

SECTION: PHARMACEUTICS

МАГНІЙ ТА МАГНІЙВМІСНІ СПОЛУКИ: ХІМІЧНИЙ, МЕДИЧНИЙ І ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АСПЕКТИ

Сирова Ганна Олегівна

д.фарм.н, професор, зав. кафедри
Кафедра медичної та біоорганічної хімії

Лапшин Вячеслав Васильович

к.мед.н., доцент
Кафедра дитячої хірургії та дитячої
анестезіології

Чаленко Наталія Миколаївна

к.фарм.н., старший викладач
Кафедра медичної та біоорганічної хімії

На прикладі макроелементу магнію проілюстровано те, що вивчення дисципліни «Медична хімія» майбутніми лікарями на першому курсі створює комплекс знань про багатогранну біогенну роль цього елемента, про вплив дефіциту магнію на здоров'я і якість життя людей у зв'язку з необхідністю іонів магнію для нормального перебігу фізіологічних і біохімічних процесів, які необхідні для нормального функціонування певних органів і систем, забезпечуючи вивільнення енергії шляхом активації магній-залежних АТФ-аз, що пов'язано з необхідністю іонів магнію для енергетичних процесів в організмі.

Загальновідомо, що значну кількість біологічно активних сполук організм людини може синтезувати самостійно, однак певні амінокислоти і мінеральні речовини (макро- і мікроелементи) повинні поступати в живий організм з продуктами харчування, водою, сіллю. Існують щоденні потреби необхідних елементів (в т.ч. і магнію) для нормальної життєдіяльності, які можуть надходити в організм людини не тільки з продуктами харчування, а і з харчовими добавками та лікарськими засобами – в т.ч. і вітамінно-мінеральними комплексами, що містять певні мікро- і макроелементи (в т.ч. магній). Відомо, що елементний склад організму людини на 99% складається з 12 основних хімічних елементів, серед яких магній займає 4 місце після натрію, калію і кальцію. Магній незамінний мінерал для більш ніж 300 реакцій обміну в організмі, він обов'язковий для синтезу жирних кислот та білків, метаболізму глюкози. Магній не синтезується в організмі людини, він у вигляді Mg^{2+} надходить в організм з продуктами харчування (свіжі або приготовлені на пару овочі, горіхи, бобові, крупи – гречана, перлова, вівсяна, пшенична), з водою, з сіллю, лікарськими

препаратами і біодобавками. Магній приймає участь у різноманітних фізіологічних і біохімічних процесах, які забезпечують нормальну життєдіяльність організму людини. Збалансований раціон харчування містить 3,0–4,5 мг магнію на 1 кг маси тіла, але рекомендації щодо споживання відрізняються в різних країнах. Так, Інститут медицини (Institute of Medicine) у Вашингтоні, США, вважає достатньою дозу 310–320 мг на добу для жінок і 400–420 – для чоловіків, а Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (European Food Safety Authority) визначає адекватне споживання в дозі 300 і 350 мг на добу для жінок і чоловіків відповідно.

Акцентуючи увагу на ролі магнію в організмі людини і відповідно на якості життя – звертаємо увагу на дефіцит магнію для населення в Україні поряд з недостатністю йоду, кальцію, цинку та ін. Отже, дефіцит магнію є актуальною проблемою сьогодення, що може бути пов'язано із різноманітними причинами, а саме:

- з застосуванням таких мінеральних добрив, які сприяють зменшенню вмісту магнію в ґрунтах і продуктах харчування;

- з процесами рафінування харчових продуктів;

- важливим провокатором ризику зменшення магнію в організмі людини (внутрішньоклітинна магнієва недостатність) є стресові стани (психічні і фізичні), у зв'язку з підвищеним виведенням магнію з організму, що сприяє його дефіциту, а дефіцит магнію сприяє підсиленій реакції людини на стрес, збільшенню ризику серцево-судинних захворювань (адренергічні ефекти стресових станів індукують перехід магнію до позаклітинного простору, магнійурію і виведення магнію з депо) – тому для покращення стресостійкості необхідно поповнювати організм магнієм;

- дефіцит магнію спостерігається при порушенні всмоктування в товстому кишечнику, при підвищенні виведення Mg^{2+} через шлунково-кишковий тракт при синдромі мальабсорбції (целиакія, діарея), хворобі Крона, радіаційному ураженні кишечника, неспецифічному виразковому коліті, після резекції кишечника, при інших хронічних захворюваннях кишечника, при новоутвореннях;

- лікарські препарати також можуть бути причиною гіпомагнійемії: зловживання проносними засобами, діуретиками, антибіотиками (аміноглікозидами), деякими протитуберкульозними препаратами, цитотоксичними засобами (цис-платина), серцевими глікозидами, теофіліном, кофеїновмісними препаратами, інгібіторами протонної помпи, імунодепресантами (циклоспорин) та ін;

- первинна гіпомагнійемія пов'язана з мутацією генів TRPM6 і виникає внаслідок багатьох причин, основними з яких є аліментарний дефіцит і стресові ситуації, що виснажують депо магнію.

У шлунково-кишковому тракті адсорбується до 40-50% магнію, що надходить з їжею. Підвищується всмоктування магнію в присутності вітаміну B_6 і деяких органічних кислот, а саме аспарагінової, молочної, оротової. Процеси транспортування Mg^{2+} регулюються в організмі людини антидіуретичним гормоном, кальцитоніном, глюкагоном, паратгормоном, інсуліном. Активну участь

у регуляції магнієвого гомеостазу на клітинному рівні беруть білки. TRP (transient receptor potential) – TRPM6 і TRPM7. TRPM6 відповідає за магнієвий гомеостаз на рівні організму, а TRPM7 – на клітинному рівні. TRPM6 експресується переважно в нирках, кишечнику, легенях, TRPM7 – у всіх органах і тканинах.

Швидкість всмоктування магнію, що вживається перорально, у здорових людей залежить від різноманітних факторів (ендогенних та екзогенних). Акцентуємо увагу на важливості кількісного фактору споживаного магнію, а також на наявності впливу харчових компонентів (інгібуючих і підсилюючих) і на вплив складу їжі, типу солі магнію і на форму лікарського препарату (наприклад капсули, стійкі до дії шлункового соку, рН-залежні системи вивільнення або ретардна форма).

Визначають дефіцит магнію за клінічними симптомами (клінічні прояви не специфічні і залежать від ступеня дефіциту, їх поділяють на серцево-судинні, неврологічні, м'язові, вісцеральні) і за вмістом Mg^{2+} в біологічних рідинах (в сироватці крові, в добовій сечі – вміст магнію в ній прямо корелює з внутрішньоклітинним вмістом Mg^{2+} ; магній виводиться з організму через нирки, інтенсивність цього процесу визначається концентрацією магнію в сироватці крові, в спино-мозковій рідині); існують функціональні проби для визначення вмісту магнію в лімфоцитах, макрофагах, тромбоцитах, слині, зубах, скелетних м'язах, нігтях, волоссі.

Дефіцит магнію сприяє виникненню дисліпідемії, яка є однією з причин згущення жовчі і утворення жовчних каменів. Регулярне, довгострокове вживання фізіологічних доз магнію сприяє зниженню ризику виникнення жовчно-кам'яної хвороби. Відомо, що дефіцит магнію може впливати на розвиток гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. Відомо, що дефіцит магнію підвищує чутливість організму до інфекцій, в т.ч. нейроінфекцій. Дефіцит магнію сприяє зниженню чутливості рецепторів клітин до інсуліну і сприяє розвитку інсулінорезистентності. Низький рівень магнію в сироватці крові спостерігається при гострих судинних патологіях, а саме мозковому інсульті та інфаркті міокарда. Встановлено, що дефіцит магнію призводить до ураження нейронів головного мозку і може сприяти розвитку депресивних станів.

Магній відіграє значну роль в організмі людини. Залежно від концентрації, магній може як прискорювати, так і гальмувати процес передачі імпульсів по нервових волокнах. Він впливає на дихальні, судинно-рухові та інші центри мозку і, в цілому, заспокійливо діє на нервову систему, впливає на обмін калію і кальцію. Магній входить до складу ферментів з групи трансфераз, які прискорюють реакції перенесення різних функціональних груп від одного субстрату до іншого. Він позитивно впливає на вуглеводний та фосфорний обмін, стимулює перистальтику кишечника.

Магній є одним з основних елементів, який підтримує баланс збудження-гальмування, являється компонентом стреслімітуючої системи, сприяє зменшенню прояву стресу і нормалізації адаптаційних процесів. Магній відіграє ключову роль у регуляції сну, у зв'язку з тим, що він є природним антагоністом N-метил-D-аспарагінової кислоти та агоністом гама-аміномасляної кислоти.

Цікавим фактом є те, що магній приймає участь у синтезі мелатоніну. Вчені звертають увагу на збільшенні потреби в магнії при психологічних (тривога, депресія, біль) і фізичних (навантаження, травми, опіки, холод, висока температура) стресах.

Магній, як ко-фактор, приймає участь в процесах гліколізу і гідролітичному розщепленні АТФ. Іони магнію як ко-фактор піруватдегідрогеназного комплексу забезпечують надходження продуктів гліколізу до циклу Кребса, перешкоджають накопиченню лактату. Магній приймає участь в анаболічних процесах, синтезі і розпаді нуклеїнових кислот, синтезі білків, ліпідів, жирних кислот.

Відомо, що подібні за своїми розмірами і властивостями хімічні елементи можуть заміщувати в біокомплексах один одного: за своєю біологічною дією кальцій є фізіологічним антагоністом магнію і калію. Магній і кальцій конкурують між собою: Ca^{2+} пригнічує активність ферментів, які активуються Mg^{2+} , загальні концентрації магнію в середині клітини вищі, ніж зовні, а кальцію – навпаки. Магній сприяє підтримці рівня кальцію у кістковій тканині, постійному його оновленню, перешкоджає втратам кальцію. Магній допомагає організму регулювати транспорт і засвоєння кальцію за рахунок стримуючої дії гормону кальцитоніну, який сприяє притоку кальцію в кістки та оптимальній мінералізації кісткових тканин, що запобігає розвитку остеопорозу. Магній виявляє токолітичну і антитромболітичну дію. Препарати магнію використовують в якості антиаритмічних засобів: магній попереджує втрату калію людиною, зменшує інтервал QT. В експерименті було підтверджено, що препарати магнію потенціюють дію антигіпертензивних препаратів, що сприяє підвищенню ефективності комплексної терапії.

Для профілактики і лікування дефіциту магнію застосовують магнійвмісні лікарські засоби, враховуючі їх фармакологічні властивості. Відомі чотири покоління магнійвмісних препаратів:

1. Неорганічні сполуки (магнію оксид, магнію сульфат, магнію карбонат). В залежності від способу введення в організм неорганічні сполуки магнію викликають різні ефекти, а саме магній сульфат гептагідрат $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ при парентеральному введенні виявляє заспокійливий, протисудомний, судинорозширювальний, гіпотензивний, токолітичний ефекти, а при пероральному вживанні погано всмоктується, підвищує осмотичний тиск в шлунково-кишковому тракті, викликає затримку рідини в просвіті кишечника, стимулює перистальтику, тому застосовується як проносний засіб, сульфат магнію сприяє виділенню холецистокініну, який підсилює виділення жовчі – тому він застосовується як жовчогінний засіб. Гарний результат дає зовнішнє застосування розчину сульфату магнію у вигляді компресів для розсмоктування інфільтратів, які можуть утворюватися після внутрішньом'язових ін'єкцій. Перше покоління солей магнію слабо впливає на метаболізм, виявляє побічні реакції у вигляді металевого смаку в порожнині рота, нудоти і блювоти. Оксид, трисилікат і карбонат магнію не використовуються для корекції дефіциту магнію, а використовуються в якості антацидних лікарських засобів. Також в медичній

практиці для виготовлення присипок і мазей застосовується тальк – магнійвмісна сполука, яка має складну будову $3\text{MgO}\cdot 4\text{SiO}_2\cdot \text{H}_2\text{O}$.

2. Органічні сполуки магнію (лактат, цитрат, аспарагінат, оротат) Органічні солі магнію мають високу абсорбційну активність в шлунково-кишковому тракті, тому призначаються перорально з метою профілактики і лікування дефіциту магнію. Калій-магній аспарагінат (панангін або аспаркам) застосовують при серцевих захворюваннях в якості донаторів калію і магнію.

3. Комплекс з біологічними лігандами екзогенного (природного та тваринного) походження (лактат магнію в комплексі з піридоксином, амінокислотами, хелатна форма магнію (гліцинат) з вітаміном B_6 та з амінокислотами: сприяє відновленню і формуванню кісткової тканини, укріпленню стінок судин, нормалізації роботи нервової системи і т.д.

4. Комплекс з екзолігандами, повними аналогами ендогенних лігандів, в т.ч. рекомбінантні форми, комплекси з нейропептидами, амінокислотами, ферментами, полісахаридами, ліпідами: магній-креатиніназа.

Крім лікарських препаратів прикладом хелатного комплексу з центральним атомом іоном магнію є сполука хлорофіл, яка приймає активну участь у синтезі вуглеводів і кисню, зв'язуючи вуглекислий газ з повітря і воду, що дає можливість підтримувати у довкіллі рівновагу кисню і вуглекислого газу, забезпечуючи життя на нашій планеті Земля. Молекула хлорофілу має структурну схожість з гемом, а саме являє собою тетрапірольний комплекс – порфірин з комплексоутворювачем Mg^{2+} (комплексоутворювач в гемі – Fe^{2+}).

Отже, нами розглянуто біогенну роль макроелемента магнія, причини дефіциту його, вплив на здоров'я та якість життя людини, продукти харчування, в яких знаходиться магній, магнійвмісні сполуки – питання, які розглядаються при вивченні дисципліни «Медична хімія» здобувачами освіти першого курсу – майбутніми лікарями. Вважаємо, що ці знання будуть фундаментом для розуміння фізіологічних, біохімічних, енергетичних процесів, в яких приймають участь іони магнію, - при вивченні нормальної і патологічної фізіології, біологічної хімії на другому курсі. Також нами розглянуто деякі аспекти фармакодинаміки і фармакокінетики магнійвмісних лікарських препаратів як неорганічної (1-го покоління), так і органічної (2 – 4 покоління) будови, що застосовуються для профілактики і лікування дефіциту магнію; зроблено акценти на те, що спосіб введення в організм пацієнта магнійвмісних препаратів неорганічного ряду відіграє ключову роль в фармакодинаміці – саме ці питання будуть вивчати теперішні першокурсники – майбутні лікарі на 3 курсі при вивченні фармакології. «Медична хімія» інтегрується і з клінічними дисциплінами, що ми проілюстрували в даній статті, а саме з кардіологією, неврологією, терапією, ендокринологією, гастроентерологією, фармакотерапією, лабораторною діагностикою та ін.

Таким чином, дефіцит магнію – актуальна проблема сьогодення в Україні, магній має значний вплив на здоров'я населення і якість життя, особливо в теперішній час військової агресії на території нашої країни у зв'язку з тим, що при стресових станах (як психологічних, так і фізичних) потреба в магнії збільшується.

Список використаних джерел

1. Бичков М.А., Яхницька М.М. (2016). Особливості вмісту електролітів у шлунковому соку хворих на гастроєзофагальну рефлексну хворобу. Україна Здоров'я нації. 1–2 (37-38): 16–18.
2. Майданник В.Г, Сміян О.І, Бинда Т.П, Савельєва-Кулик Н.О. (2013). Клініко-патогенетична характеристика вегетативних дисфункцій та їх лікування у дітей: навчальний посібник. Суми: Сумський держ. ун-т: 173.
3. Марушко Ю.В, Гищак Т.В. (2014). Системні механізми адаптації. Стрес у дітей: монографія. Київ: 138 с.
4. Мороз А. С., Луцевич Д. Д., Яворська Л. П. Медична хімія /Видання друге, стереотипне. – Вінниця: НОВА КНИГА,. 2008. – 776 с.
5. Abbasi B. (2012). The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. J Res Med Sci.17(12):1161–1169.
6. Akata T. (2007). Cellular and molecular mechanisms regulating vascular tone. Part 1: basic mechanisms controlling cytosolic Ca²⁺ concentration and the Ca²⁺-dependent regulation of vascular tone. J Anesth.21:220–231.
7. European Food Safety Authority (EFSA) (2015) Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. EFSA J., 13: 4186.
8. Institute of Medicine (U.S.) (1997) Dietary reference intakes: for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, D.C: National Academy Press.
9. Jin K, Kim TH, Kim YH, Kim YW. (2013). Additional antihypertensive effect of magnesium supplementation with an angiotensin II receptor blocker in hypomagnesemic rats. Korean J Intern Med. 28(2):197–205.
10. Rubio-Lopez N, Morales-Suarez-Varela M, Pico Y et al. (2016). Nutrient Intake and Depression Symptoms in Spanish Children: The ANIVA Study. Int J Environ Res Public Health. 22:13–16.
11. <http://medexpert.com.ua>