

О.А. ПРОКОПОВИЧ¹, А.Г. КАЛАЧЕВА², к.м.н., И.Ю. ТОРШИН¹, к.х.н., О.А. ГРОМОВА², д.м.н., профессор,
Л.В. АДАМЯН³, академик РАН, профессор, О.Н. ГРАЧЕВА³, к.м.н.

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России

³ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТВОРИМЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ ФОРМ МАГНИЯ

Восполнение дефицитов магния является важнейшим компонентом профилактики многочисленных хронических патологий. Наибольшая эффективность усвоения магния организмом обеспечивается посредством использования солей, которые: 1) обладают высокой растворимостью и низкой токсичностью, 2) поступают с достаточным количеством воды, 3) не взаимодействуют с веществами, затрудняющими всасывание ионов Mg^{2+} , 4) содержат анион, стимулирующий внутриклеточное всасывание Mg^{2+} . Всем данным условиям удовлетворяют растворимые формы магния на основе органических солей (прежде всего, цитратов). В статье представлен систематический анализ мировой литературы по медицинским применениям препаратов на основе цитрата магния (при алкогольной энцефалопатии, сосудистой патологии, гипомагниемии, мочекаменной болезни и т. д.).

Ключевые слова:

цитрат магния

фармакокинетика, фармакология

Магний-Диаспорал 300

ВВЕДЕНИЕ

Современный стиль жизни, включающий, как правило, высокие уровни стресса и нерациональную диету (в т. ч. наличие в диете большинства людей искусственных продуктов питания и напитков), создает проблемы хронического дефицита магния. Недостаточная обеспеченность организма ионами магния является фактором риска ряда хронических патологий, включая нарушения метаболизма костей, функционирования мышц, эндотелия, иммунной и сердечно-сосудистой систем и др. [1].

Упрощенное понимание этих проблем, проявляющееся в первую очередь воинствующим игнорированием особенностей фармакокинетики различных форм магния, приводит к рекомендациям вроде «принимайте достаточное количество продуктов, содержащих магний (калий, кальций и др.)». Казалось бы, что компенсация недостаточности магния наиболее просто и эффективно осуществляется именно за счет приема тех или иных видов пищи – орехи, зеленолистные растения, водоросли [2]. Однако усвоение магния из продуктов питания также характеризуется весьма различающейся биоусвояемостью.

Во-первых, один и тот же продукт (скажем, зеленолистные растения), в зависимости от производителя, может содержать отличающиеся в 2–3 раза количества магния, что не позволяет гарантировать, что при употреблении конкретного продукта пациент получит весь необходимый организму магний. Во-вторых, даже продукты-концентраты магния содержат миллиграммы магния, что делает необходимым потребление значительного количества этих продуктов *ежедневно*: например, по 1 кг свежего зеленого салата, чтобы «набрать» 200–300 мг/сут магния.

В-третьих, пищевые продукты содержат тысячи других веществ, помимо эссенциальных нутриентов. Например, растительные фитаты существенно затрудняют усвоение магния из растений, хелатируя ионы магния. В случае потребления преимущественно растительной магниевой пищи всасывание магния из ЖКТ может уменьшаться при одновременном приеме продуктов, содержащих щавелевую и фитиновую кислоты (например, шпинат или ревень), из-за образования нерастворимых *магний-оксалатных* и *магний-фитатных* комплексов, особенно на фоне недостаточной водной нагрузки. Морские водоросли, содержащие значительное количество магния, часто пересаливают при приготовлении, так что с магнием поступает и значительное количество хлорида натрия, способствующее повышению артериального давления.

В-четвертых, следует принимать во внимание пищевые аллергии: например, богатые магнием водоросли могут вызывать сильные аллергические реакции [3].

Все приводимые соображения в полной мере относятся к компенсации дефицита магния и других микроэлементов. Поэтому зачастую гораздо более эффективным будет являться употребление специальных препаратов, направленных на компенсацию пищевых дефицитов того или иного макроэлемента, например магния.

Наибольшая эффективность усвоения организмом магния обеспечивается посредством использования солей, которые 1) обладают высокой растворимостью и низкой токсичностью, 2) поступают с достаточным количеством воды, 3) не взаимодействуют с веществами, затрудняющими всасывание ионов Mg^{2+} , 4) содержат анион, стимулирующий внутриклеточное всасывание Mg^{2+} . Всем данным условиям удовлетворяют растворимые формы магния на основе органических солей, и прежде всего цитрат магния.

По данным ВОЗ, содержание магния (и в меньшей степени кальция) в питьевой воде является одним из фундаментальных факторов, определяющих состояние здоровья человека на уровне популяций [4]. Однако питьевая вода в подавляющем большинстве географических регионов

заведомо недостаточна для компенсации суточной потребности организма в магнии (для взрослых – 300 мг/сут). Кроме того, доступная большинству людей питьевая вода проходит многократные циклы очистки от органических примесей и токсических «тяжелых» металлов – свинца, ртути, кадмия. В ходе очистки и без того невысокое содержание магния существенно снижается.

Поэтому возникает необходимость насыщать питьевую воду необходимыми для здоровья макро- и микроэлементами (прежде всего, магнием) с использованием специальных препаратов для приготовления растворов для питья. С фармакологической точки зрения поступление магния в организм в водном растворе имеет ряд существенных преимуществ.

Во-первых, ионы Mg^{2+} уже присутствуют в водном растворе (в отличие, скажем, от таблеток нерастворимых карбонатов, оксидов и др.).

Во-вторых, в водном растворе отсутствуют лиганды, мешающие усвоению ионов Mg^{2+} (например, в пищевых продуктах присутствует значительное количество фитиновой кислоты, переводящей ионы Mg^{2+} в нерастворимую и низкоусвояемую форму).

В-третьих, поступление воды с ионами Mg^{2+} в растворе препарата способствует решению проблемы недостаточного потребления жидкости (взрослый человек должен выпивать не менее 2–2,5 л/сут чистой питьевой воды).

В-четвертых, водный раствор ионов Mg^{2+} может быть обогащен специальными синергидными компонентами, улучшающими фармакокинетику и фармакодинамику всасывания Mg^{2+} .

В настоящей работе обсуждаются преимущества концепции «минеральной воды» с заданными свойствами, которая приготавливается непосредственно перед употреблением на основе цитрата магния.

ЦИТРАТ-АНИОН КАК ОСНОВА ЭФФЕКТИВНОГО ТРАНСПОРТА ИОНОВ Mg^{2+}

Цитратами называются соли лимонной кислоты. Цитраты используются для изготовления современных магнийсодержащих препаратов. Так как цитрат магния характеризуется высокой растворимостью в воде, это в значительной степени обуславливает высокую биоусвояемость ионов Mg^{2+} .

Однако хорошая растворимость цитратов в воде – далеко не единственное их преимущество. Цитрат-анион является центральным субстратом цикла Кребса (который даже имеет альтернативные названия – «цитратный цикл» или «цикл лимонной кислоты»). Цитрат также специфически взаимодействует с белками – транспортерами дикарбоксилатов.

Следует подчеркнуть, что сам цитрат и все его метаболиты, образуемые в цикле Кребса, являются эндогенными молекулами, т. е. *компонентами метаболома человека*. Практически полная утилизация цитрата (превращение в углекислый газ и воду) делает его идеальным переносчиком и магния. Можно сказать, что цитрат-анион представляет собой полностью биodeградирующую и поэтому

«экологически чистую» тару для транспорта ионов Mg^{2+} внутрь клеток.

Цитрат магния имеет ряд крайне важных фармакокинетических особенностей. Анион, соединенный с магнием (окись, хлорид, глюконат, лактат, цитрат и т. д.), влияет на процесс *биоусвоения* магния и тем самым приводит к различиям в фармакодинамике [5]. Так, соединения магния различаются по растворимости (и, соответственно, по биодоступности) в десятки раз. Например, неорганическое соединение оксид магния, широко используемое в препаратах магния 1-го поколения, практически нерастворимо в воде. Даже в соляной кислоте желудка растворяется не более 45% от вводимого количества MgO .

Цитрат магния характеризуется самой высокой растворимостью среди органических и неорганических солей магния: при температуре 20–25 °С массовая доля безводного цитрата магния достигает 55% (т. е. 55 г цитрата магния могут быть полностью растворены в 45 мл воды). Получаемый раствор прозрачен и имеет приятный кислотный вкус [6].

В составе цитрата магния и ион магния, и цитрат-анион являются очень важными компонентами метаболома, которые специфически взаимодействуют с рядом белков. Например, цитрат специфически взаимодействует, по крайней мере, с 12 белками (*табл. 1*), которые можно условно отнести к трем функциональным группам: 1) ионные каналы, участвующие в транспорте цитрата, 2) биосинтетические ферменты и 3) белки, вовлеченные в гомеостаз железа.

Результаты анализа биологических ролей белков, перечисленных в *таблице 1*, позволяют сделать несколько интересных заключений о механизмах терапевтического воздействия иона цитрата.

Во-первых, *цитрат магния* – эффективный тромболитик, т. к. и магний, и цитрат обладают собственным антикоагулянтным действием. Цитрат активирует осмосенсорный канал типа TRPV4, что оказывает прямое воздействие на pH и гомеостаз электролитов, осуществляет *активацию калликреина*, способствующего тромболизу.

Во-вторых, за счет специфических взаимодействий с карбоксилатными транспортерами цитрат-анион специфически транспортируется внутрь клеток и, следовательно, направленно переносит ионы магния во внутриклеточное пространство. В частности, поглощение цитрата в почечных канальцах осуществляется Na^+ /дикарбоксилатным ионным каналом-транспортером (ген SLC13A2 или NADC1), обладающим широкой субстратной специфичностью для промежуточных продуктов цикла Кребса [7]. В эксперименте у мышей с делецией гена NADC1 наблюдалось значительно большее содержание в моче различных промежуточных продуктов цикла Кребса, в т. ч. цитрата [8]. Белок NADC1 находится на поверхности эпителия проксимальных почечных канальцев, и C-концевая последовательность белка необходима для его доставки на поверхность клеточной мембраны почечного эпителия [9].

Существует две изоформы карбоксилатного транспортера NaDC, NaDC1 и NaDC2 [10]. NaDC1 (пространственная структура показана на *рис. 1*) транспортирует дикарбокси-

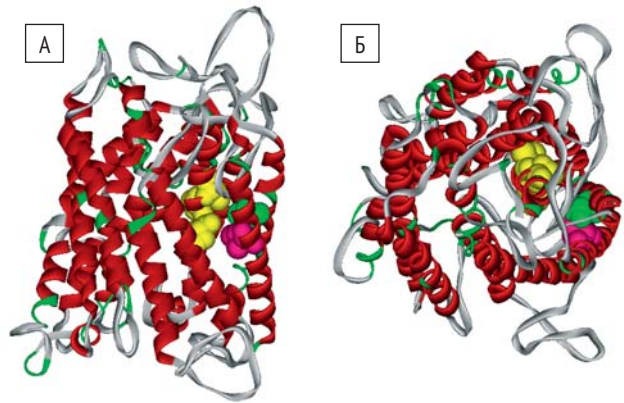
латы и цитрат в почечных канальцах и в кишечнике, а форма белка NaDC2 является высокоспецифичным транспортером сукцината и других дикарбоксилатов в печени, мозге, почках и плаценте. Транспортер типа NADC1 также находится на ворсинчатой мембране энтероцитов ЖКТ, что объясняет развитие слабительного действия при применении очень высоких доз цитрата магния (десятьки грамм).

Следует отметить, что эффективность транспорта цитрата через ионный канал NADC1 сравнительно низка, т.к. этот канал в основном транспортирует дикарбоксилатные продукты цикла Кребса, а цитрат является трикарбоксилатом. Тем не менее циркулирующие уровни цитрата в плазме в несколько раз больше, чем всех дикарбоксилатов вместе взятых. Концентрация цитрата в крови составляет 135 мкмоль/л, тогда как концентрация сукцината – всего 40 мкмоль/л, а концентрации других дикарбоксилатов намного ниже [11–15]. Поэтому ионный канал NADC1 способствует эффективному транспорту цитрата в различных тканях. Заметим, что этот ионный канал может использоваться и для транспорта других ионов, помимо иона магния, – калия, кальция и др. [16–25].

МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЦИТРАТА МАГНИЯ

Значение компенсации дефицита магния для профилактики коморбидных состояний [26] исключительно

Рисунок 1. Модель пространственной структуры Na⁺/дикарбоксилатного транспортера NADC1, транспортирующего цитрат-анионы



Показаны аминокислотные остатки, участвующие в транспорте дикарбоксилатов и взаимодействиях с ионами: остатки 478–489 (желтый), треонин-509 (зеленый), изолейцин-550 (малиновый)

А) Вид сбоку (клеточная мембрана расположена перпендикулярно плоскости рисунка)

Б) Вид сверху, клеточная мембрана расположена в плоскости рисунка. Цитрат транспортируется через устье рецептора (центр молекулы)

Таблица 1. Белки протеома человека, взаимодействующие с цитрат-анионом

Белок	Ген	Функция белка	Клиническое значение
Ионные каналы – транспортеры цитрата			
Na ⁺ /цитрат транспортер	SLC13A5	Транспорт цитрата внутрь гепатоцитов	Потенцирование энергетической, холеретической, детоксикационной функции печени
Транспортер трикарбоксилатов	SLC25A1	Транспорт цитрата для синтеза жирных кислот, стеролов, НАД ⁺ в гепатоцитах	Регуляция липидного обмена
2-оксодикарбоксилат транспортер	SLC25A21	Транспортирует оксoglутарат, глутарат, цитрат через внутреннюю мембрану митохондрий	Энергетическая функция митохондрий (синтез АТФ)
Транспортер меланоцитов	OCA2	Транспорт тирозина, прекурсора меланина и цитрата	Регуляция меланогенеза кожи
Катионный канал типа TRP-V4	TRPV4	Осмосенсорный Ca-канал, активируется гипотонической средой, низким pH или цитратом	Литолитический эффект (профилактика мочекаменной болезни)
Na ⁺ /дикарбоксилатный транспортер	SLC13A2 (NADC1)	Почечный Na ⁺ /дикарбоксилат транспортер, транспортирует сукцинат и цитрат	Синтез АТФ, выведение натрия
Ферменты биосинтеза			
Цитрат синтаза, митохондрий	CS	Синтез ацетил-КоА в цикле Кребса	Синтез АТФ
АТФ-цитрат синтаза	ACLY	Синтез ацетил-КоА из цитрата в цитозоле, синтез липидов, ацетилхолина	Синтез АТФ, регуляция липидного обмена
Аконитат гидратаза	ACO2	4Fe-4S, интерконверсия цитрата и изоцитрата в цикле Кребса	Синтез АТФ
Ацетил-СоА-карбоксилаза 2	ACACB	Биотин, Mn, регулирует окисление жирных кислот, активируется цитратом	Синтез АТФ, регуляция липидного обмена
Калликреин 14	KLK14	Тромболизис и десквамация эпидермиса; активируется цитратом, цинком	Регуляция гемостаза
Гомеостаз железа			
Цитоплазматическая аконитат гидролаза	ACO1 IREB1	4Fe-4S сенсор железа, при высоких уровнях Fe конвертирует цитрат. Без 4Fe-4S при низких уровнях Fe связывает мРНК с железом-активируемыми элементами РНК (т.н. IRES-элементы)	Улучшение усвоения железа
Сидерофлексин-5	SFXN5	Транспортирует цитрат и железо в головном мозге	Улучшение усвоения железа

высоко в связи со способностью магния предотвращать не только дефицит собственно магния, но отчасти и дефицит калия, а также кальция [27]. Компенсация дефицита магния позволяет избежать нежелательные эффекты, возникающие при избыточном поступлении в организм калия и кальция.

Систематический анализ имеющейся научной литературы по фармакологии и клиническим исследованиям цитрата магния показал значительные отличия в его фармакокинетике (исключительно высокие растворимость и усвояемость, а также крайне низкую токсичность), которые в значительной степени определяют спектр его терапевтических и профилактических применений (рис. 2).

Как видно из рисунка 2, почти ¾ исследований терапевтического применения цитрата магния относились к терапии и профилактике мочекаменной болезни, компенсации гипокалиемии и гипомagneзиемии. В целом цитрат магния применяется в терапии более 50 лет и используется для профилактики образования почечных камней (25 исследований), при лечении и профилактике гипомagneзиемии и гипокалиемии (8), при сосудистых заболеваниях (5) и в акушерстве (4 исследования). Другие медицинские применения цитрата магния (3 исследования) включают нормализацию минеральной плотности костей, лечение синдрома беспокойных ног и бронхиальной астмы.

ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ЦИТРАТОМ МАГНИЯ ОБРАЗОВАНИЯ ПОЧЕЧНЫХ КАМНЕЙ

Почки являются центральным органом регуляции минерального обмена организма. Ионы Mg^{2+} поддерживают осмотический баланс: введение солей магния действует в качестве осмотического диуретика и дает отчетливый мочегонный эффект. Известно, что дисбаланс магния и кальция (Ca^{2+} , Mg^{2+}) в моче потенцирует камнеобразование в почках. При мочекаменной болезни важно ограничение натрия в рационе питания, прежде всего в форме рафинированной поваренной соли. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что совместный прием цитрата магния и цитрата калия – эффективное средство торможения роста почечных камней и предотвращения рецидивов камнеобразования [28].

Эффективность применения цитрата магния для предотвращения формирования камней в почках определяется не только используемым соединением магния, но и фармацевтической формой. Применение раствора цитрата магния, а не сухих форм (таблетки, капсулы) характеризуется неоспоримым преимуществом, т. к. снижает концентрацию различных соединений, при кристаллизации которых из мочи происходит формирование почечного «песка» и камней.

Эффекты использования композиции цитратов магния и калия на биохимические параметры мочи изучались у 61 пациента с мочекаменной болезнью. Пациенты были разделены на 4 группы и в течение 1 месяца получали хлористый калий (группа 1), цитраты калия и натрия (группа 2), магния глицинат (группа 3) и цитраты калия и

магния (группа 4). Дозы калия и магния в расчете на элементное содержание составили 42 мг К+/сут, 42 мг Mg2+/сут. Хотя содержание калия в моче увеличивалось во всех группах, применение смеси цитратов калия и магния (группа 4) приводило к наилучшим результатам: у пациентов увеличивались уровни калия, магния и цитрата, повышался pH мочи, т. е. активировались метаболические ресурсы, которые тормозят камнеобразование [29].

Магний и цитрат-анион выступают ингибиторами кристаллизации оксалатов в моче. Наблюдения за 50 пациентами с рецидивирующей мочекаменной болезнью показали, что цитрат Mg увеличивает время агломерации кристаллов оксалата кальция в моче [30], тем самым значительно способствуя замедлению камнеобразования.

В двойном слепом исследовании 64 пациента были рандомизированы на 2 группы: принимавших плацебо и принимавших цитраты калия, магния (42 мг К+/сут, 42 мг Mg2+/сут) в течение 3 лет. Результаты показали, что новые камни образовались у 63,6% пациентов в группе плацебо; среди принимавших цитраты магния и калия только 12,9% пациентов имели новые камни в почках. Совместный прием цитратов магния и калия имел статистически значимый эффект в снижении риска камнеобразования даже после поправок на возраст и на нарушения кальций-оксалатного баланса в моче (отношение шансов 0,1, 95% доверительный интервал 0,03–0,36) [31].

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОЙ ГИПОМАГНЕЗИЕМИИ И ГИПОКАЛИЕМИИ РАСТВОРОМ ЦИТРАТА МАГНИЯ

Раствор цитрата магния более эффективен при компенсации и профилактике нарушений электролитного баланса, чем т. н. сухие формы (таблетки, капсулы). Вода является наилучшим растворителем для цитрата магния, и получаемый раствор характеризуется максимально возможной биодоступностью ионов магния и цитрата.

В исследовании 22 добровольцев, получавших гидрoхлортиазид в количестве 50 мг/сут, 10 человек одновременно получали смесь цитратов магния и калия (42 мг К+/сут, 42 мг Mg2+/сут), а 12 человек – только хлорид калия (42 мг К+/сут). Помимо компенсации дефицита калия, композиции цитратов К и Mg способствовали ощелачиванию мочи (т. е. повышению pH мочи), снижению уровней мочевой кислоты и снижению насыщения оксалата кальция. Хлорид калия приводил только к увеличению содержания калия в моче и не влиял на уровни магния [32, 33].

Рисунок 2. Клинические исследования по терапевтическим и профилактическим применениям цитрата магния



В другом исследовании содержание магния в сыворотке у 242 здоровых добровольцев, принимавших тиазидные диуретики, показало, что гипомагниемия (магний <1,8 мг/дл) сформировалась в течение 3 недель приема диуретиков у 19% обследованных. В то же время в группе 131 добровольца, получавших одновременно и тиазиды, и цитрат магния, гипомагниемия развилась менее чем у 5% обследованных. Цитрат магния значительно способствовал нормализации концентраций магния в плазме крови [34].

РАСТВОР ЦИТРАТА МАГНИЯ В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Уровень магния в плазме крови ниже 0,80 ммоль/л рассматривается как значимый фактор риска возникновения инфаркта миокарда и инсульта [26]. Эпидемиологические исследования показали, что регулярное потребление обедненной магнием питьевой воды приводит к падению уровней магния в сыворотке и повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (Voss, 1962, цит. в работе [35]). Исследование 1 679 пациентов указало, что риск смерти от инфаркта миокарда был ниже в группе с высокими уровнями магния (>0,83 ммоль/л магния в ПК), чем в группе с меньшими уровнями (<0,75 ммоль/л магния в ПК). Риск смерти от острого инфаркта миокарда снижался на 36% у пациентов в верхнем квартиле содержания магния в питьевой воде (ОР 0,64, 95% ДИ 0,42–0,97) [36].

При снижении уровня Mg^{2+} возрастает тонус коронарных сосудов (за счет усиления реакции артерий на воздействие эндогенных вазоконстрикторов адреналина, альдостерона, ангиотензина-2), нарушается осмотический баланс, появляются отеки, ускоряется формирование атеросклеротических бляшек и тромбов [37].

Достаточное количество ионов магния и ионов цитрата в плазме крови необходимо для восстановления внутриглазной жидкости и улучшения глазного кровотока. Например, в группе пациентов с нормотензивной формой глаукомы (т. е. глаукомы на фоне нормального глазного давления) 15 пациентов получали 300 мг элементарного магния в сутки в виде цитрата магния в течение 1 мес., в то время как в контрольной группе пациенты получали плацебо. Допплерография глазных сосудов показала, что терапия цитратом магния приводит к улучшениям в глазном кровотоке и к увеличению периметра полей зрения ($p < 0,05$) [38].

В нескольких исследованиях анализировалась безопасность и эффективность применения лактата магния и цитрата магния у беременных. Как показал метаанализ 5 плацебо-контролируемых исследований на 352 женщинах (150 мг солей магния 2 раза в день), назначение цитрата магния с 4–5 нед. беременности у беременных с дефицитом магния приводит к достоверному снижению уровня спонтанных выкидышей [39].

Важно подчеркнуть, что более высокое суточное потребление чистой питьевой воды способствует снижению избыточной массы тела. Метаанализ 11 исследований показал, что употребление питьевой воды не менее

30 мл/кг/сут (в среднем не менее 2000 мл/сут) у пациентов, находящихся на диете для похудения, способствует снижению избыточной массы тела [40].

О МОЛЕКУЛЯРНЫХ РОЛЯХ МАГНИЯ В АНТИАЛКОГОЛЬНОЙ ЗАЩИТЕ ОРГАНИЗМА

Цитрат магния в водном растворе обеспечивает высокую степень всасываемости ионов магния в организме. Это особенно важно для компенсации острых дефицитных по магнию состояний, возникающих в результате интоксикации алкоголем. Известно, что алкоголь вызывает быструю потерю электролитов – ионов калия, натрия и магния, так что развивается острая жажда. Компенсация алкоголь-индуцированного дефицита магния является необходимой составляющей эффективных программ реабилитации больных алкоголизмом и профилактики последнего, а также пивного алкоголизма – гамбринизма [41].

Алкоголь, особенно высокоградусный (водка и т. п.), резко тормозит процесс всасывания магния в желудочно-кишечном тракте; вследствие мочегонного эффекта усиливаются потери магния с мочой. В результате появляются неспецифические симптомы магниевых дефицита: нервозность, депрессия, тревожность, плаксивость, нарушение сна, судороги в мышцах, мышечная слабость, перебои в области сердца; при выходе из состояния запоя отмечаются выраженный упадок сил, снижение температуры тела (до 36,0–34,5 °С), озноб, может возникать централизация кровотока, появляется симптоматика ледяных конечностей с судорожным постукиванием зубами.

В *долговременной перспективе* дефицит магния у пациентов с алкоголизмом стимулирует развитие стеатогепатоза, цирроза печени, энцефалопатии, кардиомиопатии; способствует формированию наркологической, алкогольной и никотиновой зависимости [42]. Препараты магния уменьшают интенсивность проявления болезней зависимости за счет ингибирования NMDA-рецепторов в центральных глутаматергических синапсах [43].

Клинические наблюдения позволили предположить, что алкогольный диурез может быть результатом ингибирования секреции антидиуретического вазопрессина (антидиуретического гормона) задней доли гипофиза. Последний секретруется, когда организм претерпевает дегидратацию. Гипернатриемия или гиповолемия является признаком дегидратации и стимулирует секрецию вазопрессина гипофизом. Наиболее вероятным представляется алкоголь-индуцированный допаминергический механизм диуреза, обусловленного модуляцией вазопрессина [44].

Активация диуреза может осуществляться как за счет противодействия вазопрессину, так и вследствие непосредственной активации допаминовых рецепторов почек. Допамин иногда считают внутривисцеральным натрийуретическим гормоном, и нарушения в допаминергических системах действительно участвуют в патогенезе гипертонии [45]. Алкоголь, нарушая обмен допамина, вмешивается в работу почек, и активация диуреза является быстрым ответом почек на алкоголь, а формирование гипертонии – медленным.

В норме, без какого-либо употребления алкоголя, допамин – нейротрансмиттер, участвующий в процессах стимул (вознаграждение и закрепление условных рефлексов, осуществляющихся через т. н. центр удовольствия). Даже небольшие дозы этанола увеличивают уровень допамина и тем самым играют роль биохимического «вознаграждения» при потреблении алкоголя. Грубая манипуляция алкоголем этого тонко настроенного нейрорепсихического механизма представляет собой в прямом смысле «вознаграждение ни за что», которое превращается в химическую зависимость – алкоголизм. Специфическая фармакологическая блокада допаминовых и опиоидных рецепторов предотвращает активацию этанолом системы допамина, уменьшает алкогольную зависимость и потребность в этаноле [46].

Биологические эффекты допамина осуществляются через взаимодействие с допамин-рецепторами, активирующими сигнальные G-белки и затем аденилатциклазы. Магний необходим для активности аденилатциклазы и тем самым опосредует внутриклеточную передачу сигнала от всех типов допаминовых рецепторов. Поэтому дефицит магния будет вызывать нарушения допаминового баланса, сходные с низкоселективной гиперактивацией рецеп-

торов D2-типа и недостаточной активацией рецепторов D1-типа (рис. 3). Алкоголь-индуцированные нарушения активации допаминовых рецепторов, усугубленные дефицитом магния, будут проявляться как гипертония, избыточный диурез и психические отклонения [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование высокоусвояемых органических соединений магния является современной тенденцией в клинической нутрициологии. Кроме этого, все большее распространение приобретают растворы для питья, приготовляемые непосредственно перед употреблением. *Цитраты* – одни из наиболее высокоусвояемых солей магния и других эссенциальных биоэлементов. В организме цитрат-анион практически полностью превращается в углекислый газ и воду; практически полная утилизация цитрата делает его «экологически чистой тарой» для транспорта магния внутрь клеток. Растворы цитрата магния применяются в терапии и профилактике образования почечных камней для компенсации гипомagneзиемии. Применение цитрата магния способствует компенсации гипокалиемии, т. к. магний обладает калийсберегающим эффектом. Цитрат магния очень перспективен при лечении сосудистых заболеваний.

Практическое применение даже такой весьма «передовой» формы магния, как цитрат магния, имеет определенные особенности. Прежде всего, следует принимать во внимание, что реакции образования кристаллогидратов из безводных солей (и, в частности, безводного цитрата магния) являются, как правило, экзотермическими [47], т. е. происходят с выделением тепла. Экзотермический эффект связан с тем, что при разрушении кристаллической решетки под воздействием молекул воды электростатическая энергия стабилизации решетки рассеивается и переходит в тепловую энергию.

Очевидно, что «разогрев» таблетки, спрессованной из безводного цитрата магния, может приводить к нежелательным органолептическим последствиям. Во-первых, ощущение «разогрева таблетки» во рту при попадании слюны на безводный цитрат магния – довольно неприятное ощущение. Во-вторых, попадание таблетки из безводного цитрата магния внутрь ЖКТ может приводить к ожогам пищевода и желудка или, по крайней мере, к ощущению тошноты (которое связано вовсе не с самим цитратом магния, а именно с выделе-

Рисунок 3. Возможности профилактики алкоголь-индуцированной патологии посредством водного раствора цитрата магния



нием тепла при растворении безводного цитрата магния). *В-третьих*, даже если запить таблетку из безводного цитрата магния значительным количеством воды, это существенно не снизит тепловыделение, которое будет происходить именно в организме пациента.

Учитывая экзотермический эффект формирования кристаллогидратов и образования водного раствора цитрата магния, *растворение безводного цитрата не должно происходить внутри организма*. Для этого идеально подходят

такие формы цитрата магния, которые приготавливаются непосредственно перед употреблением в форме раствора для питья – в виде саше для приготовления питьевого раствора цитрата магния (Магний-Диаспорал 300, 1 830 мг магния цитрата, 295,7 мг элементарного магния). Очевидно, что в данном случае реакция образования раствора цитрата магния происходит вне организма, и пациент употребляет уже готовый раствор цитрата магния без «отягощений», связанных с выделением тепла.


ЛИТЕРАТУРА

1. Torshin IYu, Gromova OA. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. *Nova Science*, 2009: 250 p. (ISBN-10:1-60741-704-9).
2. USDA National Nutrient Database. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search>.
3. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Institute of Medicine (2011). A. Catharine Ross, Christine L. Taylor, Ann L. Yaktine, Heather B. Del Valle. ed. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. ISBN 978-0-309-16394-1. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13050.
4. Всемирная организация здравоохранения. Calcium and Magnesium in drinking water, 2009, p. 194.
5. Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther.*, 2001. 8(5): 345-357.
6. Sriboonlue P, Jaipakdee S, Jirakulsomchok D, Mairiang E, Tosukhowong P, Prasongwatana V, Savok S. Changes in erythrocyte contents of potassium, sodium and magnesium and Na, K-pump activity after the administration of potassium and magnesium salts. *J Med Assoc Thai.*, 2004. 87(12): 1506-1512.
7. Wright EM. Transport of carboxylic acids by renal membrane vesicles. *Ann. Rev. Physiol.*, 1985. 47: 127-141.
8. Ho HT, Ko BC, Cheung AK, Lam AK, Tam S, Chung SK, Chung SS. Generation and characterization of sodium-dicarboxylate cotransporter-deficient mice. *Kidney Int.*, 2007. 72(1): 63-71.
9. Bai X, Chen X, Fen Z, Wu D, Hou K, Cheng G, Peng L. Expression of EGFP/SDCT1 fusion protein, subcellular localization signal analysis, tissue distribution and electrophysiological function study. *Sci China C Life Sci.*, 2004. 47(6): 530-539.
10. Inoue K, Zhuang L, Ganapathy V. Human Na⁺-coupled citrate transporter: primary structure, genomic organization, and transport function. *Biochem Biophys Res Commun.*, 2002. 299(3): 465-471.
11. Krebs HA. *Annu. Rev. Biochem.*, 1950. 19: 409-430.
12. Kaser H. *Clin. Chim. Acta*, 1961. 6: 337-346.
13. Hodgkinson A. *Clin. Sci.*, 1963. 24: 167-178.
14. Nordmann R., Arnaud M., Nordmann J. *Clin. Chim. Acta*, 1965. 12: 304-310.
15. Okamoto N, Aruga S, Matsuzaki S, Takahashi S, Matsushita K, Kitamura T. Associations between renal sodium-citrate cotransporter (hNaDC-1) gene polymorphism and urinary citrate excretion in recurrent renal calcium stone formers and normal controls. *Int J Urol.*, 2007. 14(4): 344-349.
16. Raysisguier Y, Chevalier F, Gueux E, Remesy C, Demigne C. Glucose-stimulated insulin levels in rats with normal plasma calcium level: effects of calcium deficiency. *J Nutr.* 1982. 112(9): 1801-1804.
17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Лисица А.В. Перспективы использования препаратов на основе органических солей кальция. Молекулярные механизмы кальци. *Лечащий врач.*, 2013. 04: 42.
18. Resnick LM. Calcium metabolism in the pathophysiology and treatment of clinical hypertension. *Am J Hypertens*, 1989. 2(6 Pt 2): 179S-185S.
19. Togari A, Arai M, Shamoto T, Matsumoto S, Nagatsu T. Elevation of blood pressure in young rats fed a low calcium diet. Effects of nifedipine and captopril. *Biochem Pharmacol.*, 1989. 38(6): 889-895.
20. Yuasa S, Sumikura T, Yura T. Effect of low dietary calcium intake on blood pressure and pressure natriuresis response in rats: a possible role of the renin-angiotensin system. *Blood Press*, 1996. 5(2): 121-127.
21. Koide M, Tuan RS. Adrenergic regulation of calcium-deficient hypertension in chick embryos. *Am J Physiol*, 1989. 257(6 Pt 2): H1900-H1909.
22. Bucher HC, Cook RJ. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 1996. 275(13): 1016-1022.
23. Strazzullo P. Controlled trial of long-term oral calcium supplementation in essential hypertension. *Hypertension*. 1986. 8(11): 1084-1088.
24. de Oliveira Freitas DM, Stampini Duarte Martino R, Machado Rocha Ribeiro S, Goncalves Alfenas RC. Calcium ingestion and obesity control. *Nutr Hosp*, 2012. 27(6): 1758-71 doi.
25. Larsen SC, Anquist L. Interaction between genetic predisposition to obesity and dietary calcium in relation to subsequent change in body weight and waist circumference. *Am J Clin Nutr*, 2014. 99(4): 957-65 doi.
26. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисица Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимирова И.С., Чекарзева М.Н., Лялякина Е.В., Шалаева Л.А., Талепоровская С.Ю., Силинг Т.Б., Прозорова Н.В., Семенов В.А., Семенова О.В., Назарова Н.А., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека*, 2013. 6: 114-129.
27. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Юдина Н.В. Калийсберегающие свойства магния. *Кардиология*, 2015. 10: 38-48.
28. Pak CY. Medical prevention of renal stone disease. *Nephron*, 1999. 81 Suppl 1: 60-65.
29. Jaipakdee S, Prasongwatana V, Premgamone A, Reungjai S, Tosukhowong P, Tungsanga K, Suwantrai S, Noppawinyoowong C, Maskasame S, Sriboonlue P. The effects of potassium and magnesium supplementations on urinary risk factors of renal stone patients. *J Med Assoc Thai.*, 2004. 87(3): 255-265.
30. Schuille PO, Schmiedl A, Herrmann U, Fan J, Gottlieb D, Manoharan M, Wipplinger J. Magnesium, citrate, magnesium citrate and magnesium-alkali citrate as modulators of calcium oxalate crystallization in urine: observations in patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis. *Urol Res*, 1999. 27(2): 117-126.
31. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, Thomas C, Adams-Huet B, Vangessel A. Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol*, 1997. 158(6): 2069-2073.
32. Odvina CV, Mason RP, Pak CY. Prevention of thiazide-induced hypokalemia without magnesium depletion by potassium-magnesium-citrate. *Am J Ther.*, 2006. 13(2): 101-108.
33. Wuermser LA, Reilly C, Poindexter JR, Sakhaee K, Pak CY. Potassium-magnesium citrate versus potassium chloride in thiazide-induced hypokalemia. *Kidney Int.*, 2000. 57(2): 607-612.
34. Pak CY. Correction of thiazide-induced hypomagnesemia by potassium-magnesium citrate from review of prior trials. *Clin Nephrol*, 2000. 54(4): 271-275.
35. Schimatschek HF, Rempis R. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes Res.*, 2001. 14(4): 283-290.
36. Seelig MS, Rosanoff A. The magnesium factor. *New York: Penguin Group Inc.*, 2003. 376.
37. Rubenowitz E, Molin I, Axelsson G, Rylander R. Magnesium in drinking water in relation to morbidity and mortality from acute myocardial infarction. *Epidemiology*, 2000. 11(4): 416-421.
38. Андреев А.В., Громова О.А., Федотова Л.Э., Бурцев Е.М. Влияние лактата магния на цереброваскулярную реактивность у детей с синдромом дефицита внимания в зависимости от содержания магния в организме. *Клиническая фармакология и терапия*, 2000. 5: 31-34.
39. Aydin B, Onol M, Hondur A, Kaya MG, Ozdemir H, Cengel A, Hasanreisoglu B. The effect of oral magnesium therapy on visual field and ocular blood flow in normotensive glaucoma. *Eur J Ophthalmol.*, 2010. 20(1): 131-135.
40. Muckelbauer R, Sarganas G, Gruneis A, Muller-Nordhorn J. Association between water consumption and body weight outcomes: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 2013. 98(2): 282-99 doi.
41. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. М.: ГЭОТАРМед, 2008. 947 с.
42. Romani A. Magnesium homeostasis and alcohol consumption. *Magnes Res*, 2008 21 (4): 197-204.
43. Зайцева С.В., Варфаламеева С.Д. Механизм регуляции двух- и трехвалентными ионами металлов связывания морфина с опиоидными рецепторами. М., 1993. 123 С.
44. Boone M, Deen P. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. *Pflügers Arch*, 2008. 456 (6): 1005-1024.
45. Jose P, Raymond J, Bates M et al. The renal dopamine receptors. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1992. 2 (8): 1265-1278.
46. Di Chiara G, Acquas E, Tanda G. Ethanol as a neurochemical surrogate of conventional reinforcers: the dopamine-opioid link. *Alcohol*, 1996. 13 (1): 13-17.
47. Азиева Л.М., Архангельская О.В., Батаева Е.В., Гришина Т.М., Гузей Л.С., Жмурко Г.П., Загорский В.В., Кузнецов В.Н., Лебедева О.К., Серопегин Ю.Д., Татаркина А.Л., Штепа В.И. Практическое пособие по общей неорганической химии (под редакцией д.х.н., профессора С.Ф. Дунаева). Химический факультет МГУ, М., 2002.