



Н.Н. Еременко<sup>1</sup>   
Е.В. Ших<sup>2</sup>   
Н.Е. Уварова<sup>1</sup> 

## Фармакокинетические исследования (исследования биодоступности) препаратов магния

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский университет),  
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Еременко Наталья Николаевна; [Eremenkonn2014@gmail.com](mailto:Eremenkonn2014@gmail.com)

### РЕЗЮМЕ

При исследованиях биодоступности препаратов, содержащих соли магния, для получения корректных результатов необходимо учитывать эндогенный уровень этого макроэлемента в организме. Цель работы – провести систематический обзор результатов клинических исследований по изучению биодоступности лекарственных препаратов, содержащих магний, оценить используемые методы определения эндогенного уровня магния и необходимость корректировки фармакокинетических параметров с учетом выявленных эндогенных значений магния. В обзор включены данные клинических исследований по изучению биодоступности магния, выполненные с участием здоровых добровольцев и опубликованные за последние 5 лет. Источниками данных для обзора послужили поисковая система Google, базы данных PubMed, UpToDate®, ClinicalTrials.gov, официальные сайты регуляторных органов (EFSA, EMA и FDA). Анализ литературы показал, что в качестве первичной конечной точки чаще всего выбирают анализ экскреции магния с мочой, а в качестве вторичной точки – определение магния в плазме или сыворотке крови. В большинстве исследований эндогенный уровень магния учитывали во всех точках забора крови, и данный факт позволил избежать ошибок и неправильной трактовки результатов. Корректировку фармакокинетических параметров с учетом эндогенных значений магния проводили по-разному. В одних исследованиях эндогенные значения магния рассматривались как независимые переменные и с ними сравнивали значения, полученные после применения препаратов; в других исследованиях эндогенные значения магния рассматривались как ковариата, влияющая на полученные значения и требующая обязательного учета; в двух исследованиях была проведена классическая корректировка фармакокинетических параметров – вычитание эндогенных значений из значений, полученных после применения препаратов. Оценка эндогенного уровня магния в рамках изучения его биодоступности необходима для корректировки фармакокинетических показателей, получения достоверных результатов исследования и должна быть запланирована заранее при подготовке протокола клинического исследования.

**Ключевые слова:** эндогенный уровень магния; клинические исследования; сыворотка крови; плазма; биодоступность

**Для цитирования:** Еременко Н.Н., Ших Е.В., Уварова Н.Е. Фармакокинетические исследования (исследования биодоступности) препаратов магния. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-419>

N.N. Eremenko<sup>1</sup>    
E.V. Shikh<sup>2</sup>   
N.E. Uvarova<sup>1</sup> 

## Pharmacokinetic (Bioavailability) Studies of Magnesium Preparations

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
8/2 Trubetskaya St, Moscow 119991, Russian Federation

✉ **Natalia N. Eremenko**; [Eremenkonn2014@gmail.com](mailto:Eremenkonn2014@gmail.com)

### ABSTRACT

In order to obtain valid results when studying the bioavailability of medicinal products containing magnesium salts, it is necessary to take into account endogenous levels of the macroelement in the body. The aim of the study was to conduct a systematic review of the results of clinical studies on the bioavailability of medicinal products containing magnesium, to evaluate the methods used for determining the endogenous level of magnesium, and to establish the necessity for adjusting pharmacokinetic parameters according to the identified endogenous magnesium levels. The review includes data from clinical studies of magnesium bioavailability performed with healthy volunteers and published over the past 5 years. According to the literature review results, the most commonly chosen primary endpoint is urinary magnesium excretion analysis, and the most secondary endpoint is plasma or serum magnesium determination. Data sources for the review included Google's search engine; PubMed, UpToDate®, ClinicalTrials.gov databases; and official websites of regulatory authorities (EFSA, EMA, and FDA). In most studies, endogenous magnesium levels were taken into account at all blood sampling points, and this provided an opportunity to avoid errors and misinterpretations of the results. Adjustments of pharmacokinetic parameters with regard to endogenous magnesium values were performed differently. Some studies treated endogenous magnesium values as independent variables and compared the values obtained after drug administration with them; other studies treated endogenous magnesium values as a covariate influencing the values obtained and requiring mandatory consideration; two studies involved a classical adjustment of pharmacokinetic parameters, the subtraction of endogenous values from the values obtained after drug administration. The evaluation of endogenous magnesium levels as part of bioavailability studies is necessary to adjust pharmacokinetic parameters and to obtain valid study results. It should be planned beforehand at the time of preparation of the study protocol.

**Key words:** endogenous level of magnesium; clinical studies; serum; plasma; bioavailability

**For citation:** Eremenko N.N., Shikh E.V., Uvarova N.E. Pharmacokinetic (bioavailability) studies of magnesium preparations. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-419>

### Введение

Магний как внутриклеточный катион участвует во многих биохимических процессах в организме человека [1, 2] и является одним из макроэлементов, который наиболее часто принимают дополнительно в виде добавок к пище. Недостаточное потребление магния распространено среди населения ряда стран [2], однако до настоящего времени нет единого мнения о том, какая доза магния может считаться

физиологической и каков верхний уровень потребления магния. Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority, EFSA) и Институт медицины (Institute of Medicine, IoM<sup>1</sup>) установили верхний уровень потребления магния при приеме пищевых добавок до 250 и 350 мг соответственно<sup>2</sup>. Согласно данным UpToDate®, среднее ежедневное потребление магния составляет 360 мг (15 ммоль)<sup>3</sup>. В Российской

<sup>1</sup> С 2015 года Институт медицины – Национальная академия медицины США (National Academy of Medicine, NAM).

<sup>2</sup> <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2015.4186>

<sup>3</sup> Alan SLYu. Regulation of magnesium balance. [https://www.uptodate.com/contents/regulation-of-magnesium-balance?search=magnesium&topicRef=834&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/regulation-of-magnesium-balance?search=magnesium&topicRef=834&source=see_link)

Федерации, согласно методическим рекомендациям МР 2.3.1.0253-21. 2.3.1<sup>4</sup>, уточненная физиологическая потребность магния для взрослых составляет 420 мг/сут. О необходимости корректировки референсных значений при потреблении магния было указано на рабочей конференции (май 2021 г.) по магнию, неврологии и питанию в условиях пандемии COVID<sup>5</sup>.

Недостаток магния в организме может быть скомпенсирован приемом препаратов, содержащих соли магния. Современный фармацевтический рынок предлагает потребителю большое количество препаратов магния (органических и неорганических солей) в различных лекарственных формах (таблетки, капсулы, порошки и суспензии для приема внутрь, таблетки жевательные и др.)<sup>6</sup>. В Европе и США данные препараты относятся к биологическим добавкам, и их обращение регулируется соответственно Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority, EFSA)<sup>7</sup> и Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA)<sup>8</sup>. В Российской Федерации и на территории государств – членов Евразийского экономического союза (ЕАЭС) препараты, содержащие соли магния, регистрируются для обращения на фармацевтическом рынке как лекарственные препараты (ЛП)<sup>9</sup>, при этом может потребоваться проведение клинических исследований сравнительной биодоступности препарата.

Первые статьи, посвященные медицинскому применению магния, можно проследить от 1697 г. [3], однако знания о фармакокинетике ЛП, содержащих соли магния, остаются ограниченными.

Цель работы – провести систематический обзор результатов клинических исследований по изучению биодоступности ЛП, содержащих магний, оценить используемые методы определения эндогенного уровня магния и необходимость корректировки фармакокинетических параметров с учетом выявленных эндогенных значений магния.

Следует уточнить, что большая часть опубликованных систематических обзоров и метаанализов касается терапевтического применения магния, нашей задачей было изучение биодоступности и оценка эндогенного уровня магния в клинических исследованиях.

### Материалы и методы

В работе над данным систематическим обзором был использован информационно-аналитический метод для оценки имеющихся данных по проведению фармакокинетических исследований биодоступности *in vivo* препаратов магния.

Текст структурирован в соответствии с пошаговой инструкцией для написания систематического обзора – PRISMA 2020 [4].

**Источники информации.** Поиск выполнялся по запросам:

- 1) на официальных сайтах регуляторных органов США и Европы<sup>10</sup>;
- 2) в поисковой системе Google, базах данных PubMed, UpToDate®, ClinicalTrials.gov по ключевым словам, а затем по списку литературы в найденных статьях, опубликованных за последние 5 лет (с 2016 по 2021 г.) в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

**Критерии первичного поиска.** Использовались ключевые слова «magnesium comparative bioavailability» и фильтры: «Review», «Systematic review», «Meta-analysis», а также «Clinical trial», «Randomised controlled trial», также фильтр «За последние 5 лет». Результаты, полученные по разным фильтрам, представлены на рисунке 1.

**Критерии включения.** Подходящие публикации выбирали по принципу PICOS (population, intervention, comparison, outcomes, and study) [5]. Пациенты (P): от 18 лет здоровые добровольцы обоего пола. Тип вмешательства (I): взятие крови и(или) мочи для исследования концентрации магния. Группа сравнения (C): нет. Исходы (O): подтверждение или опровержение сопоставимой биодоступности магния. Типы исследований (S): работы, в которых проводилась

<sup>4</sup> МР 2.3.1.0253-21. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. Москва; 2021.

<sup>5</sup> 2° Workshop on magnesium, neuroscience and nutrition – in current Covid pandemia. <https://www.mdpi.com/journal/nutrients/events/13123>

<sup>6</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru>

<sup>7</sup> <https://www.efsa.europa.eu/en>

<sup>8</sup> <https://www.fda.gov>

<sup>9</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

<sup>10</sup> <https://www.efsa.europa.eu/en>  
<https://www.fda.gov>

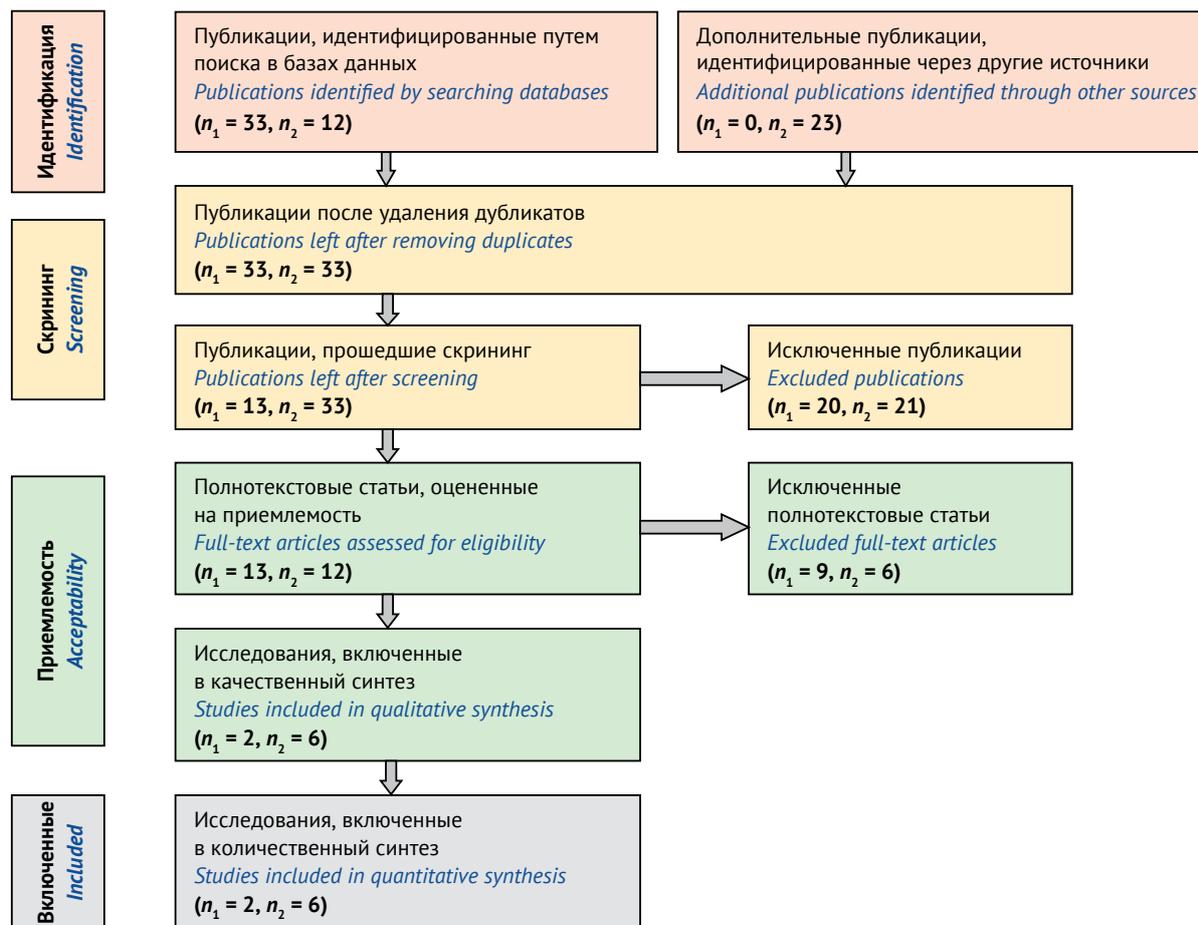


Рис. 1. Алгоритм отбора статей для систематического обзора ( $n_1$  – число публикаций с фильтрами «Review» и «Systematic review»,  $n_2$  – число публикаций с фильтрами «Clinical trial» и «Randomised controlled trial»)

Fig. 1. Algorithm for selecting articles for the systematic review ( $n_1$  – number of publications identified with the filters “Review” and “Systematic review”;  $n_2$  – number of publications identified with the filters “Clinical trial” and “Randomised controlled trial”)

сравнительная оценка биодоступности магния из ЛП (пищевых добавок).

**Критерии невключения.** Работы, в которых изучалась биодоступность магния *in vitro*, на животных, из продуктов питания или растительного сырья.

### Результаты и обсуждение

При поиске в изучаемых базах данных по ключевым словам «magnesium comparative bioavailability» с фильтрами «Review» и «Systematic review» за последние 5 лет было найдено 33 результата. 20 статей не содержали данных по биодоступности магния, 9 статей были посвящены биодоступности магния, но не из ЛП. И только 2 статьи отвечали поисковому запросу (рис. 1).

Последний из рассмотренных нами систематических обзоров, посвященных исследованиям биодоступности магния, был опубликован

в 2021 г. M.R. Pardo и соавт. [6]. В нем проанализированы исследования биодоступности магния, опубликованные в базах данных PubMed, Cochrane, Web of Science, Scopus. Было найдено 443 исследования, из них только 14 соответствовали поисковому запросу. Выводы, которые сделали авторы:

- неорганические препараты магния менее биодоступны, чем органические, однако степень всасывания зависит от дозы и уменьшается с увеличением дозы магния;
- все пищевые добавки, содержащие магний, могут поддерживать содержание данного элемента у здоровых людей на физиологическом уровне без предшествующего дефицита, однако подобный результат не может быть гарантирован у пожилых пациентов, пациентов с заболеваниями или с предыдущим субфизиологическим уровнем магния;
- исследования биодоступности магния проводятся исходя из значений эндогенного уровня

магния в плазме. В клинических исследованиях биодоступности магния в качестве параметра мониторинга использовали почечную экскрецию (при соблюдении условия, что поглощение магния и его высвобождение тканями находятся в равновесии).

Важной составляющей всех исследований, описанных в обзоре [6], было изучение эндогенного уровня магния у субъектов до исследования, а также контроль потребления продуктов, богатых магнием, на протяжении всего исследования.

В систематическом обзоре, опубликованном в 2017 г. J.P. Schuchardt и соавт. [7], также обозначалась необходимость оценки эндогенного статуса магния. Авторы отмечают, что обычные исследования биодоступности, которые контролируют уровни магния в плазме крови после перорального приема, недостаточны для изучения скорости и количества всасывания магния, поскольку магний в плазме подвержен быстрому гомеостазу, который в основном обусловлен почечной экскрецией (за более высокой абсорбцией обычно следует более высокая экскреция данного элемента) и последующим накоплением в костной ткани [8]. Активная реабсорбция магния из первичной мочи в почках обеспечивает поступление в плазму примерно в 20 раз больше магния по сравнению с тем количеством, которое всасывается в кишечном тракте. Оставшийся магний выводится с мочой. Таким образом, базовые уровни магния в плазме быстро регулируются организмом, что затрудняет оценку точных кривых «концентрация – время».

По запросу в базе данных PubMed и в ClinicalTrials.gov по поисковым словам «magnesium comparative bioavailability» и фильтрам «Clinical trial», «Randomised controlled trial» и «За последние 5 лет», было обнаружено 35 результатов, 29 из них не соответствовали критериям поиска – не было информации по магнию. Каждое исследование рассматривалось отдельно, в виде полнотекстовой статьи, чтобы выявить, изучался ли эндогенный уровень магния до исследования (рис. 1). Полученные результаты представлены в таблице 1.

Исследование M.K. Dolberg и соавт. [9] посвящено изучению сравнительной фармакокинетики различных лекарственных форм магния гидроксида: пероральной и для внутривенных инъекций. Дизайн исследования предусматривал три периода: 1 сут – оценивали эндогенный уровень, взятие крови для оценки эндогенного уровня проводили во всех точках забора крови, которые были запланированы для исследуемых

препаратов, 2 сут – добровольцы принимали внутрь магния гидроксид 360 мг, 3 сут – проводили внутривенное болюсное введение магния сульфата 2 г. Концентрацию магния определяли в плазме крови и в моче, собранной за четыре 6-часовых интервала отбора проб. Корректировка значения площади под кривой «концентрация–время»  $AUC_{0-24}$  была сделана путем вычитания значения эндогенного уровня магния в плазме до применения препаратов (1 сут исследования) из значений, полученных после применения препарата. Биодоступность гидроксида магния составляла 15%, и данный результат, по мнению авторов, представляет собой клинически значимый вариант для пероральных добавок магния. В исследовании была выбрана относительно высокая доза магния для того, чтобы вызвать заметный прирост определяемого элемента в плазме по отношению к его эндогенному уровню. Однако данный выбор может привести к меньшей биодоступности магния, так как известен факт, что чем меньше нагрузочная доза магния, тем больше его степень всасывания [6, 7, 10, 11].

Обращает на себя внимание, что значения эндогенной концентрации магния в некоторых точках отбора проб крови были выше значений его концентраций после приема перорального препарата. Авторы отмечают, что у одного добровольца был высокий эндогенный уровень магния в плазме крови, что привело к тому, что после вычитания из значений  $AUC$  после применения препарата магния корректируемое значение  $AUC_{0-24}$  стало ниже нуля. Таким образом, для данного субъекта исследования биодоступность была обозначена как ноль. Фактически этот результат можно рассматривать как выброс, который смог бы исказить результаты, если бы не проводилась оценка эндогенного фона и необходимая корректировка значения  $AUC$ .

Авторы работы [9] считают, что традиционная стратегия с определением доли активного вещества, поступающего в кровь при заданной пероральной нагрузке, может быть сомнительной для макронутриентов, таких как магний. Следует учитывать компоненты, влияющие на абсорбцию магния, а также эндогенный уровень магния в плазме, который проблематично отличить от увеличения его концентрации после применения препаратов, содержащих магний. Авторы делают вывод, что изучение уровня магния в сыворотке по-прежнему преобладает в клинических исследованиях и представляет собой довольно быстрый метод. Также допустимость и пригодность определения магния

**Таблица 1.** Клинические исследования биодоступности препаратов магния, описанные в открытых источниках литературы за 2016–2021 гг.

**Table 1.** Clinical studies of the bioavailability of magnesium preparations reported in the open-source literature for 2016–2021.

Год исследования, ссылка <i>Year of research, reference</i>	Изучаемые препараты <i>Studied medicinal products</i>	Количество добровольцев <i>Number of volunteers</i>	Биоматериал и точки забора <i>Biomaterial and sampling points</i>	Метод определения концентрации магния <i>Method for determination of magnesium concentration</i>	Результат <i>Result</i>	Примечание <i>Note</i>
2017 [10]	360 мг магния гидроксида (перорально); 2 г магния сульфата (внутривенное болюсное введение) <i>360 mg magnesium hydroxide (oral); 2 g magnesium sulfate (intravenous bolus injection)</i>	10 здоровых мужчин <i>10 healthy men</i>	Образцы крови (плазма) собирали перед введением дозы препарата (эндогенный уровень), через 15, 30, 60, 90 и 120 мин, через 3, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после введения препарата. Образцы мочи собирали за четыре 6-часовых периода в день исследования <i>Blood (plasma) samples were collected before dosing (endogenous level), at 15, 30, 60, 90, and 120 min, and at 3, 4, 6, 8, 12, and 24 h after dosing. Urine samples were collected over four 6-h periods on the day of the study</i>	Фотометрия поглощения с помощью хромогенной реакции (для анализа образцов плазмы и мочи) <i>Absorption photometry by chromogenic reaction was used to analyse plasma and urine samples</i>	Биодоступность гидроксида магния составила 14,9% (ДИ: 8,3; 26,8). Экскреция магния с мочой увеличилась на 17,7% (ДИ: 8,9; 35,0) от исходного уровня <i>The bioavailability of magnesium hydroxide was 14.9% (CI: 8.3; 26.8). Urinary magnesium excretion increased by 17.7% (CI: 8.9; 35.0) from the baseline</i>	Перекрестный дизайн исследования с пероральным и внутривенным введением препаратов магния. Диета до и во время исследования* <i>The study used crossover design with oral and intravenous magnesium preparations. Participants followed diet recommendations before and during the studies*</i>
2018 [12]	350 мг магния оксида в матрице из фосфолипидов и сложных эфиров сахарозы, 350 мг магния оксида, 350 мг магния цитрата, 350 мг магния бисглицината <i>350 mg magnesium oxide (phospholipid-sucrose matrix), 350 mg magnesium oxide, 350 mg magnesium citrate, 350 mg magnesium bisglycinate</i>	10 здоровых добровольцев (4 мужчин и 6 женщин) <i>10 healthy volunteers (4 men and 6 women)</i>	Образцы крови (сыворотка и эритроциты) и мочи собирали в моменты времени 0 (эндогенный уровень), 2, 4, 8 и 24 ч <i>Blood (serum and erythrocytes) and urine samples were collected at time points 0 (endogenous level), 2, 4, 8 and 24 h</i>	Содержание магния в эритроцитах определяли методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии. Образцы мочи были проанализированы на центрифуге Monarch <i>Magnesium content in erythrocytes was measured by atomic absorption spectrophotometry. Urine samples were analysed using a Monarch centrifugal analyser</i>	Отмечена статистически значимая большая биодоступность магния из изучаемого состава по сравнению с другими препаратами, однако очевидная клиническая значимость не ясна <i>The studied composition demonstrated significantly higher bioavailability of magnesium in comparison with the other medicines; however, the clinical significance of this fact is not obvious</i>	Отмечена высокая вариабельность эндогенных значений экскреции магния с мочой в разных группах, при этом у данных пациентов эндогенные значения магния в сыворотке крови и эритроцитах значимо не отличались <i>The endogenous values of urinary magnesium excretion varied largely in different groups, while the endogenous values of magnesium in serum and erythrocytes in the same patients did not differ significantly</i>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Год исследования, ссылка <i>Year of research, reference</i>	Исследуемые препараты <i>Studied medicinal products</i>	Количество добровольцев <i>Number of volunteers</i>	Биоматериал и точки забора <i>Biomaterial and sampling points</i>	Метод определения концентрации магния <i>Method for determination of magnesium concentration</i>	Результат <i>Result</i>	Примечание <i>Note</i>
2019 [13]	Магния цитрат (400 мг) и магния оксид (400 мг) <i>400 mg magnesium citrate and 400 mg magnesium oxide</i>	14 здоровых мужчин <i>14 healthy men</i>	Образцы крови собирали в моменты времени: 0 (эндогенный уровень), 2, 4, 8 и 24 ч. Образцы мочи – в течение 24 ч после приема препарата <i>Blood samples were collected at time points 0 (endogenous level), 2, 4, 8 and 24 h. Urine samples were collected over 24 h after dosing</i>	Методы не описаны <i>The methods are not described</i>	Отмечено статистически значимое увеличение экскреции магния с мочой в течение 24 ч после применения цитрата магния. В плазме крови отмечалось статистически значимое повышение концентрации магния после применения магния цитрата, чем после применения магния оксида в течение 4 ч и 8 ч <i>The study showed a significant increase in the urinary magnesium excretion within 24 hours after the administration of magnesium citrate. The increase in plasma magnesium concentration at 4-h and 8-h points after the administration of magnesium citrate was significantly higher than with magnesium oxide</i>	Предварительно проводился дополнительный прием препаратов магния (400 мг) в течение 5 сут <i>Preliminary 5-day intake of magnesium preparations (400 mg)</i>
2020 [14]	Два препарата магния (500 мг): с немедленным высвобождением и с двухфазным отсроченным высвобождением <i>Two 500-mg formulations of magnesium: an immediate-release one and a biphasic, delayed-release one</i>	20 здоровых добровольцев (10 мужчин и 10 женщин) <i>20 healthy volunteers (10 men and 10 women)</i>	Образцы крови (сыворотка) – в исходном состоянии (эндогенный уровень) и после приема препаратов через 1, 2, 3, 4, 6 и 8 ч. Образцы мочи собирали в течение 24 ч <i>Blood (serum) samples were collected at the baseline (endogenous level) and 1, 2, 3, 4, 6, and 8 h after dosing. Urine samples were collected over 24 h</i>	Методы не описаны <i>The methods are not described</i>	Не было выявлено существенных различий между тестируемыми препаратами в отношении 24-часовой почечной экскреции магния и площади под кривой концентрации магния в сыворотке крови в течение 8 ч <i>There was no significant difference between the tested products regarding 24-hour renal magnesium excretion and the area under the curve of serum magnesium levels over 8 h</i>	Исследование было проведено натощак, после диеты. Стандартизированное питание во время исследования** <i>Participants followed diet recommendations and fasted overnight before the study; they consumed standardised meals during the study**</i>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Год исследования, ссылка <i>Year of research, reference</i>	Исследуемые препараты <i>Studied medicinal products</i>	Количество добровольцев <i>Number of volunteers</i>	Биоматериал и точки забора <i>Biomaterial and sampling points</i>	Метод определения концентрации магния <i>Method for determination of magnesium concentration</i>	Результат <i>Result</i>	Примечание <i>Note</i>
2020 <sup>11</sup> [15]	300 мг магния хлорида по сравнению с плацебо <i>300 mg magnesium chloride versus placebo</i>	17 здоровых добровольцев (7 мужчин и 10 женщин) <i>17 healthy volunteers (7 men and 10 women)</i>	Образцы крови собирали натощак (за 15 мин до введения дозы) и затем в 0; 0,5; 1; 2; 4; 6; 8 ч и через 24 ч после дозирования. Образцы мочи собирали за 15 мин до приема препарата и затем в 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после приема <i>Blood samples were obtained starting with a fasting sample (15 min before dosing) and then at 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, and 24 h after dosing. Urine samples were collected 15 min before dosing, and total urine was collected at 2, 4, 6, 8, 12, and 24 h after dosing</i>	Концентрацию iMg в цельной крови определяли с использованием электролитного анализатора Nova 8 (Nova Biomedical, Waltham, MA, США). Концентрацию totalMg в сыворотке крови и общее содержание магния в моче определяли методом атомно-абсорбционной спектроскопии [21] <i>The whole blood iMg concentration was determined using a Nova 8 electrolyte analyser (Nova Biomedical, Waltham, MA, USA). The concentrations of serum totalMg and urine totalMg were determined by atomic absorption spectrometry [21]</i>	Было отмечено большее увеличение концентрации iMg, но не totalMg в сыворотке крови или магния в моче (данной дозы недостаточно для статистически достоверного повышения totalMg) <i>A higher increase was noted in the concentration of iMg, but not in the serum or urine totalMg (the tested dose is not sufficient for a significant increase in totalMg)</i>	Пилотное плацебо-контролируемое исследование. После завтрака с низким содержанием магния. iMg цельной крови может быть более чувствительным показателем при пероральном приеме магния по сравнению с totalMg сыворотки и мочи и может быть предпочтительным для оценки биодоступности добавок. Вывод о том, что однократная доза 300 мг магния может изменить iMg, но не общий totalMg в сыворотке крови, предполагает, что метод оценки iMg более чувствителен*** <i>A pilot placebo-controlled study conducted after a low-magnesium breakfast. The whole blood iMg, compared to the serum and urine totalMg, may be a more sensitive indicator for oral magnesium intake and may be preferable for assessing the bioavailability of supplements. The superior sensitivity of iMg is suggested by the finding that a single 300-mg dose of Mg may alter the whole blood iMg, but not the serum totalMg***</i>

<sup>11</sup> Bioavailability of Single-dose Magnesium Salts. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04139928>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Год исследования, ссылка <i>Year of research, reference</i>	Исследуемые препараты <i>Studied medicinal products</i>	Количество добровольцев <i>Number of volunteers</i>	Биоматериал и точки забора <i>Biomaterial and sampling points</i>	Метод определения концентрации магния <i>Method for determination of magnesium concentration</i>	Результат <i>Result</i>	Примечание <i>Note</i>
2020 [16] <sup>12</sup>	Магния оксид 400 мг/сут 10 недель в сравнении с плацебо <i>400 mg/day magnesium oxide for 10 weeks versus placebo</i>	59 здоровых добровольцев старше 55 лет (39 включены в конечный отчет) <i>59 healthy volunteers over 55 years old (39 included in the final report)</i>	Образцы крови (iMg в цельной крови, totalMg в сыворотке крови) собирали начиная с образца натощак (до введения дозы) и через 10 недель применения препарата <i>Blood samples (whole blood iMg, serum tMg) were obtained starting with a fasting sample (before dosing) and then after 10 weeks of dosing</i>	iMg в цельной крови измеряли через 10 мин после сбора с помощью газоанализатора крови pHox® Ultra. Измерения iMg в сыворотке крови проводили колориметрическим методом на анализаторе Roche cobas c501 (Roche Diagnostics, США) <i>The whole blood iMg was measured 10 min after sample collection, using a pHox® Ultra blood gas analyser. Serum totalMg measurements were performed using colourimetric analysis on a Roche cobas c501 analyser (Roche Diagnostics, Indianapolis, USA)</i>	Прием магния в течение 10 недель приводил к увеличению концентрации iMg. При использовании охлажденной и замороженной сыворотки результаты изменений iMg были завышенными по сравнению с измерениями, проведенными в свежей цельной крови <i>The 10-week magnesium supplementation resulted in an iMg concentration increase. Compared to the measurements in fresh whole blood, refrigerated and frozen samples consistently led to overestimation of the iMg concentration</i>	Отмечена умеренная и положительная связь между базовыми (эндогенными) концентрациями iMg и totalMg <i>The study demonstrated a moderate and positive relationship between baseline (endogenous) concentrations of iMg and totalMg</i>

**Примечание.** ДИ – доверительный интервал; iMg – ионизированный магний; totalMg – общий магний.

\* Было исключение значения концентрации одного добровольца из-за высокого значения эндогенного уровня магния.

\*\* Были обнаружены статистически значимые различия в значении эндогенного уровня концентрации магния в сыворотке крови натощак между разными днями обследования.

\*\*\* Были обнаружены циркадные ритмы колебания iMg, а также общего магния в сыворотке или моче.

**Note.** CI – confidence interval; iMg – ionised magnesium; totalMg – total magnesium.

\* There was an exclusion of the concentration value for one volunteer due to the high endogenous magnesium level.

\*\* Endogenous fasting serum magnesium concentrations differed significantly on different examination days.

\*\*\* The study found circadian rhythms of iMg and serum or urine totalMg fluctuations.

в сыворотке подтверждается относительно низкими уровнями как  $CV_{intra}$ , так и  $CV_{inter}$  концентрации сывороточного магния, в отличие от уровней  $CV_{intra}$  и  $CV_{inter}$  24-часовой экскреции магния с мочой, обнаруженных в исследовании [9].

В другом двойном слепом перекрестном исследовании E. Brill и соавт. [12] сравнивали биодоступность магния при приеме Sucrosomial® magnesium (препарат оксида магния в матрице из фосфолипидов и сложных эфиров сахарозы, которые увеличивают проницаемость кишечного барьера и позволяют активному веществу

достигать кровотока, не взаимодействуя со слизистой оболочкой желудка) в сравнении с другими препаратами магния, такими как оксид, цитрат и бисглицинат. Концентрация магния определялась в сыворотке крови, эритроцитах и моче на исходном уровне и через 2, 4, 8 и 24 ч после применения 350 мг магния в разных формах. Корректировку результатов определения концентрации магния с учетом эндогенных значений не проводили, так как сравнение между эндогенным уровнем магния в сыворотке, эритроцитах и моче (табл. 2) и концентрацией магния, полученной через 24 ч после применения

<sup>12</sup> Magnesium supplementation for the prevention of supraventricular arrhythmias. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02837328>

**Таблица 2.** Значения эндогенной концентрации магния в исследуемых биологических жидкостях согласно источникам литературы за 2016–2021 гг.

**Table 2.** Endogenous magnesium concentrations in biological fluids according to the analysed open-source literature for 2016–2021

Исследуемый препарат <i>Test product</i>	Эндогенная концентрация магния <i>Baseline magnesium concentrations</i>				Уровень значимости <i>P-value</i>
	Сыворотка крови <i>Blood</i>	Эритроциты <i>Erythrocytes</i>	Ионизированный магний (iMg) <i>Ionised magnesium</i>	Моча <i>Urine</i>	
<b>По данным E. Brilli и соавт., 2018 [12]; (концентрация магния, мг/дл)</b> <i>According to E. Brilli et al., 2018 [12]; (magnesium concentration, mg/dL)</i>					
Sucrosomial® magnesium	1,93 ± 0,20	4,84 ± 0,49	–	5,69 ± 2,39	–
Магния цитрат <i>Magnesium citrate</i>	1,99 ± 0,11	4,68 ± 0,57	–	4,74 ± 3,07	
Магния оксид <i>Magnesium oxide</i>	2,05 ± 0,11	4,91 ± 0,59	–	7,88 ± 3,07	
Магния биглицинат <i>Magnesium bisglycinate</i>	2,02 ± 0,13	5,09 ± 0,59	–	8,04 ± 5,49	
<b>По данным T. Greupner и соавт., 2020 [14]; (концентрация магния, ммоль/л)</b> <i>According to T. Greupner et al., 2019 [14]; (magnesium concentration, mmol/L)</i>					
2 P (1) — препарат с двух- фазным отсроченным высвобождением, первый период <i>2 P (1): two-phase delayed- release product, period 1</i>	0,81 ± 0,05	–	–	3,66 ± 1,64	0,002 (для значений в сыворотке крови / <i>for serum Mg values</i> )  0,733 (для значений в моче / <i>for urine Mg values</i> )
2 P (2) — препарат с двух- фазным отсроченным высвобождением, второй период <i>2 P (2): two-phase delayed- release product, period 2</i>	0,82 ± 0,04**	–	–	3,58 ± 2,08	
1 P (1) — препарат с немедленным высвобож- дением, первый период <i>1 P (1): immediate release product, period 1</i>	0,85 ± 0,05*	–	–	4,05 ± 2,27	
1 P (2) — препарат с немедленным высвобож- дением, второй период <i>1 P (2): immediate release product, period 2</i>	0,85 ± 0,05*	–	–	3,77 ± 2,07	
<b>По данным J. Zhan и соавт., 2020 [15]; (концентрация магния, мг/дл)***</b> <i>According to J. Zhan, et al., 2020 [15]; (magnesium concentration, dL)***</i>					
Плацебо <i>Placebo</i>	1,95 (1,78–3,30)	–	1,25 ± 0,008	2,90 (0,81– 47,15)	0,491 (для значений в сы- воротке крови / <i>for serum Mg values</i> ),
Магния хлорид <i>Magnesium chloride</i>	2,08 (1,76–3,19)	–	1,26 ± 0,01	2,95 (0,35– 88,63)	0,242 (для значений iMg / <i>for iMg values</i> ), 0,267 (для значений в моче / <i>for urine Mg values</i> )

**Примечание.** «–» — нет данных.

\* Значения статистически не отличаются ( $p > 0,05$ , парный t-критерий с уровнем значимости, скорректированным по Бонферрони).

\*\* Значение статистически достоверно отличается от других результатов, полученных в данном исследовании ( $p < 0,05$ ).

\*\*\* Значения представлены как среднее (Mean) ± стандартное отклонение (SD) или медиана (Median) — диапазон в зависимости от нормальности распределения данных.

**Note.** — no data available.

\* The values do not differ significantly ( $p > 0.05$ , paired t-test with Bonferroni's adjustment).

\*\* The values indicate a significant difference from the other results obtained in this study ( $p < 0.05$ ).

\*\*\* The values are given as the mean ± SD or the median (range) depending on the normality of the data distribution.

препаратов (в сыворотке, эритроцитах и моче), выполняли с применением соответствующих статистических методов оценки. В исследовании было показано, что изучаемый препарат магния в лекарственной форме с замедленным высвобождением имеет максимальную биодоступность, так как концентрация магния статистически значимо увеличилась во всех анализируемых биологических жидкостях через 24 ч. Следует отметить, что определение количества абсорбированного магния на основании результатов определения магния, выведенного с мочой, в образце, взятом через 24 ч после приема дозы препарата, может являться неточным [12].

Обращают на себя внимание эндогенные значения экскреции магния с мочой, у некоторых пациентов отмечена большая вариабельность данных значений в разных группах, при этом у них же эндогенные значения магния в сыворотке крови и эритроцитах значимо не отличались (табл. 2). Схожие результаты, демонстрирующие высокую вариабельность значений магния в моче, были отмечены в исследовании M.K. Dolberg и соавт. [9].

В исследовании T. Werner и соавт. [13] при оценке сравнительной биодоступности оксида и цитрата магния было подтверждено, что органические соли магния более биодоступны, чем его оксид или неорганические соли. В качестве первичной конечной точки авторы использовали величину экскреции магния с мочой. Значение эндогенного уровня магния оценивали только в одной нулевой точке забора крови.

T. Greupner и соавт. [14] было проведено сравнение биодоступности двух препаратов, содержащих по 500 мг магния оксида, с различным типом высвобождения: препарат с немедленным высвобождением (одна фаза) сравнивали с препаратом с отсроченным двухфазным высвобождением (одна фаза немедленного высвобождения 250 мг, вторая фаза отсроченного высвобождения 250 мг). В данном исследовании первичной конечной точкой для определения биодоступности была 24-часовая экскреция магния с мочой, а вторичная конечная точка — площадь под кривой «концентрация–время» сывороточного магния в течение 8 ч ( $AUC_{0-8}$ ). Кроме того, оценивали эндогенный уровень магния в сыворотке крови и моче. Все полученные значения концентрации магния в сыворотке были скорректированы с учетом их соответствующих эндогенных уровней. Значение  $AUC_{0-8}$  магния сыворотки рассчитывалось по правилу трапеций без учета площади ниже

базовой линии. Каждый препарат принимался дважды с периодом «отмывки»; таким образом, было четырехкратное применение препаратов. Биодоступность магния не различалась между исследуемыми препаратами как по первичной, так и по вторичной конечным точкам. Самая высокая экскреция магния наблюдалась в течение 0–6 ч после приема исследуемых препаратов, что соответствует данным других исследований [10, 12]. Однако были обнаружены статистически значимые различия в значении эндогенного уровня магния в сыворотке крови натощак ( $p = 0,002$ , по результатам дисперсионного анализа ANOVA) между разными днями обследования (табл. 2), отмеченные колебания находились в пределах 5%. Полученные данные согласуются с результатами исследования вариабельности эндогенного уровня магния [2].

Следующие два исследования [15, 16] схожи тем, что для оценки биодоступности магния в качестве первичной конечной точки проводилась оценка концентрации ионизированного магния (iMg). В последнее время считается, что iMg может быть более физиологически релевантным маркером, чем общий магний (totalMg). Для оценки концентрации магния в сыворотке крови традиционно используют величину totalMg как в клинических, так и в исследовательских целях. Необходимо учитывать, что 20–30% от общего содержания магния в сыворотке связано с белками и считается физиологически неактивным, тогда как iMg составляет 60–70% от totalMg [17, 18] и считается биологически активной формой магния в сыворотке крови [19]. Однако величина iMg нечасто используется в клинических исследованиях, вероятно, потому, что для этого требуется немедленный анализ iMg цельной крови и для измерения требуется специальное оборудование [15].

J. Zhan и соавт. [15] провели пилотное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для оценки биодоступности магния из пероральных добавок, содержащих хлорид магния. Оценивались следующие значения: концентрация iMg в цельной крови, концентрация totalMg в сыворотке крови и общее содержание магния в моче в течение 24 ч после приема добавки или плацебо. Также определяли эндогенный уровень iMg и totalMg. В данном исследовании важно наличие плацебо, которое позволило наблюдать циркадные ритмы колебания iMg, а также магния в сыворотке или моче.

Необходимо отметить, что получены разные значения эндогенной концентрации iMg, totalMg

и магния в моче в разные дни исследования с большим интерквартильным размахом в значениях (табл. 2). В данном исследовании не проводили корректировку полученных значений параметров фармакокинетики, так как значения сравнивали с таковыми, полученными в группе плацебо.

После введения хлорида магния регистрировалось статистически значимое (по сравнению с плацебо) увеличение концентраций iMg (параметры  $AUC$  и  $C_{max}$ ), но не totalMg в сыворотке или магния в моче. Авторы делают вывод, что оценка iMg в цельной крови является более чувствительным методом для изучения биодоступности магния из препаратов. В данном исследовании показано, что прием 300 мг хлорида магния был недостаточным для повышения значения магния в крови, а значение iMg отражает количество магния, полученное добровольцами с пищей (диетическое значение).

M.R. Rooney и соавт. [16] провели пилотное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование. Задачами исследования было выяснить, насколько пероральные добавки магния увеличат концентрацию iMg по сравнению с плацебо, и оценить взаимосвязь между iMg и totalMg на исходном уровне, а также оценить влияние приема магния на возникновение наджелудочковых аритмий. В исследовании принимали участие пациенты, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний, стратифицированные по возрасту: <65 лет и >65 лет. Участники принимали препарат, содержащий цитрат магния (400 мг/день), в течение 10 недель или плацебо. Забор крови проводился в начале исследования для определения эндогенного уровня iMg в цельной крови и totalMg в сыворотке крови и по истечении 10 недель. Для оценки зависимости увеличения концентрации iMg после применения препарата магния был использован метод линейной регрессии. Базовый уровень iMg был включен в качестве ковариаты для повышения точности расчетов [20]. Результаты показали, что эндогенные уровни iMg и totalMg имели умеренную и положительную связь (по классификации тесноты взаимосвязи по Чеддоку, коэффициент Пирсона  $r = 0,50$ ,  $p < 0,001$ ), при этом отношение эндогенного уровня iMg к totalMg составляло 64%.

Были получены следующие результаты: применение 400 мг магния в течение 10 недель повысило значение концентрации iMg, однако полученное значение статистически значимо не отличалось от эндогенного уровня iMg.

Результаты различных исследований, проведенных для анализа биодоступности магния, могут оказаться противоречивыми из-за использования разных методологий анализа. Согласно M.R. Pardo и соавт. [6], не существует стандартизированного протокола для изучения биодоступности различных форм магния в качестве пищевых добавок. Это делает дизайн каждого исследования уникальным, и результаты могут быть несопоставимы, даже если используется один и тот же препарат [6].

Так, сравнение результатов проанализированных клинических исследований затруднено из-за различия в установлении и контроле зависимых и независимых переменных. В одних исследованиях эндогенные значения магния рассматривались как независимые переменные и с ними сравнивали значения, полученные после применения препаратов [12, 15, 16]. В других исследованиях эндогенные значения магния рассматривались как ковариата, влияющая на полученные значения и требующая обязательного учета [20]. И только в двух исследованиях [13, 14] была проведена корректировка фармакокинетических параметров согласно требованиям Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA)<sup>13</sup>, а также FDA<sup>14</sup> и ЕАЭС<sup>15</sup>, с вычитанием эндогенных значений из значений, полученных после применения препаратов.

На сегодня авторы не перестают дискутировать о том, что является первичной, а что вторичной конечной точкой для оценки биодоступности магния. В одних исследованиях на первое место ставится величина экскреции магния с мочой [13, 14], в других – концентрация магния в плазме или сыворотке крови [9, 12, 15, 16].

Во всех без исключения работах определяли эндогенные значения магния. В большинстве исследований определяли эндогенный уровень магния во всех точках забора крови, и данный факт позволил избежать ошибок и неправильной трактовки результатов. Были обнаружены

<sup>13</sup> CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. Guideline on the investigation of bioequivalence. EMA; 2010.

<sup>14</sup> FDA-2013-D-1464. Bioequivalence studies with pharmacokinetic endpoints for drugs submitted under an abbreviated new drug application. FDA; 2021.

<sup>15</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».

статистически значимые различия в значении эндогенного уровня концентрации магния в сыворотке крови натощак между разными днями обследования [14]; определены циркадные ритмы колебания  $iMg$ , а также общего магния в сыворотке или моче [16]; отмечена большая вариабельность эндогенных значений экскреции магния с мочой в разных группах [12]; из-за высокого значения эндогенного уровня магния было исключено значение концентрации одного добровольца из анализа [9].

### Заклучение

Проанализированы результаты клинических исследований по изучению биодоступности лекарственных препаратов, содержащих магний, описанные в открытых источниках литературы за 2016–2021 гг. и отобранные по принципу

PICOS (population, intervention, comparison, outcomes, and study). Было показано, что определение эндогенного уровня магния в рамках изучения его биодоступности – это важный этап, который нельзя игнорировать.

Без проведения коррекции значений фармакокинетических параметров магния (вычитание фоновых значений из полученных значений после применения препарата) для расчета истинных показателей  $C_{max}$  и  $AUC$ , обусловленных именно применением препарата, можно сделать неправильные выводы.

Остается вопросом, является ли достаточным отбор образцов крови в трех временных точках до приема препаратов для определения эндогенного уровня магния, как это регулируется нормативными актами ЕМА, FDA и ЕАЭС.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Crisponi G, Nurchi VM, Cappai R, Zoroddu MA, Gerosa C, Piras M, et al. The potential clinical properties of magnesium. *Curr Med Chem*. 2021;28(35):7295–311. <https://doi.org/10.2174/0929867327999201116195343>
2. Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. *Nutrients*. 2018;10(9):1202. <https://doi.org/10.3390/nu10091202>
3. Grew N. A treatise of the nature and use of the bitter purging salt contain'd in Epsom and such other waters. Reproduction of the original in the Cambridge University Library Edition, London, UK: Early English Books Online (EEBO) Editions ProQuest, 1697.
4. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
5. Amir-Behghadami M, Janati A. Population, intervention, comparison, outcomes and study (PICOS) design as a framework to formulate eligibility criteria in systematic reviews. *Emerg Med J*. 2020;37(6):387. <https://doi.org/10.1136/emered-2020-209567>
6. Pardo MR, Vilar EG, Martín ISM, Martín MAC. Bioavailability of magnesium food supplements: a systematic review. *Nutrition*. 2021;89:111294. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111294>
7. Schuchardt JP, Hahn A. Intestinal absorption and factors influencing bioavailability of magnesium – an update. *Curr Nutr Food Sci*. 2017;13(4):260–78. <https://doi.org/10.2174/1573401313666170427162740>
8. Benech H, Pruvost A, Batel A, Bourguignon M, Thomas JL, Grognet JM. Use of the stable isotopes technique to evaluate the bioavailability of a pharmaceutical form of magnesium in man. *Pharm Res*. 1998;15(2):347–51. <https://doi.org/10.1023/a:1011947525377>
9. Dolberg MK, Nielsen LP, Dahl R. Pharmacokinetic profile of oral magnesium hydroxide. *Ba-sic Clin Pharmacol Toxicol*. 2017;120(3):264–69. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12642>
10. Gibson RS. The role of diet- and host-related factors in nutrient bioavailability and thus in nutrient-based dietary requirement estimates. *Food Nutr Bull*. 2007;28(1):S77–100. <https://doi.org/10.1177/15648265070281S108>
11. Schneider I, Greupner T, Hahn A. Magnesium bioavailability from mineral waters with different mineralization levels in comparison to bread and a supplement. *Food Nutr Res*. 2017;61(1):1384686. <https://doi.org/10.1080/16546628.2017.1384686>
12. Brillì E, Khadge S, Fabiano A, Zambito Y, Williams T, Tarantino G. Magnesium bioavailability after administration of Sucrosomial® magnesium: results of an ex-vivo study and a comparative, double-blinded, cross-over study in healthy subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(6):1843–51. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_201803\\_14605](https://doi.org/10.26355/eurrev_201803_14605)
13. Werner T, Kolisek M, Vormann J, Pilchova I, Grendar M, Struharnanska E, Cibulka M. Assessment of bioavailability of Mg from Mg citrate and Mg oxide by measuring urinary excretion in Mg-saturated subjects. *Magn Res*. 2019;32(3):63–71. PMID: 32162607
14. Greupner T, Schneider I, Gellert S, Hahn A. Magnesium bioavailability and tolerability do not differ between two supplements with different release properties. *J Diet Suppl*. 2020;17(4):454–66. <https://doi.org/10.1080/19390211.2019.1629146>
15. Zhan J, Wallace TC, Butts SJ, Cao S, Ansu V, Spence LA, et al. Circulating ionized magnesium as a measure of supplement bioavailability: results from a pilot study for randomized clinical. *Nutrients*. 2020;12(5):1245. <https://doi.org/10.3390/nu12051245>
16. Rooney MR, Rudser KD, Alonso A, Harnack L, Saenger AK, Lutsey PL. Circulating ionized magnesium: comparisons with circulating total magnesium and the response to magnesium supplement-

- tation in a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(1):263. <https://doi.org/10.3390/nu12010263>
17. Glasdam SM, Glasdam S, Peter GH. The importance of magnesium in the human body: a systematic literature review. *Adv Clin Chem*. 2016;73:169–93. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.10.002>
  18. Grober U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199–226. <https://doi.org/10.3390/nu7095388>
  19. Altura BM, Altura BT. Role of magnesium in patho-physiological processes and the clinical utility of magnesium ion selective electrodes. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1996;224:211–34. <https://doi.org/10.3109/00365519609088642>
  20. Senn S. Change from baseline and analysis of covariance revisited. *Stat Med*. 2006;25(24):4334–44. <https://doi.org/10.1002/sim.2682>
  21. Palacios C, Wigertz K, Braun M, Martin BR, McCabe GP, McCabe L, et al. Magnesium retention from metabolic-balance studies in female adolescents: impact of race, dietary salt, and calcium. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(5):1014–9. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.039867>

**Вклад авторов.** Н.Н. Еременко – разработка дизайна обзорно-аналитического исследования, сбор и систематизация данных литературы, проведение сравнительного анализа, обобщение результатов исследования, формулировка выводов; Е.В. Ших – идея, планирование исследования, ответственность за все аспекты работы, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Н.Е. Уварова – обсуждение результатов исследования, оформление и редактирование рукописи.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** Natalia N. Eremenko – development of the design of the review and analytical study; collection and systematisation of literature data; performance of the comparative analysis; consolidation of the study results; formulation of the conclusions; Evgenia V. Shikh – elaboration of the study idea, planning of the study, responsibility for all aspects of the study, approval of the final version of the manuscript for publication; Natalia E. Uvarova – discussion of the study results, formatting and editing of the manuscript.

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Еременко Наталья Николаевна**, канд. мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>  
[Eremenkonn2014@gmail.com](mailto:Eremenkonn2014@gmail.com)

**Ших Евгения Валерьевна**, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>  
[chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**Уварова Наталия Евгеньевна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6718-695X>  
[Uvarova@expmed.ru](mailto:Uvarova@expmed.ru)

**Natalia N. Eremenko**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2385-7114>  
[Eremenkonn2014@gmail.com](mailto:Eremenkonn2014@gmail.com)

**Evgenia V. Shikh**, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>  
[chih@mail.ru](mailto:chih@mail.ru)

**Natalia E. Uvarova.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6718-695X>  
[Uvarova@expmed.ru](mailto:Uvarova@expmed.ru)

Статья поступила 23.12.2021

После доработки 18.07.2022

Принята к печати 31.08.2022

Online first 28.10.2022

Article was received 23 December 2021

Revised 18 July 2022

Accepted for publication 31 August 2022

Online first 28 October 2022