

Чучкова Н.Н., Сметанина М.В., Комиссаров В.Б., Канунникова О.М.,
Аксенова В.В., Кормилина Н.В.

Сравнительное исследование эффективности применения таутомеров оротата магния для компенсации дефицита магния. Часть II. Влияние оксо- и гидроксиформы оротата магния на элементный состав крови и тканей органов лабораторных животных

ФГБОУ ВО "Ижевская государственная медицинская академия" Минздрава России, г. Ижевск

Chuchkova N. N., Smetanina M. V., Komissarov V. B., Kanunnikova O. M., Aksenova V.V.,
Kormilina N.V.

A comparative study of the effectiveness of magnesium orotate tautomers to compensate magnesium deficiency. II. The influence of oxo- and hydroxyforms of magnesium orotate on laboratory animals blood and tissues elemental composition

Резюме

Гидроксиформа оротата магния показывает более высокую скорость компенсации дефицита магния в крови по сравнению с оксоформой в условиях моделируемой фуросемид-обусловленной гипомagneзиемии крыс. Фуросемидная нагрузка сопровождается не только гипомagneзиемией, но также развивающимся дисэлементозом организма. Изменения элементного статуса органов крыс разнонаправлены. При фуросемидной нагрузке содержание магния снижается в сыворотке крови, не изменяется в сердце, повышается в селезенке и тимусе. Введение гидроксиформы магния оротата выравнивает соотношение микро- и макроэлементов в плазме крови и ткани органов лабораторных крыс. Магний дефицит сопровождается признаками иммуновоспалительной реакции, лейко- и лимфоцитозом, эозинофилией, снижением количества эритроцитов и понижением уровня гемоглобина. В группе животных, которым вводили гидроксиформу магния оротата наблюдается более раннее и полное восстановление цитологических показателей в крови лабораторных животных

Ключевые слова: таутомеры оротата магния, гипомagneзиемия, макроэлементы, микроэлементы, дисэлементоз

Summary

Under furosemide-induced hypomagnesaemia in animals, the hydroxy form of magnesium orotate shows a higher rate of compensation for magnesium deficiency in the blood compared to the oxo form. Furosemide load is accompanied not only by hypomagnesaemia, but also by the development of diselementosis of the body. Changes in elemental status are different depending on the organ. The amount of magnesium in the furosemide load decreases in serum, does not change in the heart, rises in the spleen and thymus. The injection of the hydroxy form of magnesium orotate levels the ratio of micro- and macronutrients in blood plasma and organ tissues. Magnesium deficiency is accompanied by signs of immuno-inflammatory reaction, leuko- and lymphocytosis, eosinophilia, a decrease in the number of erythrocytes and a decrease in the level of hemoglobin. An earlier and complete restoration of cytological parameters is noted in the group of animals with the introduction of hydroxy form of magnesium orotate.

Key words: magnesium orotate tautomers; hypomagnesaemia; macro elements, microelements, diselementosis

Введение

Элементный состав организма человека на 99% состоит из 12 основных химических элементов, среди которых магний занимает четвертое место после калия, кальция и натрия. Являясь необходимым макроэлементом для клеток и тканей, магний участвует во многих физиологических процессах, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность организма. При этом дефицит магния является неизменным лидером среди выраженной минеральной недостаточности.

Дефицит магния в организме наблюдается не только при снижении его поступления в организм с пищей, но также часто может быть результатом ятрогенного действия: в результате передозировки лекарственных веществ, например, сердечных гликозидов, диуретиков; при длительном применении гормональных контрацептивов; после цитостатической терапии и т.п. Фуросемид (Furosemid, Lasix) является давно известным и хорошо зарекомендовавшим себя диуретиком, который широко используется в клинической медицине. Его применение сопровождается увеличением экскреции с мочой ряда химических элементов, в том числе Mg^{2+} [1].

Дефицит магния в организме компенсируется приемом лекарственных препаратов или БАДов. После поступления в кровь всосавшегося в желудочно-кишечном тракте макроэлемента, соединения магния распределяются в организме неравномерно: около 60% депонируется в костях (в том числе обменная фракция – 30%, которая используется как резервная для стабилизации концентрации магния в сыворотке), около 20% – в скелетных мышцах, 19% – в других мягких тканях и менее 1% составляет внеклеточная фракция [2, 3]. Внеклеточный магний непрерывно пополняется запасами из костной и мышечной ткани, в случае возникновения внутриклеточного дефицита 20-30% депонированного элемента немедленно перемещается в клетку. Уровень транспорта магния через клеточные мембраны колеблется в различных типах клеток (наиболее высокий определяют в сердце, печени и почках, мышцах нижних конечностей, эритроцитах, головном мозге) [3] и зависит от природы магниевого соединения, поступающего в организм [4-6].

Таким образом, необходимы сравнительные исследования эффективности использования различных соединений магния для коррекции его дефицита в разных органах.

Целью данной работы явилось сравнительное исследование таутомеров оротата магния для коррекции моделируемого дефицита магния у крыс. Ранее нами было обнаружено, что из 3-х таутомеров магния оротата (оксо-, гидрокси- и дигидрокси- формы) наибольшей биологической активностью в отношении клеток крови и эпителиоцитов обладала гидрокси-форма. Оксо- и дигидрокси- формы проявляли существенно меньшую активность, при этом наименьшую активность демонстрировала дигидрокси-форма. Поэтому в данной работе для исследования выбраны оксо- и гидрокси-формы оротата магния.

Материалы и методы

Эксперимент проведен на лабораторных крысах (*Rattus norvegicus* Berk) обоего пола, массой $180 \pm 20,6$ г в осенний период. Крысы были разделены на 2 группы: интактные (контроль), которым вводился изотонический раствор натрия хлорида (№ 6), и опытные (№32), которые получали фуросемид в дозе 30 мг/кг в течение 14 дней [6]. Растворы вводились внутривентриально в объеме 0,2 мл/сут. Все животные содержались на общевиварном рационе, получали экструдированный корм при свободном доступе к воде. При работе с животными соблюдались Международные рекомендации Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальном исследовании (1997). После подтверждения у животных экспериментального дефицита магния, крыс делили на 2 группы: №1 получала для коррекции оксо-форму оротата магния (ОМ); №2 – гидрокси-форму оротата магния (ОМ). Препараты вводились внутривентриально, через зонд в дозе 50 мг элементарного магния /кг массы в течение 6-и дней и 10-и дней. Забор крови осуществлялся на 6-й, 10-й и 14-й дни после начала приема ОМ. Цитологическое исследование и анализ на содержание сывороточных магния натрия, калия проводили в лаборатории «МедЛаб Экспресс» (г. Ижевск) на автоматическом анализаторе XL-200.

Животных выводили из эксперимента путем эвтаназии (эфирный наркоз в летальной дозе) согласно требованиям, изложенным в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием лабораторных животных» (1989). После вскрытия кусочки органов (сердце, тимус, селезенка) массой 150 ± 5 мг готовили для исследования методом пламенной фотометрии [7] для определения концентрации химических элементов: Mg, P, Ca, K, Cu, Zn. Исследование проводили в Отделе структурно-фазовых превращений Физико-технического института УрО РАН (зав. лаб. д.м.н. Ладьянов В.И.) на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно связанной плазмой (Spectroflame Modula S, Германия). В работе использовался статистический метод с применением стандартных программ Excel с определением средней арифметической (M), ее ошибки ($\pm m$), достоверности различий средних при $p \leq 0,05$, среднего квадратичного отклонения (σ).

Получение и анализ таутомерных форм ОМ описаны в [8].

Результаты и обсуждение

Клеточный состав крови

Введение фуросемида сопровождается нарастающим дефицитом магния (таблица 1) и через 2 недели количество магния в сыворотке крови лабораторных крыс снижается в 1,94 раза: с $1,75 \pm 0,08$ (интактный контроль) до $0,902 \pm 0,18$ (14 день введения фуросемида) ммоль/л, $p \leq 0,05$. Количество сывороточных натрия и калия не изменяется (таблица 1).

При введении гидрокси-формы оротата магния количество магния в плазме крови на 6-й день повышается на 24, 2%, к 10 дню – на 27,5, а к 14 – 72,9% в сравнении

Таблица 1. Количество элементов (Mg, Na, K) в сыворотке крови животных

Количество элементов	Интактные животные	Экспериментальная группа с введением фуросемида (14 день)	Введение магния оротата 6 дней		Введение магния оротата 10 дней		Введение магния оротата 14 дней	
			Гидроксиформа ОМ	Оксоформа ОМ	Гидроксиформа ОМ	Оксоформа ОМ	Гидроксиформа ОМ	Оксоформа ОМ
Mg (ммоль/л)	1,75±0,08 (σ=0,16)	0,902±0,18* (σ=0,23)	1,12±0,10* (σ=0,28)	0,855±0,05* (σ=0,07)	1,15±0,16* (σ=0,38)	0,8415±0,09* (σ=0,44)	1,56±0,18 (σ=0,34)	1,15±0,25* (σ=0,81)
Na (ммоль/л)	143,95±0,21 (σ=0,44)	142,8±0,8 (σ=0,16)	141,0±0,40 (σ=0,57)	142,7±0,18 (σ=0,25)	140,35±0,07 (σ=0,16)	145,2±0,21 (σ=0,54)	144,1±0,51 (σ=0,55)	144,2±0,71 (σ=0,84)
K (ммоль/л)	4,86±0,90 (σ=1,79)	4,39±1,52 (σ=3,03)	5,49±0,14* (σ=0,20)	4,405±1,56 (σ=2,25)	4,99±0,90 (σ=0,98)	4,96±0,25 (σ=1,79)	4,89±0,58 (σ=0,69)	4,68±1,44 (σ=1,26)

* – различия достоверны в сравнении с интактным контролем при $p \leq 0,05$

с гипомagneзиемией (ГМ). В группе, получавшей оксоформу, количество магния в плазме крови начинает повышаться только к 10 дню введения и через 2 недели повышение составляет 27,5%. Таким образом, положительная динамика показателей уровня сывороточного магния более выражена при введении гидроксиформы оротата магния.

Используя формулу [9] для расчета скорости компенсации уровня магния в крови, получено, что на 6-й день введения гидроксиформы ОМ компенсация составляет 21,8%, на 10-й – 29,2%, 14-й – 77,8 %. При введении оксоформы ОМ на 6-й и 10-й дни изменений не отмечено, положительная динамика проявляется только через 2 недели введения препарата, скорость компенсации на этот момент составляет 29,2%.

У животных с гипомagneзиемией наблюдались признаки системной иммуновоспалительной реакции

(таблица 2). Так, общее количество лейкоцитов при дефиците магния увеличивается на 51,43% по сравнению с интактной группой, главным образом, за счет гранулоцитов, повышается количество лимфоцитов (в 1,7 раз), эозинофилов (в 2,95 раз) ($p \leq 0,05$). Введение гидроксиформы ОМ нормализует цитологические показатели белой крови.

В группе с применением оксоформы ОМ на 14-й день введения препарата сохраняется лейкоцитоз (количество лейкоцитов повышено на 38,4%), повышено число моноцитов в 2,8 раз. Известно, что дефицит магния влияет на тромбоциты [10]. В нашем эксперименте количество тромбоцитов снижается при гипомagneзиемией на 25,01% (таблица 2), восстанавливается при введении гидроксиформы ОМ на 10 день, а при введении оксоформы ОМ остается ниже исходного контроля на 17,23% на 14 день введения.

Таблица 2. Состав белой крови лабораторных животных при гипомagneзиемией и введении оксо- и гидроксиформ ОМ

Показатели	Интактные животные	Группа сравнения (гипомagneзиемией)	Введение ОМ 6 дней		Введение ОМ 10 дней		Введение ОМ 14 дней	
			Гидроксиформа ОМ	Оксоформа ОМ	Гидроксиформа ОМ	Оксоформа ОМ	Гидроксиформа ОМ	Оксоформа ОМ
WBC	11,2±1,81	16,96±5,0*	11,58±1,3	12,3±0,9	12,8±1,38	22,6±5,60*	11,5±1,33	15,5±1,54*
LYMPH	5,9±1,3	10,02±1,3*	6,45±1,2	7,03±1,9*	7,6±1,35*	12,8±2,34*	6,08±0,71	6,98±1,03
MON	1,75±0,08	1,54±0,05*	1,53±0,12*	1,1±0,11*	1,02±0,07*	2,6±0,1*	1,92±0,31	4,97±0,24*
GRAN	3,55±0,08	5,4±0,07*	4,1±0,05	4,17±0,11	4,2±0,56	7,2±0,78*	3,50±0,07	3,55±0,35
NEUT	3,13±0,63	4,16±0,96*	3,3±0,12	3,27±0,42	3,3±0,35	5,6±0,23*	3,20±0,31	3,42±0,35
EOZ	0,42±0,03	1,24±0,06*	0,8±0,02*	0,9±0,04*	0,9±0,04*	1,6±0,34*	0,35±0,03*	0,21±0,03*
PLT	1184,5±243,7	947±127,6	936,0±87,2	843,0±68,4	1027,44±150,4	606,06±105,2*	1111,0±134,4	980,46±122,4

Примечание - * - различия достоверны при $p \leq 0,05$ в сравнении с интактной группой

WBC – лейкоциты (109/L), LYMPH – лимфоциты (109/L), MON – моноциты (109/L), GRAN – гранулоциты (109/L), NEUT – нейтрофилы (109/L) EOZ – эозинофилы (109/L), PLT – тромбоциты (109/L).

Таблица 3. Показатели красной крови лабораторных животных при гипомagneзиемии при введении различных оксо- и гидроксиформ ОМ

Показатели	Интakтные животные	Группа сравнения (гипомagneзиемия)	Введение ОМ 6 дней		Введение ОМ 10 дней		Введение ОМ 14 дней	
			Гидроксиформа ОМ	Оксоформа ОМ	Гидроксиформа ОМ	Оксоформа ОМ	Гидроксиформа ОМ	Оксоформа ОМ
RBC	8,16±0,39	6,98±0,27*	6,81±0,18*	5,85±0,31*	6,62±1,33	5,85±1,05*	7,85±1,52	6,98±1,23
Hb	153,5±7,2	140,2±4,81#	125,0±4,08*	110,33±12,28*	121,0±10,25*	110,33±23,19*	149,68±20,12	126,65±22,34*
HCT	44,97±4,51	40,65±10,03	38,5±8,32*	41,7±12,02	36,05±8,55	33,57±7,65**	42,24±4,25	44,02±2,56
MCV	54,62±2,60	59,08±2,28	58,33±3,51	60,2±4,55*	54,45±4,56	57,3±5,61	55,61±6,32	56,34±5,35
MCH	18,85±0,60	20,06±0,67	19,76±0,65	20,5±2,54	18,2±3,33	18,73±2,25	18,21±3,21	19,61±2,51
MCHC	346,3±12,63	340,25±21,12	334,5±15,13	323,5±13,66	335,5±15,22	328,02±15,25	333,56±18,22	350,14±8,64

Примечание: * - различия достоверны при $p \leq 0,05$ в сравнении с интактной группой; ** различия достоверны при $p \leq 0,1$. RBC – количество эритроцитов (1012/L); Hb – гемоглобин (g/L); HCT – гематокрит (%); MCV – средний объем эритроцита (fL); MCH/MCHC – среднее гемоглобина в эритроците/эритроцитах

Динамика показателей красной крови представлена в таблице 3. Количество эритроцитов при ГМ незначительно снижается (на 14,47%, $p \geq 0,05$), восстанавливается при приеме гидроксиформы ОМ к 14 дню введения, в группе, получавшей оксоформу остается сниженным. Нормализация уровня гемоглобина отмечается в группе, принимавшей гидроксиформу ОМ происходит на 14-й день приема препарата. Нормализация менее выражена у крыс, принимавших оксоформу ОМ. Средний объем эритроцита, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, среднее содержание гемоглобина в эритроците, гематокрит оставались неизменными во всех экспериментальных группах.

Нами изучен микроэлементный состав плазмы крови и ряда органов (таблицы 4,5,6,7,8) методом атомно-эмиссионной спектроскопии.

Введение фуросемида сопровождается состоянием гипомagneзиемии и незначительным дисэлементозом: в крови повышается количество фосфора (в 2 раза, $p \leq 0,05$) и железа (на 28,6%), снижается цинка (на 47,9%). На сходную динамику развития дисэлементоза (снижения магния и кальция, повышение фосфора) в сыворотке крови у мышей, лишенных поступления магния в организм указывают авторы [11].

Прием гидроксиформы ОМ, в отличие от оксоформы ОМ, выравнивает содержание магния. Независимо от структурной формы дисбаланс по большинству элементов крови нормализуется (процесс более выражен в группе с гидроксиформой ОМ) за исключением цинка и железа.

Важным является соотношение элементов. Так, соотношение магния и кальция в плазме крови в норме составляет ~ 1:2, при ГМ – 1:4, введении оксоформы ОМ ~ 1:4, введении гидроксиформы ОМ ~ 1:3, что указывает на более быстрое восстановление соотношения после введения гидроксиформы ОМ. Соотношение Са:Р в плазме контрольных животных составляет 2:1, при ГМ – 1:1, введении – оксоформы ОМ 1:1,6 и гидроксиформы ОМ – 2:1. Таким образом, к 10 дню введения препаратов соотношения элементов при введении гидроксиформы ОМ восстанавливаются.

В сердечной ткани количество магния при ГМ практически не изменяется (таблица 5) так же, как калия и фосфора, что согласуется с данными литературы данные о том, что фуросемидная нагрузка не влияет на содержание этих элементов в сердце [1,9]. В ткани сердца значительно повышается содержание кальция (в 2,3 раза, $p \leq 0,05$), что может быть связано с возможным состоянием метаболической кардиомиопатии вследствие воздействия ди-

Таблица 4. Элементный состав сыворотки крови (метод атомно-эмиссионной спектроскопия)

Элементы (мг/л)	Интakтные животные	Группа сравнения (гипомagneзиемия)	Введение ОМ 10 дней	
			Оксоформа ОМ	Гидроксиформа ОМ
Магний	6,5±0,86	3,94±0,68*	4,44±0,25*	5,8±0,15
Калий	23,06±2,6	25,02±2,8	26,1±2,9	25,09±3,8
Кальций	16,2±2,3	13,6±3,4**	20,73±2,5	20,16±2,9
Фосфор	7,82±1,5	16,05±2,3*	12,36±2,2**	10,14±1,3
Железо (мкг/дл)	140,0±12,0	180,0±14,8**	190,0±18,1*	227,1±0,9*
Цинк (мкг/л)	540,1±120,0	364,9±186*	150,63±15,9*	909,47±25,8*
Медь	0,75±0,1	0,94±0,08	0,87±0,06	0,53±0,06

Примечание: * - различия достоверны при $p \leq 0,05$, ** - при $p \leq 0,1$ в сравнении с интактным контролем

Таблица 5. Элементный состав сердечной ткани (метод атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой)

Элементы (мг/л)	Интактные животные	Группа сравнения (гипомагниземия)	Введение оротата магния 10 дней	
			офОМ	гфОМ
магний	5,4±0,5	6,5±1,2	7,6±1,04*	7,8±1,3*
калий	100,0±19,8	120,2±21,0	120,1±15,6	150,3±28,9
кальций	17,4±1,2	40,2±10,3*	46,3±12,1*	15,1±5,6
фосфор	120,0±21,3	140,4±26,4	150,8±51,6	159,1±32,8
железо	4,6±1,15	2,95±0,32#	2,0±0,2*	3,5±0,33
цинк	0,72±0,08	0,62±1,1*	0,31±0,06*	0,81±0,22
марганец	0	0,95±0,08	0	0

Примечание: * - различия достоверны в сравнении с контролем ($p \leq 0,05$). # - различия достоверны при $p \leq 0,1$

Таблица 6. Элементный состав селезенки крыс в эксперименте (атомно-эмиссионная спектроскопия)

Элементы (мг/л)	интактные живот- ные	группа сравнения (гипомагниземия)	Введение оксо- формы ОМ 10 дней	Введение гид- рокси-формы ОМ 10 дней
Магний	3,5±0,9	7,1±2,1*	4,2±0,9	5,6±1,2
Калий	95,0±21,2	170,5±18,7*	89,9±10,6	110,1±19,6
Кальций	7,2±1,2	11,0±2,0*	13,1±1,5*	10,3±1,8*
Фосфор	140,7±22,4	85,2±12,2*	160,0±20,5	150,5±22,6
Железо (мкг/дл)	410,2±10,3	440,0±15,8	120,3±16,5*	350,4±19,6*
Цинк	0,71±0,20	1,08±0,11*	0,71±0,15	0,55±0,12

Примечание: * - различия достоверны при $p \leq 0,05$,

уретика. В литературе есть указания на то, что кардиомиоциты накапливают кальций при различного рода повреждениях [12]. Соотношение элементов кальция и магния составляет в контроле 1:3, при ГМ снижается до 1:6. Интересен факт повышения содержания марганца в миокарде в условиях гипомагниемии, что может указывать на повышенную антиоксидантную активность клеток [14,15].

Введение обеих форм ОМ приводит к повышению содержания магния в миокарде по сравнению с интактной группой: на 40,7% при приеме оксо-формы и на 44,4% при приеме гидроксидной формы ОМ. Гидроксидная форма ОМ нормализует содержание кальция и железа в сердечной ткани, в отличие от оксо-формы ОМ. В связи с этим соотношение магния и кальция не нормализуется. Количество цинка в группе с оксо-формой ОМ снижено в сравнении с интактной группой в 2,3 раза ($p \leq 0,05$). Можно отметить появление меди в миокарде крыс, получавших оксо-форму ОМ (3,4±0,9 мг/л).

Таким образом, введение обеих форм ОМ повышает уровень содержания магния в сердце, но дисбаланс по элементам сохраняется при введении исходной оксо-формы ОМ.

Известно, что магний является мощным активатором Т-клеточного иммунитета [13,15] и его увеличение при приеме гидроксидной формы ОМ может сопровождать активность этого звена системы иммуногенеза.

В селезенке магнидефицитных крыс достоверно увеличивается содержание кальция (в 1,73 раза), калия (в 1,85 раза), магния (в 2,2 раза). После введения препаратов кальций остается повышенным, но в группе с оксо-фор-

мой ОМ – на 81,9%, тогда как в группе с гидроксидной формой ОМ – на 43,1%. Заметно снижение в группе с оксо-формой ОМ количества железа в 3,4 раза ($p \leq 0,05$). Соотношение Mg:Ca в ткани селезенки контрольных животных составляет ~ 1:2, снижается при ГМ ~ 1:1,5; повышается при введении оксо-формы ОМ ~ 1:3, выравнивается при введении гидроксидной формы ОМ ~ 1:2. Соотношение Ca и P в ткани селезенки контрольных животных, при ГМ, введении оксо-формы ОМ и гидроксидной формы ОМ составляет: 1:20, 1:7, 1:12, 1:15 соответственно.

Таким образом, введение гидроксидной формы ОМ более активно стабилизирует содержание элементов в селезенке, чем в группе с оксо-формой ОМ.

Фуросемидная нагрузка сопровождается увеличением в ткани тимуса кальция (в 1,65 раз, $p \leq 0,05$) и магния (в 2,3 раза, $p \leq 0,05$). Введение оксо-формы ОМ ситуацию не меняет, а по количеству кальция даже усугубляет – его количество продолжает увеличиваться (выше контрольных показателей в 2,85 раз, $p \leq 0,05$). Магний после введения гидроксидной формы ОМ остается незначительно повышенным (на 43,75%) по сравнению с контролем, в группе с введением оксо-формы ОМ его количество выше исходного в 2,13 раз ($p \leq 0,05$). Соотношение Mg:Ca в ткани тимуса контрольных животных составляет ~ 1:5, при ГМ ~ 1:4; введении оксо-формы ОМ ~ 1:7, восстанавливается при введении гидроксидной формы ОМ ~ 1:5.

Таким образом, фуросемидная нагрузка сопровождается изменением элементного статуса сердца и органов иммуногенеза. Изменения разнонаправлены в зависимости от органа. Так, количество магния при экспериментальной гипомагниемии снижается в сыворот-

Таблица 7. Элементный состав тимуса крыс в эксперименте (атомно-эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой)

Элементы (мг/л)	интактные животные	группа сравнения (гипомагниемия)	Введение оксо-формы ОМ 10 дней	Введение гидрокси-формы ОМ 10 дней
Магний	1,6±0,6	3,7±1,2*	3,4±1,1*	2,3±0,7**
Калий	52,4±10,3	61,5±12,8	57,3±15,2	42,9±12,2
Кальций	8,8±1,6	14,5±2,1*	25,1±2,5*	11,0±1,4
Фосфор	64,2±13,6	63,5±18,2	64,1±10,8	55,3±11,1
Железо	1,9±0,61	1,4±0,32	1,9±0,34	2,1±0,54
Цинк	2,0±0,91	2,6±1,1	3,4±1,5*	3,5±1,2*

Примечание: * - различия достоверны при $p \leq 0,05$, ** - при $p \leq 0,1$ в сравнении с контролем

ке крови, не изменяется в сердце, повышается в селезенке и тимусе. Соотношения элементов (Mg:Ca, Ca:P) в плазме крови и органах восстанавливаются к регистрируемому периоду в течение 10 дней при введении гидрокси-формы ОМ, но не исходной формы ОМ.

Заключение

Гидрокси-форма ОМ имеет повышенную биологическую доступность и, поэтому, более высокую скорость и полноту компенсации дефицита магния в крови по сравнению с оксо-формой ОМ.

Фуросемидная нагрузка сопровождается гипомагниемией и развивающимся дисэлементозом организма. Изменения элементного статуса разнонаправлены в зависимости от органа. Количество магния при фуросемидной нагрузке снижается в сыворотке крови, не изменяется в сердце, повышается в селезенке и тимусе. Появление в клетках изученных органов в условиях гипомагниемии и на фоне введения таутомеров (оксо- и гидрокси-форм) ОМ таких элементов как медь, марганец, цинк, являющихся кофакторами многих ферментов (например, супероксиддисмутазы), свидетельствует об активном участии в клеточном антиоксидантном ответе. Введение

гидрокси-формы ОМ более значимо выравнивает соотношение микро- и макроэлементов в плазме крови и тканях органов.

Магниевый дефицит сопровождается признаками иммуновоспалительной реакции, лейко- и лимфоцитозом, эозинофилией, снижением количества эритроцитов и понижением уровня гемоглобина. Более раннее и полное восстановление цитологических показателей отмечается в группе животных с введением гидрокси-формы ОМ. ■

Чучкова Н.Н., доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой медицинской биологии ИГМА, **Сметанина М.В.**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры медицинской биологии ИГМА, **Комиссаров В.Б.**, аспирант кафедры медицинской биологии ИГМА, **Канунникова О.М.**, доктор физико-математических наук УдмФИЦ, **Аксенова В.В.**, кандидат физико-математических наук УдмФИЦ, **Кормилина Н.В.**, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской биологии ИГМА, Автор, ответственный за переписку - Чучкова Наталья Николаевна, 426033, Ижевск, ул.Коммунаров, 281, e-mail: mig05@inbox.ru

Литература:

1. Borchgrevink P.C., Holten T., Jynge P. Tissue electrolyte changes induced by high doses of diuretics in rats. *Pharmacology & Toxicology* 1987; 60 (2):77-80.
2. Ryan M.F., Barbour H. Magnesium measurement in routine clinical practice. *Ann Clin Biochem* 1998; 35:449-459.
3. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2012; 8(4): 545-553.
4. Иежица И.Н. Фундаментальные аспекты создания на основе минерала бишо-фит магниесодержащих лекарственных средств (Диссертация доктора биологических наук). Волгоград; 2008: 315.
5. Соловьева Н.В. Сравнительное изучение фармакологической и токсикологической активности стереоизомеров калий магниевого солей аспарагиновой кислоты (Диссертация кандидата фармацевтических наук). Пятигорск; 2004: 169.
6. Желтова А.А. Фармакологическая коррекция дисфункции эндотелия и ишемии миокарда в условиях экспериментального дефицита магния. (Диссертация кандидата медицинских наук). Волгоград; 2012: 189.
7. Tashiro M., Inoe H., Konishi M. Magnesium homeostasis in cardiac myocytes of Mg-deficient rats. *PLoS One*. 2013; 9:8(9):e73171.
8. Канунников О.М., Карбань О.В., Чучкова Н.Н., Мухалин В.В., Комиссаров В.Б., Гильмутдинов Ф.З. Получение, физико-химические и биологические свойства таутомерных наноформ препарата «магнерот». *Нанотехнологии. Наука и производство*. 2014; 4: 80-85.
9. Спасов А.А., Озеров А.А., Иежица И.Н., Харитонов М.В., Кравченко М.С., Желтова А.А. Сравнительная коррекция фуросемидной гипомагниемии различными стереоизомерами органических солей магния.

- Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011; 3:308-10.
10. Stritt S., Nurden P., Favier R., Favier M., Ferioli S., Gotru S.K. et al. Defects in TRPM7 channel function deregulate thrombopoiesis through altered cellular Mg(2+) homeostasis and cytoskeletal architecture. *Nat Commun.* 2016; 29 (7): 11097.
 11. Ortega B., MacWilliams J.R., Dey J.M., Courtright V.B. Hyperphosphatemia, hypocalcemia and increased serum potassium concentration as distinctive features of early hypomagnesemia in magnesium-deprived mice. *Magnes Res.* 2015; 28(4):126-35.
 12. Нейлер В.Г., Дейли М.Дж. Кальций и повреждение кардиомиоцитов. В «Физиология и патофизиология сердца». 1990; Т. 1. С. 556-578.
 13. Циммерман М. Микроэлементы в медицине (по Бургерштайну): Москва, Арнебия; 2006.
 14. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микро- элементов у человека и животных: Санкт-Петербург; 2008.
 15. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология): Москва, Медицина; 1991.