

УДК 616.895.4-036:[616.1+616.379.008.64]-085.356

## РОЛЬ МАГНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ, НЕКОТОРЫХ КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СПОСОБЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

<sup>7</sup>-Гладкевич А. В. (a.v.gladkevich@umcg.nl), <sup>1</sup>-Снежицкий В. А. (snezh@grsmu.by),  
<sup>1</sup>-Тишковский С. В. (tishkovsky@rambler.ru), <sup>2</sup>-Адомайтине В. (virginija-adom@yahoo.com),  
<sup>2</sup>-Лескаускас Д. (dleskauskas@yahoo.com), <sup>3</sup>-Медведева И. В. (tgma@tyumsma.ru),  
<sup>4</sup>-Игумнов С. (sigumnov67@gmail.com), <sup>5</sup>-Арнолдуссен Э. (eddy.arnolddusen@brainlabs.nl),  
<sup>6</sup>-Гладкевич Э. А. (eagladkevich@gmail.com), <sup>7</sup>-Боскер Ф. (f.j.bosker@umcg.nl),  
<sup>3</sup>-Раева Т. В. (tgma@tyumsma.ru), <sup>3</sup>-Санников А. Г. (Sannikov@72.ru),  
<sup>3</sup>-Дороднева Е. Ф. (tgma@tyumsma.ru)

<sup>1</sup> Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup> University of Healthy Sciences, Каунас, Литва

<sup>3</sup> Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация

<sup>4</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>5</sup> Научно-производственное предприятие Brainlabs BV, Нидерланды

<sup>6</sup> Университет Гронингена (Hanzehogeschool), Нидерланды

<sup>7</sup> Университетский медицинский Центр Гронингена, Государственный университет Гронингена, Нидерланды

*В обзоре представлены новейшие результаты мировых исследований, касающиеся физиологии магния в организме человека, а также значения магния в патогенезе депрессивных расстройств, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета. Предложен эксклюзивный метод коррекции дефицита магния при помощи разработанного авторами супплемента Оптинерв. Намечены дальнейшие пути более детального исследования молекулярных механизмов добавок магния в качестве супплемента, как мультицентровое международное исследование.*

**Ключевые слова:** магний, депрессивные расстройства, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, суппленменты магния, Оптинерв.

По оценкам ВОЗ, в странах с высоким уровнем доходов затраты, связанные с такими заболеваниями, как униполярная депрессия, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), болезнь Альцгеймера, составляют более 25% расходов в структуре общей заболеваемости [79]. Анализ питания населения, особенно в высокоразвитых странах, показал, что современные продукты изготавливаются индустрией питания преимущественно из рафинированных ингредиентов, из которых удалена при промышленной обработке большая часть ценных веществ: витаминов, микроэлементов. Характерно также употребление высококалорийной пищи с низким содержанием микронутриентов, включая минералы, в том числе магний и цинк, витамины, снижение потребления фруктов и овощей [57]. Потеря минералов идет и за счет рафинирования продуктов питания, и за счет удаления их из питьевой воды в процессе очистки, дистилляции и десалинизации. Дефицит магния встречается значительно чаще, чем принято думать. В ежедневном рационе мало продуктов, содержащих магний. К недостатку магния в организме также приводят неправильный образ жизни, похудение с применением одностороннего пищевого рациона, жирная пища, неправильное питание (избыток сладостей и продуктов из белой муки, жареных и жирных блюд), питание с большим содержанием кальция или недостаток витаминов В1, В2 и В6, алкоголизм, курение, избыток фосфатов, употребление слабительных средств и диуретиков, некоторых антибиотиков, экстремальные виды спорта, беременность, кормление грудью, хронический стресс и экологические катаклизмы (большую часть своих запасов магния организм тратит на борьбу со смогом, задымленностью, стрессом, пестицидами и т. д.). По мере старения и приобретения социальных болезней

(ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа, ишемическая болезнь сердца) люди употребляют меньше пищи, содержащей магний (орехи, семечки и др.), а больше продуктов, содержащих белки и жиры и принимают больше лекарственных препаратов, истощающих запасы магния. Алкоголь, токсикомания, наркомания, распространенные в наше время, усугубляют ситуацию – приводят к еще большим потерям магния. В этом обзоре мы рассмотрим роль и нарушение обмена магния в развитии депрессивных расстройств, при СД, ССЗ и возможность их коррекции.

### Физиология и гомеостаз магния

Магний – один из важных биогенных элементов, который в значительных количествах содержится в тканях животных и растений. Магний – макроэлемент, который по количеству содержания в организме занимает четвертое место после натрия, калия и кальция. В организме взрослого человека содержится около 25 г магния. Ионы магния играют важнейшую роль в процессах регуляции практически всех органов и систем. Неопределимо его участие в энергетическом, пластическом и электролитном обменах. Магний выступает в роли регулятора клеточного роста, необходим на всех этапах синтеза белковых молекул. Он является облигатным кофактором более 325 ферментных систем. Магний – незаменимый элемент триады Са, Р, Mg, обмен которых тесно взаимосвязан. Он принимает участие в обмене фосфора, энергетическом обмене, синтезе АТФ, обмене углеводов, регулирует гликолиз, уменьшает накопление лактата, участвует в построении костной ткани, обеспечивает функциональную способность нервной и мышечной ткани [13, 34, 64, 78]. Магний способствует фиксации калия в клетке и обеспечивает поляризацию клеточ-

ной мембраны. При регулировании мышечной возбудимости магний является естественным антагонистом Са. Магний служит фактором расслабления миоцита, так как активный транспорт Са в цистерны, обеспечивающий снижение его концентрации в цитоплазме и приводящий к прекращению взаимодействия сократительных белков, осуществляется за счет гидролиза АТФ с участием кальций-магний зависимой АТФ-азы саркоплазматического ретикулума. Кроме того, магний конкурирует с Са на селективных каналах мембраны клетки и на месте связывания кальция на сократительном аппарате миоцитов. Таким образом, получается, что магний является тем элементом, который играет важную роль и в энергетике организма. Кроме того, магний является важным кофактором некоторых аденилатциклаз, фосфатаз и фосфорилаз, участником трансфосфорилирования, что связывает его и с фосфором в организме. Магний очень важен для нормальной активности клеточных мембран, способствуя всасыванию фосфора, калия, витаминов группы В, С, Е в кишечнике, при недостатке магния из организма выводится калий, что приводит к усталости, упадку сил и слабости при жаре. Кроме того, внутриклеточный магний на 80-90% находится в комплексе с АТФ, нуклеотидом, являющимся универсальным переносчиком и основным аккумулятором энергии в живых клетках.

#### Дефицит магния в организме

Магний действует как вольтаж-зависимый антагонист и не конкурентный ингибитор N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) рецепторов и ионных каналов, включая кальциевые каналы (рисунок 1). Дефицит магния вызывает увеличенную токсичность глутамата и вход кальция в клетки [3, 63]. Сниженная внутриклеточная концентрация свободного  $Mg^{2+}$  снижает синтез АТФ и его использование для поддержания ионного градиента через энзим  $Na^+/K^+$ -АТФ-азу [3]. Более того, сниженная концентрация  $Mg^{2+}$  внутри клеток нарушает стабильность клеточных мембран через увеличенную продукцию свободных радика-

лов [12,35]. Кроме того, дефицит магния связан с открытием  $Ca^{2+}$  каналов, увеличенной активацией постсинаптических NMDA рецепторов, увеличенной оксидацией клеточных мембран, также повышенным высвобождением нейротрансмиттеров и нейропептидов, таких как глутамат и субстанция-Р, и активацией ключевого фактора транскрипции воспаления NF- $\kappa$ B (универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла) [5, 17, 75]. Цитотоксичность глутамата может опосредованно вызывать повреждение нейронов, которое встречается при нейродегенеративных заболеваниях [46, 60]. Катион-ионный канал TRPM7 (Transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 7), которой играет важную роль в гомеостазе  $Mg^{2+}$  и жизнедеятельности клеток, является критическим медиатором аноксической гибели клеток [66]. Открытие TRPM7 канала лежит в основе снижения опосредованной NMDA рецепторами продукции NO свободных радикалов.

Магний всасывается в тонком кишечнике при участии витамина D примерно на 40% от его поступления с пищей. Избыток фитиновой кислоты и жирных кислот, а также алкоголь отрицательно влияют на его абсорбцию. Магний интенсивно экскретируется почками, однако регуляторные системы организма направлены на сохранение постоянной концентрации магния, поэтому эффективность канальцевой реабсорбции может достигать 95%. Почки варьируют экскрецию магния в равновесном по отношению к поступлению этого электролита режиме, в широчайшем диапазоне от 1 до 250 мг в день. Кальций и магний конкурируют при реабсорбции, что обуславливает их тесную связь при поступлении в организм. Дефицит магния достаточно сложно диагностировать в клинической практике. Референтные значения уровня магния в плазме, эритроцитах и в моче составляют 0.75-1.05 mmol/L [80], 1.65-2.65 mmol/L, и 3.00-5.00 mmol/day [71], соответственно. Легкодоступный в клинике анализ крови не дает полной информации о содержании магния в организме, поскольку сни-

жение концентрации магния может быть компенсировано его высвобождением из депо костей. Тем не менее, при обнаружении концентрации ниже 0,75 ммоль/л в плазме крови практически можно поставить диагноз дефицита магния. Результаты эпидемиологических исследований демонстрируют, что дефицит магния действительно играет важную роль в развитии различных ССЗ и нейропсихиатрических заболеваний, особенно связанных с возрастом. Много пациентов пожилого возраста страдают от ССЗ, СД и нейропсихиатрических болезней, а также чувствуют недостаток энергии или упадок сил. Последнее может быть связано со сниженной доступностью АТФ в стареющих клетках, что, вероятно, связано с внутриклеточным дефицитом

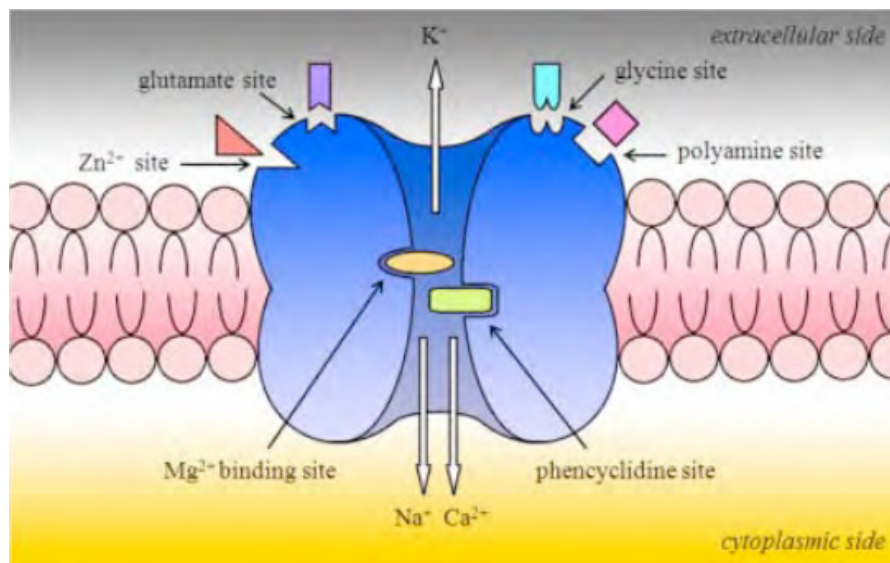


Рисунок 1. – Схема NMDA рецептора и его лигандсвязанных позиций. NMDA рецептор состоит из четырех субъединиц. Антагонисты NMDA рецептора, такие как  $Mg^{2+}$  и фенциклидин блокируют ионные каналы в разных положениях

магния. Действительно, снижение экстрацеллюлярного магния связано с внутриклеточным ацидозом в клетках мозга и соответственным уменьшением депо энергии [6, 74]. Одним из объективных методов оценки интрацеллюлярного уровня магния является метод фосфор-магнитно-резонансной спектроскопии (31P-MRS), при котором уровень магния определяется через химическую фазу, вызванную связыванием  $Mg^{2+}$  с фосфатами, главным образом с АТФ, фосфокреатинином и неорганическими фосфатами, используя калибровочную кривую, специально разработанную для оценки концентрации  $Mg^{2+}$  в головном мозге [38]. Другими методами оценки дефицита магния является определение  $Mg^{2+}$  в сыворотке крови, в эритроцитах и в моче [71,72].

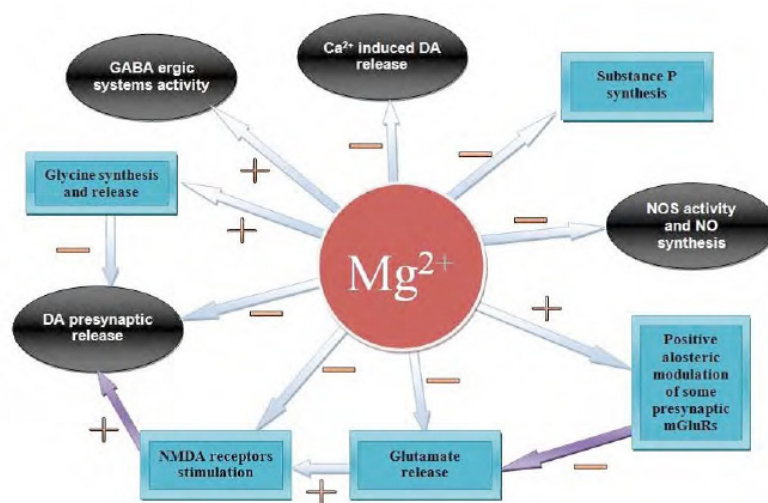
#### **Роль магния в патогенезе униполярного депрессивного расстройства**

Депрессивные расстройства составляют около 40% всех нейropsychиатрических заболеваний [79]. Кроме основных симптомов депрессии, в том числе сниженного настроения и недостатка энергии, часто присутствуют другие симптомы, такие как увеличенный или сниженный аппетит, уменьшение или увеличение массы тела, а также нарушения сна. Эмоциональная реактивность часто варьирует от трудностей в социальных проблемах, внезапных огорчений, разочарований до эмоциональных срывов, уныния и тоски, и, напротив, могут иметь место симптомы, такие как полное отсутствие желаний, интересов и чувств. Чувства вины и тоски могут быть настолько выраженными, что часто приводят к суицидальной идеации и в финале могут завершиться суицидом. Большой проблемой является также резистентная форма депрессии, которая диагностируется при отсутствии эффекта на два различных режима лечения антидепрессантами. Авторами продемонстрирована увеличенная концентрация альдостерона при депрессии, что может вызывать дефицит магния [52]. Регуляция баланса магния в организме вовлекает динамические изменения чувствительности минералкортикоидных рецепторов, а также адренергические механизмы, как например снижение уровня магния в плазме крови после острой активации бета-адренорецепторов адреналином или салбутамолом у людей [76], тем самым указывая, что стресс является важным фактором в генезе дефицита магния. Хорошо известно, что сниженная концентрация  $Mg^{2+}$  в центральной нервной системе приводит к неврологическим дисфункциям, которые могут быть достоверным показателем дефицита магния [43,80]. Исследованиями [10,11] было подтверждено снижение концентрации магния в цереброспинальной жидкости у пациентов, страдающих депрессивными расстройствами. В другом исследовании было обнаружено увеличение коэффициента  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$  в цереброспинальной жидкости у пациентов, страдающих депрессивными расстройствами [45]. Важным фактом является и то, что при использовании 31P-MRS было продемонстрировано снижение кон-

центрации  $Mg^{2+}$  в головном мозге у пациентов с депрессией, резистентной к лечению селективными ингибиторами обратного захвата серотонина [54].

#### **NMDA рецепторы**

Дефицит магния оказывает неблагоприятное влияние на нейроны, вызывая открытие NMDA связанных кальциевых каналов [7]. NMDA глутамат ионные каналы мембран нервных клеток в покое блокируются ионами  $Mg^{2+}$  [15, 37, 40, 44] (рис. 2). В синапсах гиппокампуса блокада NMDA зависимых ионных каналов снимается активацией протеинкиназы С без изменения мембранного потенциала [50]. Деактивация протеинкиназы С происходит при участии АТФ в присутствии  $Mg^{2+}$  [56]. Учитывая, что дефицит магния может вести к снятию  $Mg^{2+}$  блокады NMDA зависимых каналов, тем самым увеличивать вход кальция в клетку. А это, в свою очередь, может вести к генерации токсических  $O_2$  и  $NO$  производных [18, 77]. В одном из ранних исследований было сообщено о снижении общего магния в плазме крови у пациентов с депрессией с последующим увеличением его уровня после электрошоковой терапии или при пероральном назначении триптофана [21]. В ряде исследований сообщается, что острое введение антагониста NMDA рецепторов кетамина моментально уменьшает симптомы депрессии [16,55,81]. Таким образом,  $Mg^{2+}$  можно рассматривать как природный блокатор NMDA зависимых кальциевых каналов.



**Рисунок 2. – Схематическое представление взаимодействия  $Mg^{2+}$  с глутаматом, ГАМК, дофамином и субстанцией P при опиатной зависимости. Обратите внимание, что ингибирование дофаминергической передачи повышенным  $Mg^{2+}$  не поддерживает удовольствие как таковое**

#### **Чувствительность к стрессу**

Острый стресс связан с повышением уровня магния в плазме крови с последующей повышенной экскрецией его с мочой [43]. Переход магния из внутриклеточного пространства во внеклеточное, вызванный острым стрессом, может иметь защитный эффект и, напротив, хронический стресс может приводить к прогрессирующему дефициту внутриклеточного магния, вызывая негативные эффекты на состояние здоровья человека [47]. Низкий  $Mg^{2+}/Ca^{2+}$  коэффициент облегчает высвобождение

катехоламинов в ответ на стресс [19, 67], жирные же кислоты, высвобожденные путем  $\beta$ -адренорецептор-индуцированного липолиза из плохо диссоциируемых комплексов с ионами магния, в дальнейшем снижают биодоступность магния. Дефицит магния также усиливает высвобождение вазоконстриктивных факторов и факторов агрегации тромбоцитов, увеличивает коэффициент тромбоксан/простагландин и в целом увеличивает внутрисосудистую коагуляцию крови [27, 33, 65, 68, 69]. В экспериментах на мышах показано, что дефицит магния увеличивает тревожность и повышает транскрипцию кортикотропин-релизинг фактора в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса, а также увеличивает уровень АКТГ в крови, указывая тем самым на активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси [24]. Этот механизм недостаточно ясен, он может вовлекать глутамат, ангиотензин II, катехоламины, серотонин и эстрогены. В экспериментах на крысах было показано, что глутамат стимулированное выделение кортикотропин-релизинг фактора нивелируется добавлением  $Mg^{2+}$  в культивируемые нейроны миндалевидного тела [9]. Магний также снижает уровень АКТГ и снижает адренкортикальную чувствительность. Так как интрацеребровентрикулярное введение ангиотензина II увеличивает секрецию АКТГ и аргинин-вазопрессина через стимуляцию кортикотропин-релизинг фактора, предполагается, что магний индуцирует супрессию активности оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (HPA-axis) противоположно эффектам ангиотензина II. Эксперименты на мышах с дефицитом магния показали, что низкий уровень магния в крови связан с повышением содержания норадреналина в крови экспериментальных животных [36, 51]. В исследовании Henrotte и сотрудников (1997) сообщено, что магний оказывает супрессивное действие на норадренергическую активность в locus coeruleus и что дефицит магния повышает чувствительность к стрессу. Магний участвует как кофактор в синтезе серотонина, повышая активность серотониновых рецепторов и оказывая тем самым прямое стимулирующее действие на 5-HT<sub>1A</sub> рецептор опосредованную нейротрансмиссию [4, 39, 70]. Серотонин участвует в регуляции гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы через его действие на пролактин, аргинин-вазопрессин, кортикотропин-релизинг фактор и АКТГ [48].

#### **Клинические исследования использования supplements магния**

Несмотря на интенсивные исследования [26, 30, 31], много пациентов с резистентной формой депрессии, соответствующих критериям ремиссии, имеют резидуальные симптомы, которые влияют на качество жизни [32], указывая тем самым, что необходимо более эффективное, с минимальным побочным действием, лечение этой группы пациентов. Проведен ряд исследований, касающихся терапевтического эффекта дополнительного введения магния. Случай из практики [28] показывает быстрое улучшение состояния (менее 7 дней) у пациентов с депрессивными расстройствами, используя 125-300 мг магния перорально (в форме глицината и таурината) 3-4 раза в день во время приема пищи и перед сном. Плацебо контролируемое исследование при синдроме хронической усталости, расстройстве, связанном с атипичной формой депрессии, показало, что внутримышечное введение магния оказывает положительный эффект в отношении уровня энер-

гии, болевых симптомов и эмоциональных реакций [23]. Отмечено также положительное действие внутривенного введения сульфата магния на депрессивную симптоматику и парестезии у пациентов с Gitelman syndrome [29]. Далее в работе Bagagan-Rodriguez (2008) было показано, что дополнительное назначение магния сравнимо по эффекту с имипрамином в лечении симптомов депрессии у пациентов пожилого возраста, страдающих СД 2 типа [14].

#### **Магний и сердечно-сосудистая система**

Магний является естественным блокатором кальциевых каналов и также антагонистом натрия, регулируя таким образом трафик катионов через различные ионные каналы. Магний является также кофактором Na-K-АТФ насоса, который поддерживает на должном уровне мембранный потенциал во всех клетках организма, включая кардиомиоциты. В этом смысле нарушение гомеостаза магния может изменять возбудимость миокарда или менять функциональность внутренней мембраны кардиомиоцитов, которое влияет на эффективный и относительный рефрактерный период [41]. Таким образом, недостаточная концентрация магния в сыворотке крови и тканях может привести к различным аритмиям сердца, таким как вентрикулярная тахикардия, фибрилляция желудочков, удлинению интервала QT и полиморфной желудочковой тахикардии, предсердной и желудочковой экстрасистолии. Все эти нарушения могут вести к внезапной смерти от остановки сердца. С другой стороны, введение магния пролонгирует атриовентрикулярный conduction time, тогда как низкая концентрация в сыворотке крови увеличивает автоматизм синусового узла [41]. Терапия хронической сердечной недостаточности препаратами дигиталиса также может приводить к увеличенной потере внутриклеточного и сывороточного магния [64]. Рядом исследований продемонстрировано, что низкая концентрация магния в сыворотке крови коррелирует с увеличением массы левого желудочка, которое является значимым предиктивным фактором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [61]. Результаты недавних исследований показывают, что существует статистически значимая взаимосвязь между высоким потреблением магния и риском ССЗ, и этот риск снижен до 15% у людей, потребляющих повышенные количества магния с пищей [58]. К дефициту магния в организме приводит повышение уровня катехоламинов, альдостерона и вазопрессина, а также повышенная экскреция с мочой при применении диуретиков, препаратов дигиталиса. Снижение потребления магния с пищей и низкий уровень магния в пищевой воде являются факторами риска развития гипертензии, атеросклероза, воспалительных процессов и также внезапной смерти от остановки сердца. Это подтверждается работами, в которых приводятся исследования взаимосвязи частоты ССЗ и употребления жесткой воды. Потребление жесткой воды, воды, содержащей относительно высокие концентрации кальция и магния, отрицательно коррелирует со смертностью от ССЗ, как было показано последовательными исследованиями группой экспертов ВОЗ 1957-1979 [20]. Такие эффекты вызываются увеличением концентрации магния, которая ограничивает частоту гипертензии, сердечных аритмий и атерогенеза. Хотя часто упоминается, что в странах Западной Европы имеет место хронический дефицит магния в диете. Исследования показывают, что и в

других странах может легко развиваться патология, связанная с недостатком магния в диете или питьевой воде. В обществе, которое имеет низкий уровень заболеваемости ССЗ, артериальной гипертензией, инсультами, в целом имеется достаточно высокий уровень потребления магния с пищей и питьевой водой, но как только люди из таких стран эмигрируют в те страны, где наблюдается дефицит магния в диете, частота развития сердечно-сосудистой патологии у них становится одинаковой в сравнении с населением этих стран. Низкое потребление магния связано с высоким артериальным давлением, кальцификацией мягких тканей, формированием атеросклеротических бляшек в артериях и уплотнением артерий, повышенным уровнем холестерина. Более того, воспалительные процессы, связанные с дефицитом магния, могут также приводить к увеличению уровня свободных радикалов, что вносит дополнительный вклад в развитие артериальной гипертензии [59]. Исследования с применением магниевых селективных электродов показали статистически значимое снижение ионизированного магния в сыворотке крови у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, атеросклерозом, а также у пациентов, перенесших инсульт. Эксперименты на крысах показывают, что дефицит магния в диете вызывает васкулярное ремоделирование, связанное с гипертензией и атеросклерозом [7]. Carotid Intima Media Thickness (СІМТ), как индекс развития атеросклероза, связанный с увеличением риска сердечно-сосудистой патологии, нормализовался после суплементации препаратами магния у пациентов с ишемической болезнью сердца. Также была показана обратная корреляция СІМТ и уровня сывороточного Mg<sup>+</sup> у пациентов с ишемической болезнью сердца [73]. Гипомагниемия связана также с развитием фибрилляции предсердий после хирургических вмешательств на сердце. Внутривенное введение препаратов магния улучшает контроль частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий, а сниженный уровень магния увеличивает дозу дигоксина, требуемого для контроля сердечных сокращений и повышает порог для дигоксинсвязанных аритмий сердца [41]. Последующие исследования также подтверждают статистически значимую взаимосвязь между потреблением магния с пищей и частотой ССЗ, хотя механизмы такого действия магния еще в достаточной мере не выяснены [41, 62]. Результаты Altura's group study показали, что кратковременный дефицит магния приводит к повышенной активации изоформ протеинкиназы С в гладкомышечной ткани левого желудочка и аорты, сыворотке крови, а также к высвобождению специфических цитокинов и повышению активности NF-κB в гладкомышечных клетках аорты и левого желудочка [8]. Эти данные указывают на связь дефицита магния и воспалительного процесса в разных отделах сердца, и как результат – ухудшение функции сердца. Это было первое исследование, продемонстрировавшее активацию всех классов протеинкиназы С в гладкомышечных клетках сердца и аорты при дефиците магния. Далее в эксперименте на животных было показано, что добавление магния к питьевой воде в количестве 15 мг на литр в день и к диете 100 мг в день восстанавливает активность протеинкиназы С до нормального уровня [8]. Более подробно и достаточно хорошо представлены механизмы влияния магния на сердечно-сосудистую систему в статье Говорина и Филева (2012) [2].

### *Препараты магния в кардиологии*

Препараты магния давно используются как антиаритмические средства, сочетающие свойства антиаритмиков I (мембраностабилизирующие) и IV классов [2]. Достаточно давно известна эффективность внутривенного введения магния для купирования желудочковой экстрасистолии. Это связано не только с восполнением магниевого внутриклеточного дефицита, но и с его электрофизиологическим действием. Хорошо известно положительное действие сульфата магния при гипертонической болезни при внутримышечном и внутривенном введении. Магния сульфат расширяет сосуды почек, мозга, глаз и др. Этим, а также снижением содержания магния в крови пациентов с гипертонической болезнью и большой ролью ионов магния в организме (в частности, в обмене катехоламинов) объясняется терапевтический эффект магния сульфата при гипертонической болезни.

### *Магний и сахарный диабет*

Как при СД 2 типа, так и при СД 1 типа присутствуют гипомагниемия, гипермагниурия и низкий уровень магния в тканях. Многочисленными причинами низкого уровня магния при СД могут быть диета с низким содержанием магния; осмотический диурез, приводящий к высокой экскреции магния; инсулинорезистентность, которая влияет на внутриклеточный транспорт Mg<sup>2+</sup> и приводит к повышенной потере внеклеточного магния; использование диуретиков, которые способствуют потере магния; диабетические нейропатии и снижение канальцевой реабсорбции в связи с инсулинорезистентностью [62]. Кроме того, дефицит магния коррелирует с более высоким уровнем TNFα, который также может способствовать пострецепторной инсулинорезистентности [25]. Исследования показывают, что хоть и не полностью охарактеризованы механизмы инсулина, необходимо увеличивать уровень содержания клеточного магния при такой патологии, как СД, где функционирование инсулина нарушено и клеточный уровень магния заметно снижен. Во время тяжелой гипергликемии почки теряют способность реабсорбировать Mg<sup>2+</sup>, выделяя слишком много катиона с мочой, что еще больше снижает уровень сывороточного Mg<sup>2+</sup> [22]. Наблюдались также значительные отрицательные корреляции между магнием и глюкозой в плазме натощак. Dasgupta и сотрудники (2012) подробно детализировали имеющиеся патологические осложнения у 150, не являющихся критическими, пациентов с СД 2 типа и действие потребления магния. Пациенты с гипомагниемией имели почти на 20% больше случаев ретинопатии и на 35% больше случаев язв на ногах. В результате приема магния пациенты с низким уровнем внутриклеточного Mg<sup>2+</sup> и диабетической периферической нейропатией испытали улучшение нервной проводимости [25]. Nurses' Health Study и Health Professionals' Follow-up Study исследовали факторы риска развития СД 2 типа у 127 932 субъектов исследования без наличия в анамнезе СД, ССЗ и обнаружили, что риск был гораздо больше у субъектов с более низким уровнем потребления магния. Точно так же the Iowa Women's Health Study показало, что потребление большего количества цельных зерновых, пищевых волокон и магния снижает риск развития СД у женщин в будущем [22].

Одним из основных осложнений СД 2 типа является диабетическая ретинопатия. Эта патология является одной из ведущих причин слепоты, при

этом гипомагнемия встречается с повышенной частотой у пациентов с СД 2 типа [42]. В одном из проведенных исследований определяли сывороточный уровень  $Mg^{2+}$  у 120 пациентов, где 30 были с СД 2 типа без ретинопатии, 30 были с СД 2 типа с ретинопатией и 60 без СД 2 типа и ретинопатии. Результаты показывают, что у пациентов с СД без ретинопатии имелся низкий уровень сывороточного  $Mg^{2+}$ , а у пациентов с ретинопатией – очень низкий уровень сывороточного  $Mg^{2+}$  [42]. Так как диабетическая ретинопатия имеет сильный воспалительный компонент, эти результаты показывают, что гипомагнемия может выступать в качестве фактора риска диабетической ретинопатии, возможно, негативно модулируя лежащее в основе воспаление.

#### **Препараты магния при сахарном диабете**

Недавнее исследование сотрудников Института Питания РАН показало, что диетотерапия с добавлением магния (минеральный комплекс) в форме аспарагината приводит к значительному улучшению метаболических параметров и клинической симптоматики у пациентов с СД 2 типа [44]. Заслуживает внимания сообщение Бегма и Бегма (2012) по исследованию комплексного препарата калий/магний аспарагинат (Берлин Хеми) по 250 мл внутривенно капельно – 14 дней у пациентов с СД, осложненным полинейропатией. Значительный положительный эффект от проводимого лечения наблюдался у пациентов с выраженной нейропатией на фоне высокой гликемии. Менее выраженный эффект наблюдался у пациентов с длительным стажем диабета. Авторы исследования полагают, что комплексное лечение полинейропатии у пациентов с СД, включающее препарат калия и магния, уменьшает проявления нейропатии [1]. Положительный эффект наблюдался в течение 14 дней, а как долго он сохранялся, авторы исследования не указывают. Возможно,

в таком случае обосновано назначение суплементов магния в качестве поддерживающей терапии.

#### **Заключение**

Так как суплементы магния относительно дешевы и практически не имеют нежелательных побочных эффектов, это был бы идеальный выбор для лечения депрессивных расстройств и как дополнительная терапия при ССЗ, СД. Нами наблюдался положительный эффект при применении суплементов магния у пациентов с депрессией (данные не опубликованы). Хорошо известны положительные результаты при применении препаратов магния в кардиологии (аспаркам, панангин). Вместе с тем остаются проблемы с биодоступностью магния в суплементах. Ряд исследований при пероральном назначении суплементов магния, таких как оксид магния, сульфат магния и хлорид магния, демонстрируют только лишь умеренную биодоступность. Исследования хелатированных форм магния, таких как  $Mg-L$ -threonine 126mg и магния биглицинат, показали лучшую биодоступность. Широко рекламируемые в настоящее время препараты магния, такие как магне-В6 и магнерот, на самом деле не имеют достаточных научных данных подтверждения их клинической эффективности. Сотрудниками Университетского Медицинского центра Гронинген и научно-производственного предприятия BrainNutrients BV, Нидерланды, разработан и производится новый эксклюзивный препарат магния Оптинерв, который обладает наибольшей степенью биодоступности магния, и который уже получил достаточную популярность как суплемент в странах Западной Европы. Планируется провести дальнейшее изучение молекулярных механизмов действия препарата Оптинерв при сотрудничестве с Каунасским Университетом, Гродненским государственным Медицинским университетом и Тюменским государственным медицинским университетом.

#### **Литература**

1. Бегма, А. Н. Коррекция метаболических нарушений у пациентов сахарным диабетом в лечении дистальной полинейропатии / А. Н. Бегма, И. В. Бегма // Трудный пациент. - 2012. - Т. 10. - № 4. - С. 33-37.
2. Говорин, А. В. Препараты магния при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / А. В. Говорин, А. П. Филёв // Актуальные вопросы клинической фармакологии. - 2012. - № 8. - С. 463-468.
3. Aarts, M. M. TRPM7 and ischemic CNS injury / M. M. Aarts, M. Tymianski // Neuroscientist. - 2005. - № 11(2). - P. 116-123.
4. Abaamrane, L. Long-term administration of magnesium after acoustic trauma caused by gunshot noise in guinea pigs / L. Abaamrane [et al.] // Hear Res. - 2009. - Vol. 247. - P. 137-145.
5. Altura, B.M. Low extracellular magnesium ions induce lipid peroxidation and activation of nuclear factor-kappa B in canine cerebral vascular smooth muscle: possible relation to traumatic brain injury and strokes / B. M. Altura [et al.] // Neurosci Lett. - 2003. - Vol. 341. - № 3. - P. 189-192.
6. Altura, B. M. Role of brain  $[Mg^{2+}]$  in alcohol-induced hemorrhagic stroke in a rat model: a  $^{31}P$ -NMR in vivo study / B. M. Altura [et al.] // Alcohol. - 1995. - № 12. - P. 131-136.
7. Altura, B. M. Short-term magnesium deficiency upregulates sphingomyelin synthase and p53 in cardiovascular tissues and cells: relevance to the de novo synthesis of ceramide / B. M. Altura [et al.] // Am J Physiol. Heart and Circulatory

#### **Literatura**

1. Begma, A. N. Korrekciya metabolicheskix narushenij u bol'ny'x saxarny'm diabetom v lechenii distal'noj polinejropatii / A. N. Begma, I. V. Begma // Trudny'j pacient. - 2012. - Т. 10. - № 4. - S. 33-37.
2. Govorin, A. V. Preparaty' magniya pri zabolevaniyax serdechno-sosudistoj sistemy' / A. V. Govorin, A. P. Filyov // Aktual'ny'e voprosy' klinicheskoy farmakologii. - 2012. - № 8. - S. 463-468.
3. Aarts, M. M. TRPM7 and ischemic CNS injury / M. M. Aarts, M. Tymianski // Neuroscientist. - 2005. - № 11(2). - P. 116-123.
4. Abaamrane, L. Long-term administration of magnesium after acoustic trauma caused by gunshot noise in guinea pigs / L. Abaamrane [et al.] // Hear Res. - 2009. - Vol. 247. - P. 137-145.
5. Altura, B.M. Low extracellular magnesium ions induce lipid peroxidation and activation of nuclear factor-kappa B in canine cerebral vascular smooth muscle: possible relation to traumatic brain injury and strokes / B. M. Altura [et al.] // Neurosci Lett. - 2003. - Vol. 341. - № 3. - P. 189-192.
6. Altura, B. M. Role of brain  $[Mg^{2+}]$  in alcohol-induced hemorrhagic stroke in a rat model: a  $^{31}P$ -NMR in vivo study / B. M. Altura [et al.] // Alcohol. - 1995. - № 12. - P. 131-136.
7. Altura, B.M. Short-term magnesium deficiency upregulates sphingomyelin synthase and p53 in cardiovascular tissues and cells: relevance to the de novo synthesis of ceramide / B. M. Altura [et al.] // Am J Physiol. Heart and Circulatory

physiology. - 2010. - Vol. 299. - № 6. - P. 2046-2055.

8. Altura, B. M. Short-term Mg deficiency upregulates protein kinase C isoforms in cardiovascular tissues and cells; relation to NF- $\kappa$ B, cytokines, ceramide salvage sphingolipid pathway and PKC-zeta: hypothesis and review / B.M. Altura [et al.] // *Intern J Clin Exp Med.* - 2014. - № 7. - P. 1-21.

9. Amyard, N. Brain catecholamines, serotonin and their metabolites in mice selected for low (MGL) and high (MGH) blood magnesium levels / N. Amyard [et al.] // *Magnes Res.* - 1995. - № 8. - P. 5-9.

10. Banki, C. M. Aminergic studies and cerebrospinal fluid cations in suicide / C. M. Banki, M. Arató, C. D. Kilts // *Ann N Y Acad Sci.* - 1986. - Vol. 487. - P. 221-230.

11. Banki, C. M. Cerebrospinal fluid magnesium and calcium related to amine metabolites, diagnosis, and suicide attempts / C. M. Banki [et al.] // *Biol Psychiatry.* - 1985. - Vol. 20. - № 2. - P. 163-171.

12. Bara, M. Potassium, magnesium and membranes. Review of present status and new findings / M. Bara, A. Guiet-Bara // *Magnesium.* - 1984. - № 3. - P. 215-225.

13. Barbagallo, M. Magnesium and aging / M. Barbagallo, L. J. Dominguez // *Curr Pharm Des.* - 2010. - Vol. 16. - № 7. - P. 832-839.

14. Barragán-Rodríguez, L. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial / L. Barragán-Rodríguez, M. Rodríguez-Morán, F. Guerrero-Romero // *Magnes Res.* - 2008. - Vol. 21. - № 4. - P. 218-223.

15. Bear, M. F. Neurotransmitter Systems / M. F. Bear, B. W. Connors, M. A. // *Paradiso In: Neuroscience Exploring the brain*, 2nd ed. - Baltimore MD, Lippincot Williams and Wilkins, 2001. - P. 131-162.

16. Berman, R. M. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients / R. M. Berman [et al.] // *Biol Psychiatry.* - 2000. - Vol. 47. - № 4. - P. 351-354.

17. Billard, J. M. Ageing, hippocampal synaptic activity and magnesium / J. M. Billard // *Magnes Res.* - 2006. - Vol. 19. - № 3. - P. 199-215.

18. Blaylock, R. L. Food additive excitotoxins and degenerative brain disorders / R. L. Blaylock // *Medical Sentinel.* - 1999. - № 4. - P. 212-214.

19. Caddell, J. Plasma catecholamines in acute magnesium deficiency in weanling rats / J. Caddell [et al.] // *J Nutr.* - 1986. - Vol. 116. - № 10. - P. 1896-1901.

20. Calderon, R.L. Draft for review and comments. Water hardness and cardiovascular disease: A review of epidemiological studies 1957-79 / R. L. Calderon, G. F. Craun // *Rolling Revision of the WHO Guidelines for Drinking-Water Quality.* - World Health Organization, August 2004. - 18 p.

21. Carafoli, E. Calcium-a universal carrier of biological signals / E. Carafoli // *FEBS J.* - 2005. - Vol. 272. - № 5. - P. 1073-1089.

22. Chaudhary, D. P. Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: a review / D.P. Chaudhary, R. Sharma, D. Bansal // *Biol Trace Elem Res.* - 2010. - Vol. 134. - P. 119-129.

23. Cox, I. M. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome / I. M. Cox, M. J. Campbell, D. Dowson // *Lancet.* - 1991. - Vol. 337 (8744). - P. 757-760.

24. Cratty, M. S. N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated corticotropin-releasing factor (CRF) release in cultured rat amygdala neurons / M. S. Cratty, D.L. Birkle // *Peptides.* - 1999. - Vol. 20. - № 1. - P. 93-100.

25. Dasgupta, A. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus/ A. Dasgupta, D. Sarma, U.K. Saikia // *Indian J Endocrinol Metab.* - 2012. - Vol. 16. - № 5. - P. 1000-1003.

physiology. - 2010. - Vol. 299. - № 6. - P. 2046-2055.

8. Altura, B. M. Short-term Mg deficiency upregulates protein kinase C isoforms in cardiovascular tissues and cells; relation to NF- $\kappa$ B, cytokines, ceramide salvage sphingolipid pathway and PKC-zeta: hypothesis and review / B. M. Altura [et al.] // *Intern J Clin Exp Med.* - 2014. - № 7. - P. 1-21.

9. Amyard, N. Brain catecholamines, serotonin and their metabolites in mice selected for low (MGL) and high (MGH) blood magnesium levels / N. Amyard [et al.] // *Magnes Res.* - 1995. - № 8. - P. 5-9.

10. Banki, C. M. Aminergic studies and cerebrospinal fluid cations in suicide / C. M. Banki, M. Arató, C. D. Kilts // *Ann N Y Acad Sci.* - 1986. - Vol. 487. - P. 221-230.

11. Banki, C. M. Cerebrospinal fluid magnesium and calcium related to amine metabolites, diagnosis, and suicide attempts / C. M. Banki [et al.] // *Biol Psychiatry.* - 1985. - Vol. 20. - № 2. - P. 163-171.

12. Bara, M. Potassium, magnesium and membranes. Review of present status and new findings / M. Bara, A. Guiet-Bara // *Magnesium.* - 1984. - № 3. - P. 215-225.

13. Barbagallo, M. Magnesium and aging / M. Barbagallo, L.J. Dominguez // *Curr Pharm Des.* - 2010. - Vol. 16. - № 7. - P. 832-839.

14. Barragán-Rodríguez, L. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial / L. Barragán-Rodríguez, M. Rodríguez-Morán, F. Guerrero-Romero // *Magnes Res.* - 2008. - Vol. 21. - № 4. - P. 218-223.

15. Bear, M.F. Neurotransmitter Systems / M.F. Bear, B.W. Connors, M.A. // *Paradiso In: Neuroscience Exploring the brain*, 2nd ed. - Baltimore MD, Lippincot Williams and Wilkins, 2001. - P. 131-162.

16. Berman, R. M. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients / R. M. Berman [et al.] // *Biol Psychiatry.* - 2000. - Vol. 47. - № 4. - P. 351-354.

17. Billard, J. M. Ageing, hippocampal synaptic activity and magnesium / J. M. Billard // *Magnes Res.* - 2006. - Vol. 19. - № 3. - P. 199-215.

18. Blaylock, R. L. Food additive excitotoxins and degenerative brain disorders / R. L. Blaylock // *Medical Sentinel.* - 1999. - № 4. - P. 212-214.

19. Caddell, J. Plasma catecholamines in acute magnesium deficiency in weanling rats / J. Caddell [et al.] // *J Nutr.* - 1986. - Vol. 116. - № 10. - P. 1896-1901.

20. Calderon, R.L. Draft for review and comments. Water hardness and cardiovascular disease: A review of epidemiological studies 1957-79 / R. L. Calderon, G. F. Craun // *Rolling Revision of the WHO Guidelines for Drinking-Water Quality.* - World Health Organization, August 2004. - 18 p.

21. Carafoli, E. Calcium-a universal carrier of biological signals / E. Carafoli // *FEBS J.* - 2005. - Vol. 272. - № 5. - P. 1073-1089.

22. Chaudhary, D.P. Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: a review / D.P. Chaudhary, R. Sharma, D. Bansal // *Biol Trace Elem Res.* - 2010. - Vol. 134. - P. 119-129.

23. Cox, I. M. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome / I. M. Cox, M. J. Campbell, D. Dowson // *Lancet.* - 1991. - Vol. 337 (8744). - P. 757-760.

24. Cratty, M.S. N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated corticotropin-releasing factor (CRF) release in cultured rat amygdala neurons / M. S. Cratty, D. L. Birkle // *Peptides.* - 1999. - Vol. 20. - № 1. - P. 93-100.

25. Dasgupta, A. Hypomagnesemia in type 2 diabetes mellitus/ A. Dasgupta, D. Sarma, U.K. Saikia // *Indian J Endocrinol Metab.* - 2012. - Vol. 16. - № 5. - P. 1000-1003.

26. Dayas, C. V. Effects of chronic oestrogen replacement on

26. Dayas, C. V. Effects of chronic oestrogen replacement on stress-induced activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis control pathways / C.V. Dayas [et al.] // *J Neuroendocrinol.* - 2000. - Vol. 12. - № 8. - P. 784-794.
27. Dong, J.F. Magnesium maintains endothelial integrity, up-regulates proteolysis of ultra-large von Willebrand factor, and reduces platelet aggregation under flow conditions / J. F. Dong [et al.] // *Thromb Haemost.* - 2008. - Vol. 99. - № 3. - P. 586-593.
28. Eby, G.A. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment/ G. A. Eby, K. L. Eby // *Med Hypotheses.* - 2006. - Vol. 67. - № 2. - P. 362-370.
29. Enya, M. Depressive state and paresthesia dramatically improved by intravenous MgSO<sub>4</sub> in Gitelman's syndrome / M. Enya [et al.] // *Intern Med.* - 2004. - Vol. 43. - № 5. - P. 410-414.
30. Fekadu, A. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms / A. Fekadu [et al.] // *J Clin Psychiatry.* - 2009. - Vol. 70. - № 7. - P. 952-957.
31. Fekadu, A. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method / A. Fekadu [et al.] // *J Clin Psychiatry.* - 2009. - Vol. 70. - № 2. - P. 177-184.
32. Fekadu, A. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies / A. Fekadu [et al.] // *J Affect Disord.* - 2009. - Vol. 116. - № 1-2. - P. 4-11.
33. Franz, K. B. A functional biological marker is needed for diagnosing magnesium deficiency / K. B. Franz // *J Am Coll Nutr.* - 2004. - Vol. 23. - P. 738-741.
34. Grubbs, R. D. Magnesium as a regulatory cation: criteria and evaluation / R. D. Grubbs, M.E. Maguire // *Magnesium.* - 1987. - Vol. 6. - № 3. - P. 113-127.
35. Günther, T. Regulation of intracellular magnesium by Mg<sup>2+</sup> efflux / T. Günther, J. Vormann, R. Förster // *Biochem Biophys Res Commun.* - 1984. - Vol. 119. - P. 124-131.
36. Henrotte, J. G. Mice selected for low and high blood magnesium levels: a new model for stress studies / J. G. Henrotte [et al.] // *Physiol Behav.* - 1997. - Vol. 61. - № 5. - P. 653-658.
37. Iosifescu, D. V. An open study of triiodothyronine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant major depressive disorder / D. V. Iosifescu [et al.] // *J Clin Psychiatry.* - 2005. - Vol. 66. - № 8. - P. 1038-1042.
38. Iotti, S. Inorganic phosphate is transported into mitochondria in the absence of ATP biosynthesis: an in vivo <sup>31</sup>P NMR study in the human skeletal muscle / S. Iotti [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* - 1996. - Vol. 225. - P. 191-194.
39. Jørgensen, H. S. Studies on the neuroendocrine role of serotonin / H. S. Jørgensen // *Dan Med Bull.* - 2007. - Vol. 54. - № 4. - P. 266-288.
40. Kandal, E. R. Synaptic integration / E.R. Kandal, J. H. Schwarz, T. M. Jessel // In: *Essentials of neural science and behaviour.* - Stamford, Appleton & Lange, 1995. - P. 219-241.
41. Khan, A. M. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study / A. M. Khan [et al.] // *Circulation.* - 2013. - Vol. 127. - P. 33-38.
42. Kundu, D. Serum magnesium levels in patients with diabetic retinopathy / D. Kundu [et al.] // *J Nat Sci Biol Med.* - 2013. - Vol. 4. - № 1. - P. 113-116.
43. Langley, W. F. Central nervous system magnesium deficiency / W. F. Langley, D. Mann // *Arch Intern Med.* - 1991. - Vol. 151. - P. 593-596.
44. Lاپik, I. A. Assessment of efficiency of dietotherapy stress-induced activation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis control pathways / C. V. Dayas [et al.] // *J Neuroendocrinol.* - 2000. - Vol. 12. - № 8. - P. 784-794.
27. Dong, J. F. Magnesium maintains endothelial integrity, up-regulates proteolysis of ultra-large von Willebrand factor, and reduces platelet aggregation under flow conditions / J. F. Dong [et al.] // *Thromb Haemost.* - 2008. - Vol. 99. - № 3. - P. 586-593.
28. Eby, G. A. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment/ G. A. Eby, K. L. Eby // *Med Hypotheses.* - 2006. - Vol. 67. - № 2. - P. 362-370.
29. Enya, M. Depressive state and paresthesia dramatically improved by intravenous MgSO<sub>4</sub> in Gitelman's syndrome / M. Enya [et al.] // *Intern Med.* - 2004. - Vol. 43. - № 5. - P. 410-414.
30. Fekadu, A. The Maudsley Staging Method for treatment-resistant depression: prediction of longer-term outcome and persistence of symptoms / A. Fekadu [et al.] // *J Clin Psychiatry.* - 2009. - Vol. 70. - № 7. - P. 952-957.
31. Fekadu, A. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method / A. Fekadu [et al.] // *J Clin Psychiatry.* - 2009. - Vol. 70. - № 2. - P. 177-184.
32. Fekadu, A. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies / A. Fekadu [et al.] // *J Affect Disord.* - 2009. - Vol. 116. - № 1-2. - P. 4-11.
33. Franz, K. B. A functional biological marker is needed for diagnosing magnesium deficiency / K. B. Franz // *J Am Coll Nutr.* - 2004. - Vol. 23. - P. 738-741.
34. Grubbs, R. D. Magnesium as a regulatory cation: criteria and evaluation / R. D. Grubbs, M. E. Maguire // *Magnesium.* - 1987. - Vol. 6. - № 3. - P. 113-127.
35. Günther, T. Regulation of intracellular magnesium by Mg<sup>2+</sup> efflux / T. Günther, J. Vormann, R. Förster // *Biochem Biophys Res Commun.* - 1984. - Vol. 119. - P. 124-131.
36. Henrotte, J. G. Mice selected for low and high blood magnesium levels: a new model for stress studies / J.G. Henrotte [et al.] // *Physiol Behav.* - 1997. - Vol. 61. - № 5. - P. 653-658.
37. Iosifescu, D. V. An open study of triiodothyronine augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant major depressive disorder / D. V. Iosifescu [et al.] // *J Clin Psychiatry.* - 2005. - Vol. 66. - № 8. - P. 1038-1042.
38. Iotti, S. Inorganic phosphate is transported into mitochondria in the absence of ATP biosynthesis: an in vivo <sup>31</sup>P NMR study in the human skeletal muscle / S. Iotti [et al.] // *Biochem Biophys Res Commun.* - 1996. - Vol. 225. - P. 191-194.
39. Jørgensen, H.S. Studies on the neuroendocrine role of serotonin / H. S. Jørgensen // *Dan Med Bull.* - 2007. - Vol. 54. - № 4. - P. 266-288.
40. Kandal, E.R. Synaptic integration / E. R. Kandal, J. H. Schwarz, T.M. Jessel // In: *Essentials of neural science and behaviour.* - Stamford, Appleton & Lange, 1995. - P. 219-241.
41. Khan, A. M. Low serum magnesium and the development of atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study / A. M. Khan [et al.] // *Circulation.* - 2013. - Vol. 127. - P. 33-38.
42. Kundu, D. Serum magnesium levels in patients with diabetic retinopathy / D. Kundu [et al.] // *J Nat Sci Biol Med.* - 2013. - Vol. 4. - № 1. - P. 113-116.
43. Langley, W. F. Central nervous system magnesium deficiency / W. F. Langley, D. Mann // *Arch Intern Med.* - 1991. - Vol. 151. - P. 593-596.
44. Lاپik, I. A. Assessment of efficiency of dietotherapy



44. Lapiк, I. A. Assessment of efficiency of dietotherapy with addition of a vitamin-mineral complex in patients with diabetes mellitus type 2 / I.A. Lapiк [et al.] // *Vopr Pitan.* - 2014. - Vol. 83. - № 3. - P. 74-81.
45. Levine, J. High serum and cerebrospinal fluid Ca/Mg ratio in recently hospitalized acutely depressed patients / J. Levine [et al.] // *Neuropsychobiology.* - 1999. - Vol. 39. - № 2. - P. 63-70.
46. Lipton, S.A. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders / S.A. Lipton, P.A. Rosenberg // *N Engl J Med.* - 1994. - Vol. 330. - № 9. - P. 613-622.
47. Machado-Vieira, R. Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action / R. Machado-Vieira [et al.] // *Pharmacol Ther.* - 2009. - Vol. 123. - № 2. - P. 143-150.
48. Magalhaes, A.C. CRF receptor 1 regulates anxiety behavior via sensitization of 5-HT<sub>2</sub> receptor signaling / A. C. Magalhaes [et al.] // *Nat Neurosci.* - 2010. - Vol. 13. - № 5. - P. 622-629.
49. Mark, L.P. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging / L.P. Mark [et al.] // *Am J Neuroradiol.* - 2001. - Vol. 22. - P. 1813-1824.
50. McMenimen, K. A. Probing the Mg<sup>2+</sup> blockade site of an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor with unnatural amino acid mutagenesis / K.A. McMenimen [et al.] // *ACS Chem Biol.* - 2006. - Vol. 1. - № 4. - P. 227-234.
51. Mizoguchi, K. Persistent depressive state after chronic stress in rats is accompanied by HPA axis dysregulation and reduced prefrontal dopaminergic neurotransmission / K. Mizoguchi [et al.] // *Pharmacol Biochem Behav.* - 2008. - Vol. 91. - № 1. - P. 170-175.
52. Murck, H. Magnesium and affective disorders / H. Murck // *Nutr Neurosci.* - 2002. - Vol. 5. - № 6. - P. 375-389.
53. Nierenberg, A. A. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR\*D report / A.A. Nierenberg [et al.] // *Psychol Med.* - 2010. - Vol. 40. - № 1. - P. 41-50.
54. Nowak, G. Magnesium and Glutamate interaction in depression and antidepressant therapy / G. Nowak [et al.] // *Biological Psychiatry.* - 2010. - Vol. 67. - P. 195.
55. Phelps, L. E. Family history of alcohol dependence and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist / L.E. Phelps [et al.] // *Biol Psychiatry.* - 2009. - Vol. 65. - № 2. - P. 181-184.
56. Pittaluga, A. Somatostatin potentiates NMDA receptor function via activation of InsP(3) receptors and PKC leading to removal of the Mg(2+) block without depolarization / A. Pittaluga, A. Bonfanti, M. Raiteri // *Br J Pharmacol.* - 2000. - Vol. 130. - № 3. - P. 557-566.
57. Popkin, B. M. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases / B. M. Popkin // *Am J Clin Nutr.* - 2006. - Vol. 84. - № 2. - P. 289-298.
58. Qu, X. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies / X. Qu [et al.] // *PLoS One.* - 2013. - Vol. 8. № 3. - P. e57720.
59. Rayssiguier, Y. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation / Y. Rayssiguier [et al.] // *Magnes Res.* - 2010. - Vol. 23. - № 2. - P. 73-80.
60. Rego, A. C. Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases / A. C. Rego, C. R. Oliveira // *Neurochem Res.* - 2003. - Vol. 28. - № 10. - P. 1563-1574.
61. Rodraguez, M. Magnesium its role in CKD / M. Rodriguez // *Nefrologia: publicacion oficial de la Sociedad* with addition of a vitamin-mineral complex in patients with diabetes mellitus type 2 / I.A. Lapiк [et al.] // *Vopr Pitan.* - 2014. - Vol. 83. - № 3. - P. 74-81.
45. Levine, J. High serum and cerebrospinal fluid Ca/Mg ratio in recently hospitalized acutely depressed patients / J. Levine [et al.] // *Neuropsychobiology.* - 1999. - Vol. 39. - № 2. - P. 63-70.
46. Lipton, S.A. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders / S.A. Lipton, P.A. Rosenberg // *N Engl J Med.* - 1994. - Vol. 330. - № 9. - P. 613-622.
47. Machado-Vieira, R. Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action / R. Machado-Vieira [et al.] // *Pharmacol Ther.* - 2009. - Vol. 123. - № 2. - P. 143-150.
48. Magalhaes, A. C. CRF receptor 1 regulates anxiety behavior via sensitization of 5-HT<sub>2</sub> receptor signaling / A. C. Magalhaes [et al.] // *Nat Neurosci.* - 2010. - Vol. 13. - № 5. - P. 622-629.
49. Mark, L. P. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging / L.P. Mark [et al.] // *Am J Neuroradiol.* - 2001. - Vol. 22. - P. 1813-1824.
50. McMenimen, K. A. Probing the Mg<sup>2+</sup> blockade site of an N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor with unnatural amino acid mutagenesis / K. A. McMenimen [et al.] // *ACS Chem Biol.* - 2006. - Vol. 1. - № 4. - P. 227-234.
51. Mizoguchi, K. Persistent depressive state after chronic stress in rats is accompanied by HPA axis dysregulation and reduced prefrontal dopaminergic neurotransmission / K. Mizoguchi [et al.] // *Pharmacol Biochem Behav.* - 2008. - Vol. 91. - № 1. - P. 170-175.
52. Murck, H. Magnesium and affective disorders / H. Murck // *Nutr Neurosci.* - 2002. - Vol. 5. - № 6. - P. 375-389.
53. Nierenberg, A. A. Residual symptoms after remission of major depressive disorder with citalopram and risk of relapse: a STAR\*D report / A. A. Nierenberg [et al.] // *Psychol Med.* - 2010. - Vol. 40. - № 1. - P. 41-50.
54. Nowak, G. Magnesium and Glutamate interaction in depression and antidepressant therapy / G. Nowak [et al.] // *Biological Psychiatry.* - 2010. - Vol. 67. - P. 195.
55. Phelps, L. E. Family history of alcohol dependence and initial antidepressant response to an N-methyl-D-aspartate antagonist / L. E. Phelps [et al.] // *Biol Psychiatry.* - 2009. - Vol. 65. - № 2. - P. 181-184.
56. Pittaluga, A. Somatostatin potentiates NMDA receptor function via activation of InsP(3) receptors and PKC leading to removal of the Mg(2+) block without depolarization / A. Pittaluga, A. Bonfanti, M. Raiteri // *Br J Pharmacol.* - 2000. - Vol. 130. - № 3. - P. 557-566.
57. Popkin, B. M. Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases / B. M. Popkin // *Am J Clin Nutr.* - 2006. - Vol. 84. - № 2. - P. 289-298.
58. Qu, X. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies / X. Qu [et al.] // *PLoS One.* - 2013. - Vol. 8. № 3. - P. e57720.
59. Rayssiguier, Y. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation / Y. Rayssiguier [et al.] // *Magnes Res.* - 2010. - Vol. 23. - № 2. - P. 73-80.
60. Rego, A. C. Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species in excitotoxicity and apoptosis: implications for the pathogenesis of neurodegenerative diseases / A. C. Rego, C. R. Oliveira // *Neurochem Res.* - 2003. - Vol. 28. - № 10. - P. 1563-1574.
61. Rodraguez, M. Magnesium its role in CKD / M. Rodriguez // *Nefrologia: publicacion oficial de la Sociedad*

- M. Rodríguez // *Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. - 2013. - Vol. 33. - № 3. - P. 389-399.
62. Rosanoff, A. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? / A. Rosanoff, C. M. Weaver, R. K. Rude // *Nutr Rev.* - 2012. - Vol. 70. - № 3. - P. 153-164.
63. Sapolsky, R. M. Stress the aging brain and the mechanisms of neuron death / R.M. Sapolsky. - Cambridge, MA, A Bradford Book, the MIT Press, 1992. - 192 p.
64. Saris, N. E. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects / N. E. Saris [et al.] // *Clin Chim Acta.* - 2000. - Vol. 294. - № 1-2. - P. 1-26.
65. Sartori, S. B. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment / S. B. Sartori [et al.] // *Neuropharmacology.* - 2012. - Vol. 62. - № 1. - P. 304-312.
66. Schmitz, C. Regulation of vertebrate cellular Mg<sup>2+</sup> homeostasis by TRPM7 / C. Schmitz [et al.] // *Cell.* - 2003. - Vol. 114. - № 2. - P. 191-200.
67. Seelig, M.S. Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions; preventive and therapeutic implications (a review) / M. S. Seelig // *J Am Coll Nutr.* - 1994. - Vol. 13. - № 5. - P. 429-446.
68. Soma, M. Effects of low magnesium diet on the vascular prostaglandin and fatty acid metabolism in rats / M. Soma [et al.] // *Prostaglandins.* - 1988. - Vol. 36. - № 4. - P. 431-441.
69. Sontia, B. Role of magnesium in hypertension / B. Sontia, R. M. Touyz // *Arch Biochem Biophys.* - 2007. - Vol. 458. - № 1. - P. 33-39.
70. Szewczyk, B. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action / B. Szewczyk [et al.] // *Pharmacol Rep.* - 2008. - Vol. 60. - № 5. - P. 588-589.
71. Tietz, N. W. *Clinical Guide to Laboratory Tests* / N. W. Tietz. - 3rd Edition WB Saunders Company, Philadelphia, PA, 1995. - 374 p.
72. Topf, J. M. Hypomagnesemia and hypermagnesemia / J. M. Topf, P. T. Murray // *Rev Endocr Metab Disord.* - 2003. - Vol. 4. - P. 195-206.
73. Turgut, F. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on haemodialysis / F. Turgut [et al.] // *Intern. Urology and Nephrology.* - 2008. - Vol. 40. - № 4. - P. 1075-1082.
74. Vink, R. Decline in intracellular free Mg<sup>2+</sup> is associated with irreversible tissue injury after brain trauma / R. Vink [et al.] // *J Biol Chem.* - 1988. - Vol. 263. - № 2. - P. 757-761.
75. Weglicki, W. B. Cytokines, neuropeptides, and reperfusion injury during magnesium deficiency / W. B. Weglicki [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* - 1994. - Vol. 17. - № 723. - P. 246-257.
76. Whyte, K.F. Adrenergic control of plasma magnesium in man / K. F. Whyte [et al.] // *Clin Sci (Lond).* - 1987. - Vol. 72. - № 1. - P. 135-138.
77. Wolf, M. Interaction of proteinkinase C with membranes is regulated by Ca<sup>2+</sup>, phorbol esters, and ATP / M. Wolf, P. Cuatrecasas, N. Sahyoun // *J Biol Chem.* - 1985. - Vol. 260. - № 29. - P. 15718-15722.
78. Wolf, F.I. Magnesium deficiency affects mammary epithelial cell proliferation: involvement of oxidative stress / F. I. Wolf [et al.] // *Nutr Cancer.* - 2009. - Vol. 61. - № 1. - P. 131-136.
79. World Health Report. Changing history annex table 3: burden of disease in DALYs by cause, sex and mortality stratum in WHO regions estimates for 2002. - Geneva: The World Health Organization, 2004.
80. Yasui, M. Effects of low calcium and magnesium dietary intake on the central nervous system tissues of rats and Espanola Nefrología. - 2013. - Vol. 33. - № 3. - P. 389-399.
62. Rosanoff, A. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? / A. Rosanoff, C.M. Weaver, R.K. Rude // *Nutr Rev.* - 2012. - Vol. 70. - № 3. - P. 153-164.
63. Sapolsky, R.M. Stress the aging brain and the mechanisms of neuron death / R.M. Sapolsky. - Cambridge, MA, A Bradford Book, the MIT Press, 1992. - 192 p.
64. Saris, N.E. Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects / N.E. Saris [et al.] // *Clin Chim Acta.* - 2000. - Vol. 294. - № 1-2. - P. 1-26.
65. Sartori, S.B. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation: modulation by therapeutic drug treatment / S.B. Sartori [et al.] // *Neuropharmacology.* - 2012. - Vol. 62. - № 1. - P. 304-312.
66. Schmitz, C. Regulation of vertebrate cellular Mg<sup>2+</sup> homeostasis by TRPM7 / C. Schmitz [et al.] // *Cell.* - 2003. - Vol. 114. - № 2. - P. 191-200.
67. Seelig, M.S. Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions; preventive and therapeutic implications (a review) / M.S. Seelig // *J Am Coll Nutr.* - 1994. - Vol. 13. - № 5. - P. 429-446.
68. Soma, M. Effects of low magnesium diet on the vascular prostaglandin and fatty acid metabolism in rats / M. Soma [et al.] // *Prostaglandins.* - 1988. - Vol. 36. - № 4. - P. 431-441.
69. Sontia, B. Role of magnesium in hypertension / B. Sontia, R. M. Touyz // *Arch Biochem Biophys.* - 2007. - Vol. 458. - № 1. - P. 33-39.
70. Szewczyk, B. Antidepressant activity of zinc and magnesium in view of the current hypotheses of antidepressant action / B. Szewczyk [et al.] // *Pharmacol Rep.* - 2008. - Vol. 60. - № 5. - P. 588-589.
71. Tietz, N. W. *Clinical Guide to Laboratory Tests* / N. W. Tietz. - 3rd Edition WB Saunders Company, Philadelphia, PA, 1995. - 374 p.
72. Topf, J. M. Hypomagnesemia and hypermagnesemia / J. M. Topf, P. T. Murray // *Rev Endocr Metab Disord.* - 2003. - Vol. 4. - P. 195-206.
73. Turgut, F. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on haemodialysis / F. Turgut [et al.] // *Intern. Urology and Nephrology.* - 2008. - Vol. 40. - № 4. - P. 1075-1082.
74. Vink, R. Decline in intracellular free Mg<sup>2+</sup> is associated with irreversible tissue injury after brain trauma / R. Vink [et al.] // *J Biol Chem.* - 1988. - Vol. 263. - № 2. - P. 757-761.
75. Weglicki, W. B. Cytokines, neuropeptides, and reperfusion injury during magnesium deficiency / W.B. Weglicki [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* - 1994. - Vol. 17. - № 723. - P. 246-257.
76. Whyte, K. F. Adrenergic control of plasma magnesium in man / K.F. Whyte [et al.] // *Clin Sci (Lond).* - 1987. - Vol. 72. - № 1. - P. 135-138.
77. Wolf, M. Interaction of proteinkinase C with membranes is regulated by Ca<sup>2+</sup>, phorbol esters, and ATP / M. Wolf, P. Cuatrecasas, N. Sahyoun // *J Biol Chem.* - 1985. - Vol. 260. - № 29. - P. 15718-15722.
78. Wolf, F.I. Magnesium deficiency affects mammary epithelial cell proliferation: involvement of oxidative stress / F.I. Wolf [et al.] // *Nutr Cancer.* - 2009. - Vol. 61. - № 1. - P. 131-136.
79. World Health Report. Changing history annex table 3: burden of disease in DALYs by cause, sex and mortality stratum in WHO regions estimates for 2002. - Geneva: The World Health Organization, 2004.
80. Yasui, M. Effects of low calcium and magnesium dietary intake on the central nervous system tissues of rats and

dietary intake on the central nervous system tissues of rats and calcium-magnesium related disorders in the amyotrophic lateral sclerosis focus in the Kii Peninsula of Japan / M. Yasui, K. Ota, M. Yoshida // *Magnes Res.* - 1997. - Vol. 10. - № 1. - P. 39-50.

81. Zarate, C. A. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression / C. A. Zarate [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* - 2006. - Vol. 63. - № 8. - P. 856-864.

calcium-magnesium related disorders in the amyotrophic lateral sclerosis focus in the Kii Peninsula of Japan / M. Yasui, K. Ota, M. Yoshida // *Magnes Res.* - 1997. - Vol. 10. - № 1. - P. 39-50.

81. Zarate, C.A. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression / C. A. Zarate [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* - 2006. - Vol. 63. - № 8. - P. 856-864.

## ROLE OF MAGNESIUM IN PATHOGENESIS OF DEPRESSIVE DISORDERS, SOME COMORBID DISEASES AND WAYS OF THEIR CORRECTION

<sup>7</sup>Gladkevich A. V., <sup>1</sup>Snezhitskiy V. A., <sup>1</sup>Tishkovskiy S. V., <sup>2</sup>Adomaitiene V., <sup>2</sup>Leskauskas D., <sup>3</sup>Medvedeva I. V., <sup>4</sup>Igumnov S., <sup>5</sup>Arnoldussen E., <sup>6</sup>Gladkevich E. A., <sup>7</sup>Bosker F. J., <sup>3</sup>Raeva T. V., <sup>3</sup>Sannikov A. G., <sup>3</sup>Dorodneva E. F.

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus,

<sup>2</sup>Lithuanian University of Health Science, Kaunas, Lithuania

<sup>3</sup>Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

<sup>4</sup>Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

<sup>5</sup>Brainlabs BV, The Netherlands

<sup>6</sup>University of Applied Sciences, Groningen, The Netherlands

<sup>7</sup>University Medical Center of Groningen, University of Groningen, The Netherlands

---

*The review presents the recent data of the results of global studies concerning magnesium physiology in the human body as well as the role of magnesium in the pathogenesis of depressive disorders, cardiovascular diseases and diabetes mellitus. An exclusive method of magnesium deficit correction with the help of the elaborated by the authors supplement Optinerve is suggested. Further ways of more in-depth investigation of molecular mechanisms of magnesium supplementation as a multicenter international study are proposed.*

**Key words:** *magnesium, depressive disorders, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, magnesium supplements, Optinerve.*

---

Поступила: 20.11.2015

Отрецензирована: 07.12.2015