

УДК 615.015.3.15:546.13.41:616-092.9

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ДОЗ СУЛЬФАТА МАГНИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ КАЛЬЦИЯ И ХЛОРА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС ОБОЕГО ПОЛА

*А.В. Воронков, А.Ю. Терехов, И.Н. Дьякова, Н.С. Авраменко,
Д.И. Поздняков, С.А. Кулешова*

*Пятигорский медико-фармацевтический институт –
филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск, Россия*

INVESTIGATION FOR THE INFLUENCE OF DIFFERENT MAGNESIUM SULFATE DOSES ON THE CONTENT OF CALCIUM AND CHLORIDE IN BLOOD SERUM OF RATS OF BOTH GENDERS

*A.V. Voronkov, A.Yu. Terekhov, N.I. Dyakova, N.S. Avramenko,
D.I. Pozdnyakov, S.A. Kuleshova*

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute –
branch of Volgograd State Medical University, Pyatigorsk, Russian Federation
E-mail: tau200@yandex.ru*

Проведено исследование о влиянии различных доз сульфата магния на содержание кальция и хлора в сыворотке крови крыс обоего пола. В результате исследования установлено, что пероральное введение сульфата магния в дозе 1,7 г/кг приводит к достоверному снижению содержания хлоридов в сыворотке крови крыс-самцов, относительно контрольной группы животных, а в дозе 5 г/кг – к уменьшению концентрации как хлора, так и кальция у крыс обоего пола.

Ключевые слова: магния сульфат, кальций, хлор, токсичность.

Введение. На сегодняшний день обстипационные состояния встречаются достаточно часто. По данным некоторых зарубежных авторов хронический запор встречается у 1,9–27% пациентов в возрасте до 65 лет [3]. У лиц старше 65 лет распространенность данного состояния составляет 12,5–30% [5]. При этом из всех пациентов, страдающих нарушениями стула, лишь 34% обращаются за медицинской помощью [6]. В результате возрастает частота бесконтрольного, само-

We have conducted an investigation for the influence of different magnesium sulfate doses on the content of calcium and chloride in blood serum of rats of both genders. As the result of the study, we have established that peroral administration of magnesium sulfate at dose 1.7 g/kg leads to the significant decrease of chlorides content in blood serum of male rats, concerning the control group of animals, and at dose 5 g/kg to the decrease of concentration, chloride as well as calcium in rats of both genders.

Keywords: magnesium sulfate, calcium, chloride, toxicity.

Introduction: At present, obstipation conditions are frequently encountered. According to some foreign authors chronic constipation is encountered in 1.9–27% of patients aged under 65 [3]. People after 65 years have this condition in 12.5–30% of cases [5]. But of all patients with this kind of disorders only 34% call for medical help [6]. As the result the frequency of uncontrollable, self-treatment with depletive agents increase, which often leads to undesirable side effects [4]. As the result of some de-

стоятельного приема пациентами слабительных средств, которые зачастую влекут за собой проявление нежелательных побочных реакций [4]. При этом в результате приема некоторых слабительных средств, в частности сульфата магния, наблюдается высокая частота развития электролитных нарушений [1], что и предопределило цель настоящего исследования.

Целью исследования явилось изучение влияния различных доз сульфата магния на содержание кальция и хлора в сыворотке крови крыс обоего пола.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на аутбредных, половозрелых крысах линии Wistar обоего пола, массой 220–240 грамм. Согласно протоколу исследования было сформировано 3 экспериментальные группы животных (в каждой по 6 самцов и 6 самок) [2]. Крысы первой группы служили контролем. Исследуемый препарат «Магния сульфат, порошок для приготовления раствора для приема внутрь» (ООО «Тульская фармацевтическая фабрика») вводился в 2-х дозировках. Первая доза была близка к максимальной терапевтической с учетом коэффициента пересчета для данного вида животных и составляла – 1,7 г/кг (минимальная доза). Вторая дозировка предполагала выявление возможного токсического действия препарата и составляла 5 г/кг (максимальная доза, трехкратная максимальная терапевтическая доза). При этом контрольная группа крыс получала воду очищенную в эквивалентном количестве. Исследуемый препарат вводился *per os* на протяжении 7-ми дней. На 8-й день всех экспериментальных животных подвергали эвтаназии путем декапитации под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг) и производили забор крови для последующего получения сыворотки (центрифугирование) и определения содержания кальция и хлора.

Концентрацию хлоридов (ммоль/л) измеряли фотометрически с использованием набора реактивов «DiaSys». Принцип метода основан на способности хлоридов высвобождать эквивалентное количество тиоционата из тиоционата ртути (II). Тиоционат образует с ионами железа комплекс красного

цвета при введении в организм. При длительной и частой введении слабительных средств, в частности сульфата магния, может наблюдаться высокая частота электролитных нарушений [1], что и предопределило цель настоящего исследования.

Purpose of the study is to research the impact of different magnesium sulfate doses on the content of calcium and chloride in blood serum of both gender rats.

Materials and methods of the study. The experiment was carried out using outbred reproductive Wistar rats of both gender, weighed 220–240 grams. According to the trials protocol there were 3 experimental animal groups formed (6 male and 6 female rats in each) [2]. The first group rats were taken as control. The drug under study “Magnesium sulfate, powder for solution preparation and internal administration” (“Tula pharmaceutical plant” ltd) was injected in 2 dosages. The first dose was close to the maximum therapeutic, considering calculation factor for these animals, and amounted to 1.7 g/kg (minimum dose). The second dose was to reveal possible toxic action of the drug and amounted to 5 g/kg (maximum dose, triple maximum therapeutic dose). Meanwhile the control group of rats was given a clean water in the same volume. The drug under study was administered *per os* during 7 days. On the 8th day all experimental animals were sacrificed by decapitation under chloral hydrate anesthesia (350 mg/kg) and took a blood sample for further blood serum extraction (centrifuging), and determination of the content of calcium and chloride.

Concentration of chlorides (mmol/l) was calculated by using photometry with DiaSys reagents set. The method's principle is based on the capability of chlorides to free the same quantity of thiocyanate from mercury thiocyanate (II). Thiocyanate together with ferrum ions forms a red color complex, light adsorption of

цвета, светопоглощение которого пропорционально концентрации хлоридов.

Для определения концентрации кальция использовали фотометрический тест, с применением набора реактивов «DiaSys». В нейтральной среде кальций реагирует с арсеназо III, образуя комплекс синего цвета. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации кальция. Влияние магния устраняется добавлением 8-гидроксихинолин-5-сульфоновой кислоты. Содержание кальция выражали в ммоль/л. Все определения проведены с использованием системы автоматического биохимического анализатора BS-380 (Mindray).

Результаты опытов обрабатывали методом вариационной статистики. Вычисляли среднее значение и стандартную ошибку среднего значения ($M \pm m$). Полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения данных для сравнения средних использовали параметрический t-критерий Стьюдента. При не нормальном распределении результатов эксперимента дальнейшую статистическую обработку данных проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для статистической обработки результатов использовали пакет программ «StatPlus 2009».

Результаты

Введение минимальной дозы магния сульфата крысам – самцам привело к достоверному снижению уровня хлора в сыворотке крови, относительно контрольной группы крыс с $105,72 \pm 0,52$ ммоль/л до $103,27 \pm 0,88$ ммоль/л. При этом содержание кальция у животных, получавших минимальную дозу сульфата магния, значительно не отличалось от такового у контрольной группы крыс. 7-дневное пероральное введение магния сульфата в минимальной дозе не привело к достоверным изменениям содержания хлоридов и кальция в сыворотке крови у крыс самок (табл. 1).

which is proportional to the chlorides concentration.

To determine calcium concentration we used photometric test with DiaSys reagents set. In neutral medium, calcium responds to arsenazo III, forming a blue-colored complex. Color intensity was proportional to the calcium concentration. Magnesium influence is eliminated by adding 8-hydroxyquinoline-5-sulphonic acid. Calcium concentration was evaluated in mmol/l. All determinations were done using system of automatic biochemical analyzer BS-380 (Mindray).

The experiments results were processed by the method of variation statistics. The average value and standard error of average value ($M \pm m$). The data obtained were checked on normality of distribution using Kolmogorov-Smirnov's test. In case of normal distribution of data parametric Student's t-criteria was used to compare average values. If distribution of results was abnormal, further statistic processing was done using Mann-Whitney U test. StatPlus 2009 program package was used for statistic processing of the results.

Results

Administration of minimum dose of sulfate to male rats led to significant reduction of chloride level in blood serum, comparing with control group of rats from 105.72 ± 0.52 mmol/l to 103.27 ± 0.88 mmol/l. The calcium content in animals which were given a minimum dose of magnesium sulfate did not differ significantly from the same index in the control group. A week long peroral administration of magnesium sulfate at minimum dose did not led to significant changes of chlorides and calcium content in blood serum of female rats (table 1).

Таблица 1 – Влияние препарата «Магния сульфат, порошок для приготовления раствора для приема внутрь» на содержание ионов хлора и кальция в сыворотке крови экспериментальных животных /
Table 1 – Influence of “Magnesium sulfate, powder for solution preparation and internal administration” drug on the content of chloride and calcium ions in blood serum of experimental animals

Группа / Group Показатель / Index	Контроль самцы / Control males	Порошок Магния сульфат самцы min доза / Powder of Magnesium sulfate males min dose	Порошок Магния сульфат самцы max доза / Powder of Magnesium sulfate males max dose	Контроль самки / Control females	Магния сульфат самки min доза / Magnesium sulfate fe- males min dose	Порошок Магния сульфат самки max доза / Powder of Magnesium sulfate females max dose
	N=6	N=6	N=6	N=6	N=6	N=6
Хлор (ммоль/л) / Chloride (mmol/l)	105,72±0,52	103,27±0,88*	104,04±0,80	105,33±1,05	103,58±0,96	99,65±0,56*
Кальций (ммоль/л) / Calcium (mmol/l)	2,30±0,03	2,21±0,04	2,11±0,05*	2,41±0,03	2,28±0,05	2,21±0,06*

Примечание: * – достоверно относительно контрольной группы крыс ($P < 0,05$).

Note: * – relevant concerning control group of rats ($P < 0,05$).

При введении максимальной дозы исследуемого препарата наблюдалось снижение содержания хлора обоих изучаемых показателей как у крыс – самцов, так и у крыс – самок. Содержание кальция в группе самцов было на уровне показателей самок и было достоверно ниже, чем показатели контрольной группы животных (табл.1)

Выводы

Введение магния сульфата в максимальной терапевтической дозе – 1,7 г/кг, в течение 7-ми дней, приводит к достоверному снижению содержания хлоридов в сыворотке крови крыс-самцов, по сравнению с контрольной группой животных.

При введении трехкратной терапевтической дозы наблюдается снижение концентрации кальция у крыс-самцов – на 9%, а у крыс-самок – на 4%. При этом содержание хлоридов, относительно группы контроля снижается и у крыс-самцов, и у крыс-самок.

Таким образом, 3-х кратная терапевтиче-

After the administration of maximum dose of the drug under study there was a reduction of chloride content of both indexes under study, in male rats as well as female rats. The content of calcium in a group of male rats was equal to the female indexes, and it was significantly lower the indexes of control group of animals (table 1).

Conclusions:

Administration of magnesium sulfate at maximum therapeutic dose 1.7 g/kg, during 7 days leads to relevant reduction of chlorides content in blood serum of male rats comparing with control group of animals.

After administration of triple dose there is reduction of calcium concentration in rats – male by 9%, and female by 4%. The content of chlorides, concerning the control group decreases equally in males and females.

Thus, triple therapeutic dose of magnesium

ская доза магния сульфата оказывает негативное влияние на концентрацию хлоридов и кальция в сыворотке крови крыс обоего пола.

sulfate negatively influence the chlorides and calcium concentration in blood serum of both gender rats.

Библиографический список

1. Creytens G. Le Lactulose dans le traitement de la constipation chronique et l'abus des laxatives // *Ars Med.* – 1980. – Vol. 35. – P. 737–757.
2. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives // *Med. Sci. Monit.* 2000. Vol. 6(3): P. 618–628.
3. Panesar P.S., Kumari S. Lactulose: production, purification and potential application // *Biotechnol. Adv.* 2011. Vol. 29 (6): P. 940–946158.
4. Neims D.M., McNeill J., Giles T.R., Todd F. Incidence of laxative abuse in community and bulimic populations: a descriptive review // *Int. J. Eat. Disord.* 1990. Vol. 17: P. 211–228.
5. Лузина Е.В. Безопасность использования слабительных средств // *Российский медицинский журнал.* – 2014. – №5. – С. 41–44.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. I. – 944 с.

References

1. Creytens G. Le Lactulose dans le traitement de la constipation chronique et l'abus des laxatifs. *Ars Med.* 1980, 35: 737–57.
2. Hallmann F. Toxicity of commonly used laxatives. *Med. Sci. Monit.* 2000; Vol. 6(3): P. 618–628.
3. Panesar P.S., Kumari S. Lactulose: production, purification and potential applications. *Biotechnol. Adv.* 2011; 29 (6): 940–946158.
4. Neims D.M., McNeill J., Giles T.R., Todd F. Incidence of laxative abuse in community and bulimic populations: a descriptive review. *Int. J. Eat. Disord.* 1995, 17: 211–228.
5. Luzina E.V. Bezopasnost' ispol'zovaniia slabitel'nykh sredstv [Safety of depletory agents implementation], *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* [Russian medicine journal], 2014, no. 5, pp. 41–44.
6. Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya Pod red. A.N. Mironova [Guidelines for preclinic studies of drugs conduction, Part 1, under direction of A.N. Mironov], M.: Grif i K, 2012, p 944.

* * *

Воронков Андрей Владиславович – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России по учебно-воспитательной работе, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии. Область научных интересов: поиск веществ, обладающих эндотелиопротективной активностью; разработка путей фармакологической коррекции состояний, возникающих у лиц, испытывающих постоянное экстремальное физическое и психоэмоциональное напряжение, в том числе в спорте высоких достижений; правовые аспекты спортивной

* * *

Voronkov Andrey Vladislavovich – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor. Deputy Director of Pyatigorsk Medical Institute for academic work. Head of Pharmacology Chair with Clinic Pharmacology Course. Area of expertise: search for substances with endothelium protective action; working out of ways for pharmacological correction of conditions of people with constant extreme physical and psychoemotional exertions, including the sport of records; legal aspects of sport medicine; innovative approaches in postgraduate education. E-mail: a.v.voronkov@pmedpharm.ru

Terekhov Alexandr Yurievich – Candidate

медицины; инновационные подходы в сфере постдипломного образования специалистов. Электронная почта: a.v.voronkov@rmedpharm.ru

Терехов Александр Юрьевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой патологии. Область научных интересов: изучение общетоксического действия биологически активных веществ. Электронная почта: tau200@yandex.ru

Дьякова Ирина Николаевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии. Область научных интересов: изучение общетоксического действия биологически активных веществ. Электронная почта: irochkadyakova@mail.ru

Авраменко Наталья Сергеевна – кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии. Область научных интересов: изучение общетоксического действия биологически активных веществ.

Поздняков Дмитрий Игоревич – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии. Область научных интересов: поиск веществ, обладающих эндотелиопротекторными свойствами. Электронная почта: pozdniakow.dmitry@yandex.ru

Кулешова Светлана Анатольевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии. Область научных интересов: исследование биологической активности веществ синтетического и растительного происхождения.

of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor. Head of Pathology Department. Area of expertise: Study for general toxic action of biologically active substances. E-mail: tau200@yandex.ru

Dyakova Irina Nikolayevna – Candidate of Pharmaceutical Sciences. Associate Professor. Assistant Professor at the Chair of Pharmacology with Clinic Pharmacology course. Area of expertise: Study for general toxic action of biologically active substance. E-mail: irochkadyakova@mail.ru

Avramenko Natalya Sergeyevna – Candidate of Pharmaceutical Sciences. Senior lecturer of the Chair of Pharmacology with Clinic Pharmacology Course. Area of Expertise: Study for general toxic action of biologically active substance.

Pozdnyakov Dmitry Igorevich – Postgraduate student of the Chair of Pharmacology with Clinic Pharmacology Course. Area of expertise: search for substances with endothelium protective action. E-mail: pozdniakow.dmitry@yandex.ru

Kuleshova Svetlana Anatolyevna – Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor. Assistant Professor at the Chair of Pharmacology with Clinic Pharmacology Course. Area of expertise: Study for biological activity of synthetic and plant origin substances.