролем (пациенты без ПНПР, Mg(эр.) 1.62±0.48 ммоль/л). Поэтому, лабораторная диагностика дефицита магния должна, по возможности, включать определение уровней магния в нескольких биосубстратах.

Основные показания к диагностике обеспеченности магнием и определения концентраций магния в организме. Пример опросника для оценки дефицита магния.

Наиболее типичными показаниями к назначению определения уровня магния в сыворотке крови являются:

- неврологическая патология (тетания, гипервозбудимость, тремор, судороги, гипотония мышц);
- почечная недостаточность;
- сердечная аритмия;
- оценка состояния щитовидной железы (гипотиреоз);
- надпочечниковая недостаточность.

Повышение уровня магния в сыворотке крови (гипермагнеземия, гипермагниемия) характерно для следующих состояний:

1. острая и хроническая почечная недостаточность;
2. ятрогенная гипермагниемия (передозировка препаратов магния или магниевых антацидов);
3. гипотиреоз;
4. обезвоживание;

5. надпочечниковая недостаточность.

Валидированные опросники по выявлению дефицита магния также могут использоваться в диагностике дефицита магния. Ниже представлен опросник разработанной на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА МЗ РФ. Веса признаков в баллах в опроснике соотносятся с концентрацией магния в плазме крови и в эритроцитах (Таблица 1).

Таблица 1**.** Пример опросника для установления дефицита магния (Громова О.А., Калачева А.Г., Лиманова О.А., Гришина Т.Р., 2003)

Общие данные и особенности конституции пациента	**Признак**	**Балл**
	ИМТ<20 кг/м2 (вес в кг: рост в метрах в квадрате)	-2
	ИМТ>26 кг/м2 (вес в кг: рост в метрах в квадрате)	-3
	Астеничная конституция, «хрупкое» телосложение	-2
	Легко растяжимая кожа	-1
	Плоскостопие	-1
	Гипермобильность суставов	-1
	Пролапс митрального клапана	-1
	Опущение почки, желудка	-1
	Аномалии прикуса	-1
	Сколиоз	-1
	Варикозное расширение вен	-1
	Рефлюксы	-1
	Регулярные запоры	-1
Анамнез, жалобы	**Признак**	
	Рахит в анамнезе	-2
	Роды в анамнезе 1	-1
	Роды в анамнезе 2	-2
	Роды в анамнезе 3 и более	-3
	Кариес зубов, пародонтоз в анамнезе	-2
	Кариес зубов, пародонтоз в наст. время	-3
	Ногти тонкие, медленно растут	-1
	Волосы тонкие, медленно растут	-1
	Кожа тонкая, легко ранится	-1
	Быстрая физическая утомляемость	-2
	Тахикардия	-2
	Перебои в области сердца	-2
	Боли в области сердца	-2
	Одышка при физической нагрузке	-2

	Зябкость	-2
	Чувство нехватки воздуха	-3
	Склонность к отекам	-2
Признаки нарушений процессов возбуждения-торможения в ЦНС	Гиперакузия	-3
	Судороги мышц (часто – икроножных)	-3
	«Ком в горле»	-3
	Синдром «беспокойных ног»	-3
	Тик	-3
	Писчий спазм	-2
	Подергивание мышц спины	-2
	Апное во сне, храп	-2
	Спазмы в животе, неустойчивый стул	-2
	Головные боли	-2
	Головокружения, обмороки	-2
	Мелькание «мушек» в глазах	-2
	Плохая переносимость яркого света	-2
	Раздражительность**,** нарушения сна, беспокойный сон	-2
Фармакотерапия	**Признак**	
	Глюкокортикоиды внутрь, в/в, в/м *(уровень доказательности А),* исключая ингаляционные глюкокортикоиды.	-3
	Эстроген-содержащие препараты (средства для контрацепции)	-3
	Диуретики *(уровень доказательности А)*	-3
	Циклоспорин и другие иммунодепрессанты *(уровень доказательности А)*	-3
	Антибиотики *(уровень доказательности А, при курсе более 6 мес)*	-3
Премиальные баллы	Регулярный прием витаминно-минеральных комплексов без магния или с оксидом магния (не менее 2 мес)	+3
	Регулярный прием лечебной минеральной воды с повышенным содержанием магния (от 2 мес)	+10
Особенности стиля жизни	**Признак**	
	Алкоголь, более 20 мл/сут в пересчете на этиловый спирт (60 мл 40-градусной водки, 200 мл 12-градусного вина, или 0,5 литра 4..6-градусного пива) (1 раз/нед. и более)	-5
	Употребление наркотиков (1 раз/нед. и	-20

	более)	
	Курение более 1 пачки в день	-5
	Пребывание в сауне (1 раз/нед. и более)	-5
	Интенсивные физические нагрузки (2 раз/нед и более), тяжелый физический труд, профессиональное занятие спортом (искл. шахматы, шашки, стрельба).	-5
	Профессиональные вредности - работа в горячем цеху (сталеплавильное, пекарское производство, стеклодувное и проч.), - работа с веществами – вытеснителями магния (нефте-химическое производство, автозаправки, свинцово-цинковое производство, угледобыча и проч), работа связанная с пересечением часовых поясов, ночная работа (летный состав, машинисты поездов, медицинский персонал и проч.)	-5
Особенности диеты	**Признак**	
	Потребление сахара (более 6 ч.л./сут)	-5
	Потребрение поваренной соли (более 4 г/сут)	-5
	Использование мягкой питьевой воды	-3
	Регулярное употребление соленых продуктов, использование соли дополнительно для «досаливания» пищи	-5
	Свежие зеленолистные растения (капуста: брокколи, белокочанная, брюссельская, кольраби и т.д., салат) 400 г/сут, 2-3 раза нед	+5
	Рыба и морепродукты (кальмары, осьминоги, крабы, устрицы, креветки)	+5
	Препараты магния	+10

Ключ:	
0 и более баллов (0 … +60)	*Дефицит магния маловероятен,* Рекомендуется поддерживать существующий рацион питания, применения препаратов магния
-10..-1	*Легкий риск дефицита магния,* Требуется коррекция рациона питания, прием препаратов

	органического магния (300-450 мг/сут), пиридоксина (10-20 мг/сут)
-20..-11	*Умеренный риск дефицита магния* Требуется коррекция рациона питания, прием препаратов органического магния (400-450 мг/сут), пиридоксина (10-20 мг/сут), коррекция режима физической активности
-21 баллов и менее	*Значительный риск дефицита магния,* Требуется коррекция рациона питания, прием препаратов органического магния (450-600 мг/сут), пиридоксина (10-20 мг/сут) коррекция режима физической активности, регулярное наблюдение врача

32.2. Методы лабораторной диагностики дефицита магния

Способы определения магния в биологических жидкостях включают: преципитацию; комплексонометрию и спектрофотометрию; плазменно-абсорбционную спектроскопию; электро-термальную абсорбционную спектроскопию; ионоселективную потенциометрию; плазменно-эмиссионную спектрофотометрию; ферментативные методы. (9). Первым методом определения магния была преципитация, количество преципитата измеряли гравиметрически или по содержанию фосфата. Позже было предложено преципитировать магний гидроксихинолином; были разработаны комплексонометрические подходы (Holasek, 1952; Cjessing, 1960). Сейчас эти методы представляют исторический интерес а, практически, используются атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС), спектрофотометрия (колориметрия), флюорометрический и ферментативный методы (Таблица 2) (Вощул, 2006).

Таблица 2. Основные физикохимические методы определения магния в биосубстратах.

Метод	**Принцип метода**	**Примечания**
Атомно-абсорбционная спектроскопия	Измерение поглощения света возбужденными ионами Mg^{2+}	Референтный метод
Колориметрия	Измерение светопоглощения в полосе 520 нм при образовании комплекса Mg^{2+} с ксилидиновым синим	Высокая чувствительность, недопустим гемолиз образцов

Ферментативный метод	Измерение скорости реакции Mg^{2+}·АТФ + D-глюкоза D-глюкоза-6-фосфат + Mg^{2+}·АДФ, катализируемой ферментом гексокиназой	Используется в автоматических анализаторах
Флуорометрия	Анализ флуоресценции комплекса Mg^{2+}·кальцеин в диапазоне 420..530 нм	Высокая чувствительность, но возможно паразитное тушение флуоресценции

Наиболее чувствительным и точным методом является *атомно-абсорбционная спектроскопия (ААС)*, с помощью которого возможно определение концентрации общего магния в эритроцитах, в клетках крови и в любых других биосубстратах. Атомарный спектр магния характеризуется выраженной полосой поглощения (абсорбции) светового излучения в области 285.2 нм, что и позволяет устанавливать измерять концентрацию магния с высокой точностью и специфичностью. Однако, этот метод требует довольно сложной процедуры пробоподготовки и не всегда удобен для анализа большого количества образцов и для проведения анализа требуется комплекс сложной специальной аппаратуры.

В клинической практике наиболее широко используется *спектрофотометрия (колориметрия)*, когда уровни магния в биосубстратах оцениваются по интенсивности окраски комплексов Mg с определенными красителями («титановым желтым» (Kunkel, 1947), «ксилидиновым синим» (В.В. Меньшиков, 2007) и др.). Наиболее чувствительным и специфичным к ионам магния является колориметрический метод определения магния с красителем «ксилидиновым синим». В кислой среде это вещество существует в виде окрашенного в красный цвет недиссоциированного соединения, в слабощелочной — в виде однозарядного иона синего цвета, а в сильнощелочной — в виде двухзарядного иона красного цвета. С ионом магния образуется устойчивый окрашенный в красный цвет комплекс.

Флюорометрический метод определения магния основан на образовании комплексов магния с кальцеином, кальмагином, 8-гидроксихинолином и рядом других лигандов. Например, при использовании 8-гидроксихинолина образуется хелатный комплекс с максимумом возбуждения при длине волны 420 нм и испускания – при 530 нм. Существуют дополнительные модификации метода: например, добавление этиленгуанинтетраацетата натрия предотвращает реакцию с кальцием и др.

Для автоматизированного анализа наиболее приемлемым является *ферментативный метод* определения содержания магния. Принцип этого метода заключается специфическом взаимодействии магния с активными центрами таких гликолитических ферментов как гексокиназа и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. Эти ферменты действуют на различные производные глюкозы и в ходе реакции при избытке субстрата образование НАДФН

пропорционально концентрации комплекса Mg-АТФ. Определение магния ферментативным методом хорошо согласуется с данными высокочувствительного атомно-абсорбционного анализа (Вощул В.И. 2006).

32.2.1. Уровни магния в крови

Содержание ионов Mg^{2+} во всем объеме крови составляет, в среднем, всего 3 ммоль (~70 мг), т.е. менее 1% от общего количества магния в организме (20..28 г). В максимальных количествах магний концентрируется в костях (60-65%) и в мышцах (25-30%) (Barbagallo, 2009). Таким образом, кости и мышцы представляют собой основное «депо» магния в организме, а кровь служит переносчиком магния между тканями.

В организме существуют специальные молекулярные механизмы, которые поддерживают концентрацию магния в плазме крови в определенном диапазоне (условно, 0.7…1.2 ммоль/л) за счет регуляции обмена магния с клетками и почечной реабсорбции. Внутриклеточная концентрация магния находится приблизительно в таком же диапазоне (условно, 0.5-1.0 ммоль/л) (Alberts, 1994). Обмен магния между плазмой крови и клетками тканей депо можно, условно, представить происходящим по принципу сообщающихся сосудов: при бóльшей концентрации магния в плазме происходит его поступление внутрь клеток, а при бóльшей концентрации магния внутри клетки магний выводится в плазму крови.

Достигая почек и проходя через мембраны клубочков, плазма крови отфильтровывается от форменных элементов и белков крови. Образовавшаяся первичная моча поступает в противоточно-множительную систему канальцев почки, где происходит обратное всасывание магния в плазму крови. Белки TRPM6 и TRPM7 (transient receptor potential cation channel) (Chubanov, 2004) и CASR (Ca^{2+}/Mg^{2+}-чувствительный рецептор) регулируют реабсорбцию магния в почечных канальцах. Благодаря высокой чувствительности к небольшим изменениям в концентрациях магния в плазме крови, эти белки действуют как сенсоры (датчики), реагирующие на концентрацию магния. При пониженных уровнях магния в плазме, реабсорбция магния в почках растет. И, наоборот, при избыточной концентрации магния в плазме крови, реабсорбция существенно снижается. Тем самым, осуществляется поддержание определенного диапазона концентраций ионов Mg^{2+} в плазме крови в динамике.

Из приведенного выше описания молекулярно-физиологического механизма регуляции уровней магния в плазме следует очень важный вывод. Обмен магния между клетками тканей и плазмой крови – медленный процесс (часы - дни), а реабсорбция магния в почках – процесс гораздо более интенсивный (минуты-часы). Поэтому, вследствие существования специальных механизмов регуляции концентрации магния в плазме, *уровни магния в тканях депо (т.е. костях и мышцах) могут быть существенно истощены на фоне «нормальных» уровней магния в плазме крови*. Поэтому, с физиологической точки зрения, установление диагноза недостаточность магния (E61.2) не может делаться только на основании измерении уровней

магния в крови, требует оценки клинической симптоматики дефицита магния и, возможно, дополнительной информации (например, магний в *суточной моче, слюне, волосах*).

При анализе содержания магния в крови концентрации магния определяются в *цельной крови, в плазме крови, в сыворотке крови* и, отдельно, в *эритроцитах*. Для установления состояния магниевого депо у пациента желательно определять уровни магния во всех этих биосубстратах крови, т.к. каждый из этих анализов привносит важную дополнительную информацию о пациенте. Например, содержание магния в *цельной крови* указывает на уровни магния во *всех* форменных элементах крови и в сыворотке. Вычитая из этого показателя содержание магния в *эритроцитах и в сыворотке*, становится возможным оценить содержание магния в лимфоцитах. Различие между уровнями магния в плазме и в сыворотке указывает на количество магния, связанного с белковой фракцией плазмы крови и т.д. В клинических исследованиях, эти показатели содержания магния в крови зачастую определяются по отдельности, что существенно огрубляет данные о магниевом статусе пациента и не позволяет сравнивать результаты различных исследований.

В клинической практике, в качестве биомаркера дефицита магния длительное время используется определение уровней магния в *сыворотке крови*. В РФ приняты следующие референтные значения для уровней магния в сыворотке: 2 дня – 5 мес, 0.62 - 0.91 ммоль/л; 5 мес – 6 лет, 0.70 - 0.95 ммоль/л; 6 – 12 лет, 0.70 - 0.86 ммоль/л; 12 – 20 лет, 0.70 - 0.91 ммоль/л; старше 20 лет, 0.66 - 1.07 ммоль/л. Определение магния именно в сыворотке обусловлено не тем, что это самый «информативный» биосубстрат, а тем, что это технически удобно – ведь уровни других электролитов (натрия, кальция, хлора) определяются именно в сыворотке.

В настоящее время, в клинической практике стали чаще определять уровни магния в плазме, что несколько более физиологично, т.к. магний взаимодействует с белками плазмы крови. В отличие от референтных значений магния в сыворотке, *референтные значения магния в плазмы должны быть, безусловно, выше* (т.к. в плазме часть магния связывается белками, которые отсутствуют в сыворотке). Кроме того, проведенные за последние 30 лет эпидемиологические исследования указывают на необходимость установления референтных значений магния в плазме крови в контексте коморбидной патологии.

Так как референтные значения для уровней магния в плазме четко не установлены, очень часто возникает путаница - референтные значения для уровней магния в сыворотке крови (0.66 - 1.07 ммоль/л для взрослых) приписываются определяемым в настоящее время уровням магния в плазме (для которых нижняя граница интервала нормы не может составлять менее 0.80 ммоль/л, см. далее). *Отождествление уровней магния в плазме с уровнями магния в сыворотке является грубейшей диагностической ошибкой*, недопустимой для профессионального врача.

Референтные значения уровней магния в различных биосубстратах крови являются активным направлением современных клинических исследований. Особое значение имеют результаты крупномасштабных исследований, которые позволяют оценить применимость тех или иных референтных значений (предлагаемых, как правило, на основе каких-то «экспертных соображений», а не на анализе клинических данных) к большим выборкам населения.

Результаты крупномасштабных клинико-эпидемиологических исследований показали, что уровни магния в плазме менее 0.80 ммоль/л соответствуют статистически значимому повышению риска многочисленных хронических патологий. Например, исследование 1679 пациентов указало, что риск смерти от инфаркта миокарда был ниже в группе с высокими уровнями магния (>0.83 ммоль/л считая по уровню магния в плазме), чем в группе с меньшими уровнями (<0.75 ммоль/л): относительное снижение риска составило 36% (Швеция, 2000) (Rubenowitz, 2000).

В проведенном нами в России скрининговом исследовании уровней магния в плазме крови и в эритроцитах в условиях многопрофильного стационара вошло более 2000 пациентов и 500 здоровых добровольцев 18-90 лет. Анализ собранного материала современными методами интеллектуального анализа данных показал, что уровни магния в плазме крови менее 0.80 ммоль/л достоверно ассоциированы с повышенным риском таких состояний, как E66.3. Избыточный вес, G47.8. Нарушения сна, R56.8. Судороги, H52. Миопия, I63.0. Ишемический инфаркт мозга, I10. Эссенциальная первичная гипертония, I34.1. Пролапс митрального клапана, F43.0. Острая реакция на стресс, I20.0. Нестабильная стенокардия, N94.3. Предменструальный синдром, E11.7 E11.8. Инсулиннезависимый сахарный диабет, I47.9. Пароксизмальная тахикардия неуточненная, и ряда других. Низкий уровень магния в плазме крови (т.е. менее 0.80 ммоль/л) был обнаружен у 956 пациентов, что показывает высокую распространенность дефицита магния. Важно отметить, что число диагнозов по МКБ-10, отражающее степень проявления коморбидности, показало достоверную корреляцию с уровнями магния в плазме крови и в эритроцитах. Так, *в группе здоровых (пациенты, проходившие диспансеризацию) средние уровни магния в плазме крови составили 0.92±0.07 ммоль/л* (95% Д.И. 0.82-0.96), в эритроцитах - 2.45±0.66 ммоль/л (95% Д.И. 1.71-3.56). Даже при наличии у пациента только одного диагноза из 142, уровни магния были достоверно снижены (плазма, 0.86±0.19 ммоль/л, эритроциты - 1.74±0.57 ммоль/л). *При наличии 2 двух и более диагнозов, средние уровни магния в плазме были ниже 0.8 ммоль/л*, что наглядно подтверждает взаимосвязь дефицита магния и повышенным риском коморбидных патологий. Результаты этого крупномасштабного скринингового исследования позволили сделать вывод, что оптимальные уровни магния в плазме крови, соответствующие минимальному риску исследованных диагнозов для лиц 18 лет и старше, лежат в диапазоне 0.80-0.85 ммоль/л (Громова О.А., Калачева А.Г. с соавт. 2013).

Среди форменных элементов крови, *лимфоциты* наиболее выраженно реагируют на стимуляцию альдостероном, инсулином и триглицеридами. У пациентов с *гиперальдостеронизмом* уровни Mg^{2+} в лимфоцитах значительно ниже (203±56 мкмоль/л), чем в группе здоровых контролей (291±43 мкмоль/л, p=0,001) (Delva, 2000). *Инсулин* дозозависимо увеличивает уровни Mg^{2+} магния в лимфоцитах человека (инсулин - 301±30 мкМ, контроль - 227±14 мкМ, p<0,0001, N=12) (Delva, Degan, Trettene et al. 2006). *Гипертриглицеридемия* характеризуется сниженной концентрацией Mg^{2+} в лимфоцитах: при гипертриглицеридемии, 235±10 мкмоль/л, в контрольной группе - 294±8 мкмоль/л (Delva, Pastori, Degan et al. 1998). Поэтому, у пациентов с гиперальдостеронизмом, алкоголизмом, соле-зависимой формой артериальной гипертонией, триглицеридемией, инсулинрезистентностью и диабетом, лабораторная оценка дефицита магния должна включать определение магния в лимфоцитах.

Недооценённым биомаркером для определения дефицита магния является измерение *уровней магния в цельной крови*. Анализ взаимосвязи между риском эпилепсии, нарушениями электролитного баланса, заболеваниями пациентов в анамнезе и другими данных о пациентах показал, что уровни калия и магния в цельной крови позволяют отличить 70% пациентов с эпилепсией от 90% пациентов контрольной группы. Средняя аккуратность распознавания пациентов с эпилепсией составила 72% (ложно-негативная ошибка классификации – 27% пациентов, ложно-позитивная – 14% пациентов). Была установлена область сниженных значений уровней калия и магния в цельной крови (К(ц)<54 ммоль/л, Mg(ц)<1.2 ммоль/л), которая соответствует 11-кратному повышению риска эпилепсии по сравнению с контрольной группой .

Концентрация магния в спинномозговой жидкости, в эритроцитах и в других биосубстратах является независимой характеристикой состояния магниевого депо организма. Соответствующие нормы магния приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Референтные значения магния в эритроцитах, суточной моче и спинно-мозговой жидкости (Тиц, 2001).

Субстрат	**Норма**	**Единицы измерения**	**Метод определения**
Эритроциты	1,65–2,65	ммоль/л	ААСФ
Суточная моча	3,0–50	ммоль/сут	ФТЖ
Спинномозговая жидкость	1,1–1,5	ммоль/л	ААСФ

ААСФ – атомно-абсорбционная спектрофотометрия; ФТЖ – фотометрия с титановым желтым.

Норма магния может оцениваться в различных клетках. При этом, они не только по-разному концентрируют магний (*лимфоциты* > *фагоциты* > *тромбоциты* > *эритроциты*). Изменение уровня магния в разных клетках помогает интерпретировать уровень нарушения магниевого баланса. Так, снижение магния в *лимфоцитах* патогмонично для гиперальдостероновых влияний, алкоголизма, снижения иммунитета. Низкий уровень магния в *фагоцитах* обнаруживается при инфекционных заболеваниях, иммунодефицитных состояниях, опухолях. Снижение уровня магния в *тромбоцитах* свидетельствует о склонности к повышенному тромбообразованию. *Эритроцитарный* магний снижается при застойной сердечнососудистой недостаточности, ИБС, инфаркте миокарда, анемии, диабете, стрессе и пограничных нервно-психических расстройствах.

Референтные величины уровня магния в различных клетках находятся в периоде разработок. Нормы существуют для оценки ионизированного магния, а также для оценки магния в *эритроцитах, лимфоцитах, тромбоцитах* (Таблица 4). Низкий уровень магния в тромбоцитах свидетельствует о склонности к тромбозам и предагональном состоянии тромбоцитов.

Таблица 4. Референтные величины ионизированного магния и магния в клетках крови (Цыганенко, 2002).

Субстрат	**Уровень магния**
Ионизированный магний	0,46-0,6 ммоль/л
Эритроциты	0,19-0,21 фмоль/клетку
Лимфоциты	3,5-5,7 фмоль/клетку
Тромбоциты	0,07-0.12 фмоль/клетку

В неврологии, может быть актуальным определение **уровня магния в цереброспинальной жидкости (норма – 1-1,3 ммоль/л)**.

Нормы Mg и Ca (Святов, 1999):

Mg^{2+} (сыворотка) 0.82±0.09 ммоль/л
Mg^{2+} (эритроциты) 2.31±0.083 ммоль/л
Ca^{2+} (сыворотка) 2.43±0.091 ммоль/л
Ca^{2+} (эритроциты) 1.30±0.043 ммоль/л

Дефицит Mg++ (сыворотка) при остром инфаркте миокарда **0,455±0,023 ммоль/л**. Аналогичные значения магния в сыворотке наблюдаются у пациентов в острую фазу инсульта.

Для определения уровней магния в крови повсеместно используется колориметрический метод (стандарт ISO 15189). Верификация этого метода, проведенная в 2006-2007 годах в 4 клинических лабораториях Испании суммарно включила более 500 человек. Исследование показало, что колориметрический метод характеризуется точностью не менее 10% от абсолютных значений уровней магния в крови (Álvarez, 2008).

Кровь на анализ берется строго натощак, с 8:00 до 10:00. Согласно циркадианному ритму магния в плазме крови это время отражает среднюю концентрацию магния в плазме за сутки; исключается пищевой подъем уровня магния. Забор крови осуществляется из локтевой вены в количестве 3 мл. Жгут на руку желательно не накладывать, т.к. при сильном сдавливании уровень магния и кальция может быть завышенным вследствие микротравматизации.

Взятая кровь после забора подвергается центрифугированию не позднее 30-60 мин, т.к. отделение плазмы от клеток в более поздние сроки приводит к выходу магния в плазму из разрушающихся форменных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов и т.д.). Последнее завышает показатель магния в сыворотке и даже небольшой гемолиз приводит к значительному повышению показателя уровня магния. Поэтому, несвоевременно отцентрифугированная плазма не может использоваться для тестирования. Определение уровня магния в сыворотке крови проводят методом абсорбции с ксилидилом синим на автоанализаторе «Ultra» фирмы «Kone LabSystems» или других аналогах.

32.2.2. Уровни магния в моче

Содержание магния в биосубстратах крови не всегда отражает его внутриклеточный дефицит в тех или иных тканях организма. Уточнить ситуацию помогает *нагрузочный тест магнием* который может проводиться как посредством внутривенного введения сульфата магния, так и посредством однократного перорального приема определенного количества органических солей магния (300…1000 мг в расчете на элементный магний).

Нагрузочный тест является надежным методом для определения недостаточности магния. Например, при внутривенном проведении нагрузочного теста, пациенту вводят 30 ммоль сернокислого магния (в 0.5 л 5% раствора декстрозы) в течение 8-12 ч, одновременно собирая суточную мочу. Если за сутки после введения сульфата магния с мочой экскретируется менее 50% введенного магния, это указывает на существенное истощение магниевого депо организма, т.е. на скрытый дефицит магния. Оценка состояния пациента по реакции его организма на пробу с нагрузкой магнием является элементом персонализированной медицины, позволяющим достоверно устанавливать наличие скрытого дефицита магния («скрытого» с точки зрения показателей содержания магния в биосубстратах крови) (Кондаков А.В., Кобылянский А.Г., Тищенков В.Г., Титов В.Н. 2012).

Новорожденным вводят 0,12 мг/кг 25% раствора магния сульфата. Суточную мочу собирают с начала пробы. В норме, за сутки выводится 18-30 ммоль магния. **Дефицит** магния в организме устанавливается, если количество выведенного магния будет **менее 18 ммоль в сутки**. Несмотря на трудоемкость определения, нагрузочный тест и уровень магния в суточной моче довольно точно характеризуют состояние магниевого депо организма. Норма магния в суточной моче у взрослых составляет 3,0–5,0 ммоль/сут (Доскин, 1997). Референтные величины уровня магния и кальция в суточной моче у детей представлены в таблице 5.

Таблица 5. Магний и кальций в суточной в моче у детей (Полянцев, 1996)

Элемент	**Возраст**	**Содержание**
Магний	До 12 месяцев	20–40 мг/сут
	1 год–6 лет	40–80 мг/сут
	7–14 лет	80–200 мг/сут
Кальций	До 14 лет	1–1,5 мг/(кг х сут)

При диагностике дефицита магния рекомендуется опираться не только на физиологические величины содержания магния, но и совокупность клинических признаков. Экскреция магния с мочой у здорового взрослого человека составляет примерно 100 мг в сутки. *Измерения уровней магния в суточной моче предоставляют полезную диагностическую информацию.* В частности, наблюдения за когортой 5511 участников 28-75 лет, первоначально без установленной гипертонии (систолическое АД>140 мм рт, диастолическое АД>90 мм рт, или назначение антигипертензивных препаратов) проводились, в среднем, в течение 8 лет. За этот период у 1172 участников зарегистрировано развитие гипертонии. Средняя по когорте экскреция магния составила 3.8 ммоль/сут (95% ДИ 2.9-4.8 ммоль/сут). *Повышенная экскреция магния была ассоциирована с риском гипертонии* даже после поправок на возраст, пол, индекс массы тела, курение, потребление алкоголя, семейный и экскреции с мочой натрия, калия и кальция. Увеличение экскреции на каждые 2.72 ммоль/сут было связано с 21% снижением риска гипертонии (относительный риск 0.79. 95% ДИ 0.71-0.88) (Joosten, 2013).

Ретроспективное обследование более когорты пациентов с уролитиазом была установлена подгруппа пациентов с чрезвычайно низкой экскрецией магния (<43 мг/сут, n=235), у большинства пациентов уровни экскреции магния составили 43-246 мг/сут (n=1912). *Пациенты с пониженной экскрецией магния также характеризовались значительно меньшим суточным объемом мочи* и пониженной суточной экскрецией цитрата, кальция, оксалатов, мочевой кислоты и ($p<0.0001$), а также повышенной частотой рецидивов образования почечных камней (Schwartz, 2001) .

У пациентов с сахарным диабетом I-го типа суточная экскреция магния значимо повышена (6.86±3.5 ммоль/1 г креатинина/сут, контроль – 4.03±1.65 ммоль/г креатинина/сут, p=0.02), а средние концентрации Mg в эритроцитах были значительно ниже (1.41±0.56 ммоль/л, контроль - 2.94±1.13 ммоль/л, n=12, p<0.0001). Концентрация Mg эритроцитов было достоверно обратно пропорциональна экскреции Mg (r=-0.58, p=0.049) (Gurlek et al, 2008).

У пациентов с ферментной недостаточностью кишечника отмечены сниженные уровни магния в сыворотке крови (Mg 1.7 мг/дл, контроь - 2.0 мг/дл, p<0.001) *на фоне чрезвычайно сниженной экскреции магния с мочой* (в среднем,19 мг/сут, контроль - 127 мг/сут, p<0.001) (Fleming, 1996).

Важно отметить, что *характерной особенностью содержания магния в суточной моче как биомаркера дефицита магния является довольно широкая вариабельность значений измеряемой величины экскреции магния*. Например, обследование групп здоровых добровольцев (n=60. мужчины) показало, что уровни магния в сыворотке лежали в диапазоне 0.77-1.00 ммоль/л, вариация в уровнях магния в различных образцах от одного пациента составила 3.2%, а вариация уровней между пациентами – 7.4%. В то же время, интервал значений уровней магния в суточной моче был шире (1.31-4.76 мкмоль/мин/1.73 м2), причем значения экскреции магния характеризовались гораздо более широкой вариабельностью – 26% для индивидуальных пациентов, 36% - между пациентами. Уровни магния в сыворотке не коррелировали с уровнями магния в суточной моче, так что экскреция магния является независимым параметром, характеризующим дефицит магния и у пациента (Djurhuus, 1995).

Уровни магния в суточной моче позволяют оценить насыщение магниевого депо организма при приеме магний-содержащих препаратов и препаратов, влияющих на обмен магния. Например, в работе (Walker et al. 2003) сравнивалась относительная биодоступность аминокислотного хелата, цитрата и оксида магния при приеме 300 мг/сут элементного магния в течение 60 сут в группе 46 здоровых добровольцев. По оценке 24-часовой экскреции Mg с мочой, органические формы Mg цитрата характеризовались существенно большим всасыванием (p=0.033), чем MgO. При этом, цитрат Mg приводил к наиболее высокой средней концентрации Mg сыворотки по сравнению с другими методами лечения следующих как при однократном приеме (P=0.026), так и после 2-месячного курса (P=0.006). Курсовой прием цитрата магния также привел к достоверному повышению уровней магния в слюне (P=0.027), а прием оксида магния не приводил к каким-либо различиям по сравнению с плацебо (Walker et al. 2003).

32.2.3. Уровни магния в слюне

Для ранней диагностики дефицита магния используют исследование уровня магния в слюне. Определение магния в слюне проводят чаще всего колориметрическим методом (с ксилидиновым синим), слюну предварительно разводят в соотношении 1:5 (32). В норме, у взрослых

мужчин и женщин уровень магния в смешанной слюне составляет 0.4-0.9 ммоль/л, а у пожилых может быть несколько выше (Караков К.Г., Эльбекьян К.С., Маркарова Г.В. 2012). Важной особенностью анализа содержания магния в слюне является его малая инвазивность и оперативность определения уровня магния при различных патологических состояниях (Андрусишина И.Н. 2009).

В работе Девятов И.А. с соавт. (2013) была установлена *взаимосвязь между электролитным составом потребляемой воды и содержанием ионов в слюне*. В обработанной воде, прошедшей специальные стадии очистки («вода из-под крана»), магний присутствует в незначительных количествах. Употребление обработанной («смягченной») воды уже в течение недели приводит к уменьшению концентрации магния в слюне, а при употреблении жесткой воды из скважин или природной воды в упаковке концентрация ионов Ca2+ и Mg2+ в слюне была выше. При употреблении фильтрованной водопроводной воды, с использованием фильтров, значительно снижающих Ca-жесткость воды, но не устраняющих Mg-жесткость, уменьшалось содержание кальция при неизменном содержании магния.

В данной работе участники были подразделены на три группы: 1-я группа включала людей, имеющих заболевания щитовидной железы; 2-я группа была представлена людьми, имеющими факторы риска развития заболеваний ЩЗ; 3-я группа состояла из людей не имеющих заболеваний ЩЗ. Для каждой из групп было определено содержание кальция и магния в слюне (Таблица 6). У обследованных с заболеваниями ЩЗ (группа №1) содержание ионов кальция и магния было существенно выше средних значений в двух других группах.

Таблица 6. Содержание кальция и магния в слюне у различных групп обследованных (данные Девятов И.А. с соавт. 2013)

Показатель	1 группа(n=3) заболевания ЩЗ	2 группа(n=3) условно здоровые	3 группа(n=3) здоровые
Ca ммоль/л	2,26±0,44	1,6±0,26	1,3±0,32
Mg ммоль /л	1,18±0,15	0,66±0,23	0,61±0,32

Т.н. *«коэффициент распределения»* (**КР**) *магния* представляет собой отношение уровня магния в сыворотке крови (ммоль/л) к концентрации магния в слюне (ммоль/л) (Комарова Л.Г., Алексеева О.П. 1994), что может быть использовано для ранней диагностики скрытого дефицита магния (Постникова Л.Б., Алексеева О.П. патент РФ № 2263316, 2003). На практике, у обследуемых берут кровь из локтевой вены утром натощак и выделяют сыворотку центрифугированием. В стеклянные флаконы, после предварительного ополаскивания ротовой полости водой, собирают слюну путем сплевывания в течение 10-15 мин, центрифугируют ее и отделяют над-

осадочную жидкость, затем определяют уровни магния тем или иным методом.

Диагностическая эффективность показателя КР была изучена у 20 здоровых лиц в возрасте 23-25 лет и пациентов с различными патологиями (Таблица 7). Важно отметить, что во всех группах пациентов уровни магния в сыворотке были достаточно высоки и не указывали на наличие дефицита магния. В то же время, низкое содержание магния в слюне приводило в высоким значениям КР, отличным от значений показателя в группе здоровых участников.

Таблица 7. Содержание общего магния в сыворотке крови и слюне у больных с хронической патологией и в контрольной группе здоровых добровольцев (M±m). ХОБЛ, хроническая обструктивная болезнь легких; ГК, гипертонический криз, ПМК - пролапс митрального клапана. Звездочка - различия достоверны по сравнению с контрольной группой здоровых лиц ($p<0.01$).

Магний, ммоль/л	Здоровые (n=20)	ХОБЛ (n=82)	ГК (n=20)	ПМК (n=15)	Удлинение QT (n=18)
Кровь, сыв.	0,90±0,09	0,92±0,10	0,89±0,13	0,95±0,14	0,87±0,12
Слюна	0,63±0,13	0,29±0,11*	0,21±0,09*	0,10±0,03*	0,15±0,04*
КР	**1.42**	**3.17**	**4.23**	**9.5**	**5.8**

Таким образом, существенное снижение уровня магния в слюне на фоне его нормальных показателей в периферической крови свидетельствует о скрытом дефиците данного катиона у обследованных категорий пациентов. Определение уровня магния в слюне может быть использовано как дополнительный диагностический маркер при проведении клинико-эпидемиологических исследований.

Достоверно *низкие концентрации магния в слюне выявлены при функциональной истмико-цервикальной недостаточности (0,18±0,06 ммоль/л, контроль - 0,42±0,06 ммоль/л). При назначении препаратов* магния прирост содержания Mg в слюне беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани составил 0,04±0,017 ммоль/л. (Гурбанова С.Р. 2010)

Биохимический анализ слюны у 400 пациентов с пародонтитом показал, что в слюне курильщиков с периодонтитом существенно снижены уровни Mg (0.80±3.87 мг-экв/л, здоровые - 1.26±0.90 мг-экв/л), кальция (3.47±1.49 мг/дл, здоровые - 13.89±10.34 мг/дл) и общего белка (0.43±0.50 г/дл, здоровые - 1.70±2.09 г/дл) (Kolte, 2012).

Чувство жжения во рту ограничен регионом передней части языка (глоссопироз) и жжением в нескольких регионах рта, в том числе языка, губ, неба, десен и щек (оропироз). Исследование группы пациентов указало на

существенное снижение уровней магния в эритроцитах и в слюне при глоссопирозе (Henkin et al. 2012).

При онкологических заболеваниях стимулируется распад клеток соответствующей ткани, так что ионы Mg^{2+} оказываются во внеклеточном пространстве и их концентрация в жидкостях организма повышается. Например, уровни Mg в слюне и в плазме значительно выше у пациентов со злокачественными опухолями околоушной слюнной железы по сравнению с контрольной группой: уровни магния слюны повышались до 0.25±0.04 ммоль/л (здоровые - 0.14±0.03/л, $p<0.01$), а в плазме – до 1.05±0.06 ммоль/л (здоровые - 0.86±0.05 ммоль/л, $p<0.05$). Отношение в слюне Mg:Ca в контроле составило 0.12, а для пациентов - 0.31 (Gradinaru, 2007).

Другой пример: у пациентов с плоскоклеточным раком ротовой полости отмечено повышенное содержание в слюне общего белка (на 26%, P=0.01), Na (на 14%, p=0.05), Ca (на 59%, P=0.05), Mg (на 28%, p=0.012), инсулиноподобного фактор роста (на 117%, p=0.03). Повышение уровней всех этих веществ соответствует усиленному разрушению клеток и потере клетками питательных веществ и сигнальных молекул (Shpitzer, 2007).

В слюне у детей с СДВГ отмечено значительное увеличение ($p<0.001$) белковых тиолов и псевдохолинэстеразы, а *уровни магния были значительно снижены* ($p<0.001$) (Archana, 2012).

У детей с *ювенильным идиопатическим артритом* отмечено активности пероксидазы в слюне (на 8,5%, $p<0.01$), на фоне снижения скорости слюноотделения на 33%, кислотности слюны и значительно более низкого содержания магния (на 44%, $p<0.01$) (Brik, 2006).

У пациентов с *сахарным диабетом 2-го типа* отмечается существенно более низкие скорости слюноотделения (сухость во рту), повышенное содержание кальция ($p<0.05$), более низкие уровни магния, цинка и калия в слюне ($p<0.05$) по сравнению с контрольной группой добровольцев (Mata, 2004). Заметим, что у пациентов с диабетом отмечаются сниженные уровни магния также и в сыворотке крови. В крупномасштабном клиническом исследовании «Atherosclerosis Risk in Communities Study» (ARIC), 14221 мужчин и женщин в возрасте 45-64 лет прошли комплексное обследование, которые включило, в частности, данные о наличии СД2, гипертонии и уровнях магния в крови. В течение 15 лет наблюдений, более высокие уровни магния в сыворотке были связаны с более низкими уровнями распространенности артериальной гипертонии и сахарного диабета (Folsom, 2009). При сравнении с квинтилем (т.е. 1/5 часть) пациентов, имевших сывороточные уровни магния более 0,95 ммоль/л, риск постановки диагноза «СД2» возрастал в квинтилях пациентов с более низкими уровнями магния: 3-ий – на 11% (О.Ш. 1.11, 95% ДИ 0.8-1.6), 4-ый – на 20% (О.Ш. 1.2, 95% ДИ 0.9-1.8) и 5-ый – на 80% (О.Ш. 1,8, 95% ДИ 1.2-2.6, P тренда=0.01) (Kao, 1999). В целом, определение содержания магния в слюне является неинвазивным и весьма информативным методом оценки магниевого статуса пациента.

32.2.4. Уровни магния в волосах

Для определения содержания в организме микроэлементов и, в частности, магния удобным материалом являются волосы. Концентрации химических элементов в волосах наиболее полно отражают их тканевое содержание и хорошо коррелируют с элементным профилем внутренней среды организма. Химический состав волос – интегральный показатель, он менее подвержен изменениям, чем биосубстраты крови и моча, что определяет ценность данного биосубстрата как долговременного показателя магниевого статуса, особенно на стадии донозологической диагностики (Халезов А., Цалев Д. 1983). В настоящее время используются следующие референтные значения по содержанию магния в волосах: мужчины - до 1 года – 20-50 мкг/г сухого вещества, 1-6 лет – 15-40 мкг/г, 7-11 лет – 15-40 мкг/г, 12-17 лет – 25-50 мкг/г, старше 17 лет - 30-70 мкг/г сухого вещества; женщины - до 1 года – 20-50 мкг/г сухого вещества, 1-6 лет – 15-40 мкг/г, 7-11 лет – 25-70 мкг/г, 12-17 лет – 40-105 мкг/г, старше 17 лет – 60-200 мкг/г.

Превышение интервала нормы магния в волосах указывает на такие нарушения обмена магния, как острая и хроническая почечная недостаточность, ятрогенная гипермагниемия (передозировка препаратов магния, антацидов), гипотиреоз, обезвоживание, надпочечниковая недостаточность.

Содержание магния в волосах снижено во 2-й и 3-й триместры беременности, при избыточной лактации и в пожилом возрасте (Unkiewicz-Winiarczyk, 2009). Низкие значения содержания магния в волосах также могут указывать на недостаточное поступление магния с пищей (голодание, специальные диеты), длительную терапию диуретиками, цитостатиками (угетение канальцевой реабсорбции магния), иммунодепрессантами, циклоспорином и на ряд таких патологических состояний как нарушение всасывания магния в кишечнике, опухоли кишечника; диабетический ацидоз; гиперпаратиреоз; гипертиреоз; дефицит витамина D; острый и хронический панкреатит; наследственная гипофосфатемия; хронический алкоголизм; гиперкальциемия; первичный альдостеронизм).

У *пациентов с почечнокаменной болезнью отмечено более низкое содержание магния в волосах* (84.3-101 мкг/г) по сравнению с контрольной группой (107-128 мкг/г). (Panhwar, 2013).

В группе *пациенток с фибромиалгией* (n=44, средний возраст 43 года) отмечены значительно более низкое содержание в волосах магния (52 мкг/г, контроль - 72 мкг/г), кальция (775 мкг/г, контроль - 1093 мкг/г), железа (5.9 мкг/г, контроль – 7.1 мкг/г), меди (28 мкг/г, контроль - 40 мкг/г) и марганца (140 нг/г, контроль 190 нг/г) (Kim, 2011).

При сравнении группы 45 детей, *страдающих аутизмом* и 50 здоровых детей 4-12 лет установлено значительное повышение в содержании токсичных свинца и ртути в волосах ($p<0.001$) и сниженное содержание Mg и Se ($p<0.001$) (Lakshmi Priya, Geetha, 2011).

В группе детей с *болями неизвестного происхождения в костях и суставах* отмечено сниженное содержание магния и кальция в волосах по сравнению со здоровыми детьми (Lech, Zych-Litwin, 2002).

Уровни магния в волосах являются *долговременным маркером магниевого статуса и используются для оценки эффективности лечения препаратами магния*. Например, в группе 46 детей 2-6 лет с выраженным дефицитом магния принимали аспартат магния в течение 3 месяцев. По окончании курса у 87% детей (n=40) отмечено существенное увеличение уровней магния (от 7,74 мкг/г до 11.03 мкг/г) и кальция (от 159.82 мкг/г до 191.60 мкг/г) в волосах. Контроль эффективности магнезиальной терапии по измерениям содержания магния в волосах является довольно удобным неинвазивным методом оценки магниевого статуса, позволяющим персонализировать стратегию ведения пациента с учетом начального уровня гипомагниемии, факторов, ингибирующих всасывание магния в кишечнике, сопутствующих заболеваний и др (Kozielec, 2001).

Следует отметить *существенные различия в содержании магния в волосах в различных популяционных группах*. Например, в цитированном выше исследовании, проведенном в Восточной Европе, уровни магния в волосах, даже после компенсации дефицита составили, в среднем, 11 мкг/г. В то же время, в группе здоровых школьников из Японии (7-15 лет, 158 мальчиков, 184 девочек) средние уровни Mg^{2+} в волосах составили 30.4±1.4 мкг/г для мальчиков и 61.2±1.7 мкг/г для девочек; кальция - 326±2 мкг/г (мальчики), 643±2 мкг/г (девочки) (Morita, 1986). Возможным объяснением может являться высокое потребление морепродуктов и водорослей – продуктов концентрирующих магний.

Трактовка результатов определения уровней магния в волосах должна осуществляться на основании имеющейся клинической симптоматики и определением магния в других биосубстратах. Например, установление у пациента повышенного содержания магния в волосах на фоне клинических признаков дефицита магния и обеденной по магнию диеты означает, скорее всего, усиление потерь магния (экскреция магния с волосами) и требует проведения анализа дополнительных биосубстратах (крови, слюне).