

УДК 616-008.82.46-07

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.17.5.2021.240708>

Курсов С.В., Никонов В.В., Белецкий А.В., Федец О.И., Хоменко В.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина
КНП «Харьковская клиническая больница скорой и неотложной помощи им. проф. А.И. Мещанинова»
Харьковского городского совета, г. Харьков, Украина
ЧП «Медицинская лаборатория «Аналитика», г. Харьков, Украина

Физиология обмена магния и применение магнезии в интенсивной терапии (литературный обзор с результатами собственных наблюдений, часть 1)

Резюме. В первой части обзора представлены данные о содержании магния в органах и тканях организма человека, описана роль магния в реализации множественных функций, особенности поступления и выведения его из организма. Значительная часть обзора посвящена методам определения концентрации магния в биологических жидкостях организма человека. Представлены преимущества, недостатки и ограничения применения различных методов. Наиболее распространенными методами изучения концентрации магния в биологических жидкостях организма, которые используются в клинической медицине, во всем мире остаются фотометрические методы с использованием красителей. Роль в организме фракции ионизированного магния, содержание которого определяется электрохимически, до сих пор остается неопределенной. Исследования содержания магния в клетках чрезвычайно сложны и трудоемки. Клетки разных органов и тканей содержат в норме очень разное количество магния. Не представляется возможным судить о наличии дефицита магния в организме по его концентрации в плазме или сыворотке крови. Для выявления снижения содержания магния в тканях применяются тесты с магниевой нагрузкой и последующим наблюдением за темпом выведения его из организма. Причины развития гипомagneмии чрезвычайно многочисленны. Главные среди них: любой тяжелый стресс, ограничение поступления магния в организм, увеличение его потерь через желудочно-кишечный тракт и через почки при различных патологических состояниях. Формированию гипомagneмии способствует терапия многочисленными медикаментами, которые очень широко используются в клинической практике, и особенно в практике интенсивной терапии. Исследования, посвященные изучению распределения магния в организме после его внутривенного введения, показали, что, несмотря на большие размеры гидратированных ионов магния, они не только могут парадоксально быстро распространяться в объеме внеклеточного водного пространства, но и, скорее всего, способны быстро проникать через клеточные мембраны, распространяясь во внутриклеточном водном компартменте.

Ключевые слова: магниевый; водно-электролитный обмен; гипомagneмия; интенсивная терапия; магниевая терапия

Введение

Магний, 12-й элемент периодической системы, был впервые получен в 1809 г. путем электролиза одним из основателей электрохимии английским ученым Humphry Davy (Хамфри Деви), который дал ему название, происходящее от французского слова «magnifique», что значит «чудесный». Замечательные

свойства магния, широко используемые в фотографии, пиротехнике, оптике, металлургии, самолето- и автомобилестроении, проявляются также и в биологических объектах [1, 2].

Целью работы является оценка роли магния в физиологических и патологических процессах и перспективы его использования в интенсивной терапии.

© «Медицина невідкладних станів» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoâniŭ»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Курсов С.В., кафедра медицини невідкладних станів та медицини катастроф, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: s.v.kursov@gmail.com

For correspondence: S. Kursov, Department of emergency medicine and medicine of disasters, Kharkiv State Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: s.v.kursov@gmail.com

Материалы и методы

Детально проанализированы результаты современных клинических исследований, посвященных изучению роли магния в организме человека и животных, особенностей обмена магния, влияния магния на течение патологических процессов и возможности интенсивной терапии с использованием препаратов магния. Анализ проведен на основании изучения и систематизации последней информации, представленной в Интернете на специализированных сайтах для профессионалов в области медицины.

Результаты и обсуждение

Магний — жизненно важный элемент, четвертый по распространенности металл в человеческом организме после кальция, натрия и калия. Он является вторым по распространенности после калия внутриклеточным катионом. В организме большинства животных магний содержится в количестве около 0,4 г/кг массы [3]. На человека с массой тела 70 кг в среднем приходится 25–28 г магния (немногим более 1000 ммоль). Примерно половина его количества (50–53 %) находится в костях, 27–28 % — в мышцах, 19–20 % — в других мягких тканях; около 0,5 % всего магния организма содержат эритроциты, и 0,3–0,4 % магния находится в плазме крови. Кости обеспечивают большой обменный пул, который сглаживает резкие изменения концентрации магния в плазме крови. В целом одна треть скелетного магния является обменной, служа резервуаром для поддержания физиологического уровня внеклеточного магния. Примерно половина магния плазмы крови находится в свободном состоянии, а другая половина связана с альбумином и анионами слабых органических кислот [4–6]. Магний в качестве кофактора участвует в функционировании более 300 ферментных систем и требуется для таких фундаментальных процессов, как производство энергии и синтез нуклеиновых кислот. Роль магния в энергопродукции включает: превращение аденозинтрифосфата (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) через работу аденилатциклазы, участие в окислительном фосфорилировании и реакциях гликолиза. Магний необходим для синтеза РНК и ДНК. Внутриклеточные запасы магния обнаруживаются в высоких концентрациях в митохондриях, где этот элемент играет ключевую роль в синтезе АТФ из аденозиндифосфата (АДФ) и неорганического фосфата. Более 3500 протеинов организма человека связываются с магнием [7–9]. Ферментные системы, которые функционируют благодаря магнию, обеспечивают: синтез белка, сокращение мышц, функцию нервной ткани, контроль гликемии, связывание гормонов с их рецепторами, возбудимость сердечной мышцы, трансмембранный ионный поток, закрытие кальциевых каналов [4, 7, 8].

Гомеостаз магния поддерживается кишечником, костями и почками. Магний, как и кальций, всасывается в кишечнике и хранится в костных минералах, а избыток магния выводится почками и кишечником. Магний в основном всасывается в тонком кишечнике,

хотя некоторое количество также поступает через толстый кишечник. Известны две транспортные системы для магния в кишечнике. Большая часть магния всасывается в тонком кишечнике посредством пассивного параклеточного механизма, который управляется электрохимическим градиентом. Незначительная, но важная регуляторная фракция магния транспортируется через трансцеллюлярные переносчики транзитных (непостоянных) потенциалзависимых каналов, которые также играют важную роль в абсорбции кальция в кишечнике. Из общего количества магния, потребляемого с пищей, только около 24–76 % всасывается в кишечнике, а остальная часть выводится с фекалиями. Примечательно, что всасывание в кишечнике не прямо пропорционально потреблению магния, а зависит главным образом от насыщения организма магнием. Чем ниже уровень магния в организме, тем больше этого элемента всасывается в кишечнике, поэтому относительное поглощение магния будет высоким при низком потреблении и наоборот. Когда концентрация магния в кишечнике низкая, преобладает активный трансцеллюлярный транспорт, в первую очередь в дистальных отделах тонкой и толстой кишки. Нулевой магниевый баланс, например, устанавливается, если в среднем в течение суток перорально в организм поступает около 360 мг магния и при отсутствии потребностей в его задержке в организме около 260 мг магния выделяется из организма через кишечник, а еще около 100 мг — через почки. Первичный захват магния происходит в основном клетками крови. Биологический период полувыведения магния из организма составляет около 1000 часов (42 дня) [9–11].

Методы определения концентрации магния в биологических жидкостях

Первый количественный метод был разработан Mendel и Benedict (1909), которые исследовали выведение магния с мочой. После удаления кальция путем его осаждения в составе оксалата магний осаждался фосфатом аммония в щелочном растворе. Полученный осадок, содержащий пирофосфат магния, прокаливали и взвешивали. Методика была длительной, так как после удаления кальция оценка могла быть завершена только через 3,5 часа. Однако метод был достаточно точным и использовался в течение почти 50 лет.

Ускоренный метод Hoffman (1937) заключался в осаждении магния путем добавления 8-гидроксихинолина в щелочном растворе. Затем 8-гидроксихинолин магния определялся колориметрически. Но легковесность осадка затрудняла его полное отделение центрифугированием, что вносило ошибки в результаты оценки.

Метод с титановым желтым был наиболее широко цитируемым и вместе с тем наиболее подвергавшимся критике. Титановый желтый — это соединение с формулой $C_{28}H_{19}N_5Na_2O_6S_4$, которое никакого титана не содержит. Это триазен, краситель, используемый в микроскопии. Также используется в качестве реагента для обнаружения магния. Как кислотнo-щелочной

индикатор, он меняет цвет с желтого на красный в диапазоне pH от 12 до 13. Метод понравился из-за относительной простоты: магний осаждают гидроксидом натрия в присутствии титанового желтого. Краситель адсорбируется гидроксидом магния, и изменение цвета происходит от желтого к красному. Но желтый цвет иногда присутствует в плазме или при заборе крови с легким гемолизом, что затрудняет точность определения. Любые излишки красителя разбавляют красный цвет. Другие элементы — кальций, железо могут мешать точному определению концентрации магния.

Более поздний метод — титрование раствора магния этилендиаминтетраацетатом (ЭДТА) (Carr и Frank, 1956). ЭДТА образует хелатное соединение с магнием при щелочном pH. Кроме того, магний образует комплекс с красителем эриохромом черным Т. Краситель добавляется к раствору, содержащему магний, с образованием комплекса вишнево-красного цвета. При добавлении ЭДТА из бюретки ионы магния удаляются с индикатора до тех пор, пока свободный индикатор не появится в растворе, о чем свидетельствует изменение цвета раствора на синий. При использовании микроколичеств конечная точка постепенно приближается, но конечную точку одной капли трудно обнаружить. Еще одна трудность заключается в том, что эриохром черный Т аналогичным образом реагирует с кальцием. Это требует либо предварительного удаления кальция из раствора, либо оценки содержания кальция с помощью кальциевого специфического индикатора, с последующим определением (кальций + магний); магний тогда определяется по разнице (Wilkinson, 1957). Ввиду того что концентрация кальция, например, в плазме намного больше, чем магния, этот метод нежелателен. Все описанные методы включают в себя несколько этапов. Отделение кальция часто необходимо. И все эти методы требуют забора не менее 2 мл плазмы крови [12–14].

Тем не менее в настоящее время наиболее часто используемыми в обычных клинических лабораториях методами для определения содержания магния являются именно фотометрические, поскольку их легко автоматизировать. В недавнем обзоре проверки квалификации в области химии, проведенном Коллегией американских патологов, 99,8 % клинических лабораторий использовали фотометрические методы со связыванием красителей. К наиболее популярным методам связывания красителя для магния относятся методы связывания красителя с помощью кальмагита и магона (ксиллидилового синего). Последний метод получил особенно широкое распространение. Кальмагит, обладающий высоким молярным светопоглощением (около 20 000 при pH = 10), является чувствительным индикатором для обнаружения тех ионов металлов, с которыми он реагирует. Растворы магния в присутствии этого индикатора приобретают отчетливую красную окраску [15].

Фотометрический тест с ксиллидиловым синим основан на том, что в щелочной среде ионы магния образуют с ксиллидиловым синим комплекс пурпурного цвета. В присутствии гликольэфирдиаминте-

траацетата или ЭДТА, связывающих ионы кальция, реакция специфична и интенсивность пурпурной окраски пропорциональна концентрации магния. Оптическую плотность измеряют при длине волны 520 нм. Тест разработан для определения концентраций магния в диапазоне измерения от 0,05 до 5 г/дл (0,02–2,05 ммоль/л). Если значение превосходит верхнюю границу диапазона, образец должен быть разведен 1 + 4 изотоническим раствором натрия хлорида и полученный результат должен быть умножен на 5. Аскорбиновая кислота в концентрации до 30 мг/дл, билирубин в концентрации до 40 мг/дл (684 мкмоль/л), кальций в концентрации до 25 мг/дл (6,25 ммоль/л) и липемия с содержанием триглицеридов до 2000 мг/дл не влияют на точность анализа. Гемолиз мешает определению, так как из эритроцитов высвобождается магний [13, 15, 16].

Развитие пламенной спектрофотометрии (аналогичные термины — «атомно-абсорбционная спектрометрия» [спектрофотометрия]), «пламенная фотометрия») сделало возможным использование всего 0,1 мл плазмы для определения концентрации в ней магния. Атомно-абсорбционный метод анализа основан на поглощении излучения оптического диапазона свободными атомами, поскольку в оптическом диапазоне, соответствующем энергиям валентных электронов, свободные атомы и многоатомные частицы дают различные спектры. Основой метода атомно-абсорбционной спектрометрии является перевод определяемого вещества в атомный пар. Для этого используется источник высокой температуры — атомизатор. Пламенная атомизация характеризуется тем, что источником высокой температуры служит пламя. Атомизатор представляет собой горелку, в которую непрерывно подаются горючие газы в смеси с окислителями. В атомизатор с помощью форсунки-распылителя вводится анализируемый раствор. Пламенная спектрофотометрия используется для определения концентрации магния в других биологических жидкостях. Еще одно преимущество спектрофотометрического метода определения концентрации электролитов (Alcock, MacIntyre, Radde, 1960) заключается в том, что кальций можно определить в той же жидкости, что и магний. Как кальций, так и магний можно определить в 20 образцах плазмы в течение 2 часов. Поскольку магний излучает свет в ультрафиолетовой части спектра (285,2 нм), количество энергии, необходимое для возбуждения его атомов, велико по сравнению с такими элементами, как натрий, калий и кальций. Поэтому для получения достаточной энергии необходимо особенно горячее пламя, для чего сжигается оксиацетилен, что создает температуру пламени приблизительно 3000 °С. Присутствие натрия в пробе обуславливает ошибку измерения, которая не превышает 2 %. Именно атомно-абсорбционная спектрофотометрия является референтным методом для определения концентрации металлов в биологических жидкостях, и состоятельность других методов исследования оценивается по соответствию их результатов данным, полученным с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии [13, 17, 18].

Ферментативные методы определения концентрации магния основаны на конкретных функциональных потребностях в магнии ряда ферментов, особенно тех, которые участвуют в гликолизе и метаболизме углеводов. Например, гексокиназа использует магний-АТФ-комплекс для фосфорилирования молекул глюкозы в положении 6. Глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф) дегидрируется затем дегидрогеназой с использованием никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) окисленного, что приводит к восстановлению последнего. Количество НАДФ, продуцируемого за 15 мин, измеряется после постановки реакции с ЭДТА и определением оптической плотности при 340 нм (Tabata, 1985). Конечная абсорбция пропорциональна количеству комплекса магний-АТФ. Метод занимает много времени и не подходит для рутинного использования в клинической лаборатории, но был автоматизирован для работы в центробежном анализаторе. На точность гексокиназного метода не оказывает значительного влияния концентрация кальция до 5 ммоль/л и фосфата до 10 ммоль/л. Однако он подвержен влиянию липемии. Результаты метода очень тесно коррелируют с данными атомно-абсорбционной спектrophотометрии ($r = 0,99$).

Wimmer (1986) предложил быстрый метод, основанный на глицеринкиназной реакции. В нем используется реакция, катализируемая пероксидазой, для образования красного продукта, интенсивность окраски которого пропорциональна содержанию магния в сыворотке и оптической плотности при 510 нм. Этот метод объединяет глицеринкиназу, глицерофосфатоксидазу и пероксидазу, используя 4-аминоантипирин или 2-гидрокси-3,5-дихлорбензинсульфонат в качестве хромогена. Метод Wimmer проще автоматизировать, чем метод Tabata. Метод является линейным при концентрации магния до 2 ммоль/л и не зависит от концентрации кальция до 5 ммоль/л.

Вмешательство билирубина является обычным явлением в системах, связанных с пероксидазой, но этот метод свободен от такого вмешательства вплоть до концентрации билирубина около 350 мкмоль/л.

Метод Fossati (1989) основан на определении активности глюкокиназы (IV изотип фермента гексокиназы). Этот фермент имеет абсолютную и конкретную потребность в активации комплексом магний-АТФ. Фермент стабилен в широком диапазоне температур и рН и доступен в чистом виде. Реакция сопровождается восстановлением НАДФ. Оптическая плотность измеряется при 340 нм. Увеличение оптической плотности пропорционально количеству активированной глюкокиназы, которое, в свою очередь, прямо пропорционально концентрации магния в образце. Этот метод является линейным до концентрации магния 2 ммоль/л в сыворотке, и его результаты тесно коррелируют с результатами атомно-абсорбционной спектrophотометрии ($r = 0,99$) и колориметрического метода с ксиллиловым синим ($r = 0,99$) в рабочем диапазоне. Метод глюкокиназы подходит для автоматизации и имеет очень хорошую точность. Глюкокиназный метод определения концентрации магния свободен от

вмешательства широкого диапазона катионов, которые могут присутствовать в биологических образцах (натрия, калия, меди, кальция, железа, марганца, цинка), а также фосфата, карбоната и сульфата. На метод не влияет присутствие билирубина с концентрацией до 342 мкмоль/л или гемолиз, однако следует избегать гемолизированных образцов из-за высокого содержания магния. ЭДТА влияет на метод по очевидным причинам [13, 19].

Ферментативные методы сочетают в себе простоту фотометрических методов со спецификой атомно-абсорбционной спектrophотометрии без необходимости использования сложного оборудования. Они обеспечивают удовлетворительную пропускную способность для большинства лабораторий и хорошие рабочие характеристики, легко автоматизируются. Ферментативные методы определения магния в меньшей степени подвержены вмешательству других катионов, белков и липемии, которые могут быть проблематичными для колориметрических систем. Ферментативные методы еще не получили широкого распространения в повседневной лабораторной практике, возможно, из-за относительного недостатка легкодоступных коммерческих наборов и высокого уровня клинической удовлетворенности колориметрическими методами [13, 14, 19].

Сложная взаимосвязь между магнием плазмы крови, плазменными белками и другими лигандами привела к появлению идеи определения содержания в биологических жидкостях ионизированного магния аналогично с кальцием, так как биологически активным является именно ионизированный кальций. Примерно 20–30 % общего магния в плазме крови связано с белками, и возможно, это происходит совместно со связыванием кальция. Разработаны простые алгоритмы для корректировки концентрации общего кальция в плазме крови с учетом содержания в ней альбумина, однако для магния таких алгоритмов не существует. Именно поэтому специалисты рекомендуют налаживать методики прямого определения концентрации ионизированного магния. Измерение концентрации ионизированного магния обычно выполняется с одновременным определением в плазме крови ионизированного натрия, калия, кальция и рН, что реализуется встроенным программным обеспечением для корректировки ионизированного магния перед отображением результата с помощью разнообразных алгоритмов. Программные алгоритмы получены экспериментальным путем с использованием водных растворов и учитывают множество факторов, влияющих на ионизированную фракцию общего магния. Принцип работы основан на селективности магниевых связывающих лигандов, таких как ЕТН-7025. Если измерение ионизированного кальция является стабильной и зрелой технологией с четко определенными клиническими задачами, то клинический статус измерения концентрации ионизированного магния остается неопределенным. Однако, несмотря на текущие ограничения, техническая разработка магниевых электродов и поиск окончательных клинических решений продолжаются. Результаты, полученные с использованием селектив-

ных магниевых электродов, хорошо коррелируют с результатами атомно-абсорбционной спектрофотометрии. В образцах пациентов может присутствовать широкий спектр анионов (например, лактат, бикарбонат, фосфат, гепарин), которые могут снижать уровень ионизированного магния в различной степени в зависимости от концентрации. Кроме того, комплексообразование ионизированного магния с анионами зависит от pH и может зависеть от изменения условий *in vivo* на *in vitro* во время отбора проб, что вносит дополнительную сложность. Референсные значения сывороточного ионизированного магния, полученные этими методами, составляют $0,0554 \pm 0,0570$ ммоль/л для мужчин и $0,553 \pm 0,053$ ммоль/л для женщин. Это около 60 % общего содержания магния в плазме крови для мужчин и 62 % для женщин [13, 19, 20].

Методы измерения магния были разработаны для самых разных биологических жидкостей и тканей. На практике обычно требуется только анализ сыворотки, плазмы и мочи. В рутинной клинической практике нет значительных различий между концентрациями магния в сыворотке или гепаринизированной плазме, а контрольные диапазоны взаимозаменяемы. Цитратные, ЭДТА и оксалатные антикоагулянты вызывают ложно низкие результаты в процессе хелатирования магния в образце или осаждения магния в виде соли. Желтуха и липемия могут помешать измерению магния с помощью колориметрических методов, и при оценке содержания магния в явно желтушных или гемолизированных образцах в лаборатории необходимо использовать бланк, в котором указывают на высокую вероятность погрешности, если другой образец не может быть получен [13, 19, 21].

Гемолиз представляет собой серьезную проблему для анализа содержания магния, поскольку расчетная ошибка составляет 7,6 % увеличения измеренного магния на 1 г гемоглобина. Концентрации альбумина и магния линейно связаны при высоких и низких концентрациях альбумина, но в пределах референсного интервала для альбумина результаты оценки содержания магния не зависят от концентрации альбумина. Концентрация магния в сыворотке увеличивается с задержкой отделения ее от клеток. При 4 °C задержка в разделении на 24 часа вызывает 11% увеличение измеряемой концентрации магния в сыворотке. Для клинических целей образцы крови следует брать без жгута и отделять плазму от клеток без чрезмерной задержки. Трихлоруксусная кислота, которая часто используется для разрушения эритроцитов, может ложно увеличить концентрацию магния, измеренную с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии [9, 19, 22].

При отборе пробы мочи ее следует подкислить до pH 1,0, чтобы предотвратить осаждение комплексов магния. Концентрации магния в моче, полученные в течение суток наблюдения, сильно различаются, и может потребоваться серийный сбор суточной мочи с последующим расчетом средней концентрации. Почки являются основным органом гомеостаза магния и могут уменьшить потерю элемента в периоды истощения, при условии что гомеостатические механизмы не на-

рушаются лекарствами, такими как нефротоксические агенты или диуретики. Потеря магния с мочой составляет приблизительно 3–5 ммоль/24 ч, но сильно варьируется и зависит от множества факторов, включая степень метаболического стресса, лекарственную терапию, статус питания и скорость метаболизма. Почки обладают способностью сохранять магний в ответ на его дефицит [9, 19].

Содержание магния в отдельных тканях и биологических жидкостях организма человека

Нормальное содержание общего магния в плазме крови здорового человека составляет 0,7–1,1 ммоль/л. Нормативный диапазон ионизированного магния для здоровых амбулаторных пациентов составляет 0,53–0,67 ммоль/л. Содержание магния в цереброспинальной жидкости приближается к 1,1 ммоль/л. Концентрация магния в эритроцитах колеблется в пределах 1,65–2,65 ммоль/л. В скелетных мышцах количество магния колеблется в пределах 7–9 ммоль/кг высушенной ткани. Концентрация магния в плазме крови недостаточно хорошо отражает его содержание в организме в целом. Попытки осуществить эту оценку по содержанию магния в эритроцитах также потерпели неудачу. Не было обнаружено устойчивой взаимосвязи между содержанием магния в эритроцитах и в других тканях [9, 19, 21].

Внутриклеточный свободный ионизированный магний является необходимым кофактором для сотен ферментов. Обычно считается, что его концентрация достигает 1,0 ммоль/л. Свободный ионизированный магний может оказывать большое влияние на внутриклеточный метаболизм. Методология измерения свободного внутриклеточного магния была разработана Alvarez-Leefmans (1986). Широкий спектр флуоресцентных зондов, чувствительных к хелатному состоянию магния, подходит для измерения свободного магния внутри живых клеток, но ни один из них не использовался в клинической практике. Из-за склонности к образованию комплексов с АТФ для определения количества внутриклеточного магния оказалось подходящим применение магнитно-резонансной спектроскопии с радиоактивным фосфором. Обычно считается, что мононуклеарные клетки крови превосходят эритроциты для серийной оценки статуса магния у людей. Описано множество методов получения мононуклеарных клеток из периферической крови человека. Технические проблемы все еще ограничивают применение измерения внутриклеточного магния в повседневной клинической практике [19, 23, 24].

Основными веществами, связывающими ионизированный магний в клетке, являются АТФ и 2,3-дифосфоглицерат. Общее содержание ионизированного магния в эритроцитах различных видов коррелирует с концентрациями АТФ и 2,3-дифосфоглицерата. Клинический интерес к использованию концентраций магния в эритроцитах восходит к таким исследованиям, как работа Cox et al. 1991 г. Концентрация магния в эритроцитах была предложена в качестве индикатора

общего содержания магния в организме при хронических заболеваниях, синдроме усталости, вызывающем большой профессиональный интерес. В этом исследовании магний в цельной крови и плазме измеряли с помощью атомно-абсорбционной спектрофотометрии, а концентрацию магния в эритроцитах рассчитывали с использованием гематокритного числа. В исследовании 32 пациентов с синдромом хронической усталости уровень магния в эритроцитах, рассчитанный этим методом, оказался низким, а после внутримышечных инъекций сульфата магния было продемонстрировано клиническое улучшение. Хотя исследование вызвало значительный профессиональный и общественный интерес, результаты не были подтверждены дальнейшими исследованиями. Таким образом, роль измерения магния в эритроцитах в клинической практике остается спорной [19, 25, 26].

Целью работы Fox et al. (2007) была разработка способов измерения внутриклеточного магния в тромбоцитах. Для исследования использовалась кровь здоровых добровольцев. Плазма, обогащенная тромбоцитами, была взята из образца венопункции и пропущена через проточный цитометр. Стандартная кривая титра с использованием известных возрастающих концентраций хлорида магния была построена для каждого образца, а затем вторая половина взятых проб была обработана для измерения внутриклеточной концентрации свободного магния. Средняя концентрация свободного внутриклеточного магния составляла 0,450 ммоль/л с диапазоном от 0,204,68 до 0,674 ммоль/л. Таким образом, внутриклеточный свободный магний можно надежно и воспроизводимо измерить в тромбоцитах с помощью флуоресцентного красителя MagGreen и проточной цитометрии [27].

Что считать гипо- и гипермагниемией?

Как уже упоминалось выше, нормальная концентрация общего магния в плазме (как и в сыворотке крови) составляет в среднем 0,7–1,1 ммоль/л. Однако во множественных обзорах и представленных результатах оригинальных исследований указан более широкий диапазон нормальной концентрации общего магния в плазме крови: от 0,65 до 1,20 ммоль/л [1, 9, 14]. Graham (1960) называл нормой содержание магния в сыворотке крови в пределах 0,7–1,0 ммоль/л [28]. Fox (2001) и Elin (2010) — концентрацию 0,65–1,05 ммоль/л [29, 30]. Swaminathan (2003) и Jahnen-Dechent (2012) нормальными границами сывороточной концентрации магния считают 0,7–1,1 ммоль/л [9, 21]. Мы многократно определяли концентрацию магния в плазме крови фотометрическим методом с силилидовым синим как у пациентов в состоянии шока на фоне политравмы, после выведения их из шока, при достижении состояния компенсации, так и у здоровых добровольцев, и склоняемся к мнению, что наиболее реальным показателем нормального содержания магния в плазме крови является 0,7–1,1 ммоль/л [30]. Но наиболее часто в норме концентрация магния в плазме, если не проводится магнезиальная терапия, находится в очень узких пределах: от 0,7 до 0,9 ммоль/л.

Термины «гипомагниемия» и «дефицит магния» обычно используются как синонимы. Однако значительная гипомагниемия может иметь место при нормальных концентрациях магния в сыворотке, и может встречаться значительная гипомагниемия без общего дефицита магния в организме. Гипомагниемия более распространена, чем предполагалось ранее. Распространенность гипомагниемии колеблется от 7 до 11 % у пациентов в стационаре. У пациентов с другими электролитными нарушениями гипомагниемия встречается чаще: около 40 % у пациентов с гипокалиемией, 30 % у пациентов с гипофосфатемией, 23 % у пациентов с гипонатриемией и 22–32 % у пациентов с гипокальциемией. Распространенность гипомагниемии у пациентов, находящихся в критических состояниях, еще выше — от 20 до 65 %. Гипомагниемия у пациентов отделений интенсивной терапии ассоциируется с повышенным уровнем летальности. Гипомагниемия часто не выявляют. Измерение концентрации магния в сыворотке крови в 1033 пробах, полученных для определения электролитов, показало наличие гипомагниемии более чем у 53 % пациентов [21, 32, 33]. В связи с тем что гипомагниемия очень часто ассоциирована с тяжелым стрессом и множеством заболеваний, течение которых отягощается при дефиците магния в организме, мы считаем, что в практике интенсивной терапии активное введение магния в организм следует проводить уже при его концентрации в плазме крови меньше 0,75 ммоль/л. И это не источник полипрагмазии, поскольку многие специалисты в области интенсивной терапии считают недостаточным уровень общего сывороточного магния, не достигающий 0,85 ммоль/л [34, 35]. В европейском исследовании дефицит магния определялся клинически и сравнивался с концентрацией магния в сыворотке. Было обнаружено, что среди лиц с уровнем магния в сыворотке крови 0,7 ммоль/л у 90 % был клинический дефицит магния; при уровне магния 0,75 ммоль/л клинический дефицит магния имел место у 50 % больных. При пороговом уровне 0,8 ммоль/л 10 % пациентов имели клинический дефицит магния, а при пороговом значении 0,9 ммоль/л — только 1 % пациентов [36, 37].

Наличие гипермагниемии обычно констатируют в тех случаях, когда концентрация общего сывороточного магния превышает 1,2–1,3 ммоль/л при отсутствии дополнительного введения магния в организм. Клинически гипермагниемия проявляется после подъема концентрации магния в плазме крови выше 2,0 ммоль/л. Основными причинами развития гипермагниемии являются хроническая болезнь почек и острая почечная недостаточность. Часто гипермагниемия является ятрогенной, и ее констатируют у пациентов, получающих магнезиальную терапию по поводу эклампсии и эпилепсии. Большое значение имеет также длительный прием слабительных препаратов и антацидов, содержащих магний. Еще одной причиной является применение препаратов лития, при котором уровень магния в плазме крови повышается вместе с уровнем кальция [21, 34, 38].

Причины формирования гипомagneмии

Если причины гипермагнемии немногочисленны и при отсутствии нарушения функции почек гипермагнемии в подавляющем большинстве случаев является ятрогенной, то для формирования гипомagneмии существует значительно большее количество возможных сценариев.

Первой причиной является недостаточное поступление магния с продуктами питания. По данным, например, американских ученых, 56–68 % граждан их страны не получают ежедневно достаточного количества магния. Термообработка продуктов приводит к значительной утрате в них магния. Снижение всасывания магния в желудочно-кишечном тракте происходит при дефиците витамина D. Некоторые широко используемые пестициды обладают склонностью хелатировать магний, уменьшая его содержание в почве и сельскохозяйственных культурах. Важным источником поступления магния в организм является питьевая вода. Так называемая жесткая вода может содержать магний в количестве до 30 мг/л. Однако употребление обедненной минеральными солями воды может стать причиной снижения количества магния в организме. Уменьшению содержания магния в плазме крови способствует курение и употребление алкоголя. В пожилом и старческом возрасте всасывание магния в кишечнике может уменьшаться на 30 % [4, 38, 39].

Причиной формирования гипомagneмии являются также усиленные потери магния из желудочно-кишечного тракта при рвоте, диарее, нарушении всасывания жиров (при гастроэнтероколитах и панкреатите), целиакии, болезни Крона, после обширных резекций тонкого кишечника и при высоких кишечных свищах, при длительной терапии слабительными, не содержащими магний, при поражении почек с развитием полиурии и при терапии диуретиками, при синдроме Барттера, синдроме Гительмана, на фоне сахарного диабета, особенно при его декомпенсации и развитии инсулинорезистентности, при лихорадке с усиленным потоотделением, при беременности. Усиленную потерю магния из организма через почки может обусловить действие паратгормона, кальцитонина, аргинин-вазопрессина, глюкагона, недостаток инсулина или его избыток при метаболическом синдроме, недостаток фосфатов, избыток кальция [4, 21, 38].

Большое значение в формировании гипомagneмии имеет лекарственная терапия, которая проводится пациенту. Значительное количество медикаментов обуславливает потерю магния клетками и организмом в целом, уменьшение всасывания магния в кишечнике, увеличение его потерь через кишечник и почки.

Среди этих медикаментов:

- блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов;
- блокаторы протонной помпы;
- натрия гидрокарбонат;
- антибиотики — амоксициллин, азитромицин, доксициклин, миноциклин, тетрациклин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, цефалексин, гентамицин, тобрамицин, амикацин;

- противотуберкулезные препараты — виомицин, капреомицин, сульфаметоксазол и триметоприм;
- противовирусные — делавирдин, ламивудин, зидовудин, амфотерицин В;
- антипротозойные — петамидин;
- противодиабетические сульфонамиды;
- блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов — астемизол и терфенадин;
- противозащиточные — фенитоин и фенобарбитал;
- бета-адренергические агонисты — сальбутамол, ринитерол;
- метилксантины — теофиллин и кофеин;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — гидралазин;
- сердечные гликозиды — дигоксин;
- антиаритмические — соталол, амиодарон, хинидин;
- диуретики, включая маннитол;
- гиполипидемические — холестирамин, колести-пол;
- стимуляторы центральной нервной системы — метилфенидат;
- кортикостероиды — бетаметазон, дексаметазон, гидрокортизон, преднизолон и триамцинолон, флутиказон, флунизолид;
- эстрогены — эстрадиол, эстринг, диэтилстилбестрол;
- иммунодепрессанты — циклоспорин, такролимус, ритодрин;
- цитостатики — цисплатин, карбоплатин, галлия нитрат, анастрозол;
- памидронат;
- селективные модуляторы эстрогенных рецепторов — ралоксифен, тамоксифен, торемифен.

Серьезная причина гипомagneмии и гипомagneмистии — агрессивная инфузионная терапия любыми плазмозаменителями, которые не содержат магния. И еще одной весомой причиной является любой тяжелый стресс [4, 21, 36].

Как распределяется магний в организме после введения

Магний действительно является чудесным элементом, поскольку многие его эффекты в организме до сих пор не могут быть объяснены.

В растворенном состоянии магний связывает гидратную воду намного сильнее, чем кальций, калий и натрий. Таким образом, гидратированный катион магния трудно дегидратировать. Радиус гидратированного магния почти в 400 раз больше, чем его обезвоженный радиус. Эта разница между гидратированным и обезвоженным состоянием намного более заметна, чем для натрия (~25 раз), кальция (~25 раз) и калия (в 4 раза). Радиус обезвоженного магния небольшой, но биологически значимый, и этот факт может объяснить многие особенности магния, в том числе его часто антагонистическое поведение по отношению к кальцию, несмотря на аналогичную химическую активность и заряд. Например, для магния практически невозможно

пройти через узкие каналы в биологических мембранах, через которые может легко пройти кальций, потому что магний, в отличие от кальция, не может быть легко отделен от гидратной оболочки. Стерические ограничения для транспортеров магния являются также намного большими, чем для любой другой системы транспорта катионов, и для транспортировки магния необходимы белки [9].

Тем не менее магний необычайно быстро распространяется в биологических жидкостях организма. R. Pethig (Рональд Петиг) неожиданно обнаружил, что крупные ионы магния обладали наиболее высокой мобильностью в водных растворах при $t = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ и оказались более «быстрыми», чем ионы гидроксония (H_3O^+) и гидроксильные ионы (OH^-). Ионы калия, натрия, кальция такой мобильностью не обладали и уступали мобильности гидратированных протонов более чем в 4 раза. Эти данные были исключены из последующих публикаций Р. Петига [40, 41]. Поэтому большой интерес представляет изучение особенностей распространения магния в водных компартментах организма, что очень важно для интенсивной терапии.

В 1939 г. Smith et al. была предпринята первая попытка определить распространение в организме магния сульфата при введении его собакам. В эксперименте использовано внутривенное введение 10 мл изотонического раствора сульфата магния (308 мОсм/л; 1,85% раствор). Было определено, что оба иона, магния и сульфата, распределялись в течение первых 3–4 часов после введения в организм в одной и той же части воды, объем которой был определен как 20–25 % массы тела. А следовательно, распределение обоих ионов происходило, скорее всего, во внеклеточной жидкости. В последующие 24 часа прослеживалось выделение магния из организма с мочой и калом. Однако суточное выведение магния из организма не отличалось от темпа предшествующего, которое было определено заранее. Концентрация магния в плазме крови в промежуток между 4–24 часами после его введения полностью нормализовалась и также не отличалась от исходной. Из этого был сделан вывод, что, хотя распределение магния и сульфата в организме изначально похоже на распределение в нем натрия, «потом магний задерживается в организме в других частях тела» [42].

Поскольку стало очевидно, что значительная часть магния может накапливаться во внутриклеточном водном пространстве, а методики точного определения уровня внутриклеточного магния являются куда более сложными и трудоемкими, чем его определение в сыворотке крови и моче, дальнейших крупномасштабных исследований не последовало. Попытки исследовать многоцентровые исследования по проблеме также потерпели неудачу: было набрано очень малое количество данных. К тому же магний очень по-разному накапливается разными органами и тканями: до 2 ммоль/л в невысушенных эритроцитах, до 30 ммоль/л в невысушенных мышцах, до 22,7 ммоль/л в других невысушенных мягких тканях и до 12,3 ммоль/л в костях. Однако заранее неизвестно, где может задержаться магний, хотя эту его часть просто традиционно называют кост-

ной [9]. Зато тест с магниевой нагрузкой стал использоваться для выявления гипомagneиэстии. Задержка магния в организме после его внутривенного или энтерального введения с последующим 24-часовым наблюдением за его выведением помогает выявлять скрытый дефицит магния в организме. Если более 60–70 % предшествующей нагрузки магнием выводится из организма с мочой, это свидетельствует об истощении его запасов [9, 43].

В исследовании Dolberg et al. (2017) изучалась динамика содержания магния в плазме крови после парентерального введения 2000 мг магния сульфата (16,67 ммоль магния) и энтерального введения оксида магния в дозе 1080 мг, а также последующее выведение его из организма с мочой. После внутривенного введения магния сульфата его максимальное содержание в плазме крови имело место уже через 15 минут и достигало 1,2 ммоль/л, но затем быстро снижалось, а после энтерального приема оксида магния наблюдалось два максимума концентрации — через 4 часа и через 11 часов. Концентрация магния в плазме достигала 0,93 и 0,92 ммоль/л. Уже через 12 часов концентрация магния в плазме и у тех, кому он вводился внутривенно, и у тех, кто принял его энтерально, уравнивалась, а к концу исследования — через 24 часа — не отличалась от исходной. Не было констатировано никаких серьезных побочных эффектов при энтеральном введении оксида магния. Выведение магния с мочой из организма в обоих случаях превышало контрольный уровень. После внутривенного введения магния сульфата экскреция магния с мочой была максимальной в течение первых 6 часов, а после приема оксида магния в течение суток была практически равномерной. Биодоступность гидроксида магния составляла до 15 % [44]. Результаты этих исследований помогают некоторым образом определиться с закономерностями изменения концентрации магния в плазме крови при проведении интенсивной терапии, но не предоставляют информацию о закономерностях задержки его в тканях. Если предположить, что, например, средняя масса тела участвующих в эксперименте в среднем приближалась к 80 кг, то объем внеклеточного водного пространства у них должен был приближаться к 16 л. А значит, после внутривенного введения 16 ммоль магния прирост его концентрации в плазме крови должен был стать намного большим, чем обнаружено. Таким образом, как ни парадоксально, очень крупный гидратированный ион магния имеет способность очень быстро распространяться в организме, достаточно легко проникая через клеточные мембраны.

Мы, опираясь на собственный клинический опыт, можем утверждать, что у пациентов, поступающих в клинику в критических состояниях, имеет место ускоренная потеря магния из плазмы крови. У подавляющего большинства пациентов, поступавших в операционную в ургентном порядке в связи с множественными травматическими повреждениями, осложненными шоком, концентрация общего магния в плазме, определенная фотометрическим методом с ксилитидиловым синим, составляла не более 0,6–0,7 ммоль/л. Добавление к об-

щепринятым мероприятиям жидкостной реанимации введением гипертонического раствора магния сульфата в физиологическом растворе ассоциировалось с быстрым улучшением сердечного выброса и сосудистого тонуса, улучшением сердечного ритма и значительным достоверным увеличением сроков выживаемости пострадавших с декомпенсированным шоком, даже с несовместимыми с жизнью травматическими повреждениями. Эти пациенты получили внутривенно в течение четверти часа не менее 40 ммоль магния.

Внутривенное струйное введение $0,35 \pm 0,05$ мл 25% раствора магния сульфата на 1 кг массы тела (примерно 51 ммоль магния для пациента с массой тела 70 кг) пострадавшим с политравмой приводило через 5–10 минут к повышению концентрации магния в плазме крови максимум до 2,3 ммоль/л. В дальнейшем концентрация магния в плазме крови снижалась и начинала соответствовать норме через 24 часа после инфузии. Если бы введенный магний распределялся только во внеклеточном водном пространстве, то прирост его концентрации в плазме крови, несомненно, был бы значительно выше. Наиболее реальное объяснение этому факту — только способность магния чрезвычайно быстро проходить через клеточные мембраны и заполнять внутриклеточный водный компартмент [45–47]. Таким образом, проблема распространения магния в водных компартментах организма при проведении интенсивной терапии у пациентов, пребывающих в критических состояниях, является еще очень плохо изученной.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке этой статьи.

Список литературы

1. Cuciureanu M.D., Vink R. *Magnesium and stress [Internet] Magnesium in the Central Nervous System*. Ed. by R. Vink and M. Nechifor. Adelaide (AU): University of Adelaide Press, 2011. 356 p. DOI: <https://doi.org/10.1017/UPO9780987073051>.
2. Whyte K.F., Addis G.J., Whitesmith R., Reid J.L. *Adrenergic control of plasma magnesium in man*. *Clin. Sci (Lond)*. 1987, Jan. 72(1). 135-8. DOI: [10.1042/cs0720135](https://doi.org/10.1042/cs0720135)
3. Seelig M. *Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions. preventive and therapeutic implications (a review)*. *J. Am. Coll. Nutr.* 1994, Oct. 13(5). 429-46. DOI: [10.1080/07315724.1994.10718432](https://doi.org/10.1080/07315724.1994.10718432).
4. Dong J.F., Cruz M.A., Aboulfatova K. et al. *Magnesium maintains endothelial integrity, up-regulates proteolysis of ultra-large von Willebrand factor, and reduces platelet aggregation under flow conditions*. *Thromb. Haemost.* 2008, Mar. 99(3). 586-93. DOI: [10.1160/TH07-11-0694](https://doi.org/10.1160/TH07-11-0694).
5. Tejero-Taldo M.I., Kramer J.H., Mak Iu T., Komarov A.M., Weglicki W.B. *The nerve-heart connection in the pro-oxidant response to Mg-deficiency*. *Heart Failure Rev.* 2006. 11(1). 35-44. DOI: [10.1007/s10741-006-9191-7](https://doi.org/10.1007/s10741-006-9191-7).
6. Franz K.B. *A functional biological marker is needed for diagnosing magnesium deficiency*. *J. Am. Coll. Nutr.* 2004, Dec. 23(6). 738S-41S. DOI: [10.1080/07315724.2004.10719418](https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719418).
7. Білецький О.В. *Зміни концентрації електролітів плазми крові в умовах магnezіальної терапії у пацієнтів у стані травматичного шоку на тлі політравми*. *Медицина невідкладних станів*. 2019. 5(100). 69-73.
8. Білецький О.В. *Застосування магнію сульфату в складі негайного анестезіологічного забезпечення ургентного хірургічного втручання для постраждалих із сполученою травмою в стані геморагічного шоку*. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. 2(144). 142-5.
9. Білецький О.В. *Ефект застосування магнію сульфату з метою стабілізації гемодинаміки на ранньому шпитальному етапі в постраждалих із міокардіальною контузією на тлі політравми*. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. 1. 1(148). 96-101.
10. Eby G.A., Eby K.L. *Rapid recovery from major depression using magnesium treatment*. *Med. Hypotheses*. 2006. 67(2). 362-70. DOI: [10.1016/j.mehy.2006.01.047](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.01.047).
11. Bednarczyk P., Dolowy K., Szewczyk A. *Matrix Mg²⁺ regulates mitochondrial ATP-dependent potassium channel from heart*. *FEBS Lett.* 2005, Mar. 579(7). 1625-32. DOI: [10.1016/j.febslet.2005.01.077](https://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.01.077).
12. Muir K.W. *Magnesium in stroke treatment*. *Postgrad. Med. J.* 2002, Nov. 78(925). 641-5. DOI: [10.1136/pmj.78.925.641](https://doi.org/10.1136/pmj.78.925.641).
13. Boron W.F., Boulpaep E.L. *Medical physiology: a cellular and molecular approach*. 2nd edn. Walter F., Boron & Emile L. Boulpaep. United States, Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2009. 1337 p. English ISBN: 9781416031154.
14. Biancani P., Harnett K.M. *Signal transduction in lower esophageal sphincter circular muscle [Internet] GI Motility online*. PART 1. Oral cavity, pharynx and esophagus [Published 16 May 2006] Available from: <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo24.html>.
15. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K. *Pharmacology*. 5th edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003. 797 p. ISBN 0443071454.
16. Szewczyk B., Poleszak E., Sowa-Kucma M. et al. *Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action*. *Pharmacol. Rep.* 2008, Sep-Oct. 60(5). 588-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19066406/>
17. Nishizawa Y., Morii H., Durlach J. *New Perspectives in Magnesium Research, Nutrition and Health*. London: Springer-Verlag, 2007. 411 p. ISBN 978-1-84628-483-0.
18. Cernak I., Savic V.J., Kotur J., Proric V., Veljovic M., Grbovic D. *Characterization of plasma magnesium concentration and oxidative stress following graded traumatic brain injury in humans*. *J. Neurotrauma*. 2000, Jan. 17(1). 53-68. DOI: [10.1089/neu.2000.17.53](https://doi.org/10.1089/neu.2000.17.53).
19. Chiarello D.I., Marín R., Proverbio F., Benzo Z., Botana D., Abad C. *Effect of Hypoxia on the Calcium and Magnesium Content, Lipid Peroxidation Level, and Ca²⁺-ATPase Activity of Syncytiotrophoblast Plasma Membranes from Placental Explants*. *Hindawi. BioMed Research International*. 2014. Article ID 597357. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/597357>.
20. Rupniak N.M.J. *Substance P (NK1 receptor) antagonists*. In: *Handbook of Stress and the Brain*. Part 2. Stress. Integrative and Clinical Aspects. Steckler T., Kalin N.H., Reul J.M.H.M. (eds). New York: Elsevier, 2005. P. 423-35. eBook ISBN: 9780080553245.
21. Carrasco G.A., Van de Kar L.D. *Neuroendocrine pharmacology of stress*. *Eur. J. Pharmacol.* 2003, Feb 28. 463(1-3). 235-72. DOI: [10.1016/s0014-2999\(03\)01285-8](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01285-8).

22. De Souza E.B. Corticotropin-releasing factor receptors. physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. *Psychoneuroendocrinol.* 1995. 20(8). 789-819. DOI: 10.1016/0306-4530(95)00011-9.
23. Cratty M.S., Birkle D.L. N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated corticotropin-releasing factor (CRF) release in cultured rat amygdala neurons. *Peptides.* 1999. 20(1). 93-100. DOI: 10.1016/S0196-9781(98)00147-8.
24. Murck H. Magnesium and affective disorders. *Nutr. Neurosci.* 2002, Dec. 5(6). 375-89. DOI: 10.1080/1028415021000039194.
25. Jee D., Lee D., Yun S., Lee C. Magnesium sulphate attenuates arterial pressure increase during laparoscopic cholecystectomy. *Brit. J. Anaesth.* 2009, Oct. 103(4). 484-9. DOI: 10.1093/bja/aep196.
26. Neumann I.D., Veenema A.H., Beiderbeck D.I. Aggression and anxiety: social context and neurobiological links. *Front. Behav. Neurosci.* 2010, Mar 30. 4. 12. DOI: 10.3389/fnbeh.2010.00012.
27. Clerc P., Young C.A., Bordt E.A., Grigore A.M., Fiskum G., Polster B.M. Magnesium Sulfate Protects Against the Bioenergetic Consequences of Chronic Glutamate Receptor Stimulation. *PLoS One.* 2013. 8(11). e79982. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079982>.
28. Shimosawa T., Takano K., Ando K., Fujita T. Magnesium Inhibits Norepinephrine Release by Blocking N-Type Calcium Channels at Peripheral Sympathetic Nerve Endings. *Hypertension.* 2004. 44(6). 897-902. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000146536.68208.84>.
29. Huang C.L., Kuo E. Mechanism of Hypokalemia in Magnesium Deficiency. *JASN.* 2007, Oct. 18(10). 2649-52. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2007070792>.
30. Flatman P.W., Lew V.L. The magnesium dependence of sodium-pump-mediated sodium-potassium and sodium-sodium exchange in intact human red cells. *J. Physiol.* 1981, Jun. 315. 421-46. DOI: 10.1113/jphysiol.1981.sp013756.
31. Lin F., Conti F., Moran O. Competitive blockage of the sodium channel by intracellular magnesium ions in central mammalian neurones. *Eur. Bioph. Journal.* 1991, Jan 01. 19(3). 109-18. Available from: <https://europepmc.org/article/med/1647946>.
32. *Cell Physiology Source Book. 4th Edn. Essentials of Membrane Biophysics.* Ed by N. Sperelakis. University of Cincinnati. Ohio: Academic Press: Elsevier, 2011. 996 p. eBook ISBN: 9780123877574.
33. Günther T. Na⁺/Mg²⁺ Antiport in Non-Erythrocyte Vertebrate Cells. *Magnesium Research.* 2007. 20(2). 89-99. DOI: 10.1684/mrh.2007.0100.
34. Günther T. Concentration, compartmentation and metabolic function of intracellular free Mg²⁺. *Magnesium Research.* 2006, Dec. 19(4). 225-36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17402290/>
35. Günther T. Mechanisms, regulation and pathologic significance of Mg²⁺ efflux from erythrocytes. *Magnesium Research.* 2006, Sep. 19(3). 190-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17172009/>
36. Ebel H., Günther T. Na⁺/Mg²⁺ antiport in erythrocytes of spontaneously hypertensive rats: role of Mg²⁺ in the pathogenesis of hypertension. *Magnesium Research.* 2005, Sep. 18(3). 175-85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16259378/>
37. Ebel H., Günther T. Stimulation of Na⁺/Mg²⁺ antiport in rat erythrocytes by intracellular Cl⁻. *FEBS Lett.* 2003, May 22. 543(1-3). 103-7. DOI: 10.1016/S0014-5793(03)00417-4.
38. Günther T. Mechanisms and regulation of Mg²⁺ efflux and Mg²⁺ influx. *Miner Electrolyte Metab.* 1993. 19(4-5). 259-65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8264512/>
39. Fulop T. How does hypomagnesemia-induced hypokalemia occur? [Internet]. *Medscape. Emergency Medicine, NEWS & perspective* [Updated. Oct 30, 2020] Available from: <https://www.medscape.com/answers/2038394-35958/how-does-hypomagnesemia-induced-hypokalemia-occur>.
40. Gragossian A., Bashir K., Friede R. Hypomagnesemia [Internet] *StatPearls* [Last Update. September 6, 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500003/>
41. Білецький О.В. Зміни концентрації електролітів плазми крові в умовах магnezіальної терапії у пацієнтів у стані травматичного шоку на тлі політравми. *Медицина невідкладних станів.* 2019. 5(100). 69-73.
42. Strandvik G.F. Hypertonic saline in critical care: a review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure. *Anaesthesia.* 2009, Sep. 64(9). 990-1003. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2009.05986.x
43. Nielsen F.H. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. *J. Inflam. Research.* 2018. 11. 25-34. DOI: 10.2147/JIR.S136742.
44. Moslehi N., Vafa M., Rahimi-Foroushani A., Golestan B. Effects of oral magnesium supplementation on inflammatory markers in middle-aged overweight women. *J. Res. Med. Sci.* 2012. Jul. 17(7). 607-14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3685774/>
45. Kramer J.H., Spurney C., Iantorno M. et al. Neurogenic Inflammation and Cardiac Dysfunction due to Hypomagnesemia. *Am. J. Med. Sci.* 2009, Jul. 338(1). 22-7. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181aaee4d.
46. Muroi C., Burkhardt J.K., Hugelshofer M., Seule M., Mishima K., Keller E. Magnesium and the inflammatory response. potential pathophysiological implications in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *Magnesium Research.* 2012. 25(2). 64-71. Available from: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/74189/>
47. Xia J., Chen H., Yan J., Wu H., Wang H., Guo J. et al. High-Purity Magnesium Staples Suppress Inflammatory Response in Rectal Anastomoses. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017. 9(11). 9506-15. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsami.7b00813>.
48. Castiglioni S., Cazzaniga A., Locatelli L. Am. Maier J. Burning magnesium, a sparkle in acute inflammation: gleams from experimental models. *Magnesium Research.* 2017, Feb 01. 30(1). 8-15. DOI: 10.1684/mrh.2017.0418.
49. Hu T., Xu H., Wang C., Qin H., An Z. Magnesium enhances the chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells by inhibiting activated macrophage-induced inflammation. *Scientific Reports.* 2018. Feb 21. 8. 3406. DOI: 10.1038/s41598-018-21783-2.
50. Xie P., Li X., Zhu J., Wu J., Geng S., Zhong C. Magnesium isoglycyrrhizinate suppresses LPS-induced inflammation and oxidative stress through inhibiting NF-κB and MAPK pathways in RAW264.7 cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2019. 27(3). 516-24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0968089618316171>.
51. Ozen M., Xie H., Shin N., Al Y.G., Clemens J., McLane M.W. et al. Magnesium sulfate inhibits inflammation through P2X7 receptors in human umbilical vein endothelial cells. *Pediatric. Research.* 2020. 87. 463-71 Available from: <https://www.nature.com/articles/s41390-019-0557-7?proof=t>.
52. Vida C., Carracedo J., de Seqera P. et al. Increasing the Magnesium Concentration in Various Dialysate Solutions Differentially Modulates Oxidative Stress in a Human Monocyte Cell Line. *Antioxidants.* 2020. 9(4). 319. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox9040319>

53. Liu M., Dudley, Jr. SC. Magnesium, Oxidative Stress, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Antioxidants* (Basel). 2020. Oct. 9(10). 907. DOI: 10.3390/antiox9100907
54. Almozni-Sarafian D., Berman S., Mor A., Shteinshneider M., Gorelik O., Tzur I. et al. Magnesium and C-reactive protein in heart failure. An anti-inflammatory effect of magnesium administration? *Eur. J. Nutr.* 2007, Jun. 46(4). 230-7. DOI: 10.1007/s00394-007-0655-x.
55. Altura B.M., Shah N.C., Shah G.J., Zhang A., Li W., Zheng T., Perez-Albela J.L., Altura B.T. Short-term Mg deficiency upregulates protein kinase C isoforms in cardiovascular tissues and cells. relation to NF- κ B, cytokines, ceramide salvage sphingolipid pathway and PKC- ζ . Hypothesis and review. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014. Jan. 7(1). 1-21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24482684/>
56. Mazur A., Maier J.A., Rock E., Gueux E., Nowacki W., Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response. Potential physiopathological implications. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007, Feb 01. 458(1). 48-56. DOI: 10.1016/j.abb.2006.03.031.
57. Ferrè S., Baldoli E., Leidi M., Maier J.A.M. Magnesium deficiency promotes a pro-atherogenic phenotype in cultured human endothelial cells via activation of NF κ B. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010, Nov. 1802(11). 952-8. DOI: 10.1016/j.bbadis.2010.06.016.
58. Jaffe R. Three Safe & Simple Ways to Detox [Internet] Holistic Primary Care. News for Health & Healing [Wednesday, 11 May 2016 0. 52. cited 03 Aug 2021] Available from: <https://holisticprimarycare.net/topics/prevention-practice-pearls/three-safe-simple-ways-to-detox/>
59. Rashvand S., Mobasseri M., Tarighat-Esfanjani A. Effects of Choline and Magnesium Concurrent Supplementation on Coagulation and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Pilot Clinical Trial. *Biol. Trace Elem. Res.* 2020, Apr. 194(2). 328-35. DOI: 10.1007/s12011-019-01802-7.
60. Speich M., Auget J.L., Arnaud P. Correlations between magnesium and heavy metals in blood and sixteen tissues of rabbits. *Magnesium Research.* 1989, Sep. 2(3). 179-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2640901/>
61. Boujelben M., Abdennabi R., Elfki A. The protective effect of Mg on accumulation biomarkers and markers of Cd-induced oxidative stress in adult male Wistar rats. *Clinical Case Reports, Research & Trials.* 2018, Feb 09. 3. 4-15. Available from: <http://www.kenkyugroup.org/article/13/134/The-protective-effect-of-Mg-on-accumulation-biomarkers-and-markers-of-Cd-induced-oxidative-stress-in-adult-male-wistar-rats>.
62. Djukić-Ćosić D., Ninković M., Maličević Z., Matović V., Soldatović D. Effect of magnesium pretreatment on reduced glutathione levels in tissues of mice exposed to acute and subacute cadmium intoxication. a time course study. *Magnesium Research.* 2007. Sep. 20(3). 177-86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17972460/>
63. Yavuz Y., Mollaoglu H., Yürümez Y. et al. Therapeutic effect of magnesium sulphate on carbon monoxide toxicity-mediated brain lipid peroxidation. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences.* 2013. 17(Suppl. 1). 28-33. Available from: <https://www.sig-maaldrich.com/UA/en/tech-docs/paper/181920>.
64. Курсов С.В., Белецкий А.В., Лизогуб К.И., Лизогуб Н.В. Мониторинг содержания в крови карбоксигемоглобина для оценки тяжести травматического шока и реперфузионных повреждений. *Медицина неотложных состояний.* 2017. 1(80). 32-8.
65. Яковцова І.З., Білецький О.В., Курсов С.В., Яцина Г.С., Скоропат С.М. Підвищення ендогенної продукції монооксиду вуглецю та утворення небезпечного вмісту в крові карбоксигемоглобіну в пацієнтів із політравмою, які перебувають у критичних станах. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки.* 2018. 4(32). 45-50.
66. Eddleston M., Buckley N.A., Eyer P., Dawson A.H. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet.* 2008, Feb 16. 371(9612). 597-607. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61202-1.
67. Pajoumand A., Shadnia S., Rezaie A., Abdi M., Abdollahi M. Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *Hum. Exp. Toxicol.* 2004, Dec. 23(12). 565-9. DOI: 10.1191/0960327104ht4890a.
68. Ajilore B.S., Alli A.A., Oluwadairo T.O. Effects of magnesium chloride on in vitro cholinesterase and ATPase poisoning by organophosphate (chlorpyrifos). *Pharmacol Res. Perspect.* 2018, Jun. 6(3). e00401. DOI: 10.1002/prp2.401.
69. Bravar M., Chan M.Y., Dawson A.H., Ribchester R.R., Eddleston M. Magnesium sulfate and calcium channel blocking drugs as antidotes for acute organophosphorus insecticide poisoning: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Toxicology.* 2018, Aug. 56(8). 725-36. DOI: 10.1080/15563650.2018.1446532.
70. Sellar R.H. The role of magnesium in digitalis toxicity. *Am. Heart Journal.* 1971. Oct. 82(4). 551-6. DOI: 10.1016/0002-8703(71)90242-0.

Получено/Received 20.05.2021
Рецензировано/Revised 03.06.2021
Принято в печать/Accepted 10.06.2021 ■

S.V. Kursov, V.V. Nikonov, O.V. Biletskyi, O.I. Fedets, V.O. Homenko
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine
MNPE "O.I. Meschchaninov Kharkiv Clinical Emergency Hospital" of the Kharkiv Regional Council, Kharkiv, Ukraine
PE "Analitika" Medical Laboratory, Kharkiv, Ukraine

Physiology of magnesium metabolism and the use of magnesium in intensive care (literature review with the results of own observations, part 1)

Abstract. The first part of the review presents data on the content of magnesium in organs and tissues of the human body, the role of magnesium in the implementation of multiple functions, and the peculiarities of its intake and excretion from the body. A significant part of the review is devoted to methods for determining the concentration of magnesium in biological fluids of the human body. The advantages, disadvantages and limitations of various methods

are presented. The most common methods for studying the concentration of magnesium in biological fluids of the body, which are used in clinical medicine all over the world, are photometric methods with dyes. The role of the fraction of ionized magnesium in the body, the content of which is determined electrochemically, is still uncertain. Cellular magnesium studies are extremely complex and time-consuming. Cells of different organs and tissues normally

contain very different amounts of magnesium. It is not possible to judge about the presence of magnesium deficiency in the body by its concentration in plasma or serum. To detect a decrease in the tissue content of magnesium, tests with magnesium load and the subsequent observation of the rate of its excretion from the body are used. The causes for the development of hypomagnesemia are extremely numerous. The main of them are: any severe stress, restriction of magnesium intake into the body, an increase in its losses through the gastrointestinal tract and the kidneys in various pathological conditions. The formation of hypomagnesemia is facilitated

by therapy with numerous medications, which are very widely used in clinical practice, and especially in the intensive care. Studies on the distribution of magnesium in the body after its intravenous administration have shown that, despite the large size of hydrated magnesium ions, they can not only paradoxically quickly spread in the extracellular water space, but most likely are also able to quickly penetrate through cell membranes, spreading in the intracellular water compartment.

Keywords: magnesium; water-electrolyte metabolism; hypomagnesemia; intensive care; magnesium therapy

Курсов С.В., Ніконов В.В., Білецький О.В., Федець О.І., Хоменко В.О.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

КНП «Харківська клінічна лікарня швидкої та невідкладної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова» Харківської міської ради, м. Харків, Україна

ПП «Медична лабораторія «Аналітика», м. Харків, Україна

Фізіологія обміну магнію і застосування магnezії в інтенсивній терапії (літературний огляд із результатами власних спостережень, частина 1)

Резюме. У першій частині огляду наведені дані про вміст магнію в органах і тканинах організму людини, описана роль магнію в реалізації множинних функцій, особливості надходження й виведення його з організму. Значна частина огляду присвячена методам визначення концентрації магнію в біологічних рідинах організму людини. Наведені переваги, недоліки й обмеження застосування різних методів. Найбільш поширеними методами вивчення концентрації магнію в біологічних рідинах організму, що використовуються у клінічній медицині, в усьому світі залишаються фотометричні методи з використанням барвників. Роль в організмі фракції іонізованого магнію, вміст якого визначається електрохімічно, досі залишається невизначеною. Дослідження вмісту магнію в клітинах надзвичайно складні і трудомісткі. Клітини різних органів і тканин містять у нормі дуже різну кількість магнію. Видається неможливим судити про наявність дефіциту магнію в організмі за його концентрацією у плазмі або сироватці крові. Для виявлення зниження вмісту магнію у тканинах за-

стосовуються тести з магнієвим навантаженням і подальшим спостереженням за темпом виведення його з організму. Причини розвитку гіпомагніємії надзвичайно численні. Головні серед них: будь-який важкий стрес, обмеження надходження магнію в організм, збільшення його втрат через шлунково-кишковий тракт і через нирки при різних патологічних станах. Формуванню гіпомагніємії сприяє терапія численними медикаментами, що дуже широко використовуються в клінічній практиці, й особливо в практиці інтенсивної терапії. Дослідження, присвячені вивченню розподілу магнію в організмі після його внутрішньовенного введення, показали, що, незважаючи на великі розміри гідратованих іонів магнію, вони не тільки можуть парадоксально швидко поширюватися в обсязі позаклітинного водного простору, але й, швидше за все, здатні швидко проникати через клітинні мембрани, поширюючись у внутрішньоклітинному водному компартменті.
Ключові слова: магній; водно-електролітний обмін; гіпомагніємія; інтенсивна терапія; магnezіальна терапія