УДК 615:546.46

СРАВНИТЕЛЬНАЯ БИОДОСТУПНОСТЬ НЕКОТОРЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЛЕЙ МАГНИЯ И МАГНИЙСОДЕРЖАЩИХ ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ АЛИМЕНТАРНОЙ ГИПОМАГНЕЗИЕМИИ

И. Н. Иежица, М. С. Кравченко, М. В. Харитонова, А. А. Спасов, А. А. Озеров
Кафедра фармакологии и НИИ фармакологии ВолГМУ

Исследуемые соли и препараты магния в условиях перорального введения приводили к компенсации алиментарной гипомагнезиемии. В зависимости от величины компенсации системного алиментарного дефицита магния в эритроцитах исследуемые соли и препараты магния можно ранжировать в следующем порядке: Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B_6 > магне B_6® (Mg лактат с витамином B_6) = Mg L-аспарагинат > > Mg тауринат > Mg L-аспарагинат, таб. > Mg DL-аспарагинат > аспаркам® (K,Mg DL-аспарагинат) > Mg DL-глутамат > Mg DL-пироглутамат > Mg глицинат > Mg D-аспарагинат > Mg цитрат > Mg L-глутамат > магнерот® (Mg оротат) > Mg лактат > Mg сукцинат.

Ключевые слова: магний, дефицит магния, органические соли магния.

COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF ORGANIC MAGNESIUM SALTS IN RATS FED WITH MAGNESIUM-DEFICIENT DIET

I. N. Iezhitsa, M. S. Kravchenko, M. V. Kharitonova, A. A. Ozerov

Abstract. Treatment of magnesium deficiency requires parenteral therapy but oral administration is indicated for most asymptomatic patients, especially in outpatient settings.

Depending on the degree of compensation of systemic alimentary Mg deficiency in the red blood cells the investigated Mg salts may be ranged as follows: Mg (L-, D- and DL-) aspartate, Mg (L- and DL-) glutamate, Mg DL-pyroglutamate, Mg succinate, Mg glycinate, Mg citrate, Mg orotate, Mg taurate, Mg lactate.

Key words: magnesium, magnesium deficiency, organic magnesium salts.

Ионы магния участвуют во многих физиологических процессах – регуляции сердечно-сосудистого тонуса, обмене холестерина, воспалительных реакциях, в нервной и мышечной возбудимости, реализации иммунных реакций организма [3, 7, 11]. Значимость магния для организма определяет необходимость поддержания его гомеостаза. В зависимости от патофизиологического механизма гипомагнезиемию можно условно разделить на первичную и вторичную. К первичной относят алиментарную гипомагнезиемию, которая развивается в результате несбалансированного питания. Для профилактики недостаточности магния рекомендуется улучшение пищевого рациона, в том числе с помощью биологически активных добавок, содержащих соли магния. Что касается выраженного дефицита магния, то предпочтение отдается его дополнительному введению в виде лекарственных средств [5, 9]. Эффективность этих препаратов существенно различается, а литературные источники часто содержат достаточно противоречивые сведения о биодоступности в них магния [5, 10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительное изучение влияния некоторых органических солей магния и магнийсодержащих препаратов на скорость восполнения уровня магния в организме животных в условиях алиментарной гипомагнезиемии.

МЕТОДИКА ИСЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты были выполнены на 202 белых беспородных крысах-самцах исходной массой 170–210 г. Первая "интактная" группа животных ($n = 12$) составляла контроль. У остальных крыс (190 животных) моделировали магнийдефицитное состояние.

Для моделирования гипомагнезиемии использовали специальную магнийдефицитную диету фирмы "ICN Biomedicals Inc." (Aurora, Ohio, США) с 3,5 %-м содержанием полиминеральной смеси AIN-76 с пониженным содержанием магния. Состав диеты полностью соответствовал рекомендациям Специализированного комитета по стандартам в исследованиях питания [4]. Весь рацион готовился на деионизированной воде, эту же воду в ходе эксперимента использовали в качестве питьевой воды для животных, находящихся на диете. Интактные животные получали отстоянную воду (содержание магния 20 мг/л) и полноценную диету, содержащую 0,84 г MgO на 1 кг диеты, что соответствовало 0,5 г элементарного магния на кг диеты.

Скорость и глубину развития гипомагнезиемии контролировали, определяя содержание маг-

ния в плазме и эритроцитах животных спектрофотометрическим методом по цветной реакции с титановым желтым [2].

При снижении концентрации магния ниже 1,4 ммоль/л в эритроцитах и ниже 0,7 ммоль/л в плазме считалось, что у животных развилась гипомагнезиемия средней тяжести. После чего животным начинали вводить исследуемые соли: Mg L-аспарагинат (ЗАО "Биоамид", г. Саратов) и Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B_6 (пиридоксин производства "F. Hoffman La Roche A.G.", Германия), Mg DL- и D-аспарагинат (ЗАО "Биоамид", г. Саратов); Mg L-, DL-глутамат, Mg DL-пироглутамат, Mg глицинат, Mg лактат, Mg сукцинат, Mg тауринат, Mg цитрат, Mg L-Аспарагинат в таблетированной форме (Пятигорская государственная фармацевтическая академия) и препараты магния: магне B_6® (Mg лактат с витамином B_6) фирмы "Sanofi-Aventis" (Франция), аспаркам® (K, Mg DL-аспарагинат) фирмы "Фармак" (Украина), магнерот® (Mg оротат) фирмы "Wörwag Pharma" (Германия) перорально через зонд из расчета 50 мг элементарного магния на кг веса животного. Витамин B_6 добавлялся из расчета 1 часть пиридоксина к 10 частям элементарного магния. Части животных, находившихся на диете, вводили дистиллированную воду (контроль 2). Забор крови для определения концентрации магния в плазме и эритроцитах проводили сразу после установления выраженного дефицита магния, а затем на 1, 3, 6, 9 и 13-й дни введения солей магния. Величину компенсации дефицита магния (X) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{\text{С соли} - \text{С диеты}}{\text{С интактные} - \text{С диеты}} \times 100\%,$$

где С соли – концентрация магния у животных после введения соли магния; С диеты – концентрация магния у животных, получавших только магнийдефицитную диету; С интактные – концентрация магния у животных в интактной группе.

Усредненные сроки компенсации (в сутках) дефицита магния в эритроцитах и в плазме магнийдефицитных животных, получавших соли и препараты магния, рассчитывались методом регрессионного анализа.

В ходе эксперимента у животных оценивали такие интегральные показатели, как *динамика массы тела*, *гибель*, *внешний вид*. Взвешивание крыс проводили еженедельно в утренние часы до кормления на электрических весах марки ВЛКТ-500 ("ЛОМО", Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием однофакторного дисперсного анализа и критерия Шеффе при помощи программы "Statistica 6,0" [1] и программного обеспечения "Microsoft Excel 2000".

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований было показано, что содержание животных на безмагниевой диете сопровождалось изменением внешнего вида и ряда интегральных показателей. Так, в группе животных, получавших диету, наблюдалось потускнение шерстного покрова, гиперемия открытых участков тела (ушных раковин, хвоста и лап), статистически значимое уменьшение массы тела в среднем на 30,18 % (p<0,05) (к 7-й неделе диеты с (289,6±18,2) г в контрольной группе до 208,5±12,00 г в группе магнийдефицитных животных), гибель животных превышала 30 %. К концу 8-й недели диеты наблюдалось достоверное снижение уровня магния в эритроцитах крыс в среднем на 57 % (с 2,07±0,02 до 0,89±0,03 ммоль/л) и в плазме в среднем на 47 % (с 1,28±0,03 до 0,67±0,03 ммоль/л) по отношению к группе интактных крыс.

Исследуемые соли магния при введении приводили к компенсированию магниевого дефицита. Наиболее значимым с диагностической точки зрения является содержание магния в *эритроцитах*. К 6-му дню введения солей в группу лидера по компенсации дефицита магния в эритроцитах входили животные, получавшие Mg L-аспарагинат; величина компесации дефицита – (84,87±4,92) %. Отличия от группы лидера по уровню магния в эритроцитах были достоверными для групп Mg L-глутамата, Mg цитрата, Mg лактата, Mg сукцината и магнерота® (см. рис.).

Предполагают, что аспарагинат-ион является переносчиком ионов магния и способствует их проникновению во внутриклеточное пространство [10]. Согласно современным представлениям о стереоспецифичности, в организме человека более активно могут усваиваться и вовлекаться в биохимические процессы L-изомеры аминокислот [5].

В настоящем исследовании к 13-му дню введения солей величина компенсации алиментарного дефицита магния (X) в эритроцитах для группы животных, получавших Mg L-аспарагинат, составила (112,14±11,23) %. Группы Mg DL- и D-аспарагината по данному показателю статистически незначимо отставали от группы лидера на 16,84 и 24,32 % соответственно. Группа Mg L-глутамата по величине компенсации дефицита магния (93,43±4,94) % недостоверно превосходила Mg DL-глутамат на 3,74 %.

Кроме того, существует мнение [6, 8, 9], что витамин B_6 ускоряет проникновение магния внутрь клетки и является необходимым для его внутриклеточной кумуляции. В условиях алиментарной гипомагнезиемии к 13-му дню введения солей уровень компенсации дефицита магния (X) в эритроцитах для группы животных, получавших Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B_6, составил (124,58±2,38) %, а для группы Mg лактата с витамином B_6 (магне B_6®) – (104,37±4,38) %. При этом группа Mg L-аспарагината по уровню эритроцитарного магния статистически незна-

чимо отставала от группы Mg L-аспарагината в комбинации с витамином B_6 – на 12,44 %.

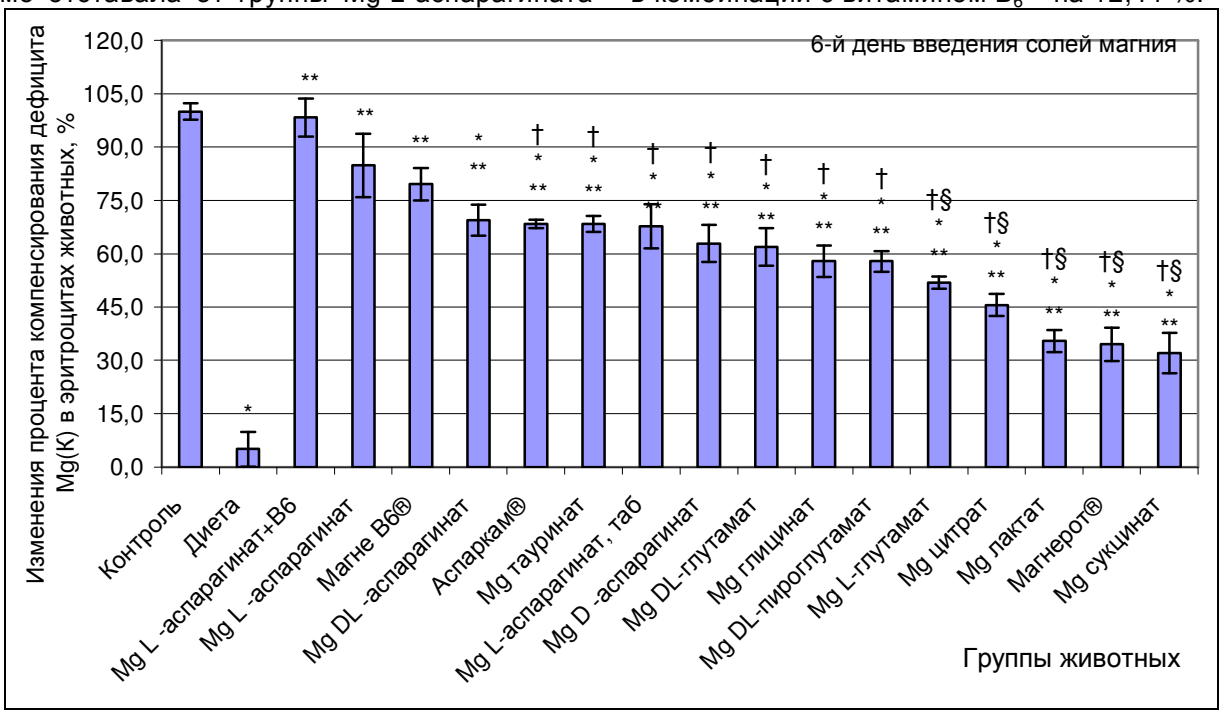

Рис. 1. Влияние солей магния (50 мг элементарного Mg на кг веса животного) на величину компенсации дефицита магния в эритроцитах животных в условиях алиментарной гипомагнезиемии (*M±m*)

Обозначения: по оси ординат – изменение процента компенсирования дефицита магния (X) в эритроцитах животных (%); по оси абцисс – исследуемые группы животных. Вертикальные штрихи соответствуют стандартной ошибке средней величины; ** – статистически значимое отклонение от группы животных, получавших магнийдефицитную диету; † – достоверно от группы животных, получавших Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B_6; § – статистически значимое отклонение от группы животных, получавших Mg L-аспарагинат, при $p<0,05$

У животных, получавших Mg лактат, уровень компенсации дефицита магния недостоверно был ниже на 24,25 % по сравнению с группой Mg лактата в комбинации с витамином B_6 (магне B_6®).

Рассчитанные методом регрессионного анализа, сроки полной компенсации алиментарного дефицита магния в эритроцитах для группы животных, получавших Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B_6, соответствовали 5 суткам, Mg L-аспарагинат и магне B_6® – 11 суткам, Mg DL-аспарагинат – 18 суткам, Mg D-аспарагинат – 24 суткам, Mg лактат – 26 суткам введения препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследуемые соли и препараты магния в условиях перорального введения приводили к компенсации алиментарной гипомагнезиемии. При этом комплекс магния с L-стереоизомером аспарагиновой кислоты обладает более высокой активностью по сравнению с DL и D-стереоизомерами. Витамин B_6 в комбинациях с Mg L-аспарагинатом и Mg лактатом увеличивает биодоступность данных солей и тем самым повышает скорость компенсации дефицита магния в организме в условиях гипомагнезиемии. В зависимости от величины полной компенсации системного алиментарного дефицита магния в эритроцитах исследуемые соли и препараты магния можно ранжировать в следующем порядке: Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B_6 > магне B_6® (Mg лактат с витамином B_6) = = Mg L-аспарагинат > Mg тауринат > Mg L-аспарагинат, таб. > Mg DL-аспарагинат > аспаркам® (K,Mg DL-аспарагинат) > Mg DL-глутамат > > Mg DL-пироглутамат > Mg глицинат > Mg D-аспарагинат > Mg цитрат > Mg L-глутамат > магнерот® (Mg оротат) > Mg лактат > Mg сукцинат.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

2. *Меньшиков В. В.* Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987.

3. *Спасов А. А.* Магний в медицинской практике. – Волгоград: ООО "Отрок", 2000.

4. *Bieri J. G.* // J. Nutr. – 1980. – Vol. 110. – P. 1726.

5. *D'Aniello A., D'Onofrio G.,* et al. // J. Biol. Chem. – 1993. – Vol. 268, № 36. – P. 26941–26949.

6. *Durlach J.* // J. Méd. Besançon. – 1968. – № 5. – P. 349–359.

7. *Durlach J.* Magnesium in clinical practice. – London: John Libbey, 1988.

8. *Durlach J.* / New perspectives in magnesium research: nutrition and health (Y. Nishizawa, H. Morii, J. Durlach, eds.). London: Springer-Verlag, 2007. – P. 3–10.

9. *Durlach J., Durlach V., Bac P.,* et al. // Magnes. Res. – 1994. – Vol. 7, № 3–4. – P. 313–328.

10. *Nieper H. A., Blumberger K. J.* // Arztl. Forsch. –

1961. – Vol. 15. – P. 125–130.

11. *Seelig M. S., Rosanoff A.* // Magnesium factor. – New York: Penguin, 2003.